



ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЙ КОЛОНОПАТИИ

Барановский А. Ю.

Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета

DIAGNOSTICS, PREVENTION AND TREATMENT OF NSAIDS-INDUCED COLONOPATHY

Baranovsky A. Yu.

Scientific and clinical center of gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg state University

**Барановский
Андрей Юрьевич**
Baranovsky Andrey Yu.
baranovsky46@mail.ru
a.baranovsky@spbu.ru

Барановский Андрей Юрьевич — д.м.н., профессор, Главный гастроэнтеролог Северо-Западного Федерального округа России, руководитель центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета

Резюме

Цель исследования: изучение встречаемости НПВП-индуцированных колонопатий в стационарах и амбулаторных медицинских учреждениях Санкт-Петербурга, провести анализ клинических проявлений, особенностей их профилактики и лечения.

Материал и методы. В 12 стационарах и амбулаторных лечебных учреждениях Санкт-Петербурга изучены условия формирования и симптоматики НПВП-колонопатий у 112 больных от 44 до 83 лет. Большинство больных находились под динамическим наблюдением ревматологов, ортопедов, невропатологов и кардиологов. 77,6% больных принимали неселективные НПВП, остальные — селективные. Помимо стандартных исследований крови больным по показаниям выполнялись: ФГДС, ФКС, еюноскопия, 5 больным — двухбалонная энтероскопия, в 3 случаях — тотальная капсульная эндоскопия, в 67 случаях — биопсия слизистой оболочки с последующим гистологическим ее анализом.

Результаты исследования и их обсуждение. НПВП-колонопатии встречались у 12% из 933 больных, поражения желудочно-кишечного тракта у которых были связаны с приемом НПВП. У 51,7% больных с НПВП-колонопатией в процессе приема НПВП возникали разнообразные желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, запор, изжога, боли в эпигастрии или мезогастррии, острая и хроническая диарея. Кишечные кровотечения произошли у 7,2%, из которых в 4 случаях отсутствовали продромальное субъективные проявления и кровотечение возникло спонтанно. Перфорация кишечника, выявлена у 2,7% больных с НПВП-колонопатиями. На основании собственных данных и литературных источников сформулированы 7 факторов риска формирования НПВП-колонопатий, особо важными среди которых являются пожилой возраст, органическая патология кишечника в анамнезе и одновременный прием НПВП и ГКС. Приведены собственные материалы, свидетельствующие о недостаточном учете клиницистами факторов риска, а также алгоритмов профилактики и раннего выявления НПВП-колонопатий, что существенно влияет на частоту встречаемости этой патологии и ее осложнений. Приведены материалы, касающиеся современных взглядов на диетические и фармакологические подходы к профилактике и лечению НПВП-колонопатий.

Ключевые слова: НПВП-колонопатии, факторы риска НПВП-колонопатий, ранняя диагностика, профилактика и лечение НПВП-колонопатий.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 146 (10): 4–14

Summary

Purpose: to study the incidence of NSAIDs-induced colonopathy in inpatient and outpatient medical institutions in Saint-Petersburg, to analyze their clinical manifestations, special features of their prevention and treatment.

Materials and methods. In 112 patients within the age limit of 44–83 years characteristics of occurrence and symptoms of NSAIDs-induced colonopathy were studied in 12 Saint-Petersburg inpatient and outpatient medical institutions. Most of the

patients were observed by rheumatologists, orthopedists, neurologists and cardiologists. 77.6% were given non-selective NSAIDs, the rest — selective. Besides standardized blood analysis the patients underwent fibrogastroduodenoscopy, fibrocolonoscopy, jejunoscopy, in 3 cases — total capsule endoscopy, in 67 cases mucosa biopsy followed by its histologic analysis

Results and Discussion. NSAID colonopathy occurred in 12% of 933 patients. Their gastrointestinal lesions were associated with NSAIDs. 51.7% patients with NSAIDs colonopathy had different gastrointestinal disorders — nausea, vomiting, heartburn, constipation, pains in the epigastrium or mesogastrium, acute and chronic diarrhea. Intestinal bleeding was in 7.2% of patients, in 4 of them there were no prodromal subjective manifestations and bleeding occurred spontaneously. Intestinal perforation was in 2.7% of patients with NSAIDs colonopathy. Basing on literary data and own experience 7 risk factors of NSAIDs colonopathy were formed. The most important were advanced age, organic intestinal pathology in the anamnesis and simultaneous intake of NSAIDs and glucocorticoids. Data showing inadequate consideration of risk factors by clinicians and algorithms of prevention and early diagnosis of NSAIDs colonopathy are presented, which significantly influence the incidence of this pathology. Data concerning modern ideas of dietary and pharmacological approaches to NSAIDs colonopathy prevention and treatment are described.

Keywords: NSAIDs colonopathy, NSAIDs colonopathy risk factors, NSAIDs colonopathy early diagnosis, prevention and treatment

Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 146 (10): 4–14

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к категории одних из самых востребованных лекарственных средств, применяющихся в ревматологии, ортопедии, кардиологии, травматологии, неврологии, офтальмологии, гастроэнтерологии, целом ряде других клинических профилей. Они отличаются уникальным сочетанием таких фармакологических свойств как болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное, антитромботическое действия, позволяющих включать НПВП в программы не только системной, но и неотложной терапии. Следует отметить, что распространение НПВП в стационарной и амбулаторной врачебной практике с каждым годом увеличивается, благодаря расширению показаний к их применению, основанному на многочисленных клинических исследованиях, подтверждающих их эффективность в различных областях клинической медицины (1–3).

Разрешен безрецептурный отпуск НПВП в аптечной сети, что, благодаря рекламе этих препаратов в средствах массовой информации, многократно расширяется число больных пользующихся этими лекарственными средствами, в том числе, для домашнего самостоятельного лечения воспалительных процессов различного генеза, болей любой локализации, лихорадки ясного и неясного происхождения. Столь же велико число людей, без совета с врачом использующих аспирин содержащие НПВП в целях профилактики сосудистых тромбозов и снижения риска инфаркта миокарда, инсульта, других сосудистых катастроф (4–6).

Все это обосновывает данные института ревматологии РАН, свидетельствующие, что в мире 30 миллионов людей ежедневно принимают НПВП, 3,5 из которых проживают в Российской Федерации. Эта же статистика обращает внимание, что 40% людей, использующих НПВП в лечебных и профилактических целях, относятся к категории лиц пожилого и старческого возрастов (3, 7).

Одним из важнейших фармакологических механизмов НПВП, позволяющих им прочно удерживать пальму первенства в патогенетической терапии многих и многих заболеваний внутренней

медицины, является блокада циклооксигеназы (ЦОГ), фермента регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты. ЦОГ существует в организме в виде двух изоформ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 относится к так называемым регуляторным гомеостатическим ферментам, присутствуя в самых различных тканях, обеспечивает синтез и функциональную состоятельность главных тканевых протекторов – простагландинов E_1 и E_2 . В отличие от ЦОГ-1, синтез ЦОГ-2 индуцируется в тканях воспалением и активизирует продукцию простагландинов F_{2g} , A_1 , D_2 и др., в свою очередь поддерживающих многие механизмы воспаления, инициирующие боль и лихорадку. Важно отметить, что ЦОГ-1 и ЦОГ-2 обладают антагонистическими функциональными особенностями: ЦОГ-2 блокирует интерстициальные цитопротективные свойства ЦОГ-1, усиливая свои повреждающие свойства, нарастающие по мере прогрессирования тканевых воспалительных процессов (8, 9).

Молекулы кислот НПВП в среде кишечника легко ионизируются и диффундируют внутрь слизистой оболочки не только тонкой, но и толстой кишки, накапливаются в ней, оказывая прямое повреждающее действие на колоноциты, в первую очередь, на их митохондрии, существенно дезорганизуют межклеточные взаимодействия в слизистой оболочке. Под воздействием НПВП нарушается микроциркуляция в слизистой оболочке толстой кишки вследствие подавления продукции защитных простагландинов, особенно pgE_2 , и активации синтеза оксида азота, что ведет в свою очередь к тканевой интоксикации и значительной деградации тканевого метаболизма. Известно, что высокое содержание оксида азота в тканях, наблюдающееся при назначении особенно неселективных НПВП при лечении различных заболеваний, приводит к существенному избытку концентрации активированных форм кислорода и перекиси водорода, пропорциональной дозе используемых лекарственных средств, обладает выраженной цитотоксичностью (10). Повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, как логичное продолжение обозначенных последовательных звеньев патогенеза

НПВП-колонопатии, обеспечивает свободное проникновение в ее среду потенциальных патогенных факторов (бактерий и их токсинов, желчных кислот). Транслокации кишечной микрофлоры и продуктов ее жизнедеятельности в слизистую оболочку (рис. 1) сегодня отводится пусковая роль в НПВП-опосредованном повреждении толстой кишки (11)

Следует читателю напомнить существующие классификации НПВП, знание которых имеет большое значение для представления о степени повреждающих способностей тех или иных препаратов рассматриваемой фармакологической группы при формировании НПВП-ассоциированной патологии желудочно-кишечного тракта, в том числе, и толстой кишки. Итак, существует классификация НПВП, дифференцирующая эти лекарственные средства по степени их противовоспалительной активности: НПВП с выраженной противовоспалительной активностью (например, ацетилсалициловая кислота, индометацин, диклофенак, мелоксикам и др.), комбинированные препараты (например, артротек: диклофенак 50мг +

мизопростол 200мг) и НПВП со слабой противовоспалительной активностью (например, метамизол, фенацетин, парацетамол и др.). Эта классификация важна клиницистам различных специальностей для дифференцированного назначения НПВП в своей практической деятельности. Что же касается профессионального интереса гастроэнтерологов, то оценку повреждающего потенциала каждого их НПВП на слизистую оболочку отделов желудочно-кишечного тракта можно представить из классификации НПВП, в основу которой положены их фармакологические свойства подавления ЦОГ-1 или ЦОГ-2 (таб. 1). Индекс (коэффициент) селективности – ЦОГ-1/ЦОГ-2 отражает количественную характеристику степени избирательности подавления той или иной изоформы ЦОГ.

Цель проведенного нами исследования: изучение встречаемости НПВП-индуцированных колонопатий в стационарах Санкт-Петербурга и медицинских учреждениях амбулаторного звена медицинской помощи, анализ характеристики клинических проявлений, особенностей их профилактики и лечения.

Рисунок 1.
Механизмы повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку толстой кишки

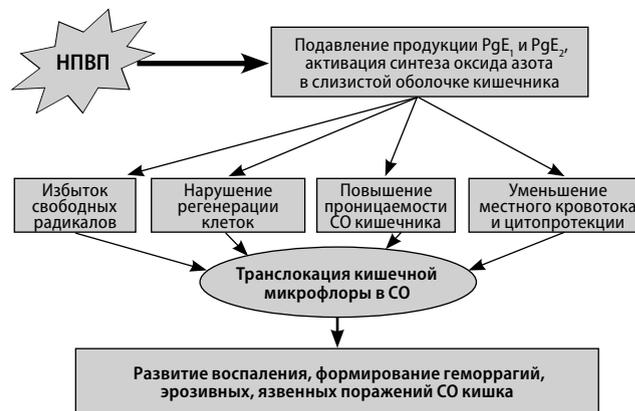


Таблица 1.
Классификация НПВП в зависимости от их преимущественного подавления ЦОГ-1 или ЦОГ-2

Группы НПВП	Фармакологические особенности	Лекарственные препараты	Индекс селективности (ЦОГ-1/ЦОГ-2)
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	В малых дозах – селективный ингибитор ЦОГ-1 тромбоцитов. В больших дозах происходит генерализованное ингибирование ЦОГ-1, что обеспечивает ulcerогенное действие.	Ацетилсалициловая кислота (АСК) Салицилат натрия	
Неселективные ингибиторы ЦОГ	Ингибируют в равной степени ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Вызывают существенные поражения желудочно-кишечного тракта.	АСК в больших дозах напроксен индометацин ибупрофен кетопрофен пироксикам диклофенак	33,0 30,0 30,0 10,0 2,0 2,2
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Ингибируют ЦОГ-2 с 5–75-кратной селективностью. Отсутствие влияния этих препаратов на агрегацию тромбоцитов и слизистую желудочно-кишечного тракта.	мелоксикам нимесулид эдотолак вольтарен	0,33 0,20 0,15
Высоко селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы)	Ингибируют ЦОГ-2 с более 1000-кратной селективностью. Отсутствие влияния этих препаратов на агрегацию тромбоцитов и слизистую желудочно-кишечного тракта.	целококсиб рофекоксиб эторикоксиб	0,10 0,004 0,002

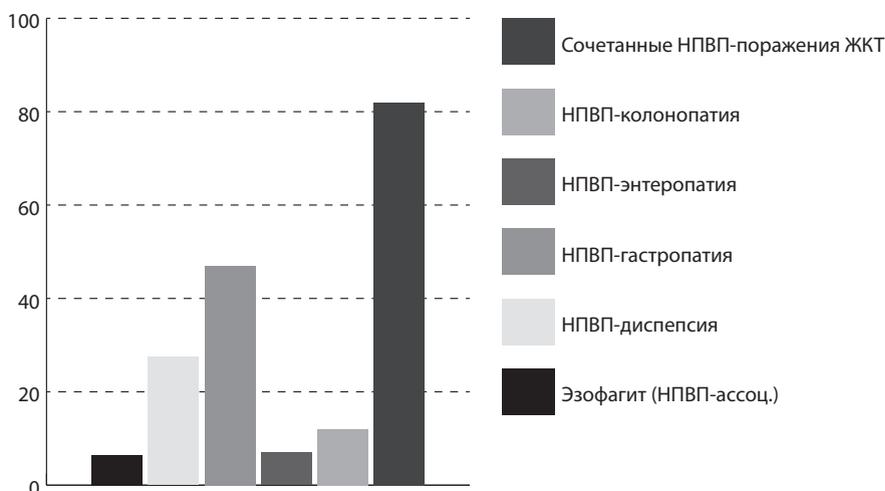


Рисунок 2.
Частота поражения ЖКТ при НПВП-терапии

Материал и методы исследования

В 12 стационарах и амбулаторных лечебных учреждениях Санкт-Петербурга изучена медицинская документация 112 больных 44–83 лет (женщин – 74, мужчин – 38) с верифицированными за последние 6 лет колонопатиями, ассоциированными с приемом НПВП. В этой связи важно обратить внимание на возрастные особенности пациентов с НПВП-колонопатиями: лица 50 лет и моложе составили лишь 16,1 %, т.е. 18 человек, 51–60 лет – 21,4 % (24 больных), 61–70 лет – 30,5 % (34 больных), свыше 70 лет – 32,0 % (36 больных). Таким образом, у большинства больных (62,5 %) НПВП-колонопатией рассматриваемая патология развилась в пожилом и старческом возрастах.

Большинство больных рассматриваемой категории (НПВП-колонопатии) находились под динамическим наблюдением ревматологов (33 больных), ортопедов, невропатологов (12 больных) и кардиологов (58 больных). 7 больных систематически принимали НПВП без согласования с врачом, самостоятельно выбрав для себя лекарственное средство. Большинство больных (87, т.е. 77,6 %)

принимали неселективные НПВП (аспирин, ибупрофен, диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам и др.), остальные – селективные (цекоксиб, этодолак, мелоксикам, нимесулид, вольтарен, рофекоксиб).

Всем больным при поступлении в стационар проводилось общеклиническое исследование крови, в том числе, на общий белок и протеинограмму, мочевины, креатинин, некоторые другие биохимические показатели. Выполнялся анализ мочи, ЭКГ, по показаниям – некоторые специальные исследования. В 38 случаях из 112 (33,9 %) проводилось исследование фекального кальпротектина.

Помимо ФГДС всем больным, как с симптоматикой желудочно-кишечных кровотечений, так и при признаках кишечных дисфункций, была выполнена ФКС (78 больных), в том числе с биопсией (28 больных) для последующего гистологического исследования слизистой оболочки. 26 больным была выполнена еюноскопия, 5 больным – двубаллонная энтероскопия, в 3 случаях – тотальная капсульная эндоскопия.

Результаты исследования и их обсуждение

На наш взгляд, важно отметить, что в выше обозначенное время, т.е. за 6 лет имеющейся информации о больных с НПВП-колонопатией в данных 12 медицинских учреждениях Санкт-Петербурга выявлено 933 больных, поражения желудочно-кишечного тракта у которых были связаны с приемом НПВП. Оказалось, что НПВП чаще всего (74,5 %) поражали желудок в виде НПВП-гастропатий и НПВП-диспепсий (рис. 2). НПВП-колонопатии встречались у 12 % больных, НПВП-энтеропатии и НПВП-эзофагит соответственно у 7 % и 6,5 %. Однако все эти клинические случаи в большинстве своем (82 %) имели комбинированный характер поражения, где встречались сочетания поражения желудка и пищевода (44 % больных), поражения желудка и кишечника (26 %). В остальных случаях отмечались

мультилокальные формы поражения отделов ЖКТ. Как видно, изолированная НПВП-гастропатия, благодаря комплексному эндоскопическому обследованию больных, была диагностирована только в 18 % случаях.

Следует согласиться с мнением Евсеева М. А. (12), Bjarnason I. et al. (13), Allison M. C. et al. (14) и целым рядом других авторов, что поражения кишечника, индуцированные НПВП, встречаются много чаще, чем принято считать. Разумеется, идет речь не только об осложненных кровотечениями клинических случаях, сколько об эрозивно-язвенных поражениях, даже не сопровождающихся кровотечениями. Представление о распространенности НПВП-энтеропатий и НПВП-колонопатий зависит от полноты обследования больных с любой локализацией.

Важно обратить внимание, что в использованном в настоящей работе клиническом массиве преобладали пациенты старших возрастов

За время наблюдения 112 больных НПВП-колонопатиями у 58 из них (51,7 %) в процессе приема НПВП возникали разнообразные желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, диарея, запор, изжога, боли в эпигастрии, боли в эпигастрии, мезогастрит, острая и хроническая диарея. Кишечные кровотечения произошли у 8 больных (7,2 %), из которых в 4 случаях отсутствовали диспепсические явления, боль, др. субъективные проявления нарушений и кровотечение возникло спонтанно. Перфорация кишечника, потребовавшая ургентной хирургической помощи, выявлена у 3 из 112 больных с НПВП-колонопатиями, т.е. в 2,7 % случаев.

Помимо субэпителиальных геморрагий, эрозий и язв желудка, реже 12-перстной кишки, выявлявшихся в 42 случаях (37,8 %) при ФГДС, у 26 больных (23,4 %) выявлены эрозии тонкой и толстой кишки (12 случаев), язвы (9 случаев) и у всех – убедительные признаки энтерита, гистологически проявлявшегося полиморфноклеточной инфильтрацией

Клинический случай

Больной В., 67 лет, пенсионер. По рекомендации знакомых для профилактики инфаркта миокарда и инсульта в течение немногим менее 3 лет без согласования с врачом и без клинико-лабораторного контроля за показателями свертывающей системы крови принимал ежедневно по 1 таблетке Тромбо Асс, содержащей 100 мг ацетилсалициловой кислоты. Почти через год больного стали беспокоить чувство тяжести в эпигастриальной области, изредка изжога. Принимал антациды с хорошим эффектом. За год до обращения к врачу у больного периодически стала появляться диарея со слизью в кале, по поводу которой по советам знакомых для лечения якобы имеющегося у него дисбактериоза принимал различные про- и пребиотики, однако, без существенного эффекта. Возникновение спастических болей в животе не насторожило больного и за медицинской помощью он не обращался. Появление крови в кале расценил как признаки геморроя и лечился противовоспалительными ректальными свечами. Обильное кишечное кровотечение послужило поводом для обращения больного в больницу, в которую он и был госпитализирован.

При обследовании выявлена выраженная бледность влажных кожных покровов и видимых слизистых оболочек, тахисистолия (126 в 1 мин.), анемия (Hb – 90 г/л), небольшой лейкоцитоз ($11,8 \times 10^9$), СОЭ=32 мм/час.

Фекальный кальпротектин: 238 ед. (N= <50 ед.).

Проведено комплексное эндоскопическое обследование.

ФКС: слизистая оболочка всех отделов толстой и терминального подвздошной кишки бледная, очагово гиперемирована с обилием подслизистых кровоизлияний, эрозий и немногочисленных поверхностных язв со следами сохраняющегося кровотечения. Преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки имеются многочисленные участки десквамации эпителия.

слизистой оболочки, отеком стромы, подслизистыми кровоизлияниями. В 5 случаях в гистологическом препарате преобладала эозинофильная или лимфоцитарная инфильтрация. Аналогичные описанным выше были отмечены воспалительно-деструктивные изменения в слизистой оболочке толстой кишки. Важно отметить, что подавляющее число больных с эндоскопически и гистологически доказанными признаками НПВП-колонопатии относилось к категории больных ревматологического и ортопедического профилей, принимавших НПВП (преимущественно неселективные) в течение длительного времени: 29 из 38 больных. Из всех больных, принимавших препараты, содержащие низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, лишь в 2 случаях диагностически верифицирована НПВП-колонопатия.

Следует отметить, что анализ клинического материала у больных с доказанной НПВП-колонопатией показал наличие железодефицитной анемии и гипоальбуминемии, клинически значимое повышение фекального кальпротектина у 87,5 % из тех больных с НПВП-колонопатией, кому удалось выполнить обозначенные исследования.

ФГДС: слизистая оболочка пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки бледная с многочисленными очагами гиперемии и подслизистых кровоизлияний. В выходном отделе желудка и в бульбарном отделе двенадцатиперстной кишки имеется несколько эрозий без признаков кровотечения. Залуковичные отделы – без признаков повреждения слизистой оболочки.

В стационаре проведена гемостатическая терапия, отменены НПВП, назначены цитопротекторы (висмута субцитрат, энтеросан).

Больной выписан из стационара через 4 дня с назначениями консервативной терапии на дому.

Приведенный клинический случай, во-первых, демонстрирует наличие сочетанных НПВП-поражений слизистой оболочки различных отделов ЖКТ, выявлявшихся в наших наблюдениях в 82 % случаях. Во-вторых, пример этого больного отражает, как правило, нарастающие в клинической симптоматике субъективные проявления расстройств желудка, тонкой или толстой кишки, предшествующие язвам, эрозиям и, тем более, геморрагическим и другим осложнениям НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ. Об этом имеются немногочисленные указания в литературе (15–17).

Важно обратить внимание читателей на блок в нашем исследовании, посвященный диагностической значимости исследования фекального кальпротектина у больных с НПВП-колонопатиями. Обнаружилось, что при исследовании фекального кальпротектина, маркера интестинального воспаления, отражающего миграцию нейтрофилов в слизистую кишки и остающегося стабильным при бактериальной деградации, из 38 обследованных больных с НПВП-колонопатиями в 29 случаях (76,3 %) выявлено увеличение его содержания в кале. При этом у 8 пациентов имелось увеличение этого показателя воспалительного

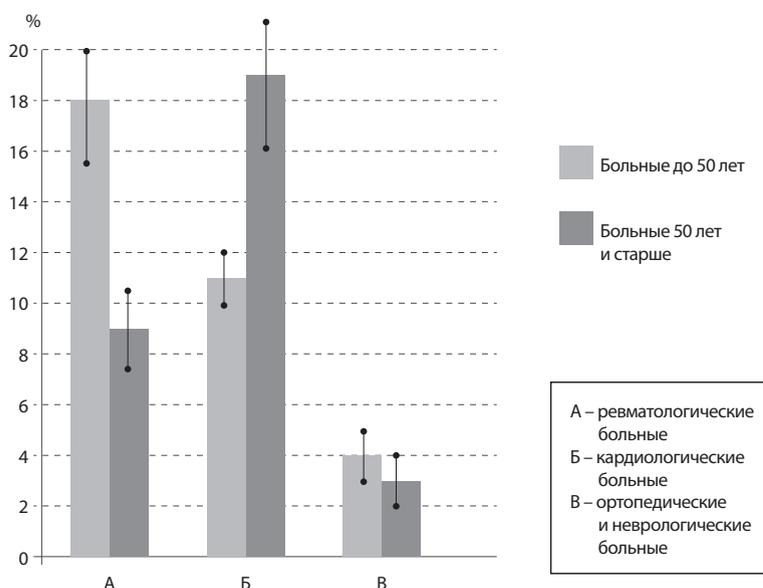


Рисунок 3. Выполнение рекомендаций клиницистами в СПб по раннему выявлению и профилактике осложнений НПВП-поражений ЖКТ (полнота обследования больных)

процесса в кишечнике не более чем в 2 раза по отношению к норме, у остальных же – еще более значительные его превышения, вплоть до 300–350 ед. Приведенный выше клинический случай – яркий тому пример.

Учитывая, что большинство исследований НПВП-патологии ЖКТ посвящено изучению диагностического значения фекального кальпротектина при поражениях тонкой кишки (18, 19), полученные нами результаты могут рассматриваться как не только важный диагностический, но и прогностический тест при НПВП-колонопатиях, целесообразный в амбулаторной практике ведения больных с использованием НПВП.

Действительно, сейчас интенсивно ищут надежные ранние скрининговые диагностические свидетельства и, тем более, прогностические тесты НПВП-ассоциированных поражений ЖКТ (20). Делаются попытки разработать универсальные программы динамического наблюдения за больными, находящимися на терапии НПВП, позволяющие максимально рано выявить НПВП-гастро-, энтеро или -колонопатию (21), в рекомендациях по НПВП-терапии клиницистам даются соответствующие советы по «гастромониторингу» рассматриваемой категории пациентов (22), основанные на сформулированных факторах риска НПВП-колонопатий (23–25):

Факторы риска НПВП-колонопатий

Доказанные:

- Пожилой возраст
- Наличие в анамнезе эрозивно-язвенных поражений ЖКТ
- Одновременный прием НПВП и глюкокортикостероидов
- Высокие дозы приема НПВП или использование нескольких НПВП
- Одновременный прием антикоагулянтов
- Дивертикулярная болезнь кишечника
- Серьезные сопутствующие системные заболевания

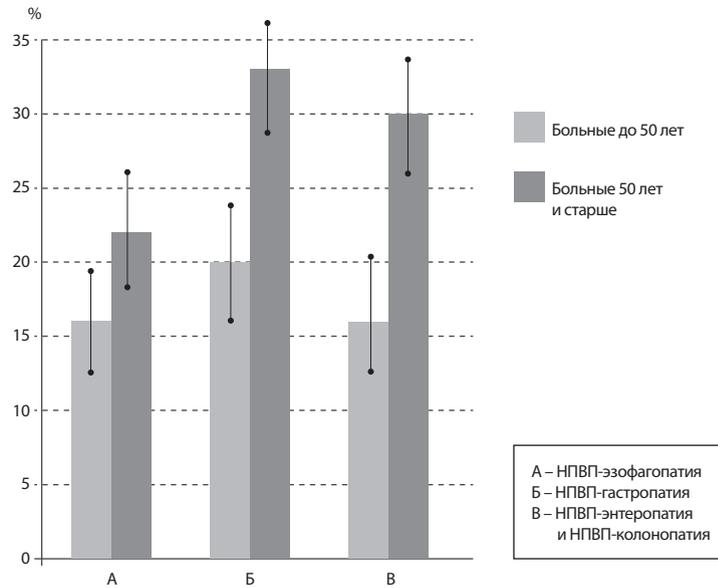
Вероятные:

- Женский пол
- Курение
- Употребление алкоголя

Нами проведен анализ выполнения в Санкт-Петербурге различными специалистами (ревматологами, кардиологами, ортопедами и неврологами) данных советов. Оказалось (рис. 3), что больные, находящиеся под наблюдением у ревматологов и получающие НПВП, лишь в 18% случаев (лица до 50 лет) и в 9% случаев (лица более старшего возраста) направляются на «профилактические» обследования (до развития симптоматики НПВП-поражений) при наличии факторов риска НПВП-поражений ЖКТ.

Больные, находящиеся под наблюдением у кардиологов и получающие, как правило, аспирин содержащие антикоагулянты еще реже направляются на раннюю эндоскопическую диагностику возможных асимптомно протекающих НПВП-поражений ЖКТ, но при наличии факторов риска этого вида патологии (11% больных до 50 лет). Однако более осторожное отношение кардиологов к лицам старших возрастов в аспекте возможной НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ достаточно заметно: заблаговременные эндоскопические

Рисунок 4.
Частота раннего выявления НПВП-патологии ЖКТ при «профилактических» эндоскопических обследованиях больных



их обследования выполняются в 2 раза чаще, чем у лиц более молодого возраста, хотя эти выявленные 18%, разумеется, не могут оцениваться как удовлетворительные для профилактики НПВП-патологии и, тем более, осложнений этих процессов.

Еще менее осторожное отношение у ортопедов и невропатологов к больным, чаще всего получающим НПВП по поводу осложненных форм костной патологии позвоночника. Как видно на рис. 3, лишь 3–4% больных обозначенного профиля направляются на контрольные эндоскопические исследования. Несомненно, риск НПВП-патологии и ее осложнений у этой категории больных максимальный, учитывая, что их большинство относится к категории гериатрического контингента.

Клиническую значимость так называемых «профилактических» эндоскопических исследований (с биопсией и гистологическим анализом слизистых оболочек) следует продемонстрировать следующим нашим наблюдением (рис. 4). Как видно у большого числа обследованных больных без субъективной симптоматики НПВП-патологии, но при наличии ее факторов риска были выявлены соответствующие повреждения различных органов ЖКТ и верифицированы их ассоциации с НПВП.

Все выше перечисленное говорит в пользу целесообразности скрупулезного выявления и анализа факторов риска НПВП-патологии у каждого больного, запланированного на лечение НПВП, и проведения целесообразных соответствующих исследований для раннего выявления патологии, опасной развитием НПВП-повреждений и возникновением опасных для жизни осложнений. Можно сделать вывод, что результаты предварительных эндоскопических и других исследований способны помочь врачам рано получить показания для назначения нуждающимся соответствующей терапии или фармакологической гастропротекции при лечении НПВП.

Современная литература, посвященная НПВП-поражениям кишечника, в первую очередь, обсуждает превентивные стратегии при НПВП-терапии (24–27 и др.). К сожалению, авторы подавляющего

большинства этих публикаций не видят необходимости выделять НПВП-колонопатии, равно как и НПВП-энтеропатии, при формировании профилактических мероприятий и назначении лечебных средств у больных с высоким риском или с уже развившейся НПВП-ассоциированной патологией кишечника (28–30 и др.). Видя много общих условий и механизмов, приводящих к НПВП-энтеро- и -колонопатиям, исследователи формулируют единые для этих видов патологии рекомендации.

Во-первых, у пациентов, имеющих факторы риска развития НПВП-энтероколонопатии (см. выше), важным является оценка состояния кишечной микробиоты. Доказано, что НПВП способны существенно изменить состав кишечной микробиоты с формированием дисбактериоза за счет существенной потери грамположительных бактерий и заметного роста грамотрицательных бактерий, что приводит к снижению защитных способностей слизистой оболочки кишечника и повышению ее восприимчивости к повреждениям (29–31). Поэтому включение в программы профилактики и лечения этого вида патологии всех возможных средств нормализации кишечного микробиоценоза является одним из важных лечебно-профилактических мероприятий.

Диета, обогащенная пищевыми волокнами, особенно пектином (большое его количество содержится во многих фруктах и морских водорослях), а также гуаровой камедью (пищевая добавка E412) имеет свойства прямого нормализующего влияния на кишечный микробиоценоз: снижение колонизации в кишечнике грамм-отрицательных и повышение грамм-положительных микроорганизмов. В больших сериях экспериментальных исследований и в клинике (32–34 и др.) показано, что пектин и диета, обогащенная гуаровой кислотой, активно восстанавливают и поддерживают колонизацию бифидум флоры в толстой кишке при лечении НПВП. Полноценный синтез короткоцепочечных жирных кислот, в том числе и в первую очередь масляной жирной кислоты и ее производной – бутирата, главного энергетического

субстрата колоноцитов, рассматривается как основной цитопротективный диетический механизм при профилактике и лечении НПВП-энтеро- и -колонопатией (31, 32, 35).

В профилактике и лечении НПВП-ассоциированных заболеваний ЖКТ доказаны большие возможности диет, обогащенных полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) – линолевой, линоленовой, арахидоновой, а также жирорастворимыми витаминами (А, D, Е, К). ПНЖК в процессе своих биохимических преобразований в организме образуют целый каскад метаболитов, реализующих процессы прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и являющиеся важными структурными компонентами фосфолипидных мембран клеток тканей, в том числе колоноцитов. Использование с лечебной или профилактической целью в рационах питания больных, принимающих НПВП, таких важнейших источников ПНЖК, как кукурузное, подсолнечное, соевое, хлопковое, льняное, рапсовое и некоторые другие растительные масла, а также рыбий жир, обеспечивает выраженное цитопротективное действие на слизистую оболочку кишечника, обладает противовоспалительным эффектом, благоприятно влияет на процессы регенерации (36).

Определенное значение в патогенезе НПВП-колонопатии имеет нарушение системы антиоксидантной защиты, формирующееся в течение длительного приема НПВП, назначаемых при любых формах внутренней патологии. Именно избыток необезвреженных свободных радикалов в слизистой оболочке кишечника при окислительном стрессе способствует прогрессирующему хроническому течению воспаления, устойчивому к стандартным видам терапии (37). Антиоксиданты пищи относятся к мощным средствам коррекции обозначенных нарушений и продукты, их содержащие, должны входить в диетические программы лечебного и профилактического питания больных (36, 38). Списки продуктов с наиболее высоким содержанием антиоксидантов представлены в табл. 2.

Проблема фармакотерапии больных НПВП-колонопатией до конца не решена. Изучена клиническая целесообразность различных лекарственных препаратов и их комбинаций, в том числе производных 5-аминосалициловой кислоты, топических стероидов, гастроэнтеропротекторов, средств метаболической терапии и др. В первую очередь следует отметить, что дискуссия, как о профилактическом, так и лечебном применении ингибиторов протонной помпы (ИПП), абсолютно целесообразных при

Пищевые продукты	Антиоксидантная активность	Пищевые продукты	Антиоксидантная активность
Овощи			
Капуста белокочанная	1770	Красный перец	840
Хрен	1585	Лук (репчатый)	710
Артишоки	1270	Лук (зеленый)	450
Шпинат	1260	Петрушка	440
Брюссельская капуста	980	Крупы (гречневая, просо, пшено, ячневая и др.)	435
Чеснок	955	Зерно (злаковые)	400
Ростки люцерны	950	Укроп	400
Брокколи (цветки)	930	Баклажан	390
Свекла	890		
Бобовые		Орехи	
Фасоль красная мелкая	2012	Пеканы	2430
Фасоль красная обычная	1944	Грецкий орех	1828
Фасоль пятнистая	1660	Фундук	1822
Бобы черные	1085	Фисташки	1822
Соевые бобы	1060	Миндаль	1080
Чечевица	980		
Горох	820		
Фрукты		Ягоды	
Чернослив	5770	Черная смородина	2550
Изюм	2830	Черника	2400
Слива	949	Калина	2230
Апельсины	750	Шиповник	2135
Виноград красный	739	Ежевика	2036
Вишня	670	Земляника	1540
		Клюква	1282
		Малина	1220
Напитки (в 100 мл)		Специи	
Черная смородина (сок свежих ягод)	1020	Гвоздика	42444
Черника, клюква, калина (сок свежих ягод)	955	Корица молотая	36112
Свекла (сок)	800	Душицы лист	27013
Красное вино	736	Куркума	21505
Какао	700	Петрушка сушеная	10030
Шиповник (отвар)	235		
Коньяк	200		

Таблица 2. Пищевые продукты с высокими антиоксидантными свойствами (антиоксидантные ед. в 100 г. продукта)

Рисунок 5.
Алгоритм назначения НПВП и контроля за их применением с целью предупреждения кишечных осложнений лечения и раннего их выявления (цит. по: Lanza F. L. et al., 2009; Lim Yu. J. et al., 2009 с изменениями автора)



НПВП-гастропатии, у больных НПВП-энтероколонопатией завершена в пользу отказа от этих препаратов при данном виде патологии, как доказано неэффективных (39–41 и др.).

Имеется немало публикаций, свидетельствующих о хорошем терапевтическом эффекте сульфасалазина в дозе 2 г/сутки, назначаемом на срок не менее 21 дня. Сульфасалазин обладает заметным противовоспалительным действием, регистрируемым содержанием фекального кальпротектина, эндоскопическими симптомами (42,43). Однако авторы отмечают, что положительное влияние сульфасалазина при НПВП-энтероколонопатии, в отличие от язвенного колита, может быть вызвано молекулами сульфамиридина, а не молекулами 5-аминосалициловой кислоты.

Благоприятные выводы о лечебных эффектах метронидазола у больных с НПВП-энтероколонопатиями делают многие авторы (44, 45 и др.). При приеме метронидазола в дозе 800 мг/сут. уменьшается кишечное воспаление и потеря крови, вызванные НПВП, но не меняется повышенная кишечная проницаемость. Было показано, что лечебная эффективность метронидазола связана с ингибированием окислительного фосфорилирования в митохондриях кишечных клеток (46).

Особое внимание в терапии НПВП-энтероколонопатий в настоящее время уделяется гастроэнтеропротекторам: мизопростолу, ребамипиду, эупатилину, тепренону, ирсогладину и др. Мизопростол, как аналог синтетического простагландина (PGE₁), много лет используется в ревматологии при лечении больных глюкокортикостероидами и НПВП, как гастропротектор. Имеются доказательства благоприятного клинического эффекта мизопростола у больных с НПВП-энтероколонопатией (45, 46 и др.), однако, целым рядом исследований не подтверждены обнадеживающие результаты лечебного и профилактического применения мизопростола при НПВП-энтероколонопатии (46–48). Более того, если учесть плохую переносимость почти у 40% больных с НПВП-гастропатией и НПВП-энтероколонопатией, по нашим наблюдениям,

подтвержденную рядом авторов (49, 50), то целесообразность использования мизопростола, на наш взгляд, остается сомнительной и в перспективе требует соответствующих исследований.

О преимуществах достаточно нового цитопротектора ребамипида в качестве средства профилактики и лечения НПВП-повреждений ЖКТ пишут многие авторы (47, 51 и др.). За счет активной стимуляции синтеза PGE₁ и PGE₂ ребамипид проявляет свое противовоспалительное действие, повышает защитные способности слизистых оболочек ЖКТ за счет активации слизиобразования и восстановления клеточных мембран покровного эпителия. Ребамипид, как оказалось, является убедительным антиоксидантом, связывая свободные радикалы и ингибируя продукцию супероксидов и активности миелопероксидазы (47). При НПВП-энтероколонопатиях авторы рекомендуют в качестве лечебного препарата назначать ребамипид по 1 таб. (100 мг) 3 раза в день на протяжении 2–4 недель.

Эупатилин, как цитопротектор и антиоксидант, стимулирует синтез эпителиальной слизи, белка в слизистой оболочке ЖКТ и улучшает региональную микроциркуляцию, а также блокирует образование активных форм кислорода, предупреждая перекисидацию липидов. Препарат также можно отнести к репарантам за счет его регулирующего влияния на процессы репаративной регенерации слизистой оболочки (52).

Продолжаются изучения многих других цитопротекторов (тепренон, ирсогладин и др.), антиоксидантов, иммуномодуляторов, препаратов с противовоспалительными действиями и проч., проч. для лечения и профилактики НПВП-поражений ЖКТ, в том числе при НПВП-колонопатии (53, 54 и др.).

В качестве заключения важно отметить, что последние годы для профилактики и лечения НПВП-колонопатий мировым сообществом гастроэнтерологов сделано очень много: изучены особенности формирования данной патологии и ее патогенез, проведена ранжировка НПВП по степени их повреждающего воздействия на ЖКТ,

26. *Липатова Т. Е., Дудаева Н. Г.* Современная стратегия диагностики и лечения НПВП-индуцированной энтеропатии у пожилых пациентов. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (1): 52–56.
27. *Мороз Е. В., Каратеев А. Е.* Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна//Современная ревматология, 2016, № 4. – С. 97–105.
28. *Are C., Turagam M., Aucar J. A., Greenberg E.* Meloxicam-induced enteropathy of the small bowel//Canadian Medical Association Journal, March 22, 2011. – 183(5), p. 577–580.
29. *Wallace J. L.* Prevention of NSAID-Enteropathy: A Soluble Problem?// Dig. Dis. Sci., 2016. Vol. 61, p. 1–3.
30. *Ishihara M., Ohmiya N., Nakamura M., Funasaka K. et al.* Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease//Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2014, Vol. 40. – P. 538–547.
31. *Watanabe T., Nishio H., Tanigawa T. et al.* Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid// Am. J. Physiol. Gastrointest.
32. *Liver Physiol.*, 2009. – Vol. 297, G506–G513.
33. *Syer S. D., Blackler R. W., Martin R. et al.* NSAID enteropathy and acteria: a complicated relationship. *J. Gastroenterol.*, 2015. Vol. 50, p. 387–393.
34. *Akiba Y., Inoue T., Kaji I. et al.* Short-chain fatty acid sensing in rat duodenum//*J. Physiol.*, 2015. – Vol. 593, p. 585–599.
35. *Inoue T., Higashiyama M., Kaji I. et al.* Dipeptidyl peptidase IV inhibition prevents the formation and promotes the healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats// *Dig. Dis. Sci.*, 2014, Vol. 59, p. 1286–1295.
36. *Licht T. R., Hansen M., Bergstrom A. et al.* Effects of apples and specific apple components on the cecal environment of conventional rats: role of apple pectin// *BMC Microbiol.*, 2010. – № 10, p. 13.
37. *Диетология. 5-е изд./Под ред. А.Ю. Барановского. – СПб.: Питер, 2017. – 1104 с.*
38. *Montalto M., Gallo A., Gasbarrini A., Landolf R.* NSAID enteropathy: could probiotics prevent it?//*J. Gastroenterol.*, 2013. – Vol. 48, p. 689–697.
39. *Барановский А. Ю., Балтрукова Т. Б., Голощанов О. Д.* Экологическая диетология. Часть I. Диетическая радиопротекция. 2-е издание, 2014. – 232 с.
40. *Blackler R. W., Gemici B., Manko A., Wallace J. L.* NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention//*Current Opinion in Pharmacology*, 2014, № 19. – p. 11–16.
41. *Marlicz W., Loniewsk I., Grimes D., Quigley E. M.* Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, Proton Pump Inhibitors, and Gastrointestinal Injury: Contrasting Interactions in the Stomach and Small Intestine// *Mayo Clin. Proc.*, December 2014, № 89 (12). – p. 1699–1709.
42. *Somerville K. W., Hawkey C. J.* Non-steroidal anti-inflammatory agents and the gastrointestinal tract// *Postgraduate Medical Journal*, 1986. – № 62, p. 23–28.
43. *Lanza F. L., Chan F. K., Quigley E. M.* Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications //*Am. J. Gastroenterol.*, 2009. – Vol. 104, p. 728–738.
44. *Lim Y. J., Lee J. S., Ku Y. S., Hahm K. B.* Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage. //*J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009. – № 24, p. 1169–1178.
45. *Bjarnason I., Takeuchi K.* Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy//*J. Gastroenterol.*, 2009. – Vol. 44. – Suppl 19. – p. 23–29.
46. *Fujimori S., Takahashi Y., Seo T. et al.* Prevention of traditional NSAID-induced small intestinal injury: recent preliminary studies using capsule endoscopy//*Digestion*, 2010. – Vol. 82, p. 167–172.
47. *Fortun P. J., Hawkey C. J.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the intestine. //*Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2007. – № 23, p. 134–141.
48. *Wallace J. L., Ferraz J. G.* New pharmacological therapies in gastrointestinal disease.//*Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2010. – Vol. 39, p. 709–720.
49. *Adebayo D., Bjarnason I.* Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? //*Postgrad. Med. J.*, 2006. – Vol. 82. – p. 186–191.
50. *Ткач С. М., А. П. Балабанцева А. П.* Современные подходы к лечению НПВП-энтеропатий// *Сучасна гастроентерологія*, 2014. – № 6 (80), с. 142–148.
51. *Каратеев А. Е.* Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксиды или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора?// *РМЖ*, 2013. – № 13, с. 673–680.
52. *Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N. et al.* Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study //*J. Gastroenterol.*, 2008. –Vol. 43. – p. 270–276.
53. *Thiéfn G., Beaugerie L.* Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. //*Joint. Bone Spine.*, 2005. – Vol. 72, p. 286–294.
54. *Hagiwara M., Kataoka K., Arimochi H. et al.* Inhibitory effect of fluvastatin on ileal ulcer formation in rats induced by nonsteroidal antiinflammatory drug //*World J. Gastroenterol.*, 2005. – № 11, p. 1040–1043.
55. *Kato S., Nishio H., Ogura M., Takeuchi K.* Tacrolimus (FK506), an immunosuppressive agent, prevents indomethacin-induced small intestinal ulceration in the rat: inhibition of inducible nitric oxide synthase expression // *J. Pharmacol. Sci.*, 2007. – Vol. 103, p. 40–47.