УДК 616.329/34–002–085.273.53–072.1

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИАГРЕГАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Стрежнева Д. А.¹, Онучина Е. В.¹, Сисенкова А. Ю.²¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации² ГУЗ Иркутское областное патологоанатомическое бюро

ENDOSCOPIC AND MORPHOLOGICAL DESCRIPTION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT PROXIMAL PART AFFECTIONS AGAINST THE BACKGROUND OF ANTIPLATELET DRUGS

Strezhneva D. A.¹, Onuchina E. V.¹, Sisenkova A. Yu.²¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation² Irkutsk Pathoanatomical Bureau

**Стрежнева
Дарья Алексеевна**
Strezhneva Darya A.
das150891@yandex.ru

Стрежнева Д. А. — кафедра терапии, ассистент
Онучина Е. В. — кафедра терапии, кафедра терапии, профессор, д.м.н.
Сисенкова А. Ю. — врач-патологоанатом
Strezhneva D. A. — Department of Therapy, Assistant
Onuchina E. V. — Department of Therapy, Professor, MD
Sisenkova A. Yu. — Pathologist.

Резюме

Цель исследования. Оценить эндоскопические и морфологические особенности поражений проксимального отдела желудочно-кишечного тракта на фоне приема ацетилсалициловой кислоты, ацетилсалициловой кислоты в сочетании с клопидогрелом и ацетилсалициловой кислоты в сочетании с тикагрелором.

Материалы и методы: обследовали 65 пациентов, принимающих различные варианты антитромбоцитарной терапии. Анализ подверглись данные фиброэзофагогастродуоденоскопии и гистологического исследования.

Результаты. В проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта при различных вариантах антитромбоцитарной терапии не выявлено эндоскопических и морфологических различий в изменениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В группе пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, достоверно чаще встречались эзофагиты различной степени тяжести, гиперплазия базального слоя, элонгация сосочков и выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, эзофагит, гастропатия, дуоденопатия

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 147 (11): 22–24

Summary

The aim of the work is to estimate endoscopic and morphological peculiarities of the gastrointestinal tract proximal part against the background of acetylsalicylic acid intake, the acetylsalicylic acid in combination with clopidogrel and acetylsalicylic acid in combination with ticagrelor.

Materials and methods. There were examined 65 patients taking the different variants of antiplatelet therapy. Data on fibroesophagogastroduodenoscopy and biopsy material were analyzed.

Results. In the proximal parts of the gastrointestinal tract, various variants of antiplatelet therapy showed no endoscopic and morphological differences in the changes in the mucous tunic of the stomach and duodenum. In the group of patients taking acetylsalicylic acid and clopidogrel, esophagitis of varying severity, hyperplasia of basal layer, elongation of papillae and greatest polymorphocellular infiltration appeared to be more often.

Key words: antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, clopidogrel, ticagrelor, esophagitis, gastropathy, duodenopathy

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 147 (11): 22–24

Введение

В общей структуре смертности населения Российской Федерации кардиоваскулярная патология занимает лидирующую позицию и составляет 56%. В связи с этим остается актуальной проблема применения антитромбоцитарных препаратов (АТП) для профилактики сердечно-сосудистых событий, основными из нежелательных побочных реакций, на фоне приема которых являются эзофагогастроэнтеропатии. Результаты научных исследований последних лет указывают на увеличение частоты эрозивно-язвенных поражений проксимальных отделов (ПО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, находящихся на антитромбоцитарной терапии. В 2015 г. были представлены итоги масштабного рандомизированного клинического исследования PEGASUS-TIMI-54, на одном из этапов которого исследовалось влияние двух стандартных доз тикагрелора (60 мг и 90 мг) в комбинации с АСК. Выявлено, что частота обширных кровотечений была выше при использовании обеих дозировок тикагрелора и составила в течение 3 лет 2,60% в группе тикагрелора 90 мг, 2,30% в группе тикагрелора 60 мг и 1,06% в группе плацебо. При этом частота фатальных кровотечений была низкой и не различалась между группами [1]. В исследовании SOCRATES в ходе сравнительной оценки безопасности применения АСК и тикагрелора была выявлена большая частота возникновения нефатальных

кровотечений на фоне приема тикагрелора в сравнении с АСК (1,3% и 0,6% соответственно) [2]. По данным Vercellino M. и соавт. не выявлено достоверных различий по частоте возникновения кровотечений на фоне монотерапии клопидогрелом и тикагрелором [3]. В исследованиях Takayama S. и соавт. установлено, что клопидогрел увеличивал частоту возникновения желудочных кровотечений и эрозивно-язвенных поражений при совместном приеме с АСК. Предварительная обработка слизистой оболочки желудка клопидогрелом повышала вероятность кровотечений и тяжесть повреждения, исходно вызванные приемом АСК [4,5]. Таким образом, негативное влияние АСК на состояние слизистой оболочки проксимальных отделов ЖКТ не вызывает сомнений. Между тем, несмотря на большое количество исследований, посвященных проблемам эзофагогастроэнтеропатий, ассоциированных с приемом АТП, повреждающее действие клопидогрела и тикагрелора на слизистую оболочку проксимального отдела ЖКТ не изучено. Кроме того, нет однозначных данных о частоте и степени повреждения слизистой оболочки пищевода на фоне приема комбинаций АТП. Целью настоящего исследования было сравнение эндоскопической и морфологической структуры поражений проксимальных отделов ЖКТ на фоне монотерапии АСК, двойной АТТ АСК в сочетании с клопидогрелом и АСК в сочетании с тикагрелором.

Материал и методы исследования

Объект исследования – 65 последовательных амбулаторных пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, получающих различные варианты АТТ: АСК – 24 человека, средним возрастом – 53,9±3,1 года, АСК в сочетании с клопидогрелом – 21 человек, средним возрастом – 57,9±2,5 лет, АСК в сочетании с тикагрелором – 20 человек, средним возрастом – 53,3±2,1 года. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p>0,05$). Пациенты всех групп не имели в анамнезе ранее установленных заболеваний проксимальных отделов ЖКТ, не принимали ингибиторы протонной помпы, H_2 -гистаминоблокаторы и цитопротекторы. Длительность приема АТП стандартных дозах (АСК 75 мг, клопидогрел 75 мг, тикагрелор 180 мг в сутки) составила не менее 4 недель. Анализу подверглись данные фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). Степень повреждения слизистой оболочки пищевода оценивали по модифицированной версии Лос-Анджелесской классификации. Степень повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) определяли

с помощью модифицированной шкалы Lanza score. Для анализа данных гистологического исследования слизистой оболочки пищевода были использованы критерии Ismail-Beigi F. et al. (1970); Bowtrey D. J. et al. (2003); Кононов А. В. (2004). В биоптатах слизистой оболочки пищевода оценивали гиперплазию базального слоя (>15%), элонгацию сосочков (>67%), выраженность полиморфно-клеточную инфильтрацию. Состояние слизистой оболочки желудка оценивали по Genta R. M., Dixon M. F. (1995) на наличие атрофии, кишечной метаплазии, степень полиморфно-клеточной инфильтрации. Диагностику инфекции *H. pylori* осуществляли двумя способами: гистологическим методом и быстрым уреазным тестом (Ивашкин В. Т. и соавт., 2012). В слизистой оболочке ДПК по Genta R. M., Dixon M. F. (1995) оценивали выраженность полиморфно-клеточной инфильтрации. Статистическую обработку материала провели с использованием описательной статистики, статистическую значимость различий средних в трех группах оценивали по Краскелу-Уоллису. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p\leq 0,05$.

Результаты исследования

Анализ данных, полученных при проведении ФЭГДС, показал наличие достоверных различий в характере изменений со стороны слизистой

оболочки пищевода. У пациентов, принимающих клопидогрел в сочетании с АСК, достоверно чаще регистрировали эзофагиты различной степени

Таблица 1.

Частота и степень повреждения слизистой оболочки желудка и ДПК на фоне приема АТП по данным ФЭГДС (абс.,%)

Примечание:
p>0,05

	Группа АСК n=24	Группа АСК+клопидогрел n=21	Группа АСК+тикагрелор n=20
Состояние слизистой оболочки желудка по данным ФЭГДС			
g1	8(33,3)	4(19)	5(25)
g2	2(8,3)	1(4,8)	0(0)
g3	0(0)	0(0)	2(10)
g4	3(12,5)	4(19)	2(10)
g5	4(16,7)	2(9,5)	0(0)
Состояние слизистой оболочки ДПК по данным ФЭГДС			
g1	4(16,7)	4(19)	1(5)
g2	0(0)	1(4,8)	0(0)
g3	0(0)	0(0)	2(10)
g4	1(4)	0(0)	2(10)
g5	1(4)	0(0)	0(0)

Таблица 2

Частота и степень повреждения слизистой оболочки желудка и ДПК на фоне приема АТП по данным гистологического исследования (абс.,%)

Примечание:

КМ – кишечная метаплазия, ПКИ – полиморфно-клеточная инфильтрация; p>0,05

	Группа АСК n=24	Группа АСК+клопидогрел n=21	Группа АСК+тикагрелор n=20
Состояние слизистой оболочки желудка по данным гистологического исследования			
Атрофия	8(33,3)	7(33,3)	10(50)
КМ	1(4,2)	2(9,5)	0(0)
Выраженная ПКИ	14(58,3)	11(52,3)	14(70)
Состояние слизистой оболочки ДПК по данным гистологического исследования			
Выраженная ПКИ	7(29,2)	6(28,6)	3(15)

тяжести (А-D). Поражения пищевода были выявлены у 10 человек из данной группы, что составило 47,6%. На втором месте по частоте возникновения эзофагитов оказались пациенты, находящиеся на монотерапии АСК – эзофагит выявлен у 6 человек (25%). Наименьшая частота повреждения пищевода отмечена в группе АСК и тикагрелора – повреждение пищевода отмечено у 2 пациентов, что составило 10% от общего их числа (p=0,0099). Аналогичные данные были получены при анализе результатов гистологического исследования. В группе пациентов, принимающих АСК в сочетании с клопидогрелом гиперплазия базального слоя была выявлена у 42,9% человек (p=0,0056), элонгация сосочков встречалась у 33,3% (p=0,0204), выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация отмечалась в 38,1% (p=0,0220),

в сравнении с группой АСК и АСК в сочетании с тикагрелором. В последних гиперплазия базального слоя отмечалась у 33,3% и 5% соответственно, элонгация сосочков была выявлена у 12,5% и 5% соответственно, выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация – 33,3% и 10% соответственно. Достоверных данных по частоте встречаемости макроскопических повреждений слизистой оболочки желудка и ДПК не выявлено (табл. 1).

Аналогичные данные получены при исследовании гистологического материала: на фоне приема АСК, двойной терапии АСК и тикагрелором, АСК и клопидогрелом не выявлено достоверных различий по влиянию препаратов на микроскопические признаки повреждения слизистой оболочки желудка и ДПК (табл. 2). Группы были сопоставимы по частоте инфекции *H. pylori*.

Заключение

1. В исследуемой группе пациентов совместный прием АСК и клопидогрела был ассоциирован с большей степенью макро- и микроскопического повреждения слизистой оболочки пищевода, чем монотерапия АСК и совместный прием АСК и тикагрелора.
2. На фоне различных вариантов АТТ не выявлено эндоскопических и морфологических различий в изменениях слизистой оболочки желудка и ДПК.

Литература

1. Marc P. Bonaca, Deepak L. Bhatt, Marc Cohen et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* – 2015. – № 372. – P. 1791–1800.
2. Jonston S. C., Amarenco P., Albers G. W. et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* – 2016. – № 375. – P. 35–43.
3. Vercellino M., Sanchez F. A., Boasi V. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in real-world patients with ST elevation myocardial infarction: 1-year results by propensity score analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – № 17(1): P. 97.
4. Takayama S., Izuhara C., Yamada N. et al. A new model of gastric bleeding induced in rats by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion. Prophylactic effects of antiulcer drugs. *J Physiol Pharmacol.* – 2012. – № 63(1): P. 41–52.
5. Takeuchi K., Takayama S., Izuhara C. et al. Comparative effects of the anti-platelet drugs, clopidogrel, ticlopidine, and cilostazol on aspirin-induced gastric bleeding and damage in rats. *Life Sci.* – 2014. – № 110(2): P. 77–85.