

УДК: 616.33:579.842.1/.2:616-08:615

Актуальные вопросы к диагностике и лечению НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки

А.П. Балабанцева

Actual questions to diagnosis and treatment of NSAIDs-induced injuries of small intestine

A.P. Balabantseva

*Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, НПВП-энтеропатия, стратегия профилактики и лечения

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одни из самых распространенных лекарственных средств, которые используются во всем мире. Благодаря противовоспалительному, обезболивающему, жаропонижающему и антиагрегантному действию НПВП используют для профилактики и лечения воспалительных заболеваний, артритов, коллагенозов, болевого синдрома, лихорадки и ишемических цереброваскулярных болезней. В последние годы также отмечено, что они могут быть эффективными для предотвращения колоректального рака и пищевода Баррета [29].

НПВП действуют путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), фермента, который несет ответственность за синтез простагландинов (ПГ). Однако, при использовании НПВП довольно часто могут возникать различные побочные эффекты, наиболее распространенными из которых являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1,6]. Вместе с осложнениями, связанными с верхними отделами ЖКТ, такими как гастрит и язва двенадцатиперстной кишки, могут возникать осложнения со стороны тонкого и толстого кишечника, что, в свою очередь, может вызвать кровоте-

ние, перфорацию, стеноз и некоторые хронические проблемы, в частности, железодефицитную анемию и потерю белка [6,21,33].

Негативное влияние НПВП на ЖКТ часто не связано с абдоминальной симптоматикой. У пациентов с возможным желудочно-кишечным кровотечением, но в случаях, когда источники кровотечения при гастроскопии и колоноскопии не обнаружены, вероятно, следует ожидать того, что они могут быть вызваны НПВП-индуцированными язвами тонкой кишки [6]. Поскольку использование НПВП в последнее время значительно возросло, необходимо постоянно повышать информированность врачей и пациентов относительно их побочных эффектов на ЖКТ. Однако, следует отметить, что в настоящее время эффективных методов предотвращения и лечения НПВП-индуцированных энтеропатий до сих пор не разработано. Ниже рассмотрены эпидемиология, патогенез, диагностика и современные подходы к ведению больных с поражениями тонкой

*¹295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

кишки, вызванными приемом НПВП.

Эпидемиология

До недавнего времени побочное действие НПВП на ЖКТ исследовалось преимущественно в верхних участках ЖКТ – желудка и двенадцатиперстной кишке. Среди людей, постоянно принимающих НПВП, 25% страдают от язв гастродуоденальной зоны, при этом кровотечение или перфорация возникают в 2%-4% больных [1,29].

Поражение верхних участков ЖКТ относительно легко диагностировать при гастродуоденоскопии, тогда как исследовать повреждения тонкой кишки и определить их распространение гораздо сложнее [1]. Поэтому до недавнего времени исследований относительно влияния НПВП на тонкую кишку было не так много. Согласно результатам вскрытий, опубликованных Allison et al. в 1992 году, язвы тонкой кишки были обнаружены у 0,6% людей, которые не принимавших НПВП, тогда как у пациентов, принимавших НПВП, этот показатель составлял 8,4%. В более чем 70% пациентов, страдающих артритом и принимающих лечение НПВП в течение более трех месяцев, было обнаружено воспаление ЖКТ с кровотечением и потерей белка. Даже после завершения лечения этими препаратами, вышеуказанная симптоматика могла храниться более 16 месяцев [27]. У больных, страдающих ревматоидным артритом и принимавших НПВП, у 41% была выявлена железодефицитная анемия, вызванная потерей крови в тонкой кишке. Согласно исследованиям, которые были проведены в последние годы, в 68% добровольцев, принимавших 75 мг диклофенака в течение 2 недель, были обнаружены существенные повреждения тонкой кишки [24]. Другое исследование определило, что макроскопические повреждения тонкой кишки возникали у 80% пациентов, которые в течение 2 недель принимали малые дозы аспирина [4]. Повреждения, вызванные приемом НПВП, также имели место в дистальных отделах тонкой и толстой кишки, чаще всего – в илеоцекальной области [9].

Патогенез

Прием НПВП повышает кишечную проницаемость течение 12 часов после их приема и вызывает воспаление в тонкой кишке в течение 10 суток [2,9]. Механизм, лежащий в основе поражения тонкой кишки НПВП, в отличие от осложнений верхних участков ЖКТ, до конца не изучен, в основном из-за наличия кишечных бактерий в тонком кишечнике и других усложняющих факторов. Результаты исследований механизма поражения НПВП недостаточно, но их можно суммировать как комбинированные системные и местные воздействия.

На сегодняшний день это описываются как «гипотеза трех ударов» [6]. Во-первых, вследствие прямого непосредственного воздействия НПВП по-

вреждаются фосфолипиды поверхностной мембраны клеток. Это приводит к повреждению митохондрий в этих клетках, что, в свою очередь, вызывает уменьшение выработки энергии в клетках (разрыв окислительного фосфорилирования), высвобождение внутриклеточного кальция и образования свободных радикалов. Эти изменения приводят к снижению интеграции между клетками и повышению проницаемости тонкой кишки, в результате чего желчные кислоты, продукты питания, кишечные бактерии и протеазы нарушают слабый защитный кишечный барьер и при активации нейтрофилов вызывают вторичные воспалительные изменения [27].

В экспериментальных исследованиях было показано, что грамм-отрицательные бактерии проникали в мембрану слизистой оболочки и активировали толл-подобные рецепторы липополисахаридов грамотрицательных бактерий (ЛПС). В исследованиях было обнаружено, что эти толл-подобные рецепторы стимулируют воспалительный ответ и играют важную роль в повреждении тонкой кишки [12,38]. Если кишечные бактерии выделяют эндотоксин, может также возникать транслокация кишечных бактерий. То есть, ЛПС, возникающие из эндотоксинов, могут попадать в другие места, кроме тонкой кишки. ЛПС повышают экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), что приводит к производству пероксинитрита, цитотоксической группы оксида азота (NO) и супероксидов. Установлено также, что ампициллин и метронидазол инактивируют ЛПС и снижают экспрессию iNOS [39].

Важную роль в поражении кишки также играет энтерогепатическая циркуляция. Если НПВП не попадают в энтерогепатическую циркуляцию, они не повреждают тонкую кишку. Например, сулидак или аспирин, не попадают в энтерогепатическую циркуляцию и являются менее токсичными для тонкой кишки [4]. Однако, если тонкая кишка на протяжении длительного времени через печеночный кровоток испытывает повторное воздействие НПВП, она с большой вероятностью будет повреждена [37].

Установлено, что НПВП в печени соединяются с ацил-глюкуронамидами и через каналикулярные мембраны гепатоцитов выделяются в желчь [3]. Электрофильные НПВП-ацил глюкуроныды вступают в контакт с белками щелочной каймы энтероцита, вызывая поглощения НПВП клеткой. Ацил-глюкуроныды также играют роль в транспортировке НПВП в целевой участок – дистальной части тонкой / подвздошной кишки. К сожалению, роль ацил-глюкуроныдов в патогенезе НПВП-энтеропатий до конца еще не изучена и недостаточно понятна.

Общеизвестно, что существует два типа ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Установлено, что ПГ, производимых с ЦОГ-1, является важным для поддержания защиты слизистой оболочки кишки. ЦОГ-1 имеет характеристики «Поддерживатели порядка» и ингибирование этого фермента снижает циркуляцию

крови в слизистой оболочке и повышает кишечную проницаемость, тем самым вызывая повреждения ЖКТ. Раньше считалось, что ингибирование ЦОГ-2 с повреждением ЖКТ не связано, но в недавнем исследовании с использованием животных моделей нарушения слизистой оболочки тонкой кишки имело место при подавлении как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 [30]. Это открытие означает, что ЦОГ-2 действует как иммуномодулятор и является частью процесса заживления при воспалении. Таким образом, может существовать иммунологический механизм, при котором ингибирование ЦОГ-2 также вызывает нарушения ЖКТ [6].

Гемоксигеназа-1 (го-1) является энзимом, ограничивающим скорость катаболизма гема, а повышенная регуляция го-1 вызывает появление противовоспалительных или противоокислительных эффектов. Считают, что го-1 также принимает участие в ингибировании повреждений тонкой кишки, связанных с приемом НПВП. Так, предварительное лечение ингибиторами го-1, например, SnPP (комплекс, содержащий протопорфирин IX), уменьшает повреждения тонкой кишки индометацином. Лансопризол также путем повышения регуляции го-1 улучшает течение язв тонкой кишки, индуцированных индометацином [40].

Диагностика

В прошлом диагностика НПВП-энтеропатий была основана на выявлении повышенной проницаемости тонкой кишки и повышении уровня индикаторов воспаления, таких как фекальный кальпротектин. В последние годы слизистую оболочку тонкой кишки стало возможным исследовать непосредственно с помощью видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) и новых видов энтероскопии [22,28]. Кроме этого, для диагностики НПВП-энтеропатии обязательно должен быть прием НПВП и отсутствие приема антибиотиков в анамнезе, отрицательные результаты бактериологических исследований кала и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки кишки на предмет васкулита или гранулематозного поражения вследствие болезни Крона, исчезновения клинических симптомов и язв тонкой кишки после прекращения приема НПВП.

Тест на кишечную проницаемость

Известно, что повышенная проницаемость кишки может наблюдаться в течение 12 часов после разового приема НПВП. Тест на кишечную проницаемость исследует повреждения кишечного барьера и используется в первую очередь для измерения количества перорально принятого тестового реагента, который выводится с мочой [2]. Субстрат, используемый в тесте на кишечную проницаемость, при нормальном кишечном барьере почти не абсорбируется, но его абсорбция повышается при повреждении кишечного барьера, после чего он транспортируется в кровоток и выводится с мочой. В качестве

субстратов в тесте на кишечную проницаемость применяют полиэтиленгликоль, целобиоза, сахара (например, лактоза или маннитол) и радионуклиды, например ^{51}Cr -этилендиаминтетраацетат кислоты (^{51}Cr -EDTA). Наиболее часто задвигается тест с ^{51}Cr -EDTA, так как на нее не влияют кишечные бактерии, она более точно отражает кишечную проницаемость, а сама методика достаточно проста. Повышенная кишечная проницаемость наблюдается примерно у 50% -70% пациентов, принимающих НПВП в течение длительного времени. Хотя клиническая практичность теста на кишечную проницаемость достаточно низкая, именно он был использован в клинических исследованиях, в которых наблюдали за влиянием пищи или лекарственных средств на ингибирование кишечных повреждений, вызванных приемом НПВП [1,2].

Измерение уровня кишечного воспаления

Кишечное воспаление, вызванное приемом НПВП, может быть изучено путем сцинтиграфии с ^{111}In -мечеными нейтрофилами [27]. В 50% -70% пациентов, принимавших НПВП в течение более шести месяцев, меченые клетки белой крови накапливались в терминальном отделе подвздошной кишки через 20 часов после их приема. Также было отмечено небольшое повышение воспаления по сравнению с пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Эти показатели сохранялись в течение 16 месяцев даже после того, как пациенты прекращали принимать НПВП. Однако, этот метод является очень дорогим, и его трудно использовать в клинической практике. Для определения кишечного воспаления, вызванного НПВП, значительно чаще используется определение кальпротектина в кале. С помощью определения его уровня воспаления слизистой кишечника было обнаружено в 44% -70% пациентов, принимавших НПВП в течение длительного времени. Диагностическая ценность определения кальпротектина в кале сопоставима с определением ^{111}In в кале, но не является специфическим для выявления НПВП-энтеропатии, потому что повышение уровня кальпротектина, в отличие от теста на кишечную проницаемость, также наблюдается у пациентов с раком толстой кишки [1, 6]

Эндоскопия

Не так давно введена ВКЭ, а также двойная баллонная или спиральная энтероскопия, эффективно диагностирующие участки поражения тонкой кишки, вызванные приемом НПВП, такие как воспаление, эрозии, язвы, а также такие осложнения как кровотечения и стеноз [28]. В частности, ВКЭ, которая является неинвазивным исследованием, приносит очень большую пользу. За ее помощью небольшие очаги кишечных поражений диагностируются у 70% пациентов, принимающих НПВП. При измерении кишечного воспаления эндоскопия также показывает высокую степень корреляции с тестом

определения кальпротектина в кале. Следует отметить, однако, что эрозии и язвы, является эндоскопическими находками при НПВП-энтеропатии, могут быть также вызваны другими факторами, кроме НПВП, а гистологические исследования не могут точно дифференцировать причину таких повреждений. Дифференциальная диагностика должна проводиться с такими заболеваниями как кишечные инфекции, ишемические поражения кишки, радиационный энтерит, васкулит и применения других лекарств, например, хлористого калия. Как уже упоминали выше, для диагностики НПВП-энтеропатии необходимо подтверждение использования НПВП в анамнезе, данные биопсии слизистой кишки и улучшение клинических симптомов после прекращения приема НПВП. Характерным для НПВП-энтеропатий являются диафрагмообразные сужение тонкой и толстой кишки, представляющие собой вторичную рубцовую реакцию на язвенные повреждения, при этом воспаление в слизистой оболочке отсутствует [15,16]. Maiden et al [22] классифицировали находки, обнаруженные при ВКЭ, на пять групп: покрасневшие складки, обнаженная зона, красные пятна, слизистые прорывы и кровь. Graham [27] распределяет находки при ВКЭ на красные пятна, небольшие эрозии, большие эрозии и язвы. Двойная баллонная энтероскопия по сравнению с ВКЭ имеет такие преимущества как возможность прямого рассмотрения источника кровотечения и её остановки, а также взятие биоптатов. Однако, энтероскопия является сложным и инвазивным исследованием, обычно требует наркоза и занимает много времени [16]. К сожалению, и ВКЭ и энтероскопия требуют относительно больших затрат, поэтому их широкое применение в клинической практике ограничено.

Клинические проявления заболевания

В 60% -70% случаев НПВП-энтеропатии на ранней стадии протекают субклинически. Расстройств, которые возникают, характеризуются неспецифическими симптомами, такими как железодефицитная анемия, гипоальбуминемия, нарушение всасывания витамина В12 или желчных кислот, диарея и боль в животе [29]. Существует также риск возникновения таких осложнений как желудочно-кишечное кровотечение, обструкция и перфорация. Такие осложнения проявляются редко, но они могут быть фатальными.

Желудочно-кишечное кровотечение

Небольшое кишечное повреждение, вызванное НПВП, может вызвать постоянное кровотечение и железодефицитную анемию. У пациентов с НПВП-энтеропатией участки воспаления и кровотечения достаточно хорошо выявляются при проведении скинтиграфии соответствии с ^{111}In -мечеными нейтрофилами и $^{99\text{Tc}}$ -мечеными эритроцитами. У пациентов, принимавших НПВП для лечения ревма-

тоидного артрита и имеющих тяжелую анемию без выявленных источников кровотечения при гастроскопии и колоноскопии, при энтероскопии в 47% случаев наблюдались небольшие кишечные язвы. В общем, эти пациенты ежедневно теряли по 2-10 мл крови [1,33]. Видимое острое желудочно-кишечное кровотечение возникало относительно редко и было вызвано язвами и значительными эрозиями.

Потеря белка

Потеря белка через воспаленную слизистую оболочку кишки, вызванная длительным использованием НПВП, может привести к гипоальбуминемии [1,33]. Ранее считалось, что потеря белка происходит из-за хронической кровопотери, но это может случаться и без анемии. Следует отметить, что даже крупные очаги кровотечения в тонкой кишке пациента с энтеропатией, что сопровождается потерей белка, могут быть и не найдены [29]. Сегодня считается, что потеря белка, связанная с энтеропатией, может случаться без видимых макроскопических повреждений кишки, таких как воспаление, эрозия или язва.

Перфорация и обструкция. Перфорация, связанная с использованием НПВП, не является типичным осложнением, и имеет такой же риск, возникающий при кровотечении. Перфорации, в частности, определялись у пациентов, проходивших лечение большими дозами индометацина [1,33]. Хронические язвы, вызванные НПВП, могут приводить к фиброзу и сужений кишки диафрагмоподобной формы. Многочисленные перегородки в форме диафрагм толщиной 1-4 мм обычно формируются в средней части тонкой кишки. Если желудочно-кишечный просвет сужается, у 17% пациентов с язвами тонкой кишки из-за приема НПВП случается обструкция тонкой кишки [1]. Это связано с дозировкой и длительностью приема НПВП, может сопровождаться диареей, потерей веса, железодефицитной анемией и потерей белка [33].

Предотвращение и лечение

До сих пор не существует утвержденного метода предотвращения или лечения повреждений тонкой кишки вследствие действия НПВП. Самым простым методом является полное прекращение их приема. НПВП в форме пролекарства и кишечнорастворимой форме, а также НПВП с подконтрольным освобождением на сегодняшний день только разрабатываются, но и они не препятствуют повреждению тонкой кишки. К тому же, ингибиторы протонной помпы (ИПП) H₂-гистаминоблокаторы и сукральфат, имеющие положительное влияние на верхние участки желудочно-кишечного тракта, не приносят пользы в лечении или предотвращении нарушений тонкой кишки, вызванных приемом НПВП [41].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Разработка селективного ингибитора ЦОГ-2, как ожидалось, должна была значительным образом снизить желудочно-кишечные осложнения, вызванные НПВП. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают уровень осложнений со стороны верхних участков желудочно-кишечного тракта, вызванных НПВП, но их влияние на повреждение тонкой кишки еще имеет убедительных подтверждений. На сегодняшний день кратковременное лечение с помощью селективных ингибиторов ЦОГ-2 не показало никакого влияния на проницаемость тонкой кишки [2]. Существует несколько исследований, в которых симптомы НПВП-энтеропатии не наблюдалось у пациентов, в течение кратковременного лечения с помощью селективных ингибиторов ЦОГ-2 [2,10,11]. Однако, в отчетах этих исследований также было установлено, что симптомы пациентов, леченных с помощью селективных ингибиторов ЦОГ-2 в течение более чем трех месяцев, не отличались от симптомов пациентов, которых лечили с помощью обычных НПВП [23,32]. В основе этого наблюдения лежит предположение, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 также имеют некоторое ингибирующее влияние на ЦОГ-1, а ЦОГ-2 играют роль в регуляции кровотока слизистой оболочки некоторых тканей. К тому же, ингибирование с помощью ЦОГ-2 повышает лейкоцитарную адгезию без изменений в кровотоке. ЦОГ-2 может играть противовоспалительное действие в сосудистой системе; однако селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют недостаток – они влияют на возникновение нежелательных сердечно-сосудистых явлений.

Метронидазол

Метронидазол представляет собой антибактериальный препарат, используемый для лечения анаэробных патогенных инфекций. При приеме метронидазола в дозе 800 мг / сут уменьшается кишечное воспаление и потеря крови, вызванные НПВП, но не меняется повышенная кишечная проницаемость [2]. Микробы, чувствительные к метронидазолу, являются главными хемоаттрактантами нейтрофилов при НПВП-энтеропатии. Однако, другие антибиотики, за исключением метронидазола, не влияют на результаты лечения нарушений тонкой кишки, вызванных НПВП. Считается, что эффективность метронидазола связана не столько с влиянием на кишечные бактерии, сколько с ингибированием окислительного фосфорилирования в митохондриях кишечных клеток [6].

Сульфасалазин

Сульфасалазин также уменьшает воспаление и потерю крови, вызванную НПВП [20,21]. Положительное влияние сульфасалазина при ревматоидном артрите может быть вызвано молекулами сульфамиридина, а не молекулами 5-аминосалициловой кислоты [21]. Однако, его роль при НПВП-энтеропатии еще четко не определена. Он помогает

при болезни Штрюмпеля-Мари-Бехтерева или при лечении пациентов с ревматоидным артритом, принимавших НПВП в течение долгого времени [21,36]. Однако, по эффективности сульфасалазина при НПВП-энтеропатии нужны дополнительные исследования.

Ребамипид

Ребамипид повышает уровень слизи, стимулирует продукцию простагландинов и имеет противовоспалительное свойство [26]. Ребамипид также является ловушкой свободных радикалов, его эффективность может быть связана также с ингибированием продукции супероксидов и активности миелопероксидазы [36]. Ожидается, что ребамипид влияет на кишечное воспаление и может улучшать течение НПВП-энтеропатий. В недавнем исследовании ребамипид предотвращал повреждение тонкой кишки, которые были вызваны диклофенаком, по сравнению с плацебо [26].

Мизопростол

Мизопростол является аналогом синтетического простагландина (PGE1). Он имеет защитный эффект на слизистые оболочки и эффективно заглушает побочные действия НПВП на желудочно-кишечный тракт [7]. Однако, существует противоречивый доказательство его положительного влияния на повреждение тонкой кишки. В некоторых исследованиях мизопростол ингибировал изменения кишечной проницаемости, связанные с НПВП, и показал значительное влияние на энтеропатии [7,8]. Также было обнаружено, что он является эффективным для лечения энтеропатии, вызванной низкими дозами аспирина [38]. Однако, в рандомизированных контролируемых испытаниях мизопростол не показал значительного влияния на кишечную проницаемость у пациентов, леченных с помощью индометацина [36]. В этом исследовании, однако, низкие дозы мизопростола назначали только в течение одной недели, поэтому необходимо дополнительное исследование для проверки этих результатов. [1,6]

Эупатилин

Song et al [31] отмечают, что эупатилин защищает культивируемые гладкомышечные клетки от повреждений, вызванных индометацином. Эти защитные функции реализуются путем эупатилин-опосредованной индукции *go-1* через внеклеточную регулируемую сигналы киназу и NF-E2-связанный фактор-2. Поэтому, как ожидается, эупатилин в силу своих защитных свойств должен снижать риск возникновения осложнений, таких как язвы, кровотечение и обструкция, но в этом вопросе необходимо более систематическое исследование.

Пищевые влияния

Известно, что для профилактического использования лекарственного средства необходимо его достаточно длительный прием и некоторый про-

межутков времени. Поэтому, безусловно, для профилактики лучше использовать такие средства, как фармаконутриенты, которые имеют относительно низкий фармакологический риск по сравнению с обычными лекарственными средствами. В частности, рекомбинантный человеческий лактоферин обладает бактерицидным, противовоспалительным и антиокисляющим эффектом и его можно применять как пищевую добавку [34]. Белковый гидролизат промысловой рыбы является перебродившим рыбным продуктом, имеет преимущества для тонкой кишки [25]. Как рекомбинантный человеческий лактоферин, так и рыбный гидролизат, уменьшают кишечную проницаемость, связанную с НПВП, по сравнению с плацебо. Глютамин является незаменимой аминокислотой и используется как источник энергии клетками слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. В некоторых исследованиях отмечено, что после кратковременного приема НПВП глютамин является эффективным для предотвращения повышенной проницаемости слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. [18].

Другие лекарственные средства

В некоторых исследованиях было отмечено, что 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (HMG-CoA) -редуктазный ингибитор флювастатина имеет антиокислительное действие и подавляет формирование язв подвздошной кишки, вызванных НПВП у крыс [13]. Другие HMG-CoA редуктазные ингибиторы, правастатин и аторвастатин, не показывают таких воздействий [13]. К тому же, было сообщено, что иммуносупрессивным препаратом такролимусом (FK506) предотвращает язвы тонкой кишки, вызванных индометацином, у крыс. Это может быть вызвано такролимусом-индуцированной ингибцией iNOS [17].

Поскольку с недавнего времени ВКЭ и энтероскопия стали более доступными в клинической практике, НПВП-индуцированные повреждения тонкой кишки стали клинически важным вопросом. Было проведено много исследований по лечению и предотвращению этой патологии, а также для снижения риска осложнений, таких как язвы, кровотечение и кишечная обструкция, довольно часто возникают у пациентов, принимающих НПВП. В экспериментальных и клинических исследованиях изучалась эффективность таких препаратов, как метронидазол, сульфасалазин, ингибиторы ЦОГ-2, мизопростол, ребамипид, человеческий лактоферин и рыбный протеин гидролизат. К сожалению, на сегодняшний день пока нет результатов относительно их длительного использования. Таким образом, методы эффективного лечения и предотвращения повреждений тонкой кишки, вызванных НПВП, все еще отсутствуют. Итак, для решения этой проблемы нужны дальнейшие долговременные рандомизированные исследования на пациентах, постоянно принимающих НПВП. У пациентов, принимающих НПВП, для снижения риска развития энтеропатии

необходимо проводить тщательный мониторинг и уделять особое внимание показателям к назначению НПВП.

Литература

- Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // *Postgrad Med J.* – 2006. – 82. – p. 186-191
- Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. // *J Gastroenterol.* – 2009. – 44. – Suppl 19. – p. 23-29
- Boelsterli UA, Ramirez-Alcantara V. NSAID acyl glucuronides and enteropathy. // *Curr Drug Metab.* – 2011. – 12. – p. 245-252
- Endo H, Hosono K, Inamori M et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. // *Digestion.* – 2009. – 79. – p. 44-51
- Fiorucci S, Distrutti E, Cirino G, Wallace JL. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. // *Gastroenterology.* – 2006. – 131. – p. 259-271
- Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the small intestine. // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2007. – 23. – p. 134-141
- Fujimori S, Seo T, Gudis K et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – 69. – p. 1339-1346
- Fujimori S, Takahashi Y, Seo T et al. Prevention of traditional NSAID-induced small intestinal injury: recent preliminary studies using capsule endoscopy. // *Digestion.* – 2010. – 82. – p. 167-172
- Gay G, Delvaux M, Frederic M. Capsule endoscopy in non-steroidal anti-inflammatory drugs-enteropathy and miscellaneous, rare intestinal diseases. // *World J Gastroenterol.* – 2008. – 14. – p. 5237-5244
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – 3. – p. 133-141
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – 25. – p. 1211-1222
- Hagihara M, Kataoka K, Arimochi H, Kawahara T, Ohnishi Y. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. // *J Med Invest.* – 2004. – 51. – p. 43-51
- Hagihara M, Kataoka K, Arimochi H et al. Inhibitory effect of fluvastatin on ileal ulcer formation in rats induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug. // *World J Gastroenterol.* – 2005. – 11. – p. 1040-1043
- Hawkey CJ, Jones JJ, Atherton CT et al. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donor: proof of concept study in humans. // *Gut.* – 2003. – 52. – p. 1537-1542
- Hayashi Y, Yamamoto H, Kita H, Sumada K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy. // *World J Gastroenterol.* – 2005. – 11. – p. 4861-4864
- Hayashi Y, Yamamoto H, Taguchi H et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions identified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease. // *J Gastroenterol.* – 2009. – 44. – Suppl 19. – p. 57-63
- 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. – 103. – p. 40-47
- Kim JW, Jeon WK, Kim EJ. Combined effects of bovine colostrum and glutamine in diclofenac-induced bacterial translocation in rat. // *Clin Nutr.* – 2005. – 24. – p. 785-793
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – 104. – p. 728-738
- Lim YJ, Lee JS, Ku YS, Hahn KB. Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage. // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – 24. – p. 1169-1178
- Lim YJ, Chun H. J. Recent Advances in NSAIDs-Induced Enteropathy Therapeutics: New Options, New Challenges // *Gastroenterology Research and Practice.* – Volume 2013. Article ID 761060
- Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule endoscopy. // *Gastroenterology.* – 2005. – 128. – p. 1172-1178
- Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small

bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – 5. – p. 1040-1045

Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. // *J Gastroenterol.* – 2009. – 44. – Suppl 19. – p. 64-71

Marchbank T, Limdi JK, Mahmood A, Elia G, Playford RJ. Clinical trial: protective effect of a commercial fish protein hydrolysate against indomethacin (NSAID)-induced small intestinal injury. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – 28. – p. 799-804

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. – 43. – p. 270-276

Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal antiinflammatory drugs-induced small intestinal injury. // *World J Gastroenterol.* – 2011. – November 14. – 17 (42). – p. 4647-4653

Saurin JC. Capsule endoscopy. // *Endoscopy.* – 2007. – 39. – p. 986-991

Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2010. – 39: 433-464.

Stgborsson G, Simpson RJ, Walley M et al. COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice. // *Gastroenterology.* – 2002. – 122. – p. 1913-1923

Song HJ, Shin CY, Oh TY, Sobn UD. The protective effect of enpatilin on indomethacin-induced cell damage in cultured feline ileal smooth muscle cells: involvement of HO-1 and ERK. // *J Ethnopharmacol.* – 2008. – 118. – p. 94-101

Sugimori S, Watanabe T, Tabuchi M et al. Evaluation of small bowel injury in patients with rheumatoid arthritis by capsule endoscopy: effects of anti-rheumatoid arthritis drugs. // *Digestion.* – 2008. – 78. – p. 208-213

Thiéfin G, Beaugier L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. // *Joint Bone Spine.* – 2005. – 72. –

p. 286-294

Troost FJ, Saris WH, Brummer RJ. Recombinant human lactoferrin ingestion attenuates indomethacin-induced enteropathy in vivo in healthy volunteers. // *Eur J Clin Nutr.* – 2003. – 57. – p.1579-1585

Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G, Fiorucci S. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat. // *Gastroenterology.* – 2007. – 132. – p. 261-271

Wallace JL, Ferraz JG. New pharmacological therapies in gastrointestinal disease. // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2010. – 39: 709-720.

Wallace J. L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. // *The British Journal of Pharmacology.* – 2012. – vol. 165. – no. 1. – P. 67-74.

Watanabe T, Higuchi K, Kobata A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. // *Gut.* – 2008. – 57. – p. 181-187

Whittle BJ. Nitric oxide and the gut injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. // *Inflammopharmacology.* – 2003. – 11. – p. 415-422

Yoda Y, Amagase K, Kato S. Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin-induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1. // *J Physiol Pharmacol.* – 2010. – 61. – p. 287-294

Yoda Y, Takeuchi M, Kato S. Search for prophylactic drugs against NSAID-induced small intestinal lesions in rats. // *Gastroenterology.* – 2008. – 134. – A528

Актуальные вопросы к диагностике и лечению НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки

А.П. Балабанцева

В обзорной статье рассмотрены частота, патогенез, клинические проявления и современные методы профилактики и лечения больных с НПВП-индуцированными поражениями дистальных отделов тонкой кишки. Представлены различные стратегии ведения больных с НПВП-энтеропатиями, в частности, применение ИПП, ингибиторов ЦОГ-2, простагландинов и их синтетических аналогов, антибактериальных средств и пробиотиков, новых комбинированных препаратов НПВП с фосфатидилхолином, оксидом азота и сульфидом водорода, пищевых добавок и других препаратов.

Actual questions to diagnosis and treatment of NSAIDs-induced injuries of small intestine

A.P. Balabantseva

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly prescribed medications in the world. Unfortunately, extensive usage of NSAIDs to relieve pain and inflammation is limited because of its considerable gastrointestinal toxicity. Previous clinical and experimental studies having been focused mostly on NSAID-induced injuries of the gastroduodenal area, now researchers' interest has shifted to NSAID-induced injuries of the small intestine, the so-called NSAID enteropathy, which have proved to occur much more often than it was suggested earlier. Since video capsule endoscopy (VCE) and new types of enteroscopy were introduced into practice, it has turned out that occurrence of intestinal injuries in healthy volunteers taking aspirin or NSAIDs can reach

75% of all the cases [1-6]. Unfortunately, NSAID enteropathy is either not diagnosed or simply ignored in overwhelming majority of cases before VCE is performed.

A pathognomic sign of NSAID-induced injury is development of concentric 'diaphragm-like' strictures on the small intestine which develop because of scarring after healing of ulcerous intestinal lesions and cause nonspecific symptoms or intestinal obstruction. Histologically, these strictures are characterised by the development of fibrosis in the submucous layer and thickened muscular layer of the mucosa. As the muscular layer of the small intestine itself is usually intact, the risk of perforation of the intestine in its balloon dilation is low. That is why this method of stricture treatment is preferable to a surgical intervention. The relative risk for developing diverticulitis or diverticular bleeding in individuals taking NSAIDs or aspirin ranges from 1.8 to 16.7.

However, though COX-2 selective inhibitors provide better tolerance and safety, they cannot prevent all gastrointestinal side effects of NSAIDs; besides, they possess certain cardiovascular toxicity. That is why at present it is highly desirable to develop and introduce into clinical practice effective anti-inflammatory drugs whose safety profile should be better than that in the NSAIDs used now.