

Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений

Балабанцева А.П.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹295007, Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) способны вызывать нежелательные реакции со стороны всех отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако частота сочетанного поражения различных отделов ЖКТ при использовании этих препаратов не изучена.

Цель исследования – оценка частоты сочетанного поражения верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, вызванного приемом НПВП.

Пациенты и методы. Обследовано 112 пациентов с ревматическими заболеваниями (62,5% женщин, средний возраст 56,2±14,6 года), регулярно принимавших НПВП. Всем больным были проведены эзофагогастродуоденоскопия и видеокOLONOSКОПИЯ. 35 пациентам с признаками НПВП-гастропатии была выполнена видеокапсульная эндоскопия.

Результаты и обсуждение. Признаки НПВП-гастропатии (эрозии и/или язвы желудка, двенадцатиперстной кишки) выявлены у 43,8% больных, признаки НПВП-энтеропатии (геморрагии, эрозии и язвы тонкой кишки) у 68,6%, НПВП-колопатии (геморрагии, эрозии и язвы толстой кишки) – у 14,3%. Сочетание НПВП-гастро- и колопатии имело у 28,6% больных (отношение шансов 12,2; 95% доверительный интервал 2,619–56,84), сочетание НПВП-гастро-, энтеро- и колопатии – у 10 (20,4% всех больных с НПВП-гастропатией). Показана достоверная ассоциация риска развития сочетанной патологии всех отделов ЖКТ с диагнозом спондилоартрита, наличием боли в животе, признаками дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста, а также носительством полиморфизма гена CYP2C19 (аллель CYP2C19*17*1/*17).

Выводы. Сочетанное поражение различных отделов ЖКТ на фоне использования НПВП – нередкая и серьезная патология, требующая комплексной диагностики и комбинированного применения профилактических средств с разным механизмом действия.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; НПВП-гастропатия; НПВП-энтеропатия; НПВП-колопатия; сочетанное поражение; факторы риска.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Балабанцева АП, Каратеев АЕ. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. Современная ревматология. 2018;12(4):95–100.

The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries

Balabantseva A.P.¹, Karateev A.E.²

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹4, Academician Vernadsky Prospect, Simferopol 295007; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause undesirable reactions in all parts of the gastrointestinal tract (GIT). However, the frequency of mixed injuries of various GIT parts due to the use of these drugs has not been investigated.

Objective: to estimate the frequency of mixed NSAID-induced injuries of the upper GIT, small and large intestine.

Patients and methods. A total of 112 patients (62.5% were women) (mean age, 56.2±14.6 years) with rheumatic diseases who had regularly taken NSAIDs were examined. All the patients underwent esophagogastroduodenoscopy and video colonoscopy. Video capsule endoscopy was performed in 35 patients with signs of NSAID-induced gastropathy.

Results and discussion. The signs of NSAID-induced gastropathy (gastric and duodenal erosions and/or ulcers) were found in 43.8% of patients; those of NSAID-induced enteropathy (small bowel hemorrhages, erosions, and ulcers) were present in 68.6%; and those of NSAID-induced colopathy (colonic hemorrhages, erosions, and ulcers) were in 14.3%. The concurrence of NSAID-induced gastro- and colonopathy was present in 28.6% of the patients (odds ratio 12.2; 95% confidence interval, 2.619–56.84); that of NSAID-induced gastro-, entero-, and colopathy was in 10 (20.4% of all the patients with NSAID-induced gastropathy). There was a significant association of the risk of mixed pathology in all GIT parts with the diagnosis of spondylarthritis, the presence of abdominal pain, the signs of dysbiosis and bacterial overgrowth syndrome, as well as with the carriage of CYP2C19 gene polymorphism (the CYP2C19*17*1/*17 allele).

Conclusion. Mixed injury of various GIT parts due to the use of NSAIDs is a frequent and serious pathology that requires comprehensive diagnostic tests and combined use of preventive therapies with different mechanisms of action.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID-induced gastropathy; NSAID-induced enteropathy; NSAID-induced colopathy; mixed injury; risk factors.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Balabantseva AP, Karateev AE. The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):95–100.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-95-100

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из наиболее востребованных классов лекарственных средств в клинике внутренней медицины. Они широко используются для лечения боли при многих болезнях и патологических состояниях. Особое значение НПВП имеют при лечении ревматических заболеваний (РЗ), при которых они являются основным симптоматическим обезболивающим, а в ряде случаев (например, при спондилоартритах, СпА) и патогенетическим противовоспалительным средством. Однако применение НПВП ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций (НР) с вовлечением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек [1].

Гастроинтестинальные НР возникают наиболее часто и могут проявляться различными нарушениями — от диспепсии, изжоги и абдоминального дискомфорта до более серьезных, угрожающих жизни осложнений, таких как развитие язв, кровотечения, перфорации и кишечной непроходимости [1, 2].

Наиболее известна *НПВП-гастропатия*, характерное проявление которой — эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки (СО) желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК). Но негативное действие НПВП может наблюдаться практически в любом отделе

ЖКТ (от пищевода до прямой кишки) [1–4]. Так, в последнее время активно обсуждается проблема поражения тонкой и толстой кишки (*НПВП-энтеропатия* и *НПВП-колопатия*), которое, как считает ряд экспертов, по клиническому значению не уступает патологии верхних отделов ЖКТ. По данным рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных исследований, на фоне приема неселективных НПВП (н-НПВП) частота развития эрозий и язв тонкой кишки составляет 15–25%, а число ЖКТ-кровотечений из тонкой и толстой кишки — 0,2–0,3 эпизода на 100 пациентов/лет [5–9].

Негативное влияние НПВП на состояние всех отделов ЖКТ обусловлено единым патогенетическим механизмом. НПВП блокируют циклооксигеназу (ЦОГ) 1 в неизменной СО и ЦОГ2 в области эрозивно-язвенных изменений, подавляя синтез цитопротективных простагландинов, вызывают микроциркуляторные нарушения, снижают активность метаболизма эпителиоцитов и др. Тем самым НПВП уменьшают репаративный потенциал СО, делая ее менее устойчивой к повреждающему действию естественных факторов агрессии — соляной кислоты в проксимальных отделах и насыщенного ферментами, желчью, бактериями и продуктами их жизнедеятельности химуса в дистальных отделах ЖКТ [1, 2, 7, 9].

Закономерно возникает вопрос о возможности сочетанного поражения различных отделов ЖКТ на фоне приема НПВП. Так, если у пациента имеется НПВП-гастропатия, нельзя исключить и развития поражения тонкой и толстой кишки, ведь в этом случае действует общий патогенетический механизм, связанный с системным негативным влиянием НПВП. Эта тема представляется особенно актуальной в связи с тем, что в подавляющем большинстве случаев НПВП-индуцированное поражение кишки протекает бессимптомно или с неспецифическими симптомами, что затрудняет его своевременную диагностику. К сожалению, имеются лишь единичные работы, в которых рассматривается проблема сочетанной патологии проксимальных и дистальных отделов ЖКТ на фоне приема НПВП.

Цель исследования — определение частоты сочетанного поражения различных отделов ЖКТ, возникшего на фоне приема НПВП.

Пациенты и методы. Обследовано 112 больных (средний возраст 56,2±14,6 года), регулярно, не менее 2 нед до включения в исследование, принимавших НПВП. Все больные дали письменное информированное согласие на обследование (в том числе с применением эндоскопических методов), обработку личных данных и анонимное представление полученной информации в медицинской научной литературе.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Среди пациентов преобладали женщины среднего возраста, в основном страдавшие остеоартритом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). Подавляющее большинство больных принимали н-НПВП и меньшая часть — коксибы. В исследование не включали больных с диагностированными воспалитель-

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=112)

Параметр	Значение
Пол (женщины/мужчины)	70/42 (62,5/37,5)
Возраст, годы	56,2±14,6
Диагноз:	
ОА	45 (40,2)
РА	39 (34,8)
АС	12 (10,7)
РеА	7 (6,3)
подагра	9 (8,0)
НПВП:	
диклофенак	53 (47,3)
нимесулид	12 (10,7)
мелоксикам	9 (8,0)
кетопрофен	7 (6,3)
эторикоксиб	10 (8,9)
целекоксиб	15 (13,4)
другие	6 (5,4)
НПВП+НДА	24 (21,4)
ГК	12 (10,7)
МТ	39 (34,8)
ИПП	79 (70,5)

Примечание. Там, где не указано иначе, показатели представлены как n (%). АС — анкилозирующий спондилит; РеА — реактивный артрит; НДА — низкие дозы аспирина; ГК — глюкокортикоиды; ИПП — ингибиторы протонной помпы; МТ — метотрексат.

ными заболеваниями кишки (ВЗК), кишечными инфекциями и онкологическими заболеваниями кишки в анамнезе.

Всем больным были проведены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия (КС). Для исключения ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона, микроскопические колиты), ишемического колита, *Cl. difficile*-ассоциированного колита и злокачественных новообразований толстой кишки во время КС выполняли биопсию СО с последующим морфологическим исследованием. У 35 больных с подозрением на НПВП-энтеропатию была проведена также видеокапсульная эндоскопия – ВКЭ (система Given Imaging, Израиль), которая во всех случаях позволила визуализировать состояние тощей и подвздошной кишки до баугиниевой заслонки.

Мы оценили частоту множественных (>10) эрозий и язв в желудке/ДПК (НПВП-гастропатия), тонкой (НПВП-энтеропатия) и толстой (НПВП-колопатия) кишке и сочетанного поражения этих отделов ЖКТ. Кроме того, проанализировано влияние таких факторов, как пол, возраст пациентов, диагноз РЗ, язвенный анамнез, инфицированность *H. pylori*, боль в желудке и диспепсия, прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), дисбиоз и синдром избыточного бактериального роста, нарушение моторики ЖКТ и полиморфизм гена *CYP2C19* (аллель *CYP2C19*17*1/*17*), на риск развития сочетанной НПВП-ассоциированной патологии верхних и дистальных отделов ЖКТ.

Дисбиоз – состояние, характеризующееся нарушением качественного и/или количественного состава флоры кишки. Для его диагностики проводилось микробиологическое исследование кала по Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской с оценкой от 0 до 3 баллов.

Синдром избыточного бактериального роста – одно из проявлений дисбиоза, при котором отмечается обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки >105 КОЕ/мл кишечного содержимого за счет условно-патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ, или вследствие ретроградной транслокации условно-патогенной микробиоты толстой кишки. Наличие этого синдрома подтверждали с помощью стандартной методики: после 3-дневной низкоуглеводной диеты (натошак и после полоскания рта хлоргексидином) проводили H_2 -дыхательный тест с лактулозой. Тест считали положительным при повышении уровня водорода в выдыхаемом воздухе на ≥ 12 ppm от исходного уровня в течение первых 40–60 мин.

Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка изучали с помощью ^{13}C -октанового дыхательного теста и инфракрасной спектрометрии (анализатор Wagner GmbH, ФРГ). Нормальная скорость опорожнения желудка соответствовала коэффициенту опорожнения желудка (КОЖ) >3,1 и времени полувыведения <75 мин, замедленная – КОЖ 2,5–3,1 и времени полувыведения 75–120 мин, значительно замедленная – КОЖ <2,5 и времени полувыведения >120 мин.

У носителей полиморфизма гена *CYP2C19* (аллель *CYP2C19*17*1/*17*) наблюдается «ультрабыстрый» метаболизм ИПП, поэтому эффективность этих гастропротекторов у них может быть существенно ниже, чем в популяции. Это может определять повышенный риск развития НПВП-гастропатии. Генотипирование геномной ДНК проводили после ее выделения из цельной крови с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схе-

мой детекции продуктов в режиме реального времени (Real Time) SNP-«ЭКСПРЕСС-SHOT»-РВ. Использована тест-система LITECHNCYP2C19 ACE (Санкт-Петербург, Россия).

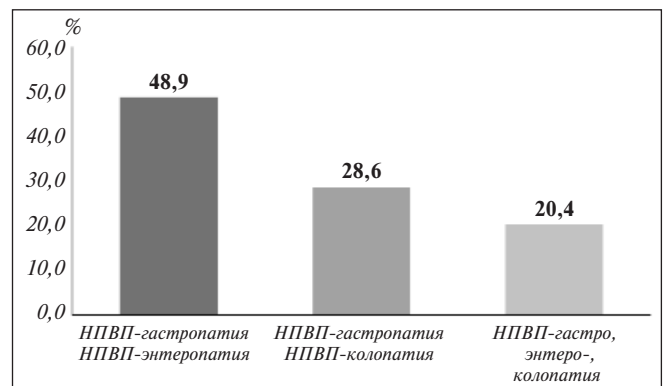
Все данные, выявленные в процессе обследования пациентов, вносили в специально разработанную анонимную исследовательскую карту, а затем в компьютерную базу данных, составленную в программе Microsoft Excel 2011. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 17.0. Средние значения количественных параметров представлены в виде $M \pm \delta$. Достоверность различия количественных параметров устанавливали с помощью Т-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных – с использованием точного теста Фишера. Для оценки значения ряда факторов определяли отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. При ЭГДС эрозии и язвы желудка и/или ДПК были выявлены у 49 (43,8%) из 112 больных: эрозии желудка – у 14 (28,6%), эрозии ДПК – у 6 (12,2%), сочетанные эрозии желудка и ДПК – у 9 (18,4%); язвы гастродуоденальной зоны – у 20 (40,8%) больных, из них язвы желудка – у 7 (14,2%), язвы ДПК – у 10 (20,4%), сочетание язв желудка и ДПК – у 3 (6,1%). Признаки состоявшегося ЖКТ-кровотечения обнаружены у 7 (14,2%) больных.

По данным ВКЭ, различные изменения СО тонкой кишки, позволявшие поставить диагноз НПВП-энтеропатии (эрозии, язвы, стриктура и признаки кровотечения), имелись у большинства обследованных – у 24 (68,6%) из 35.

При проведении КС НПВП-колопатия была диагностирована у 16 (14,3%) из 112 больных. Наиболее частыми эндоскопическими находками при КС были эрозии СО ободочной кишки, которые определялись у 13 (81,3%) больных, из них единичные эрозии – у 7 (43,7%) и множественные – у 6 (37,5%). Реже встречались геморрагии СО (у 2/12,5% больных) и язва слепой кишки (у 1/6,3%). Признаки состоявшегося кишечного кровотечения наблюдались у 2 (12,5%) пациентов.

Частота сочетаний НПВП-индуцированного поражения различных отделов ЖКТ представлена на рисунке. Как



Сочетание НПВП-индуцированной патологии разных отделов ЖКТ

видно, патология верхних и дистальных отделов ЖКТ нередко сочеталась. В частности, НПВП-колопатия гораздо чаще встречалась у больных с НПВП-гастропатией, чем без нее: 28,6 и 3,3% (ОШ 12,2; 95% ДИ 2,619–56,84).

Мы проанализировали влияние ряда факторов на развитие тотального поражения ЖКТ (НПВП-гастро-, энтеро-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Факторы, влияющие на развитие сочетанного НПВП-ассоциированного повреждения ЖКТ (% больных)

Факторы риска	НПВП-гастро-, энтеро- и колопатия (n=10)	НПВП-гастропатия (n=39)	ОШ (95% ДИ)	p
Мужской пол	70	58,9	1,623 (0,364–7,242)	0,098
Возраст > 65 лет	40,0	51,2	0,633 (0,154–2,6)	0,102
Диагноз СпА	80,0	10,3	35,0 (5,432–225,530)	<0,001
Инфицирование <i>H. pylori</i>	60,0	69,4	0,667 (0,159–2,804)	0,114
Язвенный анамнез	20	25,6	0,725 (0,131–4,001)	0,127
Боль в желудке, диспепсия	70	49,0	1,228 (0,260–5,811)	0,045
Прием ИПП	70	71,8	0,917 (0,2–4,199)	0,467
Дисбиоз	80	71,8	1,571 (0,287–8,595)	<0,05
СИБР	60	23,1	5,0 (1,152–21,707)	<0,001
Нарушение моторики	40	48,7	0,702 (0,171–2,881)	0,211
Полиморфизм <i>CYP2C19</i> (аллель <i>CYP2C19*17*1/*17</i>)	50	23,1	3,333 (0,785–14,157)	<0,05

Примечание. СИБР – синдром избыточного бактериального роста.

и колопатия), сопоставив их наличие у больных с данной патологией (n=10) и НПВП-гастропатией без признаков поражения тонкой и толстой кишки (n=39) (табл. 2). Такие факторы, как пол, средний возраст (в указанных группах он составил $49,2 \pm 11,6$ и $57,4 \pm 13,8$ года; $p=0,097$), возраст ≥ 65 лет, наличие *H. pylori* и язвенного анамнеза, прием ИПП и нарушение моторики ЖКТ, не влияли на развитие сочетанного НПВП-ассоциированного поражения ЖКТ. В то же время диагноз СпА, боль в желудке и диспепсия, дисбиоз и синдром избыточного бактериального роста, а также определенные генетические особенности больных (полиморфизм гена *CYP2C19*, аллель *CYP2C19*17*1/*17*) ассоциировались со значительно большей частотой сочетанного поражения ЖКТ.

Обсуждение. Согласно полученным данным, прием НПВП может вызывать повреждение СО всех отделов ЖКТ, причем частота этой патологии достаточно велика, что определяет ее серьезное клиническое значение. Так, эндоскопические признаки НПВП-гастропатии наблюдались у 43,8% обследованных, НПВП-энтеропатии – у 68,6%, а НПВП-колопатии – у 14,3%.

Проведенный анализ убедительно подтверждает связь между поражениями различных отделов ЖКТ. Более 2/3 пациентов с НПВП-гастропатией имели признаки поражения тонкой кишки, а риск выявления поражения толстой кишки у них оказался в 12 (!) раз выше, чем у лиц, регулярно принимавших НПВП, но не имевших признаков НПВП-гастропатии.

Известно, что патология дистальных отделов ЖКТ (тонкой и толстой кишки) отнюдь не редкая НР НПВП. Так, согласно расчетам С. Sostres и соавт. [10], частота серьезных осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ составляет примерно 3 случая на 10 тыс. пациентов в год. А. Lanas и соавт. [11, 12] оценили частоту развития НПВП-колопатии в 0,41 на 100 пациентов/лет для рофекоксиба и в 0,89 на

100 пациентов/лет для напроксена. По данным исследования MEDAL (n=34 700, сравнение эторикоксиба и диклофенака в течение 1,5 года), частота НР со стороны кишечника при использовании НПВП составляла 40% всех ЖКТ-осложнений, связанных с приемом этих препаратов [8].

Следует отметить, что проблема сочетанного поражения разных отделов ЖКТ при использовании НПВП рассматривается лишь в единичных клинических работах [13]. Так, А. Caunedo-Alvarez и соавт. [14] при ВКЭ оценили частоту повреждения СО тонкой кишки у 16 больных ОА, которые принимали НПВП. Контрольную группу составили 16 больных ОА, не получавших эти препараты. Частота эрозий и язв тонкой кишки у пациентов, использовавших НПВП, составила 43,6%; при этом в контрольной группе серьезной патологии СО не обнаружено. Согласно полученным данным, частота НПВП-энтеропатии не различалась у лиц, имевших и не имевших признаков гастродуоденопатии: 43,6 и 40,0% соответственно. Иные данные приводят авторы более крупной работы, которые сравнивали результаты ВКЭ у 74 больных РА и 57 больных ОА, получавших НПВП [15]. Частота изменений тонкой кишки была достоверно выше в группе РА, чем в группе ОА – 56,8 и 31,9% ($p<0,01$), что коррелировало с различием в частоте изменений верхних отделов ЖКТ – 33,8 и 21,7% ($p<0,01$).

Полученные нами данные представляют большой интерес, поскольку указывают на связь не только между НПВП-гастропатией и НПВП-энтеропатией (что было показано, в частности, I. Tacheci и соавт. [15]), но и НПВП-колопатией, и подтверждают гипотезу о патогенетическом единстве осложнений со стороны разных отделов ЖКТ, связанных с негативным влиянием НПВП на репаративный потенциал СО.

Анализ влияния ряда клинических факторов позволил выявить важные закономерности развития сочетанной патологии ЖКТ. Так, наличие признаков дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста четко ассоциировалось с

более высокой частотой сочетания НПВП-гастропатии и НПВП-колопатии. Очевидно, что нарушение микробиома – основной фактор агрессии, приводящий к повреждению СО кишки, устойчивость которой значительно снижена вследствие уменьшения концентрации цитопротективных простагландинов, микроциркуляторных и метаболических нарушений, вызванных НПВП [16, 17]. На существенную роль повышения проницаемости эпителиоцитов СО кишки в развитии колопатии указывает также высокая частота данной патологии у больных СпА. Ведь роль снижения кишечной резистентности и микробиотических нарушений активно обсуждается сегодня как принципиальный фактор патогенеза СпА [18, 19].

Это позволяет сделать важный для реальной клинической практики вывод. Если у пациента, принимающего НПВП, возникает НПВП-гастропатия (эрозии и/или язва желудка/ДПК) и при этом имеются клинические признаки дисбиоза (метеоризм, диарея, боль в животе и др.), то вероятность развития серьезной патологии толстой кишки должна расцениваться как достаточно высокая. В этом случае для своевременной диагностики НПВП-колопатии обязательным является проведение КС.

Аналогично и развитие НПВП-гастропатии должно настораживать в плане возможности одновременного поражения тонкой кишки. Ведь, согласно полученным нами данным, НПВП-гастропатия и НПВП-энтеропатия часто сочетаются. Поэтому при выявлении клинических признаков НПВП-энтеропатии у больных с НПВП-гастропатией (развитие железодефицитной анемии, гипоальбуминемии, боль в мезогастррии) необходима диагностика поражения тонкой кишки.

Роль генетических особенностей больных в развитии сочетанной патологии (полиморфизм гена *CYP2C19*, аллель

*CYP2C19*17*1/*17*) не совсем понятна. Наличие данной аллели ассоциируется с меньшей эффективностью ИПП и более высокой частотой развития НПВП-гастропатии [20, 21]. И, напротив, есть данные, что носительство аллелей *CYP2C19*, определяющих замедленный метаболизм ИПП, повышает риск возникновения НПВП-энтеропатии [22]. Значение выявленного нами генетического феномена в развитии НПВП-колопатии требует дальнейшего углубленного изучения.

Выводы. Несомненно, частое выявление сочетанного поражения различных отделов ЖКТ на фоне приема НПВП требует изменения концепции лечения и профилактики данных осложнений. ИПП не могут считаться эффективным средством профилактики НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии. Более того, ряд экспертов абсолютно логично считает применение ИПП негативным фактором, повышающим риск развития НПВП-ассоциированной патологии тонкой и толстой кишки. Ведь ИПП, особенно при длительном использовании, способны вызывать серьезные изменения микробиома, вплоть до тяжелых форм синдрома избыточного бактериального роста (в частности, клостридиального колита) [23–25]. Правда, в нашей работе не выявлено подобного негативного влияния ИПП, хотя эти препараты получала значительная часть пациентов. Тем не менее для комплексного лечения НПВП-гастро-, энтеро- и колопатии необходимо комбинированное использование препаратов, оказывающих энтеропротективное действие, снижающих кишечное воспаление и нормализующих микробное равновесие [1, 7, 9, 26]. Очевидно, что многие больные, регулярно принимающие НПВП и имеющие факторы риска НР как со стороны верхних, так и дистальных отделов ЖКТ, нуждаются в профилактическом приеме ребамипида, сульфаниламидных препаратов, кишечных антисептиков и пробиотиков.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(S1): 1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(S1): 1-29. (In Russ.)]. doi: 10.14412/rtao20180
2. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5):821-47.
3. Melcarne L, Garcia-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;10(6):723-33. doi: 10.1586/17474124.2016.1142872. Epub 2016 Mar 2.
4. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22;7:31-41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
5. Вахрушев ЯМ, Загребина ЕА. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). Терапевтический архив. 2012;(5):74-9. [Vakhrushev YaM, Zagrebina EA. Enteropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (pathogenesis, diagnosis, treatment). *Terapevticheskii arkhiv*. 2012; (5):74-9. (In Russ.)].
6. Huang L, Huang Z, Tai Y, et al. The small bowel diseases detected by capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(8):e0025. doi: 10.1097/MD.00000000000010025.
7. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 May;34(3):175-182. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427.
8. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1517-25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067. Epub 2008 Aug 3.
9. Klein M, Linnemann D, Rosenberg J. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colopathy. *BMJ Case Rep*. 2011 Feb 8;2011. pii: bcr1020103436. doi: 10.1136/bcr.10.2010.3436.
10. Sostres C, Gargallo CJ, Lanasa A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
11. Lanasa A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009 Jun;38(2):333-52. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
12. Lanasa A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4): 675-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204155. Epub 2013 Dec 18.
13. 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 Sep;5(9):1040-5. Epub 2007 Jul 10.
14. Caunedo-Alvarez A, Gomez-Rodriguez BJ, Romero-Vazquez J, et al. Macroscopic small bowel mucosal injury caused by chronic non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use as assessed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Feb;102(2):80-5.
15. Tacheci I, Bradna P, Douda T, et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2016 Nov;36(11):1557-1561. Epub 2016 Aug 22.
16. Syer SD, Blackler RW, Martin R, et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol.* 2015 Apr;50(4):387-93. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1. Epub 2015 Jan 10.
17. Xiao X, Nakatsu G, Jin Y, et al. Gut Microbiota Mediates Protection Against Enteropathy Induced by Indomethacin. *Sci Rep.* 2017 Jan 9;7:40317. doi: 10.1038/srep40317.
18. Gilis E, Mortier C, Venken K, et al. The Role of the Microbiome in Gut and Joint Inflammation in Psoriatic Arthritis and Spondyloarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2018 Jun;94:36-39. doi: 10.3899/jrheum.180135.
19. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190-9. [Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):190-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199
20. Musumba CO, Jorgensen A, Sutton L, et al. CYP2C19*17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Feb;93(2):195-203. doi: 10.1038/clpt.2012.215. Epub 2012 Oct 26.
21. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jul;44(7):297-302.
22. Nuki Y, Umeno J, Washio E, et al. The influence of CYP2C19 polymorphisms on exacerbating effect of rabeprazole in celecoxib-induced small bowel injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Aug;46(3):331-336. doi: 10.1111/apt.14134. Epub 2017 May 8.
23. Lue A, Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 28;22(48):10477-10481. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10477.
24. Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology.* 2011 Oct;141(4):1314-22, 1322.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075. Epub 2011 Jul 13.
25. Verhaegh B, de Vries F, Masclee AA, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 May;43(9):1004-13. doi: 10.1111/apt.13583. Epub 2016 Mar 9.
26. Мороз ЕВ, Каратеев АЕ. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология. 2016;10(4):97-105. [Moroz EV, Karateev AE. Rebamipide: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):97-105. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105

Поступила 19.09.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.