

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»

На правах рукописи

БАЛАБАНЦЕВА

Анна Павловна

**НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПРОКСИМАЛЬНЫХ
И ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

Специальность 14.01.04 — Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук

Каратеев Андрей Евгеньевич,

доктор медицинских наук, профессор

Кляритская Ирина Львовна

Симферополь — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| Список сокращений | 5 |
| Введение..... | 7 |
| Глава 1. Обзор литературы..... | 17 |
| 1.1. Эпидемиология НПВП-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта..... | 17 |
| 1.2. Современные взгляды на патогенез НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны и кишечника..... | 22 |
| 1.3. Роль инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в патогенезе НПВП-индуцированных поражений ЖКТ..... | 28 |
| 1.4. Другие факторы риска НПВП-гастропатий..... | 34 |
| 1.5. Современные методы диагностики НПВП-индуцированных поражений ЖКТ | 36 |
| 1.6. Современные стратегии профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ..... | 39 |
| 1.6.1. Профилактика и лечение НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны | 40 |
| 1.6.2. Профилактика и лечение НПВП-индуцированных поражений кишечника..... | 43 |
| Глава 2. Материал и методы исследования | 53 |
| 2.1. Общая клиническая характеристика больных | 53 |
| 2.2. Инструментальные и лабораторные методы исследования | 56 |
| 2.3. Методы профилактики, лечения и контроль эффективности терапии.... | 71 |
| 2.4. Статистическая обработка полученных данных..... | 75 |

| | |
|---|------------|
| Глава 3. Частота развития и факторы риска НПВП-индуцированных поражений ЖКТ | 77 |
| 3.1. Частота развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от демографических показателей, базовой патологии, вида НПВП, факторов риска, характера сопутствующих заболеваний | 77 |
| Глава 4. Клинико-эндоскопические, функциональные и генетические особенности НПВП-гастропатий | 88 |
| 4.1. Клинико-эндоскопические особенности течения НПВП-гастропатий | 88 |
| 4.2. Частота инфицирования <i>Helicobacter pylori</i> среди больных с НПВП-гастропатиями | 92 |
| 4.3. Моторно-эвакуаторная и секреторная функция желудка у больных с НПВП-гастропатиями | 94 |
| 4.4. Генетический полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP2C9 как фактор риска НПВП-гастропатий и их осложнений..... | 96 |
| 4.5. Прогнозирование развития эндоскопических изменений и риска развития кровотечения у больных с НПВП-гастропатиями..... | 107 |
| Глава 5. Клинико-эндоскопические, функциональные и микробиологические особенности НПВП-индуцированных поражений кишечника | 114 |
| 5.1. Клинико-эндоскопические особенности течения НПВП-энтеропатий и колопатий..... | 114 |
| 5.2. Моторно-эвакуаторная и секреторная функция желудка у больных с НПВП-энтеропатиями | 123 |
| 5.3. Частота и особенности кишечного дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста у больных с НПВП-энтеро- и колопатиями..... | 125 |
| 5.4. Уровень кальпротектина у больных с НПВП-энтеропатиями и колопатиями | 132 |

| | |
|--|--------------|
| Глава 6. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений..... | 134 |
| Глава 7. Эффективность различных методов профилактики НПВП-индуцированных поражений ЖКТ | 13440 |
| 7.1. Эффективность ИПП и цитопротекторов в профилактике НПВП-гастропатий в группе высокого риска | 140 |
| 7.2. Эффективность эрадикации инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в профилактике НПВП-гастропатий | 144 |
| Глава 8. Эффективность различных методов лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ..... | 148 |
| 8.1. Эффективность и безопасность ИПП и цитопротекторов в лечении НПВП-гастропатий | 148 |
| 8.2. Эффективность цитопротекторов, пробиотиков и эубиотиков в лечении НПВП-энтеропатий..... | 153 |
| 8.3. Эффективность препаратов аminosалициловой кислоты в лечении НПВП-колопатий | 155 |
| Заключение..... | 157 |
| Выводы..... | 178 |
| Практические рекомендации..... | 180 |
| Список литературы..... | 181 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АС — анкилозирующий спондилоартрит
- БУТ — быстрый уреазный тест
- ВЗК — воспалительные заболевания кишки
- ВЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
- ВКС — колоноскопия
- ВКЭ — видеокапсульная эндоскопия
- ДИ — доверительный интервал
- ДПК — 12-перстная кишка
- ОА — остеоартрит
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- СИБР — синдром избыточного бактериального роста
- ИПП — ингибиторы протонной помпы
- ГК — глюкокортикоиды
- НДА — низкие дозы аспирина
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- НР — нежелательные реакции
- ОНП — однонуклеотидный полиморфизм
- ОР — относительный риск
- ОШ — отношение шансов
- ПодА — подагрический артрит
- ПсА — псориатический артрит
- ПГ — простагландины
- ПЦР — полимеразная цепная реакция

РА — ревматоидный артрит

РеА — реактивный артрит

РЗ — ревматические заболевания

РКИ — рандомизированные клинические исследования

СРК — синдром раздраженной кишки

СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани

СО — слизистая оболочка

УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости

ХГ — хронический гастрит

ЦС — цитостатики

ЦОГ — циклооксигеназа

^{13}C -МДТ — ^{13}C -мочевинный дыхательный тест

^{13}C -ОДТ — ^{13}C -октаноевый тест

H_2 -ЛДТ — H_2 -лактолозный дыхательный тест

H. pylori — *Helicobacter pylori*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Ревматические заболевания — широко распространенная патология, вызывающая тяжелые страдания, снижение качества жизни и потерю трудоспособности миллионов людей в нашей стране [6, 3]. По данным эпидемиологического исследования Е. А. Галушко и Е. Л. Насонова [2], распространенность самых частых РЗ, таких как РА, АС, ПсА, ПодА и ОА, составляет соответственно 0,6, 0,1, 0,37, 0,3 и 13 на 100 жителей России. На 2016 г. в России было зарегистрировано 19,2 млн людей с заболеваниями костно-мышечной системы, большинство из которых было представлено пациентами с ОА и НБС [3].

Больные РЗ нуждаются в комплексной терапии, направленной на предотвращение прогрессирования заболевания, снижение активности и частоты обострений, эффективный контроль основных симптомов и максимально полную реабилитацию. Важную роль здесь играет применение НПВП. Эти препараты являются основным средством для лечения боли — главного, наиболее тягостного проявления заболеваний суставов и позвоночника. Кроме этого, длительное применение НПВП является первой ступенью патогенетической терапии СпА, а также важным элементом профилактики рецидивов ПодА на фоне гипоурикемической терапии [6, 5].

НПВП используются в клинической практике очень широко, о чем можно судить по объему реализации этих препаратов. За 2017 г. в России было продано 125 млн упаковок различных НПВП, среди которых 91,7 млн пришлось на таблетки и капсулы, а 22,7 млн на инъекционные формы [5].

В то же время применение НПВП способно вызывать широкий спектр НР, вовлекающих ЖКТ, ССС, почки и печень [5, 26]. НР со стороны ЖКТ являются наиболее частыми и могут проявляться как неприятными симптомами ГЭРБ (изжога, отрыжка), диспепсией и абдоминальным дискомфортом, так и угрожающими жизни осложнениями, такими как язвы, кровотечения, перфорация и стриктура [2, 5, 59, 49, 132]. Поэтому перед клиницистами, назначающими НПВП при РЗ,

всегда стоит важная в практическом отношении дилемма — каким образом максимально полно использовать анальгетический и противовоспалительный потенциал этих препаратов, предупреждая при этом риск возникновения гастроинтестинальных НР.

Наиболее изученными НПВП-индуцированной НР со стороны ЖКТ являются поражения желудка и ДПК, получившая международное название НПВП-гастропатии. Основными критериями НПВП-гастропатии является хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность или стертая клиническая картина, высокий риск манифестации язвенным кровотечением, наличие острых, часто — множественных повреждений, локализованных в основном в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы, фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки, достаточно быстрое заживление при отмене НПВП (ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, 1994 г.). Гастродуоденальная токсичность НПВП объясняется блокадой ЦОГ-1 и снижением синтеза цитопротективных ПГ, таких как простагландин E_2 и простаглицлин. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженные повреждения ЖКТ, чем неселективные НПВП, которые блокируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, однако полностью проблему гастротоксичности не решают [49, 12121, 122].

Данная проблема чрезвычайно актуальна, поскольку число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатии с каждым годом неуклонно растут. Состояния, связанные с применением НПВП, вносят существенный вклад в общие цифры заболеваемости и смертности во многих странах мира. Показано, что среди пациентов, принимающих НПВП, риск возникновения язв желудка повышается в 3–4 раза [49, 100, 122]. Риск развития таких язвенных осложнений, как перфорация и кровотечения, у таких пациентов составляет 25–35%. ОР развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие ЖКТ-осложнений, по обобщенным данным нескольких исследований, составляет соответственно 3, 6 и 7,6 [93, 344]. Угрожающие жизни осложнения, такие как кровотечение, перфорация или обструкция, возникают с частотой около 0,5–1,5% в год [37, 64, 121, 20808]. Серьезные ЖКТ-осложнения не-

редко возникают без предшествующих субъективных жалоб, что создает дополнительные диагностические трудности [37, 64]. Асимптомные осложнения, выявляемые только при эндоскопии язвы, определяются у 40% пациентов, длительно употребляющих НПВП [93].

Огромное значение для своевременной диагностики НПВП-индуцированных осложнений имеет определение факторов риска. Однако исследования, посвященные этому вопросу, носят неполный или противоречивый характер. Особенно это касается ревматологических больных, нередко имеющих коморбидные заболевания ССС и ЖКТ (в частности, ассоциированные с инфекцией *H. pylori* [93, 344, 37, 49]. До конца не изучены сроки возникновения различных НР, их связь с фармакокинетическими особенностями применяемых НПВП, частота возникновения НР при различных РЗ. Не исследована зависимость между частотой и характером НПВП-индуцированного поражения ЖКТ и полиморфизмом различных изоферментов системы цитохрома Р450 (CYP2C9, CYP2C19), определяющих метаболизм НПВП.

К сожалению, НР со стороны ЖКТ при использовании НПВП не ограничиваются только поражением желудка и ДПК, а охватывают все отделы пищеварительной системы.

В частности, прием НПВП, включая низкие дозы аспирина, способен примерно в 2 раза увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [47, 34, 37].

Серьезной проблемой является негативное воздействие НПВП на тонкую кишку (НПВП-энтеропатия). По данным многих авторов, частота поражения СО тонкого кишечника на фоне приема НПВП может даже превышать частоту поражения СО гастродуоденальной зоны. НПВП-энтеропатия рассматривается в современной популяции как основная причина кишечных кровотечений и перфораций [21, 344, 42]. По данным серии исследований, манифестными формами НПВП-энтеропатии в 50% случаев являлось кровотечение, в 33% — перфорация и в 17% — кишечная непроходимость, возникающая на фоне стриктуры тонкой кишки [42, 58, 100, 61].

НПВП-индуцированные поражения толстой кишки, так называемая НПВП-колопатия, так же как и НПВП-энтеропатия, изучены недостаточно. На сегодняшний день установлено, что НПВП могут индуцировать возникновение самых разнообразных поражений толстой кишки — от острого воспаления и эрозивно-язвенных поражений до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и стриктур кишки [34, 42, 127, 120, 236]. Клинически это может проявляться абдоминальной болью, различными нарушениями стула, потерей веса, симптомами кишечной обструкции или перфорацией, нередко требующими срочного хирургического вмешательства [121, 119, 203, 120]. Кроме того, НПВП сами по себе способны приводить к развитию микроскопических колитов (лимфоцитарный и коллагенозный колиты), а также провоцировать дебют или обострение воспалительных заболеваний кишки и ишемического колита [236]. Считается, что патогенетические механизмы развития НПВП-колопатий сходны с таковыми для НПВП-энтеропатий, хотя эта проблема требует дальнейших исследований.

При этом ни распространенность, ни факторы риска НПВП-колопатии в полной мере не изучены. Имеются лишь единичные публикации в отечественной медицинской литературе, посвященные данной проблеме, что определяет необходимость ее дальнейшего, более углубленного изучения.

В настоящее время интенсивно изучается эффективность различных стратегий профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, таких как их целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика с учетом риск-факторов, применение менее токсичных НПВП, комбинирование НПВП с антисекреторными и гастропротекторными средствами, эрадикация *H. pylori*, различные методы воздействия на кишечную микробиоту [37, 49, 132].

К сожалению, в отличие от НПВП-гастропатии, средств медикаментозного воздействия на НПВП-индуцированное повреждение кишечника с доказанной эффективностью на сегодняшний день нет. Важно отметить, что ИПП, широко используемые для лечения и профилактики НПВП-гастропатии, не только не снижают риск развития поражения нижележащих отделов ЖКТ, но даже способны повышать его. В ряде работ показана способность ИПП провоцировать разви-

тие СИБР и тем самым усиливать тонкокишечное повреждение. Дальнейших исследований требует изучение эффективности при НПВП-энтероколопатиях сульфасалазина, метронидазола и селективных кишечных антибиотиков (рифаксимин), пробиотиков, селективных ингибиторов ЦОГ-2, синтетических аналогов простагландинов.

Таким образом, имеющиеся данные относительно негативных эффектов НПВП на различные отделы ЖКТ до сих пор являются неполными или противоречивыми. Отсутствует четкий подход к лечению и профилактике НПВП-индуцированной патологии тонкой и толстой кишки. Это определяет целесообразность выполнения настоящей диссертационной работы.

Цель исследования

Совершенствование профилактики, диагностики и лечения НПВП-индуцированных поражений проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у больных ревматическими заболеваниями путем уточнения факторов риска, генетических особенностей, патогенетических механизмов их развития и изучения эффективности новых персонифицированных стратегий ведения больных.

Задачи исследования

1. Определить частоту, сроки возникновения, характер, клинко-эндоскопические и функциональные особенности НПВП-гастропатии в зависимости от демографических показателей, вида НПВП, ревматического заболевания, факторов риска, инфицированности *H. pylori*, состояния секреторной функции желудка и скорости опорожнения желудка (по данным ¹³C-октанового дыхательного теста).

2. Изучить частоту и особенности возникновения и течения НПВП-гастропатии в зависимости от генетического полиморфизма некоторых изоферментов системы цитохрома P450 (*CYP2C9*, *CYP2C19*).

3. Изучить частоту, клинические и эндоскопические особенности НПВП-индуцированного поражения тонкого и толстого кишечника в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста и других нарушений кишечной микробиоты.

4. Оценить эффективность разных методов лечения и профилактики НПВП-индуцированных поражений различных отделов ЖКТ (эрадикация *H. pylori*, прием ИПП, цитопротекторов, антибиотиков, сульфасалазина).

5. Разработать алгоритмы оптимальной профилактики и лечения НПВП-индуцированной патологии ЖКТ.

Научная новизна

Впервые в мире на большом клиническом материале было проведено комплексное изучение негативного влияния НПВП на все отделы ЖКТ у больных РЗ – желудка, тонкой и толстой кишки, включающее анализ клинических проявлений и эндоскопической картины, оценку нарушений микробиоты и функции ЖКТ, оценку значения различных факторов риска (включая генетическую предрасположенность), а также определение взаимосвязи между поражением разных отделов ЖКТ.

Впервые в мире показана взаимосвязь между развитием НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии.

Впервые в России при НПВП-гастропатии проведено генотипирование и установление полиморфизма изоферментов цитохромной системы CYP2C19 и CYP2C9. Впервые сделан вывод, что дополнительным фактором риска развития НПВП-гастропатий является генетический полиморфизм изоферментов CYP2C19, в частности наличие аллеля CYP2C19*17*1/*17, а фактором риска НПВП-индуцированных ЖКК — генотипы CYP2C9*2*1/*2, CYP2C19*2*1/*2 и CYP2C19*2*1/*3.

Впервые в России была предложена модель прогнозирования риска развития НПВП-гастропатии и НПВП-индуцированного ЖКТ-кровотечения на основе оценки наличия ряда факторов риска.

Впервые в России проведено одномоментное сравнение различных методик лечения и профилактики НПВП-гастропатии у больных РЗ: применения ИПП, цитопротекторов ребамипида и висмута трикалия дицитрата, а также эрадикации *H. pylori*. Показано, что эффективность цитопротекторов (ребамипид, коллоидный висмут) в профилактике и лечении НПВП-гастропатий сопоставима с эффективностью ИПП.

Впервые в России проведена сравнительная оценка эффективности невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимина и комплексного пробиотика для купирования клинических симптомов, связанных с поражением кишки и синдромом избыточного бактериального роста, а также эффективности ребамипида при энтеропатии и сульфасалазина при колопатии, возникших на фоне приема НПВП у больных РЗ.

Практическая значимость

Результаты настоящей работы позволяют оптимизировать применение НПВП при лечении РЗ путем ранней диагностики, профилактики и своевременной терапии осложнений со стороны ЖКТ, связанных с этими препаратами. Обоснована необходимость комплексной оценки состояния ЖКТ у больных РЗ, получающих лечение НПВП. Обосновано внедрение в практику выявления таких факторов риска НПВП-гастропатии, как инфицированность *H. pylori* и полиморфизм изоферментов цитохромной системы CYP2C19 и CYP2C9. Обосновано внедрение в практику исследования у больных, принимающих НПВП, наличия дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста (по H2-ЛДТ) как важных факторов развития лекарственного поражения тонкой и толстой кишки. Выработаны показания для проведения эндоскопических методов с целью ранней диагностики НПВП-энтеропатии (видеокапсульная эндоскопия) и НПВП-колопатии (колоноскопия). Показаны возможности применения новых методов лечения и профилактики НПВП-гастропатии, в том числе ребамипида и висмута трикалия децитрата, которые могут быть альтернативой ингибиторам протонной помпы. Обосновано применение ребамипида и эрадикации *H. pylori* как важных методов профилакти-

ки НПВП-гастропатии. Подтверждена возможность эффективного медикаментозного лечения НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии путем использования ребамипида, сульфасалазина и рифаксимины (при развитии СИБР).

Методология и методы исследования

Методология данного исследования построена на системном, структурно-функциональном, вероятностном подходах с использованием обще-логических методов: анализа, синтеза, индукции, дедукции, аналогии и других. Совокупность эмпирических (наблюдение, измерение, сравнение) и теоретических методов позволила сформировать аналитическое и критическое отношение к результатам, расширить представления о НПВП-индуцированных поражениях проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у больных ревматическими заболеваниями.

Использованы общеклинические, биохимические, эндоскопические (ЭГДС с биопсией, видеокапсульная эндоскопия, колоноскопия) методы, интрагастральный pH-мониторинг, ¹³C-дыхательные мочевиновый и октановый дыхательные тесты, водородный дыхательный тест с лактулозой, микробиологические исследования, методы статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. У большей части больных РЗ, принимающих НПВП, развиваются асимптомные или малосимптомные сочетанные поражения различных отделов ЖКТ.
2. Дополнительным фактором риска развития НПВП-гастропатии является генетический полиморфизм изоферментов *CYP2C19*, в частности наличие аллеля *CYP2C19*17*1/*17*, а фактором риска НПВП-индуцированных ЖКК — генотипы *CYP2C9*2*1/*2*, *CYP2C19*2*1/*2* и *CYP2C19*2*1/*3*.
3. Дополнительным фактором риска развития НПВП-энтеропатии является наличие СИБР в тонкой кишке.
4. Эрадикация *H. pylori* эффективна в качестве профилактики НПВП-гастропатий только у первичных пользователей НПВП, в то время как у хрониче-

ских пользователей НПВП она дополнительных преимуществ не несет.

5. Применение цитопротекторов (ребамипид и коллоидный висмут) как метода профилактики и лечения НПВП-гастропатий по своей эффективности сопоставимо с применением ИПП.

6. Эффективным методом профилактики и лечения НПВП-энтеропатии является эрадикация СИБР, в частности путем применения рифаксимины, а также применение цитопротекторов (ребамипида).

7. Эффективным методом лечения НПВП-колопатии является применение сульфосалазина.

Степень достоверности и апробация результатов

Для анализа результатов исследования использовались методы вариационной статистики с расчетом частотных характеристик исследуемых показателей, средних величин и оценки их вариабельности. Учитывая, что данное исследование проведено на выборочной совокупности, для характеристики статистических параметров и возможностей их оценки для генеральной совокупности пациентов рассчитывали среднюю ошибку соответствующего показателя (m).

Для оценки статистической значимости разницы между сравниваемыми группами использовались: критерий Пирсона χ^2 для сравнения частотных характеристик, t-критерий для сравнения частотных характеристик и средних величин, а также критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. В случае малого числа пациентов в подгруппах по некоторым клиническим параметрам (5 и меньше) оценка значимости межгрупповой разницы по частотным характеристикам проведена по критерию Фишера.

Определялась также диагностическая (прогностическая) значимость отдельных диагностических методов по их основным параметрам. При этом оценивались чувствительность, специфичность, диагностическая точность (эффективность), прогностическая значимость, отношение шансов. Для всех диагностических характеристик определяли доверительный интервал и проводили оценку их статистической значимости на уровне не ниже 95%.

Все статистические методы анализа и рассчитываемые показатели оценивались (сравнивались) при заданном граничном уровне ошибки первого рода (α) не выше 5% — $p < 0,05$ и уровня ошибки второго рода (β) не выше 20%. Такой методический подход и репрезентативный объем выборки ($n = 353$) обеспечили достаточный уровень статистической достоверности исследования (не ниже 80%).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов статистических программ Stata 11 и Statistica 6.

Результаты исследования были изложены на Юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической неделе (г. Москва, Российская Федерация, 6–8 октября 2014 г.), European Gastroenterology Week (Vienna, Austria, 18–22 October, 2014), Annual European Congress of Rheumatology (Paris, France, 11–14 June 2014) и Ученом совете Института ревматологии имени В. А. Насоновой Российской академии наук (г. Москва, Российская Федерация, 16 октября 2018 г.)

Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы по теме научной работы, написан обзор литературы. Самостоятельно разработан дизайн обследования больных, сформулированы цель и задачи исследования, научно обоснованы подходы к ведению больных. При непосредственном участии автора проводилось клиническое, эндоскопическое, инструментальное обследование больных. Самостоятельно проведены накопление первичной документации, анализ полученных результатов, оформлены разделы диссертационной работы, сформулированы выводы и обоснованы практические рекомендации.

По материалам диссертации было опубликовано 29 научных работ, из них 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология НПВП-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта

НПВП занимают одно из главных мест в комплексной терапии РЗ. В частности, при ОА и РА они являются основным симптоматическим средством, позволяющим контролировать хроническую боль. При СпА они являются патогенетическим средством «первой линии», длительное использование которых позволяет замедлить прогрессирование поражения аксиального скелета. При ПодА НПВП рассматриваются как основное средство для купирования острого приступа подагры и длительной профилактики его рецидивов на фоне гипоурикемической терапии.

НР со стороны ЖКТ рассматриваются как важнейший фактор, ограничивающий рациональное использование НПВП в ревматологической практике [3, 4, 13, 116, 100].

Способность НПВП вызывать повреждение СО желудка у больных РЗ была впервые описана Douthwaite и Lintott еще в 1938 г. [48]. За время, прошедшее с тех пор, негативное влияние НПВП на ЖКТ активно изучалось. Патология ЖКТ, связанная с НПВП, была исследована в многочисленных клинических и популяционных исследованиях. Результат исследования M. L. Ponte и соавторов, обобщивших данные о поражении верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП по крайней мере 4 дня, показал ОР 5,36 (95% ДИ, 1,79–16,1) в 16 РКИ (против плацебо), ОР 2,7 (95% ДИ, 2,1–3,5) в 9 когортных исследованиях и ОШ 3,0 (95% ДИ, 2,5–3,7) в 23 исследованиях типа «случай-контроль» для развития серьезных ЖКТ-осложнений, включающих пептические язвы, перфорации и кровотечения [190]. Сходным образом применение НДА (менее 325 мг/сутки) ассоциировалось со значительным повышением риска ЖКТ-кровотечений: ОР в метаанализе McQuaid и Laine был 2,1 (95% ДИ, 1,6–2,7). В Датском когортном исследовании ОШ ЖКТ-кровотечения для НДА составило 2,6 (95% CI, 2,2–2,9) [122]. A. Lanos и соавторы показали ОШ 1,55 (95% ДИ, 1,27–1,90) снижения риска

больших ЖКК при применении ИПП (ОШ 0,34; 95% ДИ, 0,21–0,57). Скрытое кровотечение было отмечено у 27 из 31 здоровых волонтеров, принимавших 800 мг ибупрофена 3 раза в день, при этом количество теряемой крови в первые 3–5 дней составляло 4,5–5,0 мл/день [125].

Среди больных РЗ, которые регулярно принимают НПВП, примерно у 25% возникают язвы гастродуоденальной зоны, при этом кровотечения или перфорации возникают у 0,5–2% больных [121, 132, 122]. Несмотря на попытки создания новых препаратов, более «щадящих» для СО, изъязвления и кровотечения, индуцированные приемом НПВП, по-прежнему остаются одной из главных клинических проблем, связанных с использованием этих препаратов [158, 203]. Например, в проспективном анализе НР, приведших к госпитализации более 18 000 пациентов в Великобритании, НПВП были основным классом лекарств, вызывающих эти осложнения (у 30% больных). При этом НПВП-индуцированные язвы и кровотечения обусловили более 60% смертей, связанных с НР лекарств [188, 35].

Данная проблема чрезвычайно актуальна, поскольку число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатий с каждым годом неуклонно растут. Показано, что среди пациентов, принимающих НПВП, риск возникновения язв желудка и ДПК повышается в 3–4 раза [59, 100]. Частота осложнений язв — перфорации и кровотечения — у таких пациентов достигает 25% [37, 158, 35]. Относительный риск развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие язв по обобщенным данным нескольких исследований составляет соответственно 3, 6 и 7,6 [29, 59, 64]. Угрожающие жизни осложнения, такие как кровотечение, перфорация или обструкция, возникают с частотой около 1,5% в год, и им зачастую не предшествуют какие-либо субъективные симптомы [64, 120]. Бессимптомные, выявляемые только при эндоскопии язвы гастродуоденальной зоны определяются у 40% пациентов, длительно использующих НПВП [108, 100].

В настоящее время пересматриваются существовавшие ранее взгляды относительно безопасности низких доз аспирина (НДА) (≤ 325 мг), которые широко используются с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Так, по дан-

ным исследований, проведенных в США, применение НДА повышает риск развития кровотечений из ЖКТ в 2–6 раз в зависимости от дозы (75–1200 мг/сутки). Прием НДА повышает риск развития пептических язв (в дозе 75 мг — в 2,3 раза, в дозе 150 мг — в 3,2 раза, в дозе 300 мг — в 3,9 раза) [214, 108, 32, 64, 39, 174].

До недавнего времени побочное действие НПВП на ЖКТ исследовалось преимущественно в верхних отделах ЖКТ — желудке и ДПК. Тем не менее в последние годы появляется все большее число работ, свидетельствующих о том, что НПВП негативно влияют не только на СО гастродуоденальной зоны, но и способны повреждать практически любой отдел пищевого канала — от пищевода до прямой кишки [6, 3, 10, 37, 42, 221, 58, 51, 30, 15].

В частности, по данным ряда исследований, известно, что прием НПВП (включая низкие дозы аспирина) способен примерно в 2 раза увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [47, 34, 37]. Согласно результатам трехмесячного исследования, проведенного во Франции в конце 2005 г., среди 10 000 респондентов 6823 (72,6%) принимали НПВП и в 68% случаев имели клинические проявления ГЭРБ в виде изжоги и/или регургитации кислого желудочного содержимого в пищевод. При этом наличие симптомов ГЭРБ отмечалось у 27% пациентов, принимающих НПВП в возрасте старше 65 лет, среди которых преобладали женщины [214, 108, 49]. На сегодняшний день проблема поражения пищевода на фоне приема НПВП изучена недостаточно, а литературные публикации, посвященные этому вопросу, в отечественной и зарубежной медицинской литературе единичны [100].

Согласно последним данным литературы, поражение тонкой кишки, индуцированное приемом НПВП (НПВП-энтеропатия), встречается столь же часто, как НПВП-гастропатия [3, 4, 60, 15, 8]. Но им уделяется значительно меньше клинического внимания, поскольку НПВП-энтеропатии обычно протекают бессимптомно, а их диагностика существенно затруднена [4, 42, 96, 68, 70, 73, 75].

Исследования секционного материала, проведенные Vjarnason и соавторами, показали, что применение НПВП сопровождается значительным повреждением более дистальных отделов тонкой кишки (ниже связки Трейца) [22]. Длительный

(свыше 6 месяцев) прием НПВП повышал риск возникновения язв тонкой кишки до 14%, а в 0,4% случаев причиной смерти этих пациентов явилась перфорация язв тонкой кишки [23, 21, 43, 22]. При аутопсии 713 трупов с «нестероидным анамнезом» изъязвления слизистой оболочки тонкой кишки обнаруживались в 8,4% случаев [13]. У 41% больных РА, принимающих НПВП, имела место железодефицитная анемия с характерной картиной гиперемии и изъязвлений при энтероскопии [21, 24]. Осложнения, связанные с НПВП-энтеропатиями и язвами тонкой кишки, в 50% случаев проявлялись кровотечением, в 33% — перфорацией и в 17% — кишечной обструкцией на фоне развившихся стриктур [130, 7, 127, 85, 87, 86, 120].

Поскольку эти отделы тонкой кишки долгое время были недоступными для диагностики повреждений с помощью обычной гастродуоденоскопии, наличие НПВП-энтеропатий в большинстве клинических исследований либо недооценивалось, либо попросту игнорировалось, тем более что простых и надежных суррогатных маркеров диагностики повреждения тонкой кишки было недостаточно. Однако внедрение в клиническую практику ВКЭ и новых видов энтероскопии (двухбаллонная и спиральная энтероскопия) позволило установить высокую частоту НПВП-энтеропатий (55–75%) у здоровых добровольцев, принимающих в течение 2 недель НПВП и ИПП [264, 150, 62, 73, 75]. После внедрения в клиническую практику новых видов энтероскопии и ВКЭ НПВП-энтеропатии стали популярной областью исследований, установивших, в частности, что они являются наиболее частой причиной скрытых гастроинтестинальных кровотечений [106, 150]. После этого представления об относительно низком риске интестинального повреждения при краткосрочном применении НПВП даже в сочетании с «гастропротективными» препаратами были пересмотрены. Воспроизводимость развития НПВП-энтеропатий у экспериментальных животных и их сходство с клиническими проявлениями у человека позволило глубже изучить и понять патогенез развития НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки.

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что у 68% добровольцев, которые принимали 75 мг диклофенака в течение 2 недель, были выявлены существенные повреждения тонкой кишки [4]. В одном из исследований было установлено, что макроскопические повреждения тонкой кишки возникали у 80% пациентов, которые в течение 2 недель принимали малые дозы аспирина [175, 51, 15]. Даже после завершения лечения этими препаратами указанные изменения и соответствующая симптоматика могли сохраняться более 16 месяцев [62, 72]. Поражения СО, вызванные приемом НПВП, имели место как в проксимальных, так и в дистальных отделах тонкой кишки, чаще всего — в илеоцекальной области [42, 58].

НПВП-индуцированные поражения толстой кишки, так называемые НПВП-колопатии, так же как и НПВП-энтеропатии, изучены недостаточно. Первый случай НПВП-колопатии был описан в 1966 г. Debenham, показавшим образование изъязвлений слепой кишки у больного РА, получавшего оксифенилбутазон [37]. С тех пор было установлено, что НПВП могут индуцировать возникновение самых разнообразных поражений толстой кишки — от острого воспаления и эрозивно-язвенных поражений до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и стриктур кишки [34, 42, 86, 79]. Клинически это может проявляться абдоминальной болью, различными нарушениями стула, потерей веса, симптомами кишечной обструкции или перфорацией, нередко требующими срочного хирургического вмешательства [49, 120, 271]. Кроме того, НПВП сами по себе способны приводить к развитию микроскопических колитов (лимфоцитарный и коллагенозный колиты), а также провоцировать дебют или обострение ВЗК и ишемического колита [190, 120, 255]. Частота НПВП-колопатий оценивается в 0,19 на 100 пациенто-лет у больных РА и 0,23 пациенто-лет у больных ОА [203, 236]. L. Laine и соавторы оценили частоту развития НПВП-колопатий в 0,41 на 100 пациенто-лет для рофекоксиба и 0,89 на 100 пациенто-лет для напроксена [120].

Ниже рассмотрены механизмы, посредством которых НПВП вызывают повреждения верхних отделов пищевого канала (желудок и проксимальная часть ДПК) и более дистальных отделов тонкой кишки. Эти механизмы существенно

отличаются друг от друга, что диктует необходимость применения различных стратегий ведения больных с НПВП-индуцированным поражением верхних и нижних отделов ЖКТ.

1.2. Современные взгляды на патогенез НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны и кишечника

Патогенез НПВП-гастропатий активно изучался на протяжении нескольких последних десятилетий. В частности, была установлена важнейшая роль подавления синтеза ПГ в СО в индукции образования язв желудка [61, 16]. Способность различных НПВП вызывать гастродуоденальное повреждение очень хорошо коррелирует с их способностью ингибировать синтез ПГ в СО гастродуоденальной зоны [99, 169]. В то время, как основное количество ПГ синтезируется здоровой СО желудка благодаря «работе» ЦОГ-1, имеется множество доказательств роли ЦОГ-2 в синтезе цитопротективных ПГ, что особенно важно в процессе заживления повреждений СО по всему ЖКТ [159, 183, 203, 245, 246]. Когда СО гастродуоденальной зоны воспалена, экспрессия ЦОГ-2 значительно усиливается и вклад синтезируемых ЦОГ-2 эйкозаноидов в защиту СО значительно увеличивается [232]. НПВП, селективно ингибирующие ЦОГ-2, вызывают меньше гастродуоденальных повреждений, чем НПВП, ингибирующие оба энзима [245]. Поэтому прием ингибиторов ЦОГ-2 уменьшает риск развития гастродуоденальных повреждений, хотя полностью их не устраняет [121, 120]. К сожалению, это преимущество теряется, когда эти НПВП принимаются совместно с НДА [120], назначаемого для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений [105, 19, 113, 216].

Как уже указывалось выше, подавление синтеза ПГ в СО является одним из ключевых моментов, способствующих развитию ее повреждения. Установлено, что ПГ усиливают или стимулируют многие аспекты защиты СО [246]. В частности, они стимулируют секрецию слизи и бикарбонатов эпителиальными клетками, что защищает эти клетки от повреждений вследствие агрессивного воздействия кислоты и пепсина, а также способствует восстановлению поврежденного эпите-

лия. Основные ПГ, синтезируемые гастродуоденальной СО (ПГЕ2 и ПГ12), являются потенциальными вазодилататорами, усиливающими кровоток в СО, когда барьерная эпителиальная функция нарушена. Усиленный кровоток помогает нейтрализовывать обратную диффузию ионов водорода и выработку соляной кислоты, а также растворять и удалять потенциально токсические субстанции, поступающие в субэпителиальное пространство. Поддержание кровотока в СО необходимо для быстрого восстановления и заживления поверхностных повреждений эпителиальной ткани, пока они не распространились на более глубокие, подслизистые слои стенки ЖКТ [121, 246]. Кроме того, ПГ также играют ключевую роль в индукции заживления язв, образующихся вследствие первичного подавления синтеза ЦОГ-1-производных ПГ и снижения кровотока в СО желудка, отмечающегося сразу после применения НПВП [159, 246]. Снижение синтеза ПГ также сопровождается адгезией нейтрофилов к сосудистому эпителию капилляров СО, что тоже способствует ее повреждению [27, 245]. Усиленная лейкоцитарно-эндотелиальная адгезия связана с нарушением регуляции молекулярной экспрессии факторов эндотелиальной (межклеточная адгезия молекул-1, Р-селектин) и лейкоцитарной (CD11/18) адгезии, которая частично возникает в ответ на усиленное высвобождение лейкотриена В4 и фактора некроза опухоли-а [245].

Поскольку подавление синтеза ПГ в СО гастродуоденальной зоны рассматривается как важнейший патогенетический механизм развития ее повреждений, они могут быть предупреждены путем введения экзогенных ПГ или других медиаторов защиты СО, таких как оксид азота (NO) или сульфид водорода (H₂S) [53, 54, 55, 200, 56]. И оксид азота, и сульфид водорода являются потенциальными ингибиторами адгезии лейкоцитов на сосудистой эндотелии, в связи с чем они также могут рассматриваться как агенты, уменьшающие или предотвращающие НПВП-индуцированные гастродуоденальные повреждения [242, 244, 243, 249, 248, 255].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают меньше гастродуоденальных повреждений и кровотечений, чем неселективные НПВП, поскольку они не ингибируют агрегацию тромбоцитов [31, 82, 49]. К сожалению, как уже указывалось выше, преимущество ингибиторов ЦОГ-2 теряется, когда для снижения риска тромботиче-

ских осложнений они применяются совместно с НДА [123, 121, 119, 122]. В связи с этим межлекарственные взаимодействия между аспирином, применяемым с антитромбоцитарной целью, и селективными ингибиторами ЦОГ-2 вызывают большой интерес. Установлено, что аспирин необратимо ацетилирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, препятствуя конверсии арахидоновой кислоты в ПГН₂. Тем не менее ацетилированная ЦОГ-2 еще способна метаболизировать арахидоновую кислоту в 15(R)-гидроксиэпитетраеновую кислоту (15(R)-ГЭТЕ), которая посредством 5-липоксигеназы может превращаться в 15(R)-эпи-липоксин А4 и его эпимер — липоксин А4, являющийся потенциальной противовоспалительной субстанцией, подавляющей адгезию нейтрофилов на сосудистой эндотелии [53]. Более того, липоксин А4 оказывает потенциальные защитные эффекты на СО желудка. Когда ингибиторы ЦОГ-2 применяются вместе с НДА, конверсия арахидоновой кислоты в 15(R)-ГЭТЕ и дальнейшая продукция гастропротективного 15(R)-эпи-липоксина А4 блокируется [226]. Следствием этого является развитие более выраженных повреждений СО желудка, чем при отдельном применении НДА или ингибиторов ЦОГ-2 [53, 245].

Нерешенным остается вопрос о значимости местных эффектов НПВП на СО. Контактное действие НПВП приводит к образованию эрозий, которые при отсутствии подавления синтеза ПГ обычно не склонны к прогрессированию в язвы и кровотечения [224, 245]. Действительно, имеются доказательства того, что местное раздражающее действие НПВП само по себе к образованию язв не приводит. В частности, парентеральное применение НПВП вызывает такое же образование язв, как и их пероральное применение [232, 245].

Эффективность Н₂-ГБ и ИПП в уменьшении частоты развития НПВП-гастропатий убедительно свидетельствует также о ключевой роли кислоты в патогенезе этих повреждений [11, 12]. Когда защита СО вследствие подавления синтеза ПГ ослабевает, она менее способна противостоять повреждающим эффектам кислоты. В участках поверхностного повреждения СО при участии слизи и коагулируемых протеинов образуется область с повышенным рН, так называемая «мукоидная шапочка», способствующая восстановлению эпителия [246]. Однако, ес-

ли кровотока в СО значительно уменьшается (вследствие воздействия НПВП или вазоконстрикции), рН в пределах «мукоидной шапочки» быстро падает, поскольку кислота проникает в более глубокие слои СО, способствуя развитию язв и кровотечений [245]. Возникновению последних способствует также то, что при интргастральном рН ниже 4,0 тромбоциты становятся неспособными к агрегации [214, 108].

В настоящее время достигнуты впечатляющие результаты в лечении и превенции НПВП-индуцированных повреждений гастродуоденальной зоны с помощью больших доз Н₂-ГБ и ИПП, которые стали краеугольным камнем профилактики и лечения НПВП-гастропатий [31, 34]. На фармацевтический рынок вышли новые комбинированные препараты, содержащие в одной таблетке Н₂ГБ или ИПП, и НПВП [11, 12].

Патогенез НПВП-энтеропатий близок к механизму развития НПВП-гастропатий [245]. Ингибция синтеза ПГ в СО тонкой кишки под действием НПВП делает ее более чувствительной к повреждениям и менее способной к репарации [195, 234]. Как и в желудке, ингибция активности ЦОГ-1 приводит к быстрому компенсаторному увеличению экспрессии ЦОГ-2, а подавление активности обоих ферментов приводит к тканевому повреждению [42, 43, 234]. Тем не менее, в отличие от желудка, ингибция ЦОГ в механизмах возникновения НПВП-энтеропатий не играет ведущей роли [218, 195]. В частности, если синтез интестинальных ПГ существенно подавлен, это не означает, что обязательно возникнут изъязвления и кровотечения. Даже если последние развиваются, они по времени часто не совпадают с подавлением синтеза интестинальных ПГ [195, 255]. Также и усиление кишечной проницаемости у крыс отмечается в течение 12 часов после приема НПВП, но оно совсем не обязательно предсказывает последующее развитие язв [23, 22, 195].

В настоящее время выделяют три основных патогенетических механизма негативного воздействия НПВП на кишечный эпителий: 1) местное контактное воздействие препарата на СО после его перорального приема; 2) системные побочные эффекты после абсорбции препарата из просвета кишки (ингибирование ЦОГ-1);

3) повторное местное проявление токсических свойств препарата на эпителиоциты после прохождения его метаболитов через энтерогепатический путь рециркуляции [89, 233, 131, 245]. Тем не менее вклад каждого механизма в цельную картину повреждения кишечной стенки до сих пор остается до конца не выясненным.

Прием НПВП повышает кишечную проницаемость в течение 12 часов после их применения и вызывает воспаление в тонкой кишке в течение нескольких суток [109, 23, 22]. Негативное действие НПВП на СО тонкой кишки описывают как «гипотезу трех ударов» [89, 253, 245]. Во-первых, вследствие прямого непосредственного действия НПВП повреждаются фосфолипиды поверхностной мембраны клеток. Это приводит к повреждению митохондрий в этих клетках, что в свою очередь вызывает уменьшение выработки энергии в клетках (разобщение окислительного фосфорилирования), высвобождение внутриклеточного кальция и образование свободных радикалов. Эти изменения приводят к снижению интеграции между клетками и повышению проницаемости тонкой кишки, вследствие чего желчные кислоты, продукты переваривания, кишечные бактерии и протеазы повреждают защитный кишечный барьер и при активации нейтрофилов вызывают вторичные воспалительные изменения [269, 224, 245]. В то время как адгезия лейкоцитов на сосудистой эндотелии является критическим моментом в патогенезе НПВП-гастропатий, она не наблюдается в кишечнике, хотя нейтрофильная инфильтрация и вносит свой негативный вклад в повреждение ткани, когда процесс ульцерогенеза уже стартовал. Имеются также доказательства негативного вклада ФНО-а в развитие НПВП-энтеропатий, хотя его эффекты не зависят от индукции лейкоцитарной адгезии на сосудистой эндотелии [60, 62].

Критической особенностью некоторых НПВП индуцировать значительное повреждение СО и появление изъязвлений является их способность повторно всасываться в подвздошной кишке и в последующем вновь возвращаться в ДПК посредством энтерогепатической циркуляции. НПВП, не подверженные энтерогепатической циркуляции, значительного повреждения кишечника в экспериментах на животных моделях не вызывали, что было подтверждено при перевязке желчного протока [215]. Например, сулиндак или аспирин, которые не попадают в энтеро-

гепатическую циркуляцию, являются менее токсичными для тонкой кишки [51].

Установлено также, что НПВП в печени соединяются с ацил-глюкуронами и через каналикулярные мембраны гепатоцитов выделяются в желчь. Электрофильные НПВП-ацил-глюкуроны вступают в контакт с белками щеточной каемочки энтероцита, вызывая поглощение НПВП клеткой. Ацил-глюкуроны также играют роль в транспортировке НПВП до целевой области — дистальной части тонкой и подвздошной кишки [26].

Нет доказательств того, что в патогенезе НПВП-индуцированного повреждения кишки ниже связки Трейца важную роль играет соляная кислота желудочного сока [94]. Как будет показано ниже, подавление желудочной секреции может приводить к развитию СИБР, способного усиливать тяжесть НПВП-энтеропатии [247].

Применение НПВП у грызунов сопровождалось глубокими изменениями количественного и качественного состава кишечных бактерий, что также может иметь большое значение в развитии НПВП-энтеропатий. В частности, значительно увеличивалось содержание грамотрицательных бактерий [195, 79], а лечение антибиотиками широкого спектра действия уменьшало выраженность НПВП-энтеропатий [126, 143]. Известно также, что у стерильных крыс и мышей НПВП-энтеропатии не развиваются. Установлено, что, когда кишечник стерильных мышей колонизируется *E. Coli* или *Eubacterium limosum*, они становятся чувствительными к НПВП-повреждению. В то же время, когда кишечник стерильных мышей заселяется пробиотическими бактериями *Bifidobacter adolescenti* или *Lactobacillus acidophilus*, таких негативных эффектов не отмечается [142]. Роль грамотрицательных бактерий в развитии НПВП-энтеропатий подтверждается также более поздними исследованиями на генетически-модифицированных мышах с недостатком толл-подобных рецепторов (ТЛР)-4 (рецепторы для бактериального эндотоксина), у которых применение НПВП не сопровождалось развитием язвений кишки [253]. Возможно также, что важным фактором, способствующим повреждению слизистой кишечника, является способность некоторых бактерий деконъюгировать желчные кислоты [126, 143].

Кроме того, в экспериментальных исследованиях было показано, что грамотрицательные бактерии проникали в мембрану СО и активировали ТПР липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Установлено, что эти ТПР стимулируют воспалительный ответ и играют важную роль в повреждении тонкой кишки [252]. Если кишечные бактерии выделяют эндотоксин, может также возникать транслокация кишечных бактерий. ЛПС повышают экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), что приводит к выработке пероксинитритов, цитотоксической группы оксида азота (NO) и супероксидов. Установлено также, что ампициллин и метронидазол инактивируют ЛПС и снижают экспрессию iNOS [255].

Частота НПВП-колопатий оценивается как 0,19 на 100 пациентов в год у пациентов с ревматоидным артритом и 0,23 на 100 пациентов в год при остеоартрите. По некоторым данным частота осложненных НПВП-колопатий может достигать 40% всех зарегистрированных серьезных заболеваний ЖКТ [56]. Диапазон аномалий и патогенных механизмов НПВП-колопатии аналогичен диапазонам НПВП-энтеропатии. Характерными морфологическими чертами НПВП-колопатии являются выраженный апоптоз и увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов. Как осложнение НПВП-колопатии иногда могут развиваться фиброз и стриктуры кишки. Клинические проявления включают в себя боль в животе, нарушения дефекации и потерю веса, а также осложнения в виде обструкции и перфорации. Некоторые авторы считают, что вариантами НПВП-колопатии являются коллагенозный и лимфоцитарный колиты.

1.3. Роль инфекции *Helicobacter pylori* в патогенезе НПВП-индуцированных поражений ЖКТ

На сегодняшний день общепризнано, что прием НПВП и инфекция *H. pylori* являются двумя независимыми факторами повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта [33, 170]. *H. pylori*, продуцируя цитотоксины, липосахариды и ферменты, запускает воспалительный каскад в СО желудка, вызывающий ее повреждение и резко повышающий риск язвообразования. Гастроинтестинальная

токсичность НПВП, наоборот, объясняется угнетением защитных факторов СО гастродуоденальной зоны вследствие блокады продукции цитопротективных ПГ опосредованных ЦОГ-1, таких как ПГЕ₂ и простаглицлин. Хотя селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают менее выраженной гастроинтестинальной токсичностью, чем неселективные НПВП, которые угнетают и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, тем не менее определенный риск при их применении все равно сохраняется [31, 34].

Как известно, инфекция *H. pylori* и прием НПВП являются основными этиологическими факторами поражений гастродуоденальной зоны. Последние мета-анализы и систематические обзоры свидетельствуют о том, что инфицированность *H. pylori* повышает риск НПВП-зависимых гастроинтестинальных осложнений. В частности, в исследовании С. Musumba было показано, что пептические язвы значительно чаще развивались у *H. pylori*-инфицированных пациентов. Если *H. pylori* и прием НПВП по отдельности увеличивали риск развития язвенных кровотечений соответственно в 1,79 и 4,85 раза, то наличие и *H. pylori*, и приема НПВП повышало этот риск в 6,13 раза [8].

Одним из ключевых практических вопросов при рассмотрении этой проблемы является вопрос о том, снижает ли эрадикация *H. pylori* у пациентов, длительно принимающих НПВП, риск образования язв и их осложнений. Перед тем как представить основные доказательные данные по этому вопросу, сначала следует рассмотреть ключевые факторы риска развития НПВП-гастропатий, а также некоторые патофизиологические аспекты взаимоотношений между НПВП и *H. pylori*.

Принципиальным фактором риска развития НПВП-гастропатий является наличие язвенного анамнеза и ЖКТ-кровотечения. Другие факторы риска включают в себя пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии, применение высоких доз НПВП, параллельное применение таких препаратов, как антитромбоцитарные средства, антикоагулянты или кортикостероиды [214, 108, 95, 165, 250].

Тяжесть НПВП-индуцированного повреждения слизистой является рН-зависимой. *H. pylori* влияет на желудочную секрецию в зависимости от тяжести и фенотипа вызванного им гастрита. Именно различные фенотипы могут обуславливать противоречивые данные, касающиеся взаимоотношений *H. pylori* и

НПВП [33, 117]. Существует спорное мнение, что *H. pylori* может предотвращать развитие НПВП-индуцированных язв и даже способствовать их заживлению. Однако клинические исследования не показали, что эрадикация *H. pylori* ухудшает заживление НПВП-индуцированных язв. При этом способность СО желудка противостоять НПВП-индуцированному повреждению может быть восстановлена после эрадикации *H. pylori* [117].

Недавние систематические обзоры и мета-анализы поддерживают преимущества эрадикации *H. pylori* при язвах и кровотечениях у пациентов, длительно принимающих НПВП. Так, в недавнем мета-анализе Vergara и соавторов, включившем 5 исследований из независимых исследовательских центров, охватывающих 939 пациентов, длительно принимающих НПВП, эрадикация *H. pylori* эффективно предупреждала развитие язв и их осложнений [240]. В группе больных, где проводилась эрадикация, пептические язвы развились в 7,4% случаев против 13,3% в контрольной группе (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,20–0,93). При этом пациенты, впервые начавшие прием НПВП, показали более значительное снижение частоты образования язв и их осложнений (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49) по сравнению с пациентами, длительно принимавшими НПВП (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,54–1,72).

В 3 РКИ было показано, что эрадикация *H. pylori* уменьшала последующий риск развития НПВП-индуцированных язв и их осложнений [223]. В одном из этих исследований изучались пациенты, имевшие в анамнезе диспепсию или пептические язвы. Было показано, что частота язв составила 12% в эрадикационной группе и 34,4% в группе плацебо (ОР 0,65; $p = 0,0026$) [223]. В исследовании, проведенном Labenz и соавторами, было показано, что пациенты без предшествующего язвенного анамнеза демонстрировали более значимое снижение образования язв при проведении эрадикации *H. pylori*, приеме ИПП или их сочетании по сравнению с плацебо. При этом достоверных различий между группами больных, где проводилось лечение, не было, что говорит в пользу того, что и эрадикация *H. pylori*, и прием ИПП одинаково эффективны в первичной профилактике НПВП-гастропатии [152].

В противоположность этому, в 5 других РКИ эрадикация *H. pylori* не сни-

жала риск образования язв или возникновения осложнений [152]. Только в одном исследовании изучалась частота повторных кровотечений, тогда как в других исследованиях исследовалась частота эрозивно-язвенных изменений. В первом исследовании пациенты после эрадикации получали либо напроксен, либо напроксен в сочетании с ИПП. При этом в течение 6 месяцев повторные кровотечения возникли соответственно у 18,8% и 4,4% больных ($p = 0,005$) [153]. Еще в одном исследовании пациенты, принимающие НПВП, рандомизировались для получения либо эрадикационной терапии, либо приема омепразола в сочетании с плацебо-антибиотиками и наблюдались без проведения какой-либо противоязвенной терапии в течение 6 месяцев. Достоверных различий в частоте возникновения диспепсии или образования язв между двумя группами не было [153].

Обобщая современные доказательные исследования, следует сделать вывод, что у больных РЗ, которым назначение НПВП только планируется, эрадикация *H. pylori* может рассматриваться как эффективная стратегия профилактики НПВП-гастропатии. Однако у больных РЗ, длительно принимающих НПВП, только эрадикация *H. pylori*, проводимая для вторичной профилактики образования язв и их осложнений, сама по себе неэффективна и требует дополнительного применения гастропротективных агентов, таких как ИПП [240, 223].

Данные литературы относительно роли *H. pylori* как фактора риска поражения ЖКТ при приеме НДА противоречивы. Несколько проведенных больших исследований фокусировались на роли эрадикации *H. pylori* во вторичной профилактике пептических язв и кровотечений. В исследовании типа «случай-контроль», проведенном Lanas и соавторами, *H. pylori* признан независимым фактором риска для язвенных кровотечений (ОШ 4,7; 95% ДИ 2,0–10,0) [125, 129]. В исследовании, проведенном К. Iijima и соавторами, проверялась гипотеза о том, что эрадикация *H. pylori* и длительное поддерживающее лечение ИПП эквивалентны для вторичной профилактики язвенных кровотечений у лиц, длительно принимающих НДА [95]. Для этого инфицированные *H. pylori* пациенты были рандомизированы для получения либо эрадикационной терапии, либо омепразола и наблюдались в течение 6 месяцев. Частота повторных кровотечений за этот срок

между двумя группами статистически не отличалась (1,9% против 0,9% соответственно). Эти данные контрастируют с описанным выше исследованием по влиянию напроксена на частоту повторных кровотечений, тем самым отражая существующие внутренние различия между НПВП и НДА [33]. В другом исследовании было показано, что эффективность эрадикации у лиц, длительно получающих НДА, ниже для предупреждения язвенных осложнений, чем прием лансопризола. Следует отметить, что отмечался высокий уровень реинфекции *H. pylori*, так же как и сопутствующего приема НПВП, среди пациентов, у которых наблюдались повторные кровотечения [34]. Еще в одном исследовании 294 *H. pylori*-инфицированных пациента с язвенными кровотечениями продолжали принимать НДА после эрадикации *H. pylori*. Эта группа сравнивалась с группой из 537 пациентов, принимающих НДА, но не имеющих язв в анамнезе. Частота язвенных кровотечений между этими двумя группами достоверно не отличалась. Эти данные свидетельствовали о том, что риск повторных язвенных кровотечений у лиц, принимающих НДА, после успешно проведенной эрадикации низкий и при отсутствии других факторов риска они не нуждаются в другой профилактике [124].

Дополнительным фактором в пользу проведения эрадикации *H. pylori* с целью профилактики и лечения НПВП-гастропатий может выступать экономическая целесообразность. Так, в британском исследовании, основанном на модели Маркова, было показано, что тестирование и лечение *H. pylori* с/без последующего применения ИПП являются двумя наиболее эффективными по стоимости стратегиями первичной и вторичной профилактики НПВП-ассоциированных язвенных кровотечений у пациентов в возрасте старше 50 лет [152].

Нет данных относительно экономических преимуществ тестирования и эрадикации *H. pylori* у лиц, принимающих низкие дозы аспирина. Тем не менее, учитывая нередкое сочетание приема НДА и других факторов риска (таких как прием НПВП и других антитромботических средств), эта стратегия представляется целесообразной [240].

На сегодняшний день до конца не известно, снижает ли эрадикация *H. pylori* риск ЖКТ осложнений у лиц, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Тем не менее в последних Маастрихтских консенсусах рекомендуется проводить эрадикацию *H. pylori* перед длительным назначением не только обычных НПВП, но и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [152, 153].

Как известно, основным методом профилактики и лечения НПВП-гастропатий является применение ИПП. Однако все возрастающее применение ИПП обостряет вопрос относительно их НР. Имеются данные, что длительный прием ИПП может нарушать всасывание железа, кальция и витамина В₁₂, увеличивать частоту пневмоний, кишечных инфекций и СИБР, *S. difficile*-ассоциированной диареи и остеопоротических переломов [36, 147, 98, 146, 157, 194, 257, 262]. ИПП также могут изменять метаболизм метотрексата и клопидогреля [165]. Поэтому длительное применение ИПП у больных, принимающих НПВП/НДА, должно быть индивидуализированным, основанным на соотношении их гастропротективного эффекта и возможных рисков, связанных с НР [238, 216]. Наконец, следует помнить о том, что глубокая супрессия кислотообразования при длительном применении ИПП может способствовать прогрессии *H. pylori*-индуцированного атрофического гастрита и других предраковых изменений, что может быть предотвращено путем успешной эрадикации *H. pylori* [1, 241].

Для стандартизации гастропротективных стратегий у больных, длительно принимающих НПВП/НДА, различными научными группами разработаны рекомендации относительно эрадикации *H. pylori* и применения гастропротективных средств у таких пациентов.

Так, в соответствии с клиническими рекомендациями Американского колледжа гастроэнтерологии, все НПВП-пользователи должны быть стратифицированы по их гастроинтестинальному и кардиоваскулярному риску [132]. Все больные, у которых планируется длительное применение НПВП, независимо от их гастроинтестинального риска, должны быть протестированы на наличие *H. pylori*. При выявлении *H. pylori* следует провести эрадикацию (уровень доказательств 2А).

Кроме того, как уже было отмечено выше, в последних Маастрихтских консенсусах рекомендуется проводить эрадикацию *H. pylori* перед длительным назначением не только обычных НПВП, но и селективных ингибиторов

ЦОГ-2 [152, 153].

Для пациентов, принимающих НДА, консенсус Американского колледжа гастроэнтерологии, Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологии рекомендует тестирование и лечение *H. pylori*-инфекции у лиц, имевших язвенный анамнез и осложнения язв [214, 108]. Кроме того, у пациентов с высоким риском ЖКТ-осложнений рекомендуется длительное применение ИПП. В других группах пациентов применение ИПП должно основываться на индивидуальной оценке риска ЖКТ-осложнений.

Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых (2012 г.) и по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки, вызванных НПВП (2014 г.), рекомендуют во всех случаях перед назначением НПВП проводить диагностику *H. pylori* и при ее наличии — проводить предварительную эрадикацию. Тем не менее в Маастрихтском консенсусе V-2015 отмечено, что предварительная эрадикация *H. pylori* у пациентов, планирующих краткосрочно или длительно принимать аспирин и НПВП, но ранее их не принимавших, имеет очевидные преимущества, тогда как при длительном приеме НПВП отчетливых преимуществ эрадикации *H. pylori* нет. Во всех случаях эрадикация *H. pylori* с целью профилактики НПВП-ассоциированных язв менее эффективна, чем длительная поддерживающая терапия ИПП. То есть у хронических пользователей НПВП одна эрадикация *H. pylori*, проводимая для вторичной профилактики образования язв и их осложнений, сама по себе неэффективна и требует дополнительного применения гастропротективных агентов, таких как ИПП [153, 240, 223].

1.4. Другие факторы риска НПВП-гастропатий

Кроме основных, многие другие возможные факторы риска могут влиять на уровень риска возникновения НПВП-гастропатий. К сожалению, они пока еще изучены недостаточно, поскольку исследования, посвященные этому вопросу, зачастую носят неполный или противоречивый характер. В частности, до конца не изучены сроки возникновения гастроинтестинальных ПЭ и осложнений, фарма-

кокинетические особенности применяемых НПВП, частота возникновения побочных эффектов при различной ревматической патологии, последствия приема НПВП с длительным периодом полувыведения (ретардных форм). Имеются только лишь единичные работы относительно частоты и выраженности побочных эффектов применения НПВП и эффективности их лечения в зависимости от полиморфизма различных изоферментов печеночной системы цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19), ответственной за метаболизм многих лекарственных средств. Данное подсемейство изоферментов цитохромной системы CYP2C включает в себя не менее 20% печеночного содержания CYP450 и метаболизирует около 25–30% часто применяемых лекарственных средств, в частности такие клинически важные, как НПВП, ИПП, антидепрессанты, бензодиазепины и клопидогрель [18, 71, 97]. Важно, что изоферменты CYP2C также метаболизируют и эндогенные вещества, такие как арахидоновая кислота и эстрогены, которые принимают участие в патогенезе НПВП-гастропатий [137]. Некоторые члены подсемейства CYP2C (CYP2C9, CYP2C19) являются высокополиморфными изоферментами и имеют многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) с различной частотой в различных этнических популяциях [210, 211, 181, 212]. На сегодняшний день известно 35 CYP2C9- и 28 CYP2C19-кодирующих ОНП, некоторые из которых являются клинически значимыми, поскольку могут значительно изменять метаболизм различных лекарственных средств [197, 198, 199, 235].

Предыдущие исследования показали, что люди с ОНП в генах, кодирующих ферменты, которые метаболизируют НПВП, имеют более высокий риск развития пептических язв и/или верхних ЖКК, хотя результаты предварительных исследований были достаточно спорными [184, 29, 185, 25, 186]. Проведенный систематический обзор по этой проблеме показал, что в настоящее время очень трудно оценить, имеется ли взаимодействие между эффектами НПВП и наличием кодирующих вариантов в основных НПВП-метаболизирующих системах цитохрома P450, таких как CYP2C9 и CYP2C19, а также увеличивают ли эти варианты риск развития НПВП-гастропатий независимо друг от друга [148, 29, 52, 25, 263]. Во многом это связано с тем, что проводилось неадекватное генотипирование на

ограниченном числе больных и отсутствовала полная оценка всего CYP2C-генного кластера. Кроме того, в последние годы были получены данные о том, что ОНП могут протекать не только с потерей функции, но и с ее усилением, в частности в изоферменте CYP2C19 [168].

Сравнительно недавно было установлено, что ОНП в семействе CYP2C19 (CYP2C19*17) может предрасполагать к язвенной болезни с помощью эффектов, не зависящих от приема НПВП, в частности в результате изменения метаболизма арахидоновой кислоты [91, 97, 169, 145]. Кроме того, ОНП в семействе CYP2C19 может предрасполагать к развитию пептических язв косвенно, путем изменения метаболизма ИПП [168].

1.5. Современные методы диагностики НПВП-индуцированных поражений ЖКТ

Диагностика и верификация НПВП-гастропатий в настоящее время основывается на своевременном проведении ВЭГДС и выявлении эрозивно-язвенных поражений СО гастродуоденальной зоны. Основными критериями НПВП-гастропатий является хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность или стертая клиническая картина, высокий риск манифестации язвенным кровотечением, наличие острых, часто — множественных повреждений, локализованных в основном в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы, фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки, достаточно быстрое заживление при отмене НПВП (НИИ ревматологии РАМН, 1994 г.) [2, 5].

Диагностика НПВП-энтеропатии по-прежнему представляет существенные трудности, хотя и значительно улучшилась после внедрения в клиническую практику ВКЭ и новых видов энтероскопии [4, 44, 229, 96, 106, 85, 86, 201]. Однако техническая сложность эндоскопических методов визуализации изменений СО тонкой кишки продиктовали необходимость поиска неинвазивных методов. К ним, в частности, относится исследование нарушений кишечной проницаемости *in vivo* с помощью оральных моно- и дисахаридных углеводных тестов, выявление СИБР с помощью водородного дыхательного теста, выявление кишечного воспаления пу-

тем определения уровня фекального кальпротектина [14, 58, 164, 236].

Важное значение имеет тест на кишечную проницаемость, повышение которой может наблюдаться в течение 12 часов после разового приема НПВП. Тест основан на измерении количества перорально принятого тестового реагента, который выводится мочой. Субстрат, который используется при выполнении теста на кишечную проницаемость, при нормальном кишечном барьере практически не абсорбируется, однако его абсорбция при повреждении кишечного барьера повышается, после чего он транспортируется в кровоток и выводится с мочой [90]. В качестве субстратов применяют полиэтиленгликоль, целобиозу, сахара (например, лактоза или маннитол) и радионуклиды, например ^{51}Cr -этилендиаминтетрауксусная кислота (^{51}Cr -EDTA). Наиболее часто применяется тест с ^{51}Cr -EDTA, поскольку на него не влияют кишечные бактерии, он более точно отображает кишечную проницаемость, а сама методика довольно проста. Повышенная кишечная проницаемость наблюдается примерно у 50–70% пациентов, которые принимают НПВП в течение длительного времени. Этот тест применялся в клинических исследованиях, в которых наблюдали за влиянием приема пищи или лекарственных средств на ингибицию кишечных повреждений, индуцированных приемом НПВП [23, 21, 22, 24].

Говоря о кишечном дисбиозе и синдроме избыточного бактериального роста, следует отметить, что у отечественных и зарубежных специалистов подходы к определению этих понятий кардинально отличаются. В России и странах СНГ под дисбиозом кишечника подразумевают изменения микробной флоры преимущественно толстой кишки, в то время как зарубежные специалисты, рассматривая дисбиотические нарушения, говорят в первую очередь о дисбиозе тонкой кишки, называя его синдромом избыточного бактериального роста (СИБР).

Под этим синдромом понимают обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки более 10^5 КОЕ/мл кишечного содержимого за счет условно-патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ, или вследствие ретроградной транслокации условно-патогенной микробиоты толстой кишки [66, 67].

СИБР развивается в силу строго определенных причин, среди которых основное место занимают возрастные особенности, эндокринные и метаболические

расстройства, синдром раздраженной кишки, длительный прием ингибиторов протонной помпы, заболевания тонкой кишки, особенно сопровождающиеся ее гипомоторикой, дисфункция внутренних органов, нарушения иммунитета [108, 196].

По последним данным, СИБР может играть важную роль в патогенезе НПВП-индуцированных поражений кишечника. В исследованиях на экспериментальных животных было показано, что применение НПВП приводит к глубоким изменениям со стороны кишечной микробиоты, сопровождающимся развитием изъязвлений тонкой кишки. Назначение антибиотиков широкого спектра действия уменьшало выраженность НПВП-энтеропатий, а у экспериментальных стерильных крыс и мышей НПВП-энтеропатии вообще не развивались [191, 193, 79]. В то же время было также показано, что стерильные мыши становились чувствительными к НПВП-индуцированному повреждению тонкой кишки после колонизации их кишечника *Escherichia coli* или *Eubacterium limosum*, но не *Lactobacillus acidophilus*.

Для практической диагностики СИБР используют водородный дыхательный тест с лактулозой, который неинвазивным путем позволяет косвенно определить количество находящихся в просвете кишечника водород-продуцирующих бактерий. При наличии СИБР длительность ферментации тестового сахара изменяется и соответствующие показатели повышаются [196].

Кишечное воспаление вследствие приема НПВП может быть изучено путем проведения сцинтиграфии с ^{111}In -мечеными нейтрофилами [213]. У 50–70% пациентов, которые принимали НПВП более 6 месяцев, меченые нейтрофилы накапливались в терминальном отделе подвздошной кишки через 20 часов после их приема. Однако этот метод достаточно дорогой и его сложно использовать в реальной практике.

Для определения кишечного воспаления, вызванного приемом НПВП, значительно часто используют измерение уровня фекального кальпротектина. При помощи этого метода воспаление СО кишечника было установлено у 44–70% пациентов, которые принимали НПВП в течение длительного времени. Диагностическая ценность определения кальпротектина в кале сопоставима с определением ^{111}In в кале,

но не является специфичной для выявления НПВП-энтеропатии, поскольку повышение уровня фекального кальпротектина, в отличие от теста на кишечную проницаемость, также отмечается у больных с ВЗК и колоректальным раком [14].

ВКЭ позволяет выявить поражение СО тонкой кишки у 70% пациентов, принимающих НПВП. ВКЭ демонстрирует высокую степень корреляции с повышенным уровнем фекального кальпротектина. Следует отметить, однако, что эрозии и язвы, которые находят при НПВП-энтеропатиях, могут быть также вызваны и другими факторами, кроме НПВП, причем гистологическое исследование далеко не всегда позволяет точно дифференцировать природу этих поражений. Дифференциальную диагностику следует проводить с такими заболеваниями, как кишечные инфекции, ВЗК, ишемические поражения кишечника и др. Характерными для НПВП-энтеропатии находками также являются диафрагмо-подобные сужения тонкой и толстой кишки, которые представляют собой вторичную рубцовую реакцию на язвенное поражение [4, 44, 103, 85, 86]. Maiden и соавторы [151] классифицировали находки, выявленные при ВКЭ, на пять групп: гиперемированные складки, оголенная зона, красные пятна, разрывы СО и кровотечение. Graham [75] разделял находки при ВКЭ на красные пятна, небольшие эрозии, большие эрозии и язвы. Двойная баллонная энтероскопия в сравнении с ВКЭ имеет такие преимущества, как возможность прямого осмотра источника кровотечения и его остановки, а также взятие биоптатов. Однако энтероскопия является сложным инвазивным исследованием, которое обычно требует наркоза и занимает много времени [85, 86, 156]. К сожалению, и ВКЭ, и энтероскопия требуют относительно больших затрат, поэтому их широкое применение в клинической практике ограничено.

1.6. Современные стратегии профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ

Имеется несколько официальных международных рекомендаций, регламентирующих применение гастропротективных стратегий у пациентов, принимающих НПВП. К сожалению, по данным ряда исследований, гастропротективная терапия используется недостаточно. Например, в 2006 г. в Нидерландах из всех

больных с высоким ЖКТ-риском, принимающих НПВП, лишь 39,4% получали гастропротекторы. Сходные результаты были отмечены в США, где гастропротекторы применялись только у 27,2% пациентов с высоким риском ЖКТ-осложнений [1].

1.6.1. Профилактика и лечение НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны

Имеется большое число доказательств, что ИПП способны значительно уменьшать частоту и тяжесть НПВП-гастропатий, а также ускорять их заживление [230, 205, 107, 228, 136, 206, 207, 261, 162, 208, 251, 187]. Применение ИПП с целью защиты желудка и ДПК от НПВП-индуцированного повреждения постоянно увеличивается, чему способствует широкое распространение безрецептурных ИПП и появление на рынке новых комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке НПВП и ИПП или H₂-ГБ [11, 12]. Различные ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) являются эффективными и хорошо переносимыми агентами, защищающими желудок и ДПК во время приема НПВП. По данным мета-анализа, применений ИПП у больных с НПВП-гастропатиями было связано с более низким риском эндоскопического выявления язв желудка (ОР 0,40; 95% ДИ 0,32–0,51) и ДПК (ОР 0,19; 95% ДИ 0,09–0,37) по сравнению с плацебо. Общее количество эндоскопически выявляемых язв при длительном приеме НПВП было 14,5% при применении ИПП против 35,6% в группе плацебо [2, 21].

Однако, как было отмечено выше, применение ИПП может ассоциироваться с широким спектром НР [36, 147, 98, 146, 157]. В частности, недавние исследования показали, что ИПП-индуцированные изменения кишечной микробиоты могут значительно ухудшать течение НПВП-энтеропатий [247].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2. Для уменьшения частоты развития НПВП-гастропатии и ее осложнений был создан новый класс НПВП — селективные ингибиторы ЦОГ-2. К ним относятся так называемые «коксибы» (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб и др.), мелоксикам, нимесулид и др. Ряд крупных ис-

следований, таких как MELISSA, CLASS, VIGOR, TARGET, SUCCESS, MEDAL и др., подтвердил, что на фоне приема этих препаратов серьезные НПВП-индуцируемые повреждения ЖКТ и их осложнения (язвенные кровотечения и перфорации) возникают значительно реже, чем при использовании традиционных неселективных НПВП [128, 220, 239, 160, 251, 138].

Основным преимуществом коксибов (в настоящее время применяются в основном целекоксиб и эторикоксиб) является их избирательное действие на различные изоферменты ЦОГ. В обычных терапевтических дозах они практически не влияют на «физиологический» фермент ЦОГ-1, отвечающий за гастропротекцию СО желудка, а подавляют лишь его индуцируемую разновидность ЦОГ-2, ответственную за воспаление. Такое селективное действие позволяет уменьшить негативное влияние ингибиторов ЦОГ-2 на гастропротективный потенциал СО ЖКТ и тем самым снизить вероятность развития НПВП-гастропатий.

Эрадикация *H. pylori*. Еще одним методом профилактики НПВП-гастропатии является эрадикация *H. pylori*. Как уже указывалось выше, систематические обзоры и мета-анализы поддерживают преимущества эрадикации *H. pylori* при язвах и язвенных кровотечениях у пациентов, длительно принимающих НПВП [155, 152, 153]. Так, в недавнем мета-анализе Vergara и соавторов, включившем 5 РКИ, охватывающих 939 пациентов, длительно принимающих НПВП, эрадикация *H. pylori* давала существенные преимущества в предупреждении язв и их осложнений [240]. В группе больных, где проводилась эрадикация, язвы развились в 7,4% случаев против 13,3% в контрольной группе (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,20–0,93). При этом пациенты, впервые начавшие прием НПВП, показали более значительное снижение частоты образования язв и их осложнений (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49) по сравнению с пациентами, которые длительно принимали НПВП (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,54–1,72).

Аналоги простагландинов. Как известно, такие аналоги ПГЕ₁, как мизопростол, уменьшают частоту развития гастродуоденальных язв у хронических пользователей НПВП [74, 219]. К сожалению, высокая частота побочных эффектов, в первую очередь плохо контролируемой диареи, ограничивают его широкое

применение. Более благоприятным по профилю побочных эффектов и обладающим эффективностью, схожей с применением мизопростола и ИПП, оказался ребамипид [20, 40, 270].

Недавние исследования свидетельствуют о том, что эффективными в отношении превенции НПВП-индуцированных гастродуоденальных поражений являются омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты [179].

Определенные надежды были связаны с разработкой предшественников НПВП (пролекарств), которые, как ожидалось, при прохождении через желудок не ингибируют синтез ПГ и не вызывают изъязвлений [144]. К сожалению, клинические исследования показали, что частота язв и кровотечений при применении НПВП-пролекарств существенно не снижается по сравнению с традиционными НПВП, это нашло свое отражение в сравнительно низком распространении такого препарата, как сулиндак.

Новые комбинированные препараты. В настоящее время продолжается поиск и разработка новых НПВП-пролекарств и кислотоснижающих средств, способных снижать частоту НПВП-гастропатий [144, 203 249]. Изучается также эффективность комбинированных препаратов, содержащих НПВП и фосфатидилхолин, которые в исследованиях на животных продемонстрировали способность значительно уменьшать повреждающие эффекты НПВП на желудок при сохранении их противовоспалительной и противоболевой эффективности [131, 141, 140, 139]. В двойном слепом 6-недельном эндоскопическом исследовании фосфатидилхолин-ибупрофен показал свою эффективность при остеоартрите у пожилых больных, которые обычно более чувствительны к НПВП-гастро- и дуоденопатиям, при этом профиль гастроинтестинальной безопасности был лучше, чем при монотерапии ибупрофеном [131]. В другом простом слепом исследовании при эндоскопии сравнивали частоту гастродуоденальных повреждений при приеме НДА (325 мг) и эквимолярных доз фосфатидилхолин-аспирина в течение 7 дней. Частота повреждений желудка среди больных, получавших фосфатидилхолин-аспирин была наполовину, а частота дуоденальных повреждений — на одну треть меньше, чем среди больных, получавших обычный аспирин [39].

NO-высвобождающие НПВП интенсивно изучаются уже на протяжении нескольких лет, а один из этих препаратов (NO-высвобождающий напроксен) уже изучен в клинических исследованиях. Пока этот препарат официально не одобрен, поскольку до конца не установлены его преимущества в отношении гастродуоденальной токсичности по сравнению с обычным напроксеном. Сейчас также разрабатываются дериваты НПВП, высвобождающие сульфид водорода (H_2S), которые в экспериментальных исследованиях на животных демонстрировали противовоспалительные свойства, но не вызывали гастроинтестинальное повреждение [83, 250, 243, 249, 248].

1.6.2. Профилактика и лечение НПВП-индуцированных поражений кишечника

Как свидетельствуют данные литературы и наши собственные данные, поражения средних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированные приемом НПВП (НПВП-энтеропатии), встречаются более часто, чем НПВП-гастропатии. Традиционно им уделяется значительно меньше клинического внимания, поскольку НПВП-энтеропатии обычно протекают асимптоматически, а их диагностика существенно затруднена. Тем не менее после внедрения в клиническую практику новых видов энтероскопии и видеокапсульной эндоскопии, НПВП-энтеропатии стали популярной областью исследований, установивших, в частности, что они являются наиболее частой причиной скрытых гастроинтестинальных кровотечений. До недавнего времени каких-либо перспективных препаратов для лечения НПВП-энтеропатий не было, поскольку точные механизмы НПВП-индуцированного повреждения кишечника не были ясны. Доказательств того, что желудочная кислота играет патогенетическую роль в развитии НПВП-энтеропатий, нет. Поэтому наиболее популярные средства для лечения НПВП-гастропатий — ИПП в лечении НПВП-энтеропатий не применяются.

Таким образом, до сих пор не существует утвержденного метода предупреждения и лечения повреждений тонкой кишки вследствие НПВП. Самым про-

стым методом является полное прекращение их приема. НПВП в виде пролекарств и кишечнорастворимых форм, а также НПВП с контролируемым высвобождением на сегодняшний день только разрабатываются, но и они полностью не препятствуют поражению тонкой кишки. Кроме того, ИПП, H₂-ГБ и сукральфат, имеющие позитивный эффект на верхние отделы ЖКТ, не приносят пользы в лечении или профилактики НПВП-энтеропатий [180, 62].

В настоящее время нет никаких убедительных доказательств того, что ингибция желудочной секреции оказывает позитивный эффект при НПВП-энтеропатиях и снижает частоту их возникновения [94]. Более того, появились новые данные о возможном негативном влиянии ИПП в отношении развития НПВП-энтеропатий, что ставит под сомнение общепринятую практику совместного применения ИПП и НПВП или их комбинации в одной таблетке [249]. Так, в 4 исследованиях с применением ВКЭ было показано, что даже у лиц с низким риском НПВП-гастродуоденитов при совместном применении НПВП и ИПП повреждения тонкой кишки выявлялись в 55–75% всех случаев [60, 150, 62, 72, 73, 75]. Более того, недавние экспериментальные исследования показали, что прием ИПП способен ухудшать течение НПВП-энтеропатий в большей степени, чем оказывать протективные эффекты. У крыс, получавших ИПП (омепразол или лансопразол) при лечении НПВП (напроксен или целекоксиб), развивались более выраженные изъязвления кишки и кровотечения, чем у крыс, получавших только НПВП [247]. Прием ИПП сопровождался значительным изменением кишечной микрофлоры: наряду с увеличением числа количества грамотрицательных бактерий в тонкой кишке, отмечалось значительное снижение числа *Actinobacteria*. После восстановления уровня *Actinobacteria* путем введения селективно культивированной микрофлоры от здоровых крыс резистентность СО к НПВП-индуцированному повреждению тонкой кишки восстанавливалась. Таким образом, проведенные исследования позволили предположить, что нарушения кишечной микробиоты в значительной степени ответственны за ИПП-индуцированное повышение чувствительности к тонкокишечному повреждению. В дальнейшем эта гипотеза была подтверждена в исследованиях на стерильных мышах. Для этого содержимое тонкой кишки грызунов,

получавших НПВП или ИПП, пероральным путем переносилось в ЖКТ двух групп стерильных мышей, которые впоследствии получали НПВП. Оказалось, что у особей с микрофлорой от мышей, получавших ранее ИПП, развивалось значительно больше тонкокишечных повреждений, чем у особей с микрофлорой от мышей, получавших НПВП [28, 17, 57].

Большая роль нарушения микробиоты в развитии НПВП-энтеропатии оправдывает изучение потенциальной эффективности пребиотиков и пробиотиков, в частности из рода *Lactobacillus* [50, 101].

Таким образом, появляется все больше данных о том, что совместное длительное применение ИПП и НПВП или аспирин может способствовать развитию НПВП-энтеропатий, поскольку при этом повышается риск внутрибрюшных инфекций, включая синдром избыточного бактериального роста, спонтанный бактериальный перитонит и псевдомембранозный колит. Кроме того, длительный прием ИПП ухудшает течение атрофического гастрита тела желудка и может вызывать тонкокишечную мальабсорбцию некоторых витаминов, минералов и нутриентов, способствуя развитию остеопении, остеопороза и даже переломов костей. По последним данным, прием ИПП может усиливать НПВП-индуцированное повреждение тонкой кишки, в частности путем повреждения тонкокишечной микрофлоры.

В таких случаях оправданным будет дальнейшее изучение потенциальной эффективности других препаратов, в частности пробиотиков из рода *Lactobacillus*, а при наличии СИБРа — изучение эффективности антибиотиков, в частности рифаксимины. Кроме того, в последние годы установлено, что рифаксимин обладает собственными пробиотическими свойствами, в частности увеличивает количество полезных *Lactobacillus*. В этой связи в последнее время рифаксимин рассматривается даже не как антибиотик, а как эубиотик.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2. Одним из возможных механизмов развития НПВП-индуцированной энтеропатии является ухудшение защитных свойств СО кишки вследствие ингибиции ЦОГ и недостаточной выработки ПГ, оказывающих цитопротективное действие. Подобно желудку, селективные инги-

биторы ЦОГ-2 демонстрируют менее выраженное повреждающее действие на тонкую кишку, чем неселективные НПВП [27, 15]. В частности, Goldstein и соавторы показали, что 2-недельное применение селективного ингибитора ЦОГ-2 (целекоксиб) оказывает достоверно меньшее повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки по сравнению с применением неселективного НПВП (напроксен) [73]. Наоборот, Maiden и соавторы недавно не нашли достоверных различий в частоте развития НПВП-энтеропатий у хронических пользователей неселективных и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [151]. Очень показательны РКИ CONDOR, в котором приняло участие около 4000 больных РА и ОА, получавших целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг + омепразол 20 мг в течение 6 месяцев [31]. У пациентов, получавших диклофенак с омепразолом, чаще отмечалось клинически значимое снижение уровня гемоглобина и гематокрита вследствие тонкокишечной кровопотери, чем у пациентов, получавших целекоксиб. Это исследование подтвердило, что применение целекоксиба сопровождается менее значимым повреждением тонкой кишки по сравнению с комбинацией неселективного НПВП и ИПП.

Простагландины. Важно подчеркнуть, что даже в тех случаях, когда синтез ПГ в СО кишки значительно подавлен, изъязвления и кровотечение возникают далеко не всегда. Тем не менее экзогенные ПГ способны уменьшать НПВП-индуцированное кишечное повреждение. Так, Vjarnason и соавторы продемонстрировали значительное уменьшение НПВП-индуцированной кишечной проницаемости при применении мизопростола, синтетического аналога простагландина PGE₁ [41, 58]. Fujimoto и соавторы в исследовании с применением ВКЭ показали, что лечение мизопростолом сопровождается клинико-эндоскопическим эффектом у лиц, в течение 2 недель получавших диклофенак [61]. Watanabe и соавторы изучали терапевтические эффекты мизопростола на аспирин-индуцированное повреждение тонкой кишки у пациентов с язвами желудка, получавшими перорально НДА с кишечнорастворимым покрытием и ИПП в течение 8 недель [252]. У всех пациентов в конце лечения при ВКЭ в тонкой кишке выявлялись гиперемия и эрозии. Вместо ИПП всем пациентам был дополнительно на 8 недель назначен мизо-

простол. После этого по данным ВКЭ было зафиксировано существенное уменьшение повреждений тонкой кишки. Таким образом, мизопропростол продемонстрировал способность заживлять аспирин-индуцированные повреждения тонкой кишки. Но применение мизопростола ограничено его хорошо известными НР, такими как диарея и диспепсия, поэтому он не нашел места в качестве препарата для профилактики и лечения НПВП-энтеропатии.

Цитопротекторы. С целью профилактики НПВП-энтеропатий также применяются цитопротективные средства. Ребамипид — цитопротективный препарат, индуцирующий продукцию ПГ, улучшающий кровоток, снижающий кишечную проницаемость, связывающий свободные радикалы и обладающий противовоспалительными свойствами [81, 171, 173, 166, 172]. Эффективность ребамипида изучалась в двух РКИ с применением ВКЭ у здоровых добровольцев [258, 110, 63, 267]. У пациентов, получавших плацебо, отмечалось значительно больше НПВП-индуцированных повреждений СО тонкой кишки по сравнению с пациентами, получавшими ребамипид. Сходное по дизайну РКИ фокусировалось на эффектах 4-недельного приема НДА на СО тонкой кишки здоровых добровольцев [161]. Применение ребамипида эффективно предупреждало развитие патологии тонкой кишки. Таким образом, ребамипид в настоящее время рассматривается как лекарственное средство — кандидат для предотвращения аспирин-индуцированных повреждений тонкой кишки [176, 178, 173]. К сожалению, достоверность проведенных исследований пока ограничена небольшим количеством набранных больных. Еще один цитопротективный препарата под названием геранилгеранилацетат (известный также как тепренон) в небольшом клиническом исследовании с применением ВКЭ также продемонстрировал свою протективную эффективность в отношении развития диклофенак-индуцированных повреждений тонкой кишки [177].

Антибактериальные препараты. По последним данным, в патогенезе НПВП-энтеропатий важное значение могут иметь грамотрицательные бактерии [191, 193, 79]. В экспериментальных исследованиях было показано, что применение НПВП приводит к глубоким изменениям со стороны кишечной микробиоты,

сопровождающимся развитием изъязвлений тонкой кишки. Назначение антибиотиков широкого спектра действия уменьшало выраженность НПВП-энтеропатий, а у экспериментальных стерильных крыс и мышей НПВП-энтеропатии вообще не развивались [45]. В то же время было также показано, что стерильные мыши становились чувствительными к НПВП-индуцированному повреждению тонкой кишки после колонизации их кишечника *Escherichia coli* или *Eubacterium limosum*, но не *Lactobacillus acidophilus*. Установлено, что НПВП способны проникать в слизистую кишки и активировать ТЛР, которые также активируются липополисахаридами грамотрицательных бактерий [252].

Предполагается, что потенциально эффективным препаратом для предотвращения НПВП-индуцированных повреждений тонкой кишки, уменьшающим кишечную проницаемость и воспаление, может быть метронидазол, представляющий собой антибактериальный препарат, который применяется для лечения анаэробных патогенных инфекций. При приеме метронидазола в дозе 800 мг/сутки уменьшается кишечное воспаление и потеря крови, вызванная приемом НПВП, хотя не уменьшается кишечная проницаемость [41]. Микробы, чувствительные к метронидазолу, являются главными хемоаттрактантами нейтрофилов при НПВП-энтеропатии. Считается, что эффективность метронидазола связана не столько с влиянием на кишечные бактерии, сколько с ингибированием окислительного фосфорилирования в митохондриях энтероцитов [41].

Как уже указывалось, одним из ведущих патогенетических механизмов развития НПВП-энтеропатий является СИБР [167]. В качестве наиболее эффективного препарата для лечения СИБР в настоящее время рассматривается рифаксимин [134, 135]. Это высокоэффективный селективный кишечный антибиотик, производное рифампицина, обладающий широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамм-положительных микроорганизмов, анаэробных и аэробных бактерий [222, 9, 69, 202, 118, 260]. Препарат имеет сравнимый с плацебо высокий профиль безопасности, обусловленный низкой абсорбцией, и не оказывает системных НР. Рифаксимин работает только в ЖКТ и выводится в основном с фекалиями. Препарат не метаболизируется в печени, поэтому при его при-

менении система цитохрома P450 не задействована, и каких-либо клинически значимых взаимодействий с другими препаратами не обнаруживается. Его действие на нормальную кишечную микрофлору ограничивается периодом применения, и к нему не возникает резистентности. В настоящее время в мировой литературе имеется всего одна серьезная доказательная работа [204], описывающая благоприятное влияние рифаксимины на течение НПВП-энтеропатий, что подтверждает патогенетическую роль СИБР при этой патологии.

Пробиотики. Несколькими исследователями была показана эффективность пробиотиков при индометацин- и аспирин-индуцированной энтеропатии *in vitro* и на животных моделях [163, 50, 101, 164]. Протективные эффекты пробиотиков изучались также в нескольких клинических исследованиях. В одном из них применение *Lactobacillus casei* сопровождалось уменьшением тонкокишечных повреждений (по данным ВКЭ) у больных, получавших НДА [50]. Тем не менее доказательства протективной роли пробиотиков при НПВП-энтеропатиях еще очень слабы. Для уточнения протективной роли пробиотиков необходимы большие хорошо спланированные исследования различных их штаммов, оптимальных дозировок и продолжительности применения [92, 164].

Сульфасалазин также уменьшает воспаление и потерю крови, вызванную НПВП [178]. Позитивное влияние сульфасалазина при ревматоидном артрите может быть вызвано молекулами сульфамиридина, а не молекулами 5-аминосалициловой кислоты. Однако его роль при НПВП-энтеропатиях еще четко не определена.

Другие препараты. В разное время и с противоречивыми результатами в отношении эффективности и безопасности при НПВП-энтеропатиях изучались также флувастатин [78], такролимус [102], препараты трефойл-фактора [104], глютамин [111], препарат, содержащий Bovine colostrums [189, 111, 112], рыбий протеиновый гидролизат [154], эупатилин [225], лактоферрин [237].

Новые комбинированные препараты. Хотя НПВП самостоятельно способны повреждать эпителиальные клетки кишечника, при их комбинации с желчью разрушение защитного липидного бислоя эпителиальных клеток и другие повреждающие эффекты НПВП значительно усиливаются. Негативное влияние

желчных кислот на развитие НПВП-энтеропатии может быть предупреждено путем применения фосфатидилхолина (ФХ) [39]. Комбинированный препарат ФХ-НПВП разработан компанией PLxPharma (Houston, TX, USA), а в одном исследовании на экспериментальных животных было показано, что ФХ-индометацин не индуцировал тонкокишечное повреждение [270, 141]. Предполагается, что сурфактант, содержащий фосфолипиды, формирует на поверхности слизистой водонепроницаемый гидрофобный слой, препятствующий проникновению кислоты, желчи и других раздражителей [131, 139]. Изначальное совместное применение НПВП с экзогенным ФХ способно защищать ее от повреждающих побочных эффектов НПВП. Исследования на животных продемонстрировали, что ФХ-НПВП снижают риск развития гастроинтестинальных эрозий и язв, в то время как фармакологическая активность и биодоступность самих НПВП сохраняется [141, 140]. В одном клиническом исследовании ФХ-ибупрофен показал свою эффективность при ОА у пожилых больных, которые более чувствительны к развитию НПВП-гастропатии, при этом профиль гастроинтестинальной безопасности был значительно лучше, чем при монотерапии ибупрофеном [131].

Другой попыткой улучшить гастроинтестинальную толерантность НПВП являются разработка новых соединений, содержащих комбинацию НПВП и оксида азота (NO) или сульфида водорода (H_2S) [53, 54, 55, 56]. NO может оказывать протективные эффекты на СО ЖКТ, поддерживая нарушенные в результате приема НПВП защитные механизмы, такие как кровоток в СО, а также секрецию слизи и бикарбонатов [55]. Кроме того, NO уменьшает нейтрофильно-эндотелиальную адгезию, играющую важную роль в НПВП-индуцированном повреждении слизистой оболочки. Установление протективных свойств NO привело к развитию нового класса препаратов, называемых ЦОГ-ингибирующие донаторы NO. В исследованиях на животных эти препараты повышали уровень нитритов и нитратов в плазме крови, что отражалось в значительном уменьшении гастродуоденальных и тонкокишечных повреждений [54].

H_2S является эндогенным газом-медиатором, который подавляет адгезию лейкоцитов к сосудистому эндотелию и ингибирует синтез провоспалительных

цитокинов. Установлено, что донаторы H_2S могут повышать устойчивость СО желудка к повреждению и ускорять заживление имеющихся язв. Предполагается, что НПВП, способные модифицировать высвобождение H_2S , будут уменьшать их токсичность. H_2S -высвобождающие НПВП, включая дериваты напроксена, аспирина и индометацина, были синтезированы и продемонстрировали более низкую токсичность по сравнению с немодифицированными НПВП [54, 56]. Пока неясно, могут ли H_2S -высвобождающие НПВП также улучшать их переносимость и уменьшать повреждающее действие на тонкую и толстую кишку.

В заключение следует еще раз напомнить, что механизмы, лежащие в основе НПВП-индуцированного повреждения желудка и ДПК, хорошо изучены. В большинстве случаев эти повреждения могут быть предупреждены или существенно уменьшены путем подавления желудочной секреции (чаще всего — путем применения ИПП). В противоположность этому патогенез НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки изучен в гораздо меньшей степени. На сегодняшний день имеются доказательства того, что важный вклад в развитие НПВП-энтеропатий вносят нарушение микробиоты, повышение проницаемости эпителия, компоненты желчи и энтерогепатическая рециркуляция НПВП. Подавление желудочной секреции не уменьшает частоту и выраженность НПВП-энтеропатий. Наоборот, экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что совместный прием НПВП и ИПП, вызывая выраженные нарушения со стороны кишечной микробиоты, может усугублять развитие и течение НПВП-энтеропатий. Таким образом, поскольку патогенетические механизмы развития НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны и тонкой кишки существенно отличаются, при этой патологии должны применяться различные профилактические и лечебные стратегии.

К сожалению, лечение и ведение больных с НПВП-колопатиями до конца не разработано, что связано с неполными знаниями о патогенезе заболевания. В качестве одного из перспективных препаратов описывается сульфасалазин, который уменьшает воспаление и потерю крови, вызванную НПВП [37]. Позитивное влияние сульфасалазина при ревматоидном артрите может быть вызвано мо-

лекулами сульфамида, а не молекулами 5-аминосалициловой кислоты [38]. Однако его роль при НПВП-колопатиях еще четко до конца не определена. Он оказывал эффект при илеите при АС или при лечении пациентов с РА, принимающих НПВП длительное время [37, 38].

До настоящего времени общепризнанные подходы к лечению и профилактике НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии не разработаны. Потенциальную эффективность при НПВП-энтеропатии демонстрируют селективные ингибиторы ЦОГ-2, дериваты простагландинов, цитопротекторы, ФХ-НПВП и пробиотики. Перспективным является разработка новых комбинированных НПВП с улучшенной переносимостью со стороны верхних и средних отделов ЖКТ и незначительной кардиоваскулярной токсичностью.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на кафедре терапии и семейной медицины Крымской государственной медицинской академии им. С. И. Георгиевского. Исследование утверждено комитетом по биоэтике Крымской государственной медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», констатировавшим, что цель и задачи диссертации научно обоснованы, выполненные исследования имеют достаточный уровень безопасности, теоретические выводы и практические рекомендации не несут непосредственного риска для здоровья пациентов, не нарушают прав больных и морально-этических норм, не сопровождаются унижением человеческого достоинства или дискриминацией. Все пациенты были проинформированы про цель и задачи исследования, а также возможность в любое время выйти из исследования. Согласие больных на участие в исследовании было подтверждено путем подписания соответствующего документа.

2.1. Общая клиническая характеристика больных

Для решения поставленных задач было обследовано 353 больных с различными РЗ, из них 133 мужчины (37,7%) и 220 женщин (62,3%), в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $56,2 \pm 14,6$ лет), которые не менее одной недели принимали НПВП.

Распределение всех больных в зависимости от демографических показателей и применяемого НПВП представлено в табл. 1, 2 и на рис. 1.

Таблица 1 — Распределение больных в зависимости от пола, возраста и РЗ

| Нозология | Пол | | Возраст | | | | | |
|----------------|-----|-----|---------|-------|-------|-------|-------|------|
| | Муж | Жен | До 20 | 20–30 | 30–40 | 40–50 | 50–60 | ≥ 60 |
| ОА, n = 138 | 33 | 105 | - | 2 | 4 | 8 | 64 | 60 |
| РА, n = 124 | 35 | 89 | - | - | 9 | 24 | 46 | 45 |
| ПодА, n = 32 | 28 | 4 | - | - | - | 6 | 17 | 9 |
| РеА, n = 19 | 7 | 12 | - | 6 | 3 | 6 | 2 | 2 |
| АС, n = 40 | 30 | 10 | - | 1 | 11 | 10 | 10 | 8 |
| Всего, n = 353 | 133 | 220 | - | 9 | 27 | 54 | 139 | 124 |

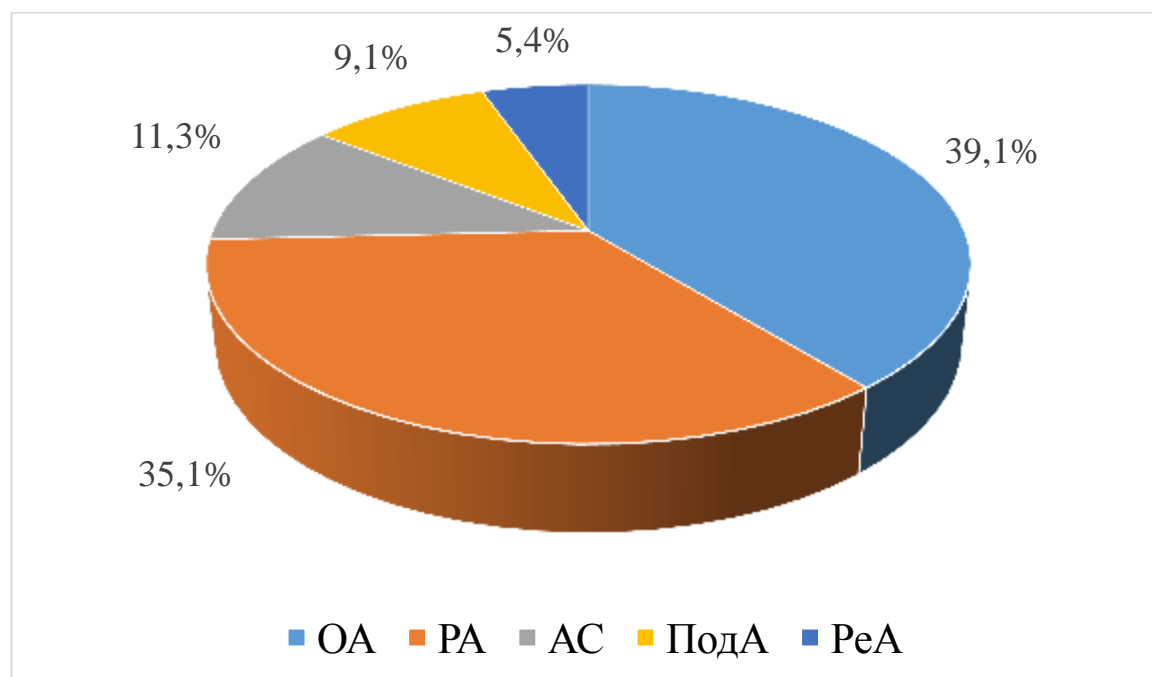


Рисунок 1 — Распределение больных в соответствии с диагнозами РЗ

Таблица 2 — Распределение больных в зависимости от применяемых препаратов

| Препараты | | Число | % от общего числа |
|-------------|-------------|-------|-------------------|
| НПВП | Диклофенак | 166 | 47 |
| | Нимесулид | 40 | 11,3 |
| | Мелоксикам | 30 | 8,5 |
| | Кетопрофен | 28 | 7,9 |
| | Эторикоксиб | 32 | 9,1 |
| | Целекоксиб | 44 | 12,4 |
| | Другие | 13 | 3,7 |
| НПВП + НДА | | 76 | 21,5 |
| ГК | | 48 | 13,6 |
| Метотрексат | | 124 | 35,1 |
| ИПП | | 243 | 68,8 |

Примечание: НДА — низкие дозы аспирина, ГК — глюкокортикоиды, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

Как видно из представленных данных, большую часть обследованных составили пациенты с ОА (138 пациентов, 39,1%) и РА (124 пациента, 35,1%). Большая часть пациентов принимали диклофенак (166 больных, 47%). Анализ больных в зависимости от возраста показал, что большинство обследуемых составили пациенты в возрасте 50–60 лет (139 больных, 39,4%), а больных в возрасте до 30 лет было всего 2,5% от общего числа (табл. 1, 2). Подавляющее большинство пациентов составили женщины (220 больных, 62,3%), пациенты в возрасте старше 50 лет (263 больных, 74,5%) с ОА и РА (262 пациента, 74,2%), которые принимали диклофенак (166 больных, 47%).

2.2. Инструментальные и лабораторные методы исследования

Мы изучили клинические проявления патологии ЖКТ и анамнез пациентов. Проводились следующие лабораторные исследования: общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ), биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины и др.), общие анализы мочи и кала, анализ кала на кальпротектин.

Среди инструментальных методов для объективного подтверждения и оценки степени тяжести НПВП-индуцированных поражений ЖКТ использовались: видеозендоскопическое исследование пищевода, желудка и 12-перстной кишки (ВЭГДС) с биопсией, видеозендоскопическое исследование толстой кишки (ВКС) с биопсией, видеокапсульная эндоскопия тонкой кишки (ВКЭ), морфологическое исследование биоптатов СО, суточный внутрипищеводный рН-мониторинг, интрагастральная рН-метрия, установление наличия инфекции *H. pylori* (^{13}C -мочевинный дыхательный тест и/или быстрый уреазный СЛО-тест), определение скорости опорожнения желудка (^{13}C -октановый дыхательный тест), установление наличия кишечного дисбиоза (анализ кала на дисбактериоз) и СИБР в тонкой кишке (H_2 -лактолозный водородный тест).

Диагноз НПВП-гастропатий ставили на основании критериев, предложенных ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (1994 г.). Основными критериями НПВП-гастропатий является хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность или стертая клиническая картина, высокий риск манифестации язвенным кровотечением, наличие острых, часто — множественных повреждений, локализованных в основном в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы, фовеолярная гиперплазия СО.

Диагноз НПВП-энтеропатии ставили на основании наличия диспепсических жалоб, признаков кишечной обструкции, скрытого или явного кишечного кровотечения, повышения уровня фекального кальпротектина, данных ВКЭ (у части больных), положительных результатов H_2 -глюкозного водородного теста у боль-

ных, регулярно принимающих НПВП, при отсутствии приема антибиотиков в анамнезе, негативных результатов бактериологического исследования кала, исключения целиакии и болезни Крона.

Диагноз НПВП-колопатии ставили на основании наличия кишечной симптоматики (метеоризм, расстройства стула, боли по ходу отделов кишечника), признаков кишечной обструкции, скрытого или явного кишечного кровотечения, повышения уровня фекального кальпротектина, данных колоноскопии с биопсией.

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ. С помощью эндоскопической видеоинформационной системы (EVIS140, “OLYMPUS”, Япония) и видеогастроскопов (GIF-Q140,160) проводилось обследование верхних отделов ЖКТ с визуальным осмотром пищевода, желудка и ДПК, включая ее залуковичный отдел. Все выявленные изменения СО визуализировались, фиксировались и записывались на жесткий диск компьютера. Таким образом, каждый осмотренный пациент имел свой личный файл и в процессе наблюдения и лечения была возможность контролировать любые изменения со стороны СО. Для уточнения эндоскопической картины и оценки степени поражения СО желудка при НПВП-гастропатиях использовалась шкала Ланза (LanzaScore) (табл. 3).

Эндоскопическое исследование у всех больных предусматривало взятие биоптатов СО желудка для морфологического исследования, а также проведения быстрого уреазного теста на наличие инфекции *H. pylori*.

Таблица 3 — Шкала Ланза оценки тяжести НПВП-гастропатий

| | |
|-----------|---|
| Степень 0 | Отсутствие эрозий и петехий |
| Степень 1 | Наличие до 2 эрозий и петехий в одном отделе желудка (антральный отдел, тело, фундальный отдел) |
| Степень 2 | Наличие 3–10 эрозий и петехий в одном отделе желудка |
| Степень 3 | Наличие более 10 эрозий и петехий в одном отделе желудка |

Продолжение таблицы 3

| | |
|-----------|---|
| Степень 4 | Наличие более 10 эрозий и петехий в 2 отделах гастродуоденальной зоны |
| Степень 5 | Наличие язвы желудка или 12-перстной кишки |

Визуализация эндоскопических изменений СО тонкой кишки. У 35 больных с подозрением на развитие НПВП-энтеропатии была выполнена ВКЭ (система GIVENIMAGING, Израиль). Главным элементом этой системы является миниатюрная видеокамера, обеспечивающая запись изображения внутренней поверхности кишечника, снабженная источником питания и радиопередатчиком, заключенным в плотную химически и биологически инертную пластиковую оболочку. Одноразовая видеокапсула имеет размер около 2,0 x 0,5 см, ее поверхность гладкая, что обеспечивает ее легкое проглатывание и свободное продвижение по ЖКТ (рис. 2).



Рисунок 2 — Внешний вид и строение видеокапсулы М2

Активация внутренней видеокамеры происходит автоматически после извлечения капсулы из магнитного держателя (непосредственно перед проглатыванием), время работы элемента питания — около 8 часов. Этого обычно достаточно для обеспечения бесперебойной работы устройства во время прохождения всей тонкой и большей части толстой кишки. Радиосигнал передается на специальное записывающее устройство, которое пациент носит на поясе в течение всего периода проведения процедуры. По завершении исследования информация с жесткого

диска записывающего устройства переносится на специализированный компьютер (являющийся неотъемлемой частью системы ВКЭ) и расшифровывается при помощи специальной программы. Конечным результатом процедуры становится видеофильм — непрерывное изображение просвета всех отделов, через которые прошла видеокапсула.

Компьютерное обеспечение при этом позволяет не только наблюдать внутренний просвет кишки в реальном времени, но и использовать различные программные инструменты, облегчающие анализ, в частности систему регистрации кадров красного цвета (область кровотока). Полученный в результате проведения ВКЭ видеофильм просматривался врачом-эндоскопистом, делавшим заключение о наличии или отсутствии патологии тонкой кишки. Учитывали выявление гиперемии и отека слизистой оболочки тонкой кишки, наличие и число геморрагий, эрозий и язв, а также признаки кишечного кровотечения. Сопоставление влияния различных НПВП на тонкую кишку проводилось путем сравнения числа больных, имевших какую-либо видимую патологию ТК, а также среднего числа эрозий слизистой оболочки ТК, выявленных у пациентов [192, 96, 150, 73, 75]. Средние количественные значения в нашей работе представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью t-теста Стьюдента, а распределения ранговых переменных — точного теста Фишера.

Эндоскопическое исследование толстой кишки. С помощью эндоскопической видеоинформационной системы (EVIS140, “OLYMPUS”, Япония) и видеоколоноскопов (GIF-Q140, 160) проводилось обследование всех отделов толстого кишечника и терминального отдела подвздошной кишки. Кроме визуальной оценки состояния СО толстой кишки у всех пациентов проводился забор биоптатов СО толстого кишечника с последующим морфологическим исследованием.

Диагностика кислотообразующей функции желудка. Кислотопродуцирующая функция желудка оценивалась по методике базальной топографической экспресс-рН-метрии “по глубине” с применением системы компьютерной регистрации внутрижелудочного рН. Показатели внутрижелудочного рН в пределах

1,5–2,0 трактовались как нормативность, меньше 1,5 — как гиперацидность, больше 1,5 — как гипоацидность.

Для исключения или выявления сопутствующей патологии со стороны органов брюшной полости, а также щитовидной железы всем больным проводилось ультразвуковое исследование (ультразвуковой сканер ALOKA5000), электрокардиограмма в 12 отведениях, рентгеноскопия грудной клетки.

Всем больным также проводилось установление наличия инфекции *H. pylori* (^{13}C -мочевинный дыхательный тест и/или быстрый уреазный CLO-тест).

^{13}C -мочевинный дыхательный тест (^{13}C -МДТ). На сегодняшний день ^{13}C -МДТ рассматривается в качестве «золотого» неинвазивного стандарта диагностики инфекции *H. pylori*, чувствительность и специфичность которого приближается к 100% [101, 133, 135]. Принцип, положенный в основу ^{13}C -МДТ, заключается в том, что после перорального приема раствора мочевины, меченой нерадиоактивным изотопом ^{13}C , уреазы *H. pylori* метаболизирует меченую мочевину и высвобождает меченый углекислый газ, который и определяется в выдыхаемом воздухе через 30 минут (рис. 3).

Согласно протоколу проведения ^{13}C -МДТ для определения хеликобактерного статуса обследуемого проводили анализ двух проб выдыхаемого воздуха, которые отбирались в специальные, покрытые алюминиевой фольгой, пластиковые герметичные мешочки емкостью 500 мл. Первую пробу получали до приема субстрата (проведение исследования натощак не является обязательным условием), а вторую — через 30 минут. В качестве субстрата применяли мочевину, меченую стабильным изотопом ^{13}C , из расчета 1 мг/кг массы тела обследуемого, которую растворяли в 200 мл апельсинового или яблочного сока (для замедления эвакуации субстрата из желудка).

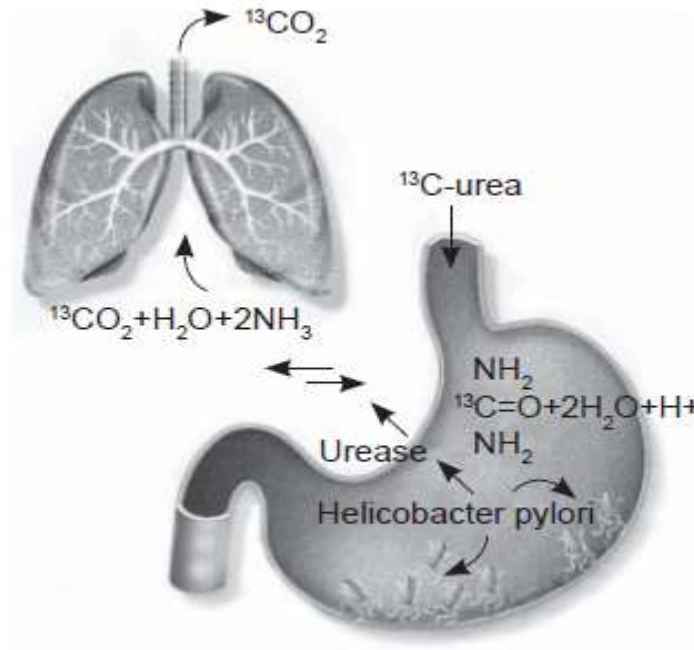


Рисунок 3 — Принцип ^{13}C -МДТ

В наших исследованиях для проведения дыхательных тестов использовалась система IRIS фирмы WAGNER с инфракрасным анализатором. Общий вид системы представлен на рис. 4.

Каждая проба анализировалась приблизительно 4 минуты, одновременно проводилось исследование дыхательных проб четырех пациентов. Результат в виде показателя «DOB» (delta over baseline), который превышал 3,5%, свидетельствовал о *H. pylori*-позитивном статусе обследуемого.

Больным, которым назначалась эрадикационная терапия, ^{13}C -МДТ проводился дважды. Первый тест проводился для установления наличия *H. pylori*, второй — через 4 недели после окончания лечения. Общими условиями для проведения теста было отсутствие приема ИПП, антибиотиков, метронидазола и препаратов висмута за 4 недели до проведения теста (для исключения ложно-негативных результатов).

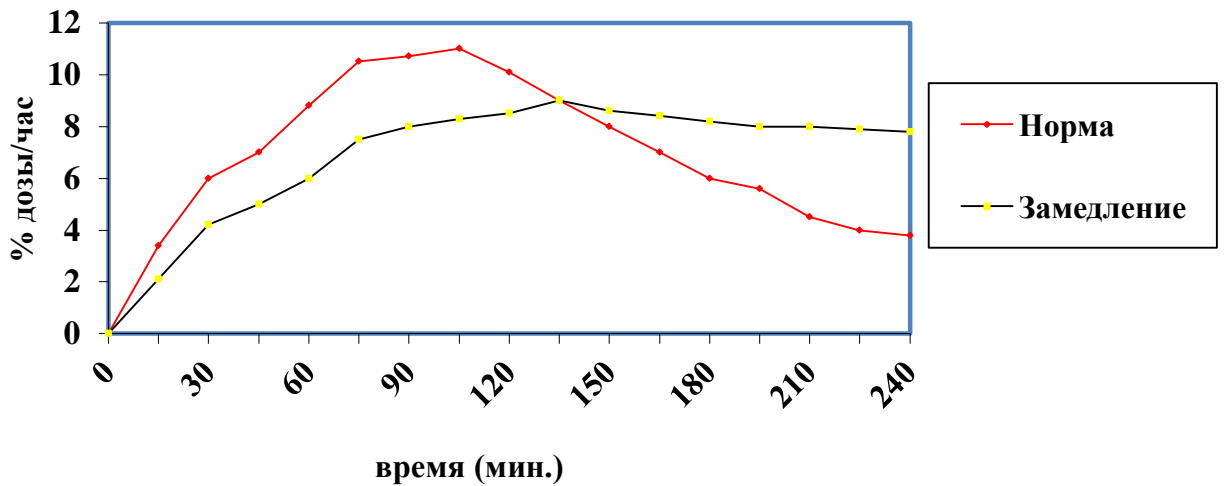


Рисунок 4 — Общий вид системы IRIS для проведения ^{13}C -дыхательных тестов

^{13}C -октановый дыхательный тест. С целью определения скорости опорожнения желудка нами использовался нерадиоактивный ^{13}C -октановый тест (^{13}C -ОДТ). Принцип метода основан на том, что расщепление твердой фазы тестового завтрака (яичница-болтуня, в которой растворено 100 мг ^{13}C -октановой кислоты, меченной изотопом ^{13}C) происходит только при попадании в просвет ДПК, где происходит быстрая абсорбция ^{13}C -октановой кислоты с последующей транспортировкой в печень. В печени происходит окисление субстрата с образованием среди конечных продуктов $^{13}\text{CO}_2$, концентрация которого и определяется в дыхательных пробах. Пик экскреции $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе отображает максимальное прохождение пищи через привратник. При замедленном опорожнении желудка время наступления пика более длительное и кривая графика более пологая. Накопление отображается в виде математической функции, на основании чего определяется и количественно выражается продолжительность запаздывания эвакуации. Нормальные и измененные параметры ^{13}C -ОДТ представлены в табл. 4. Характерные кривые, получаемые при нормальной и замедленной скорости опорожнения желудка, представлены на рис. 5.

Таблица 4 — Основные характеристики ^{13}C -ОДТ

| Параметры | Норма | Замедление | Значительное замедление |
|---------------------------|-------|------------|-------------------------|
| Коэффициент опорожнения | > 3,1 | 3,1–2,5 | < 2,5 |
| Время полувыведения (мин) | < 75 | 75–120 | > 120 |

Рисунок 5 — Графические результаты ^{13}C -октанового теста

Методика проведения теста следующая. Исследование проводится натощак. После получения исходной дыхательной пробы пациент съедает тестовый завтрак — яичницу-болтунью, в которой растворено 100 мг ^{13}C -октановой кислоты, после этого дыхательные пробы получают через каждые 15 минут в течение 4 часов. Анализ проб проводится на инфракрасном спектрографе IRIS с последующей математической обработкой результатов.

Диагностика СИБР. СИБР диагностировался при помощи H_2 -дыхательного теста с использованием в качестве реактива 20 грамм лактулозы (H_2 -ЛДТ). Лактулоза является синтетическим невсасываемым дисахаридом, состоящим из фруктозы и галактозы, который используют в качестве осмотического слабительного. Лактулоза проходит без изменений по тонкой кишке к слепой кишке, где она метаболизируется бактериями ободочной кишки до короткоцепочечных жирных кислоты и газов, включая водород и/или метан, которые системно

поглощаются, в конечном итоге выделяются через легкие и могут быть измерены в выдыхаемом воздухе. Эти свойства обосновывают применение лактулозы в дыхательных тестах как средства оценки наличия СИБР и времени oro-цекального транзита. По выдыхаемому воздуху можно сделать вывод относительно повышенной продукции водорода при наличии СИБР. В таких случаях образование водорода начинается раньше и, соответственно, раньше появляется «пик» концентрации водорода.

Для определения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе применялся микро-Н₂-метр (MicroMedical, Великобритания), представленный на рис. 6. Для работы устройства применялось программное обеспечение Hydra (Hydrogen Breath Analysis Software. MicroMedical). Калибрация микро-Н₂-метра осуществлялась при помощи баллона с калиброванным газом, содержащим водород в концентрации 100 ppm.

Работа этого прибора базируется на применении электрохимической батареи, работающей благодаря реакции водорода с электролитом на одном электроде и кислорода с окружающим воздухом — на другом. Благодаря этой реакции происходит генерация электрического тока, величина которого пропорциональна концентрации водорода в воздухе. Этот ток фиксируется микропроцессором, который обрабатывает результат, отображающийся на жидкокристаллическом дисплее в частичках на миллион (parts per million — ppm). Микро-Н₂-метр присоединялся к ПК через последовательный порт, что позволяло автоматически фиксировать результаты для дальнейшего анализа и распечатки.



Рисунок 6 — Портативный электрохимический анализатор концентрации водорода в воздухе (аппарат только что откалиброван)

Принцип, положенный в основу H_2 -ЛДТ, состоит в том, что бактерии кишечника ферментируют введенный тестовый сахар (лактозу) с образованием водорода, который после попадания в кровь выводится легкими. По выдыхаемому воздуху можно сделать вывод относительно повышенной продукции водорода при наличии СИБР. В таких случаях образование водорода начинается раньше и, соответственно, раньше появляется «пик» концентрации водорода. По данным многих исследователей, чувствительность H_2 -ЛДТ составляет 62,5%, а специфичность — 82% (диагностическая точность — 72 %) [120].

Процедура теста. Во время выполнения теста получали 8 дыхательных проб: первую — до приема тестового завтрака (прием 20 лактулозы в 250 мл воды), последующие пробы — в течение 1 и 2 часов. Пациент получал маркированные мешочки со специальными клапанами, на которых была указана фамилия пациента и время выдоха. Выдох осуществляли в аппарат через одноразовый мундштук после 15-секундной задержки дыхания. Анализ концентрации водорода проводился через каждые 20 минут. Все мешочки после окончания исследования подсоединялись к газоанализатору с последующим измерением концентрации H_2 во всех мешочках. Общая длительность исследования составляла 2 часа, анализ дыхательных проб продолжался около 40 минут. Положительными результатами считали уровень H_2 в выдыхаемом воздухе более 20 ppm при наличии двойного пика уровней водорода, ранее увеличение (в пределах 90 минут) более 20 ppm или

устойчивый рост более чем на 12 ppm по сравнению с исходным уровнем водорода в течение первых 40–60 минут.

На рис. 7 в графическом виде приведены позитивные результаты H_2 -ЛДТ у больного с СИБР.

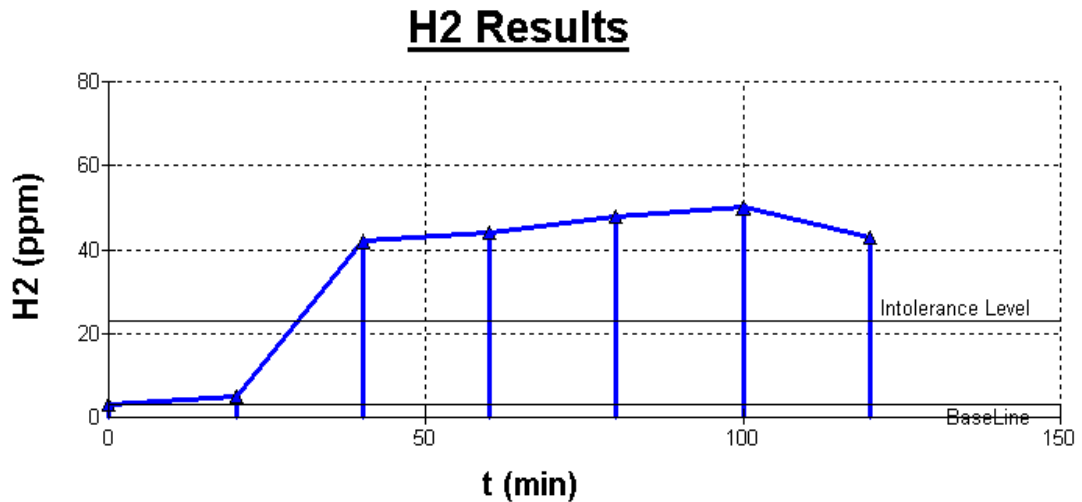


Рисунок 7 — Кривая концентрации водорода в выдыхаемом воздухе при позитивном H_2 -ЛДТ. На 40 минуте отмечается резкий подъем H_2 до 42 ppm, который сохраняется до конца обследования

За 4 недели перед исследованием пациенты избегали прием антибактериальных препаратов и процедур, требовавших очищения кишечника (колоноскопия, пассаж бария по ЖКТ), за неделю — не принимали слабительных. За день перед исследованием из рациона питания исключали пищевые продукты, богатые клетчаткой. Накануне исследования за 12 часов пациенты употребляли легкий ужин и на следующий день приходили на обследование натощак. Во время исследования запрещалось принимать какую-либо пищу, пить воду, курить, жевать жвачку. Перед исследованием полость рта обрабатывалась раствором хлоргексидина для предупреждения влияния бактерий ротовой полости на ферментацию глюкозы [133].

Микробиологическое исследование кала на дисбактериоз. Всем больным также выполнялось микробиологическое исследование кала на наличие кишечного дисбиоза по Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской [133]. Диагностика

дисбиоза кишечника проведена согласно Отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003: утвержден приказом МЗ РФ от 09.06.2003 № 231).

При этом в фекалиях количественно определяли содержание бифидобактерий, лактобацилл, энтеробактерий и их гемолитических вариантов, «паракишечных» (лактозодефицитных) палочек, протей, энтерококка, золотистого стафилококка, синегнойной палочки, кандид. Нормальные показатели микрофлоры кишечника представлены в табл. 5.

Согласно существующей классификации выделяли 4 степени кишечного дисбиоза:

I степень (компенсированный) — латентная фаза дисбиоза, характеризуется преобладанием анаэробов над аэробами, при этом уровень бифидо- и лактобактерий снижается на 1–2 порядка. Дисфункция кишечника отсутствует. Общее состояние остается удовлетворительным.

Таблица 5 — Нормальные показатели микрофлоры кишечника

| Наименование микроорганизмов | КОЕ/г фекалий |
|---|-----------------|
| Бифидобактерии | 10^8-10^{10} |
| Лактобактерии | 10^6-10^9 |
| Бактероиды | 10^7-10^9 |
| Пептококи и пептострептококи | 10^5-10^6 |
| Эшерихии | 10^6-10^8 |
| Стафилококи (гемолитические, плазмокоагулирующие) | Не более 10^3 |
| Стафилококки (негемолитические, эпидермальные, коагулазонегативные) | 10^4-10^5 |

Продолжение таблицы 5

| | |
|--|----------------------|
| Стрептококки | 10^5-10^7 |
| Клостридии | 10^3-10^5 |
| Эубактерии | 10^9-10^{10} |
| Дрожжеподобные грибы | Не более 10^3 |
| Условно-патогенные энтеробактериии неферментирующие грамнегативные палочки | Не более 10^3-10^4 |

II степень (субкомпенсированный) — пусковая фаза, уровень бифидо- и лактобактерий снижается на 3–4 порядка, дисбаланс в количестве и качестве кишечных палочек, увеличивается число условно-патогенной микрофлоры, которая имеет умеренно выраженные гемолитические свойства. Функциональные расстройства пищеварения выражены умеренно.

III степень (субкомпенсированный) — фаза агрессии аэробной флоры, характеризуется преобладанием аэробов над анаэробами. Условно-патогенные микроорганизмы приобретают выраженные агрессивные свойства. Увеличивается содержание золотистого стафилококка, протей, гемолитических энтерококков, происходит замещение полноценных шейхи бактериями *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и др. Эта фаза дисбиоза характеризуется нарушениями моторной и всасывательной функций кишечника.

IV степень (декомпенсированный) — фаза ассоциированного дисбиоза, характеризуется глубоким дисбалансом кишечного микробиоценоза с изменением количественных взаимоотношений основных групп микроорганизмов (отсутствие бифидо- и лактобактерий в анализах кала, значительное возрастание условно-патогенной флоры), их биологических свойств, осуществляемых ими биохимических процессов, накопление токсических метаболитов. Эта фаза сопровождается выраженной интоксикацией, диспепсическими расстройствами (частый жидкий стул, плохой аппетит, снижение массы тела) и ухудшением общего состояния.

Определение генетического полиморфизма изоферментов CYP2C. С целью исследования изоферментов системы P450 (CYP2C9, CYP2C19) кровь у 124 обследованных брали утром натощак из локтевой вены в объеме 2 мл в пробирки с добавлением антикоагулянта ЭДТА, после чего проводили выделение геномной ДНК (объем исследуемого материала для выделения ДНК составлял 0,1 мл), процесс которого представлен ниже.

1. Лизирующий раствор и раствор для отмывания 1 (если они хранились при температуре от 2 до 8 °С) прогревался при температуре 65 °С до полного растворения кристаллов.

2. Отбиралось необходимое количество одноразовых пробирок (включая отрицательный и положительный контроли выделения). В каждую пробирку вносилось по 10 мкл внутреннего контрольного образца и по 300 мкл лизирующего раствора. Пробирки маркировались.

3. В пробирки с лизирующим раствором вносилось по 100 мкл проб, используя наконечники с аэрозольным барьером. В пробирку отрицательного контроля (НК) выделение вносилось по 100 мкл отрицательного контрольного образца. В пробирку положительного контроля (ПК) выделение вносилось 90 мкл отрицательного контрольного образца и 10 мкл положительного контрольного образца.

4. Пробы тщательно перемешивались на вортексе и прогревались 5 мин при температуре 65 °С. и центрифугировались 5 мин при 5 тыс. об/мин на микроцентрифуге.

5. В каждую пробирку отдельным наконечником добавлялось по 25 мкл ресуспендированного сорбента универсального. Раствор перемешивался на вортексе, ставился в штатив на 2 мин, еще раз перемешивался и оставлялся в штативе на 5 мин.

6. Сорбент универсальный осаждался в пробирках центрифугированием при 5 тыс. об/мин в течение 30 с. Удалялась надосадочная жидкость, используя вакуумный отсос и отдельный наконечник для каждой пробы.

7. В пробы добавлялось по 300 мкл раствора для отмывки 1, перемешивалось на вортексе до полного ресуспендирования сорбента универсального. Сорбент

универсальный осаждался центрифугированием при 5 тыс. об/мин на микроцентрифуге в течение 30 с. Супернатант удалялся, используя вакуумный отсос и отдельный наконечник для каждой пробы.

8. В пробы добавлялось по 500 мл раствора для отмывки 2, перемешивалось на вортексе до полного ресуспендирования сорбента универсального, центрифугировалось 30 с при 10 тыс. об/мин на микроцентрифуге. Супернатант удалялся, используя вакуумный отсос и отдельный наконечник для каждой пробы.

9. Процедура промывания повторялась до полного удаления супернатанта.

10. Пробирки помещались в термостат при температуре 65 °С на 5–10 мин для подсушивания сорбента универсального.

11. В пробирки добавлялось по 50 мкл ТЕ-буфера для элюции ДНК и перемешивалось на вортексе. Помещалось в термостат при температуре 65 °С на 5 мин, периодически встряхивая на вортексе.

12. Пробирки центрифугировались при 12 тыс. об/мин в течение 1 мин на микроцентрифуге. Надосадочная жидкость содержала очищенную ДНК, что делало возможным проведение ПЦР.

После выделения геномной ДНК из цельной крови проводили определение генетического полиморфизма методом мультиплексной ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации "SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT"-PB и с использованием тест-систем LITECH CYP2C9 и CYP2C19 ACE (Россия). Каждый образец содержал 0,5 мг геномной ДНК и 15 пкмоль каждого праймера, 100 ммоль / л dNTP, 10 ммоль / л Tris HCl pH 8,3, 50 ммоль / л KCl, 1,5 ммоль / л MgCl₂ и 1 U-термостойкую Taq полимеразы. 30 циклов состояли из следующих этапов: 1 мин при температуре 95 °С, 50 с при 60 °С, 1,5 мин при 72 °С. Затем 15 мкл амплифицированного продукта было проинкубировано в течение 5 ч при температуре 37 °С с 2 U-укороченным энзимом. Фракционирования фрагментов осуществляли в 3% агарозном геле с помощью электрофореза и визуализировали в УФ-свете.

Детекция продуктов амплификации. Разделение продуктов амплификации проводили в 3% агарозном геле, приготовленном на TAE буфере, методом горизонтального электрофореза. Для визуализации результатов электрофореза в каче-

стве красителя использовали 1% раствор бромистого этидия из расчета 5 мкл на 50 мл расплавленного геля. Фрагменты проанализированной ДНК проявляются в виде оранжево-красных полос, светящиеся под УФ излучением длиной волны 310 нм.

Интерпретация результатов. По данным генотипирования выявляли такие варианты полиморфизма цитохрома *CYP2C9*, как *CYP2C9*2* (rs1799853) и *CYP2C9*3* (rs1057910), а также такие варианты полиморфизма цитохрома *2C19*, как *CYP2C19*2* (rs4244285), *CYP2C19*3* (rs4986893) и *CYP2C19*17* (rs12248560).

Таблица 6 — Интерпретация результатов генотипирования

| Реакционная смесь Аллель 1 | Реакционная смесь Аллель 2 | Интерпретация результата |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| + | - | Гомозигота по аллели 1 |
| + | + | Гетерозигота |
| - | + | Гомозигота по аллели 2 |

В зависимости от генотипа *2C19* обследованные пациенты могли быть отнесены к группе ультрабыстрых метаболизаторов ИПП (генотип **1/*17*), быстрых метаболизаторов ИПП (генотип **1/*1*), умеренно быстрых метаболизаторов (**1/*2*, **1/*3*) или медленных метаболизаторов (**2/*2*, **2/*3* и **3/*3*).

2.3. Оценка эффективности лечения и профилактики

НПВП-индуцированной патологии различных отделов ЖКТ

Все больные с выявленной НПВП-гастропатией (155 человек) были включены в открытое проспективное исследование эффективности различных гастропротективных препаратов. С этой целью они были простым слепым методом рандомизированы на 4 группы. В группе 1 (42 больных) для лечения НПВП-гастропатии был назначен ребамипид (ребагит, ребамипид маклеодз) по 100 мг

3 раза в день (42 больных); группе 2 (41 больной) — ИПП пантопразол (контролок) 40 мг 1 раз в день; группе 3 (40 больных) — коллоидный субцитрат висмута, ВТД (де-нол) по 120 мг 4 раза в день; группе 4 (33 больных) — пантопразол 40 мг 1 раз в день + перевод больных на прием целекоксиба 200 мг 1 раз в день. Эффективность лечения оценивали через 2 и 4 недели по динамике клинических и эндоскопических данных.

105 больных, у которых на фоне приема НПВП не было выявлено эндоскопических признаков поражения ЖКТ, были включены в открытое проспективное исследование эффективности ИПП и ребамипида для профилактики НПВП-гастропатии. Общая группа была простым слепым рандомизированным методом разделена на 3 группы: в группе 1 ($n = 38$) с целью профилактики НПВП-гастропатии был назначен пантопразол (контралок), группе 2 ($n = 37$) — ребамипид (ребагит, ребамипид маклеодз) по 100 мг 3 раза в день. Группа 3 ($n = 30$) была контрольной, в ней гастропротекторы не назначались. При этом все больные получали диклофенак в дозе 100–150 мг/сутки. Результаты лечения оценивались через 1 месяц по динамике клинических и эндоскопических данных.

39 больных, у которых на фоне приема НПВП не было выявлено эндоскопических признаков поражения ЖКТ и которые были инфицированы *H. pylori*, были включены в исследование эффективности эрадикации этого микроорганизма для профилактики НПВП-гастропатии. В ходе этого исследования 20 больным был проведен 10-дневный курс стандартной эрадикационной терапии (пантопразол 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг 2 раза в день), а 19 больных составили контроль (эрадикация не проводилась). Всем больным был назначен диклофенак 100 мг/сутки, причем больным 1 группы — после курса эрадикации *H. pylori*. Результаты лечения оценивались через 1 месяц по динамике клинических и эндоскопических данных.

Нами также была проведена оценка сравнительной эффективности селективного кишечного антибиотика рифаксимина (аьфа нормикс) в дозе 400 мг 3 раза в день и комплексного пробиотика (пробиз) по 1 капс. 2 раза в день для купирования клинических проявлений энтеропатии и СИБР.

Эти лекарства были назначены 30 и 28 больным, имевшим клинические признаки поражения кишки (метеоризм, диарея, боли в животе и др.), а также СИБР, на срок 10 и 14 дней соответственно. Результат оценивался по клиническим данным и динамике H_2 -дыхательного теста.

Тем больным, у которых при проведении ВКЭ были выявлены эрозии и язвы тонкой кишки как проявление НПВП-энтеропатии ($n = 24$), для лечения данной патологии был назначен ребамипид 100 мг 3 раза в день. Результаты лечения оценивались по данным повторной ВКЭ через 1 месяц.

Все больные с установленным диагнозом НПВП-колопатии ($n = 32$) после получения информированного согласия стали участниками открытого контролируемого исследования эффективности сульфасалазина при данной патологии. Препарат назначался в дозе, применяемой для лечения ВЗК (4 г/сутки).

Больные были рандомизированы (простой слепой метод) на 2 группы. В первой ($n = 16$) назначался сульфасалазин по 1,0 г 4 раза в день, вторая ($n = 16$) была контрольной, активная терапия НПВП-колопатии в ней не проводилась. В обеих группах прием НПВП был прекращен. Срок наблюдения составил 4 недели.

Всем больным через 1 месяц была проведена повторная ВКС. Основным критерием эффективности терапии было уменьшение числа эрозий, геморрагий и/или язв толстой кишки. Дополнительным критерием эффективности была динамика клинических проявлений (устранение основных симптомов).

Во всех исследованиях помимо оценки результатов лечения также определялась частота развития НР. Оценка субъективных ощущений больных, регистрация НР и учет приема препаратов проводились с помощью специального дневника, который вели пациенты в ходе исследования.

Список исследований лекарственных препаратов для лечения и профилактики НПВП-индуцированного поражения различных отделов ЖКТ, проведенных в ходе выполнения настоящей диссертационной работы, представлен в табл. 7.

Таблица 7 — Список клинических испытаний лекарственных препаратов для лечения и профилактики НПВП-индуцированного поражения различных отделов ЖКТ, проведенных в ходе выполнения настоящей диссертационной работы

| Исследование | Исследуемая группа | Дизайн | Оценка результата |
|---|---|--|--|
| 1. Сравнительная эффективность различных гастропротекторов для лечения НПВП-гастропатии | Больные с выявленной НПВП-гастропатией | Группа 1 (n = 42): ребамипид 300 мг/сутки, группа 2 (n = 41): пантопразол 40 мг/сутки, группа 3 (n = 40): ВТД 480 мг/сутки, группа 4 (n = 30): пантопразол 40 мг + целекоксиб 200 мг | Динамика эндоскопической картины через 2 и 4 недели |
| 2. Сравнительная эффективность различных гастропротекторов для профилактики НПВП-гастропатии | Больные, у которых при скрининге не была выявлена НПВП-гастропатия | Группа 1 (n = 38): ребамипид 300 мг/сутки, группа 2 (n = 37): пантопразол 40 мг/сутки, группа 3 (n = 30): контроль (без профилактики). Всем больным назначен диклофенак 100 мг/сутки | Динамика эндоскопической картины через 1 месяц |
| 3. Эффективность эрадикации <i>H. pylori</i> для профилактики НПВП-гастропатии | Больные, у которых при скрининге не была выявлена НПВП-гастропатия, инфицированные <i>H. pylori</i> | Группа 1 (n = 20): курс эрадикационной терапии, группа 2 (n = 19): контроль (эрадикация не проводилась). Всем больным назначается диклофенак 100 мг/сутки | Динамика эндоскопической картины через 1 месяц |
| 4. Оценка эффективности рифаксими́на и пробиотика для купирования клинических проявлений энтеропатии и СИБР | Больные, у которых имелись клинические проявления НПВП-энтеропатии и СИБР | Группа 1 (n = 30): рифаксимин 400 мг 3 раза/сутки 10 дней, группа 2 (n = 28): комплексный пробиотик 1 капс. 2 раза/сутки 14 дней | Динамика клиники и СИБР (H ₂ -дыхательный тест) |

Продолжение таблицы 7

| | | | |
|---|--|--|--|
| 5. Оценка эффективности ребамипида при НПВП-энтеропатии | Больные, у которых при ВКЭ были выявлены эрозии и язвы тонкой кишки (n = 24) | Ребамипид 300 мг/сутки | Динамика эндоскопической картины через 1 месяц |
| 6. Эффективность сульфасалазина при НПВП-колопатии | Больные с выявленной НПВП-колопатией | Группа 1 (n = 16): сульфасалазин 4 г/сутки, группа 2 (n = 16): контроль. НПВП на период лечения отменены | Динамика клиники и эндоскопической картины через 1 месяц |

2.4. Статистическая обработка полученных данных

Для анализа результатов исследования использовались методы вариационной статистики с расчетом частотных характеристик исследуемых показателей, средних величин (средней арифметической X) и оценки их вариабельности. Учитывая, что данное исследование проведено на выборочной совокупности, для характеристики статистических параметров и возможностей их оценки для генеральной совокупности пациентов рассчитывали среднюю ошибку соответствующего показателя (m).

Для оценки статистической значимости разницы между сравниваемыми группами использовались: критерий Пирсона χ^2 для сравнения частотных характеристик, t-критерий для сравнения частотных характеристик и средних величин, а также критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. В случае малого числа пациентов в подгруппах по некоторым клиническим параметрам (5 и меньше) оценка значимости межгрупповой разницы по частотным характеристикам проведена по критерию Фишера.

Определялась также диагностическая (прогностическая) значимость отдельных диагностических методов по их основным параметрам. При этом оценивались чувствительность, специфичность, диагностическая точность (эффектив-

ность), прогностическая значимость, отношение шансов. Для всех диагностических характеристик определяли доверительный интервал и проводили оценку их статистической значимости на уровне не ниже 95%.

Все статистические методы анализа и рассчитываемые показатели оценивались (сравнивались) при заданном граничном уровне ошибки первого рода (α) не выше 5% — $p < 0,05$ и уровня ошибки второго рода (β) не выше 20%. Такой методический подход и репрезентативный объем выборки обеспечили достаточный уровень статистической достоверности исследования (не ниже 80%).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов статистических программ Stata 11 и Statistica 6.

Глава 3. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖКТ

3.1. Частота развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от демографических показателей, базовой патологии, вида НПВП, факторов риска, характера сопутствующих заболеваний

Все больные, включенные в исследование, прошли эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (ВЭГДС), по показаниям (при наличии кишечной симптоматики) — КС, а у части больных (35 пациентов) по показаниям была проведена ВКЭ тонкой кишки.

Диагноз НПВП-гастропатий ставили на основании критериев, предложенных ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (1994 г.). Основными критериями НПВП-гастропатий является хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность или стертая клиническая картина, высокий риск манифестации язвенным кровотечением, наличие острых, часто — множественных повреждений, локализованных в основном в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы, фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки, достаточно быстрое заживление при отмене НПВП.

Диагноз НПВП-энтеропатии ставили на основании наличия диспепсических жалоб, признаков кишечной обструкции, скрытого или явного кишечного кровотечения, повышения уровня фекального кальпротектина, данных дуоденоскопии с биопсией и ВКЭ тонкой кишки (у части больных), положительных результатов H_2 -глюкозного водородного теста у больных, регулярно принимающих НПВП, при отсутствии приема антибиотиков в анамнезе, негативных результатов бактериологического исследования кала, исключения целиакии и болезни Крона.

Диагноз НПВП-колопатии ставили на основании наличия кишечной симптоматики (метеоризм, расстройства стула, боли по ходу отделов кишечника), скрытого или явного кишечного кровотечения, повышения уровня фекального кальпротектина, данных колоноскопии с биопсией.

Согласно проведенному исследованию НПВП-гастропатия была выявлена у 155 (43,9%) больных, признаки НПВП-энтеропатии — 88 (24,9%), а НПВП-колопатии — 32 (9,1%) (рис. 8).

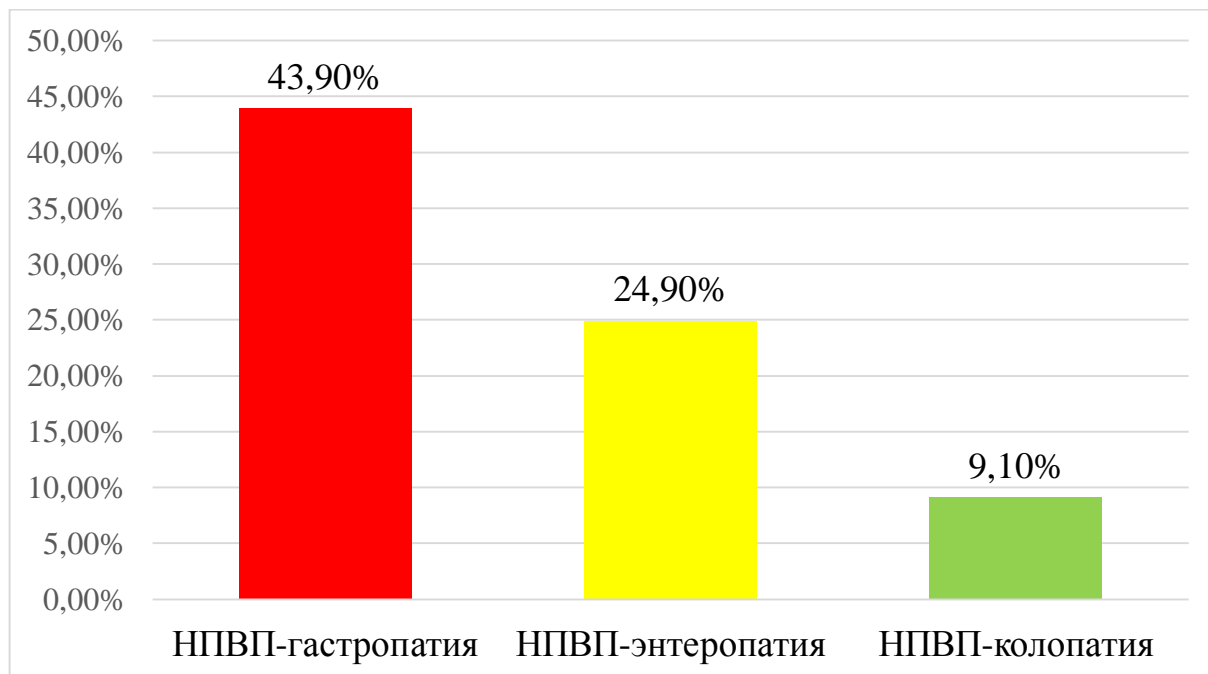


Рисунок 8 — Частота НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии

При этом у 101 пациента (44,9%) было выявлено сочетанное поражение как минимум двух различных отделов ЖКТ (например, НПВП-гастропатия + НПВП-энтеропатия). Суммарно признаки осложнений со стороны различных отделов ЖКТ имели большинство обследованных больных (рис. 9).

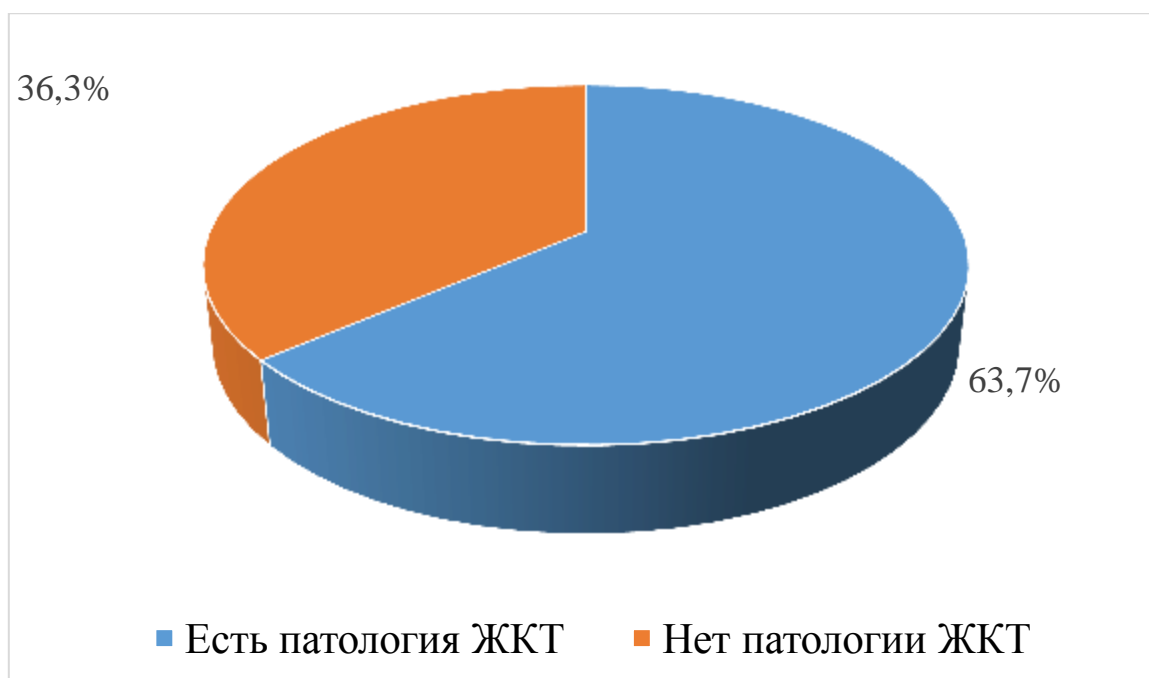


Рисунок 9 — Суммарная частота НПВП-ассоциированных осложнений со стороны различных отделов ЖКТ

Распределение больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ в зависимости от пола, возраста, типа НПВП-поражения и РЗ представлено в табл. 8, 9.

Анализ частоты НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от возраста и пола показал, что большинство больных, у которых они развились, составили пациенты в возрасте старше 50 лет (163 больных, 72,4%), а больных в возрасте до 30 лет было всего 5 (2,2%) от всех пациентов (табл. 8, 9).

Среди всех больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ преобладали женщины (128 пациентов, 56,8%), больные в возрасте 50–60 лет (89 больных, 39,6%), с ОА (96 больных, 42,7%) и РА (78 пациента, 34,7%). НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии чаще фиксировались в возрасте свыше 50 лет соответственно у 115 больных (74,2%) и 46 больных (52,3%). НПВП-колопатии чаще отмечали среди мужчин в возрасте 30–50 лет (26 больных, 81,3%). Среди пациентов, принимавших НПВП, у которых НПВП-поражения ЖКТ не развивались (128 пациентов), преобладали больные в возрасте до 40 лет (79 человек, 61,7%).

Частота развития конкретных НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от РЗ, вида НПВП и длительности его применения представлена в табл. 10–12 и на рис. 10.

Таблица 8 — Частота развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от пола, возраста и РЗ (% от общего числа)

| Нозология | Пол | | Возраст | | | | | |
|-----------|------|------|---------|-------|-------|-------|-------|------|
| | Муж | Жен | До 20 | 20–30 | 30–40 | 40–50 | 50–60 | ≥ 60 |
| ОА | 34,3 | 65,7 | - | - | 1,0 | 8,3 | 48,9 | 41,7 |
| РА | 32,0 | 67,9 | - | - | 10,3 | 11,5 | 41,0 | 37,1 |
| ПодА | 90,0 | 10,0 | - | - | - | 35,0 | 40,0 | 25,0 |
| РеА | 62,5 | 37,5 | - | 25,0 | 31,3 | 43,7 | - | - |
| АС | 73,3 | 26,7 | - | 6,7 | 33,3 | 46,7 | 13,4 | - |
| Суммарно | 43,1 | 56,9 | - | 2,2 | 8,3 | 16,9 | 39,6 | 32,9 |

Таблица 9 — Распределение больных в зависимости от пола, возраста и типа НПВП-поражения (% от общего числа)

| Нозология | Пол | | Возраст | | | | | |
|------------------------------|------|------|---------|-------|-------|-------|-------|------|
| | Муж | Жен | До 20 | 20–30 | 30–40 | 40–50 | 50–60 | ≥ 60 |
| НПВП-гастропатии, n = 155 | 40,6 | 59,4 | - | 4,5 | 5,2 | 16,1 | 36,1 | 38,1 |

Продолжение таблицы 9

| | | | | | | | | |
|---------------------------------|------|------|---|-----|------|------|------|------|
| НПВП- энтеропатии, n = 88 | 43,2 | 56,8 | - | 6,8 | 15,9 | 25,0 | 22,7 | 29,5 |
| НПВП- колопатии, n = 32 | 53,1 | 46,9 | - | 6,2 | 37,5 | 43,8 | 6,2 | 6,2 |

Таблица 10 — Частота развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от РЗ (% от общего числа)

| Нозология | НПВП- гастропатия | НПВП- энтеропатия | НПВП- колопатия |
|--------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| ОА, n = 138 | 39,1 | 31,1 | 2,2 |
| РА, n = 124 | 37,1 | 27,4 | 12,1 |
| ПодА, n = 32 | 56,3 | 9,1 | 9,1 |
| РеА, n = 19 | 31,6 | 10,5 | 26,3 |
| АС, n = 40 | 25,0 | 15,0 | 10,0 |

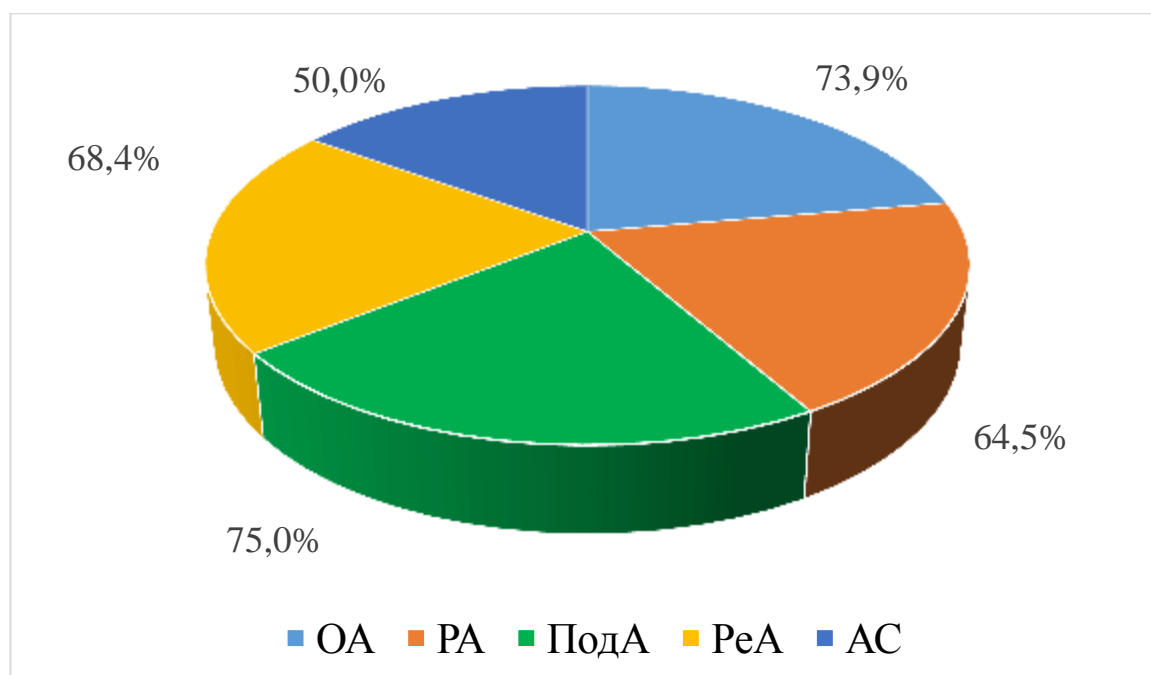


Рисунок 10 — Суммарная частота развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от диагноза РЗ

Таблица 11 — Частота развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от применяемого НПВП (% от общего числа)

| Вид НПВП | НПВП-гастропатия | НПВП-энтеропатия | НПВП-колопатия |
|---------------------|------------------|------------------|----------------|
| Диклофенак, n = 166 | 79,8% | 52,1% | 18,5% |
| Нимесулид, n = 40 | 32,5% | 12,5% | 5% |
| Мелоксикам, n = 30 | 30% | 16,6% | 6,6% |
| Кетопрофен, n = 28 | 77,8% | 55,5% | 33,3% |
| Эторикоксиб, n = 32 | 21,4% | 1,3% | 0 |
| Целекоксиб, n = 44 | 22,9% | 2,9% | 0 |
| Другие, n = 13 | 70% | 40% | 0 |

Таблица 12 — Частота развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от длительности приема НПВП (% от общего числа)

| Длительность приема НПВП | НПВП-гастропатия | НПВП-энтеропатия | НПВП-колопатия |
|--------------------------|------------------|------------------|----------------|
| До 1 месяца, n = 108 | 70 (45,2%) | 32 (39,8%) | 6 (18,8%) |
| До 3 месяцев, n = 83 | 46 (29,7%) | 24 (27,3%) | 13 (40,6%) |
| 3–6 месяцев, n = 40 | 19 (12,3%) | 15 (17%) | 6 (18,8%) |
| Более 6 месяцев, n = 44 | 20 (12,9%) | 17 (19,3%) | 7 (21,9%) |

Как видно из представленных данных, наиболее часто НПВП-гастропатии развивались при приеме диклофенака (79,8%) и кетопрофена (77,8%), что было достоверно выше ($p < 0,01$), чем при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2 — нимесулида (32,5%), мелоксикама (30%) и целекоксиба (22,9%). Аналогичная картина отмечалась и в отношении развития НПВП-энтероколопатий.

Большая часть НПВП-гастропатий развивались в течение 1-го месяца приема (45,2%) и 2–3-го месяца приема (29,7%), то есть в течение первых 3 месяцев, у 74,9% всех больных. Аналогичная картина наблюдалась и при развитии НПВП-энтеро- и колопатий, которые в течение первых 3 месяцев приема развивались соответственно у 67,1% и 59,4% больных.

Как известно, к общепризнанным факторам риска развития НПВП-гастропатий относят язвенный анамнез, употребление нескольких НПВП, включая аспирин, прием высоких доз НПВП, прием антикоагулянтов, возраст старше 65 лет, прием ГК, инфекцию *H. pylori*. В качестве факторов риска развития НПВП-энтеропатий и колопатий рассматривают также предшествующий прием ИПП и наличие кишечного дисбиоза. В табл. 13 и на рис. 11 представлены данные о частоте развития НПВП-гастропатии в зависимости от указанных факторов риска.

Таблица 13 — Частота выявления факторов риска НПВП-гастропатий и относительный риск их развития (оценка ОШ, 95% ДИ)

| Факторы риска | НПВП-гастропатия | Без НПВП-гастропатии | ОШ (95% ДИ) | P |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|----------------|--------|
| Язвенный анамнез | 72 (46,5%) | 12 (9,4%) | 8,1 (3,3–19,9) | 0,001* |
| ЖКТ-кровотечение в анамнезе | 32 (20,6%) | 5 (3,9%) | 6,1 (1,7–21,8) | 0,002* |
| Несколько НПВП | 79 (51,0%) | 31 (24,2%) | 3,2 (1,6–6,4) | 0,001* |
| Высокие дозы НПВП | 62 (40,0%) | 22 (17,2%) | 3,0 (1,4–6,2) | 0,004* |
| Прием антикоагулянтов | 28 (18,1%) | 12 (9,4%) | 1,8 (0,7–4,6) | 0,200 |
| Прием стероидов | 48 (31%) | 20 (15,6%) | 2,5 (1,1–5,5) | 0,023* |
| Длительный прием ИПП | 70 (45,2%) | 33 (25,8%) | 2,3 (1,2–4,6) | 0,018* |
| N. pylori | 108 (70,0%) | 42 (32,8%) | 6,4 (3,2–12,8) | 0,001* |
| Коморбидная патология легких | 38 (24,5%) | 13 (10,2%) | 2,8 (1,2–6,2) | 0,013* |
| Коморбидная патология ССС | 55 (35,5%) | 18 (14,1%) | 3,3 (1,5–7,3) | 0,003* |
| Коморбидная патология ЖКТ | 118 (76,1%) | 16 (21,9%) | 5,0 (2,5–10,2) | 0,001* |
| Коморбидная патология почек | 11 (7,1%) | 8 (6,3%) | 1,1 (0,5–3,0) | 0,560 |
| Коморбидная эндокринная патология | 31 (20%) | 20 (15,6%) | 3,4 (1,9–6,2) | 0,367 |
| Коморбидная патология системы крови | 14 (9%) | 12 (9,4%) | 2,0 (0,6–6,3) | 0,943 |

Продолжение таблицы 13

| | | | | |
|------------------|------------|------------|----------------|--------|
| Возраст > 60 лет | 59 (38,1%) | 22 (15,6%) | 7,9 (3,8–16,4) | 0,003* |
| Курение | 60 (38,7%) | 20 (15,6%) | 0,4 (0,2–0,7) | 0,003* |
| Алкоголь | 48 (31%) | 18 (14,1%) | 0,2 (0,1–0,4) | 0,004* |

Примечание: * статистически значимая оценка ($p < 0,05$).



Рисунок 11 — Частота развития НПВП-индуцированных гастропатий в зависимости от установленных факторов риска

Как видно из представленных данных, при проведении мультифакторного анализа среди факторов риска, которые были изучены, существенное значение имели инфекция *H. pylori*, которая выявлялась у 70% больных с НПВП-гастропатиями ($p = 0,001$), язвенный анамнез и наличие ЖКТ-кровотечения в анамнезе ($p = 0,001$), употребление нескольких НПВП ($p = 0,001$) и прием высоких доз НПВП ($p = 0,004$), возраст старше 60 лет ($p = 0,003$), сопутствующая легочная, сердечно-сосудистая, гастроэнтерологическая патология ($p < 0,013$, $p < 0,003$ и $p < 0,001$), курение ($p = 0,003$) и алкоголь ($p = 0,004$). Также в рамках исследования было выявлено, что длительный прием ИПП также можно рассматривать как фактор риска развития НПВП-гастропатии (45,1%, $p = 0,018$).

В табл. 14 представлен спектр предшествующей патологии пищеварительной системы у больных с НПВП-индуцированными поражениями гастродуоденальной зоны.

Таблица 14 — Частота выявления сопутствующей гастроэнтерологической патологии и относительный риск развития НПВП-гастропатии (оценка ОШ, 95% ДИ)

| Сопутствующая гастроэнтерологическая патология | НПВП-гастропатия | Без НПВП-гастропатии | ОШ (95%ДИ) | P |
|--|------------------|----------------------|----------------|--------|
| ФД | 26 (16,8%) | 25 (19,5%) | 0,8 (0,3-1,8) | 0,586 |
| ГЭРБ | 30 (19,4%) | 32 (25,0%) | 0,7 (0,3-1,5) | 0,333 |
| Хронический <i>H. pylori</i> -позитивный гастрит | 108 (70,0%) | 42 (32,8%) | 6,4 (3,2-12,8) | 0,001* |
| Язвенный анамнез | 82 (52,9%) | 17 (13,3%) | 4,2 (1,9-9,4) | 0,001* |
| Билиарная патология | 34 (21,9%) | 42 (32,8%) | 0,6 (0,3-1,2) | 0,127 |

Продолжение таблицы 14

| | | | | |
|---------------------------|------------|------------|---------------|-------|
| Заболевания печени | 33 (21,3%) | 28 (21,9%) | 1,0 (0,5-2,1) | 0,996 |
| Панкреатическая патология | 8 (5,2%) | 11 (8,6%) | 0,4 (0,1-1,4) | 0,157 |
| СРК | 26 (16,8%) | 25 (19,5%) | 0,7 (0,3-1,7) | 0,448 |

Примечание: * статистически значимая оценка ($p < 0,05$).

Хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит чаще выявлялся у больных с НПВП-гастропатией — 108 (70,0%), чем при их отсутствии — 42 (32,8%) и, соответственно, в 6,4 раза повышал риск развития НПВП-гастропатий (ОШ = 6,4, $p = 0,001$). 52,9% пациентов из группы НПВП-гастропатии имели язвенный анамнез, в отличие от 13,3% в группе пациентов без НПВП-гастропатий, что, соответственно, в 4,2 раза (ОШ = 4,2, $p = 0,001$) повышало риск развития НПВП-гастропатий. Другие виды сопутствующей гастроэнтерологической патологии значимого влияния на частоту развития НПВП-гастропатий не имели.

В спектре сопутствующей кардиоваскулярной патологии у пациентов с НПВП-гастропатиями чаще, чем у пациентов без НПВП-гастропатии, встречалась артериальная гипертензия II стадии (94,8 % против 40,0%, $p < 0,001$). Также 24,0% пациентов с НПВП-гастропатиями имели ИБС, в отличие от 5,0% пациентов без НПВП-гастропатий ($p < 0,001$). Таким образом, наличие сопутствующей кардиоваскулярной патологии значительно повышало риск развития НПВП-гастропатий.

Глава 4. КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

4.1. Клинико-эндоскопические особенности течения НПВП-гастропатий

Как уже было сказано, диагноз НПВП-гастропатий ставили на основании таких критериев, как хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность или стертая клиническая картина, высокий риск манифестации язвенным кровотечением, наличие острых, часто — множественных повреждений, локализованных в основном в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы, фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки. Решающими в постановке диагноза были эндоскопические данные, поскольку у 52,9% больных клинические проявления были слабо выраженными (выявлялись только при тщательном расспросе) или вообще отсутствовали (рис. 12). Основные клинические проявления НПВП-гастропатий представлены в табл. 15.

Таблица 15 — Клинические проявления НПВП-гастропатий

| Признаки | Количество больных | % больных |
|---------------------------|--------------------|-----------|
| Боль в эпигастрии | 103 | 66,5 |
| Изжога | 52 | 33,5 |
| Тошнота | 28 | 18,1 |
| Рвота | 15 | 9,7 |
| Вздутие в эпигастрии | 90 | 58,1 |
| Нарушения стула | 46 | 29,7 |
| Признаки ЖКТ-кровотечения | 12 | 7,7 |
| Отсутствие жалоб | 30 | 19,4 |



Рисунок 12 — Выраженность симптоматики у больных с НПВП-гастропатиями

Как следует из представленных данных, у 47,1% больных НПВП-гастропатии проявлялись умеренно выраженной или выраженной симптоматикой, среди которой преобладал язвенноподобный болевой синдром в эпигастрии, вздутие в эпигастрии и изжога (соответственно 66,5%, 58,1% и 33,5% случаев). Реже отмечались тошнота и рвота (соответственно 18% и 9,7% случаев), а также нарушения стула (29,7%). У 12 больных отмечались симптомы ЖКТ-кровотечения: стул черного цвета, мелена, анемия, тахикардия. Следует подчеркнуть, что малосимптомное или асимптомное течение НПВП-гастропатий отмечалось чаще (у 82 больных, 52,9%), что является их характерной особенностью.

В табл. 16, 17 представлены основные эндоскопические находки у больных с НПВП-гастропатиями, а также распределение больных согласно степени их тяжести (рис. 13).

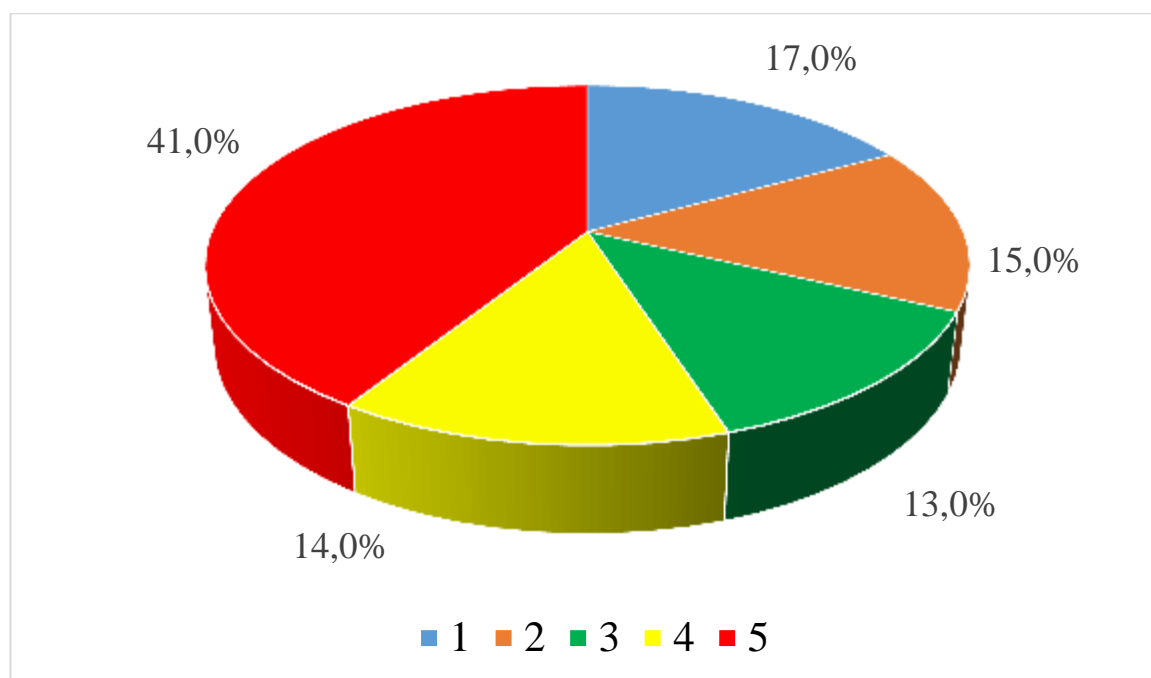


Рисунок 13 — Степень тяжести НПВП-гастритов по шкале Ланза

Таблица 16 — Эндоскопические находки у больных с НПВП-гастритами

| Эндоскопические данные | Количество больных | % больных |
|--------------------------------------|--------------------|-----------|
| Эрозивная гастродуоденопатия | 118 | 76,1 |
| Эрозии желудка | 72 | 46,5 |
| Эрозии ДПК | 46 | 29,7 |
| Сочетанная локализация | 26 | 16,8 |
| Петехии | 34 | 21,9 |
| Язвы | 64 | 41,3 |
| Желудок | 27 | 17,4 |
| ДПК | 37 | 23,9 |
| Сочетанная локализация | 5 | 3,3 |
| Признаки ЖКТ-кровотечения | 27 | 17,4 |
| Желудочное | 18 | 11,6 |
| Дуоденальное | 9 | 5,8 |
| <i>H. pylori</i> -позитивный гастрит | 108 | 70,0 |

Продолжение таблицы 16

| | | |
|-----------------------------|----|------|
| Атрофия СО желудка | 43 | 27,7 |
| Метаплазия СО желудка | 24 | 15,5 |
| Дуодено-гастральный рефлюкс | 64 | 41,3 |

Таблица 17 — Степень тяжести НПВП-гастропатий по шкале Ланза

| Степень тяжести НПВП-гастропатии | Количество больных | % больных |
|----------------------------------|--------------------|-----------|
| Степень 0 | 0 | 0 |
| Степень 1 | 26 | 16,8 |
| Степень 2 | 24 | 15,5 |
| Степень 3 | 20 | 12,9 |
| Степень 4 | 21 | 13,5 |
| Степень 5 | 64 | 41,3 |

Как видно из представленных выше данных, наиболее частыми эндоскопическими находками были эрозивные изменения СО гастродуоденальной зоны, которые были обнаружены у 118 больных (76,1%), из них эрозии желудка — у 72 больных (46,5%), эрозии ДПК — у 46 больных (29,7%), эрозии желудка и ДПК — у 26 больных (16,8%). Развитие язв гастродуоденальной зоны было зафиксировано у 64 больных (41,3%), в том числе язвы желудка — у 27 больных (17,4%), язвы ДПК — у 37 больных (23,9%), сочетание язв желудка и ДПК — у 5 больных (3,3%). Геморрагические петехиальные изменения в СО обнаруживались у 34 больных (21,9%), а признаки ЖКТ-кровотечения были выявлены у 27 больных (17,4%). У 108 больных (71,1%) на основании положительных результатов БУТ и

эндоскопических изменений был диагностирован *H. pylori*-позитивный хронический гастрит, в том числе атрофический гастрит — у 43 больных (27,7%), а кишечная метаплазия в желудке — у 24 больных (15,5%). Дуодено-гастральный рефлюкс, косвенно свидетельствующий о нарушениях моторики гастродуоденальной зоны, был обнаружен у 64 больных (41,3%).

Легкие НПВП-гастропатии (степень 1 по Ланза) выявлялись у только у 26 больных (16,8%), в то время как поражения средней тяжести (степень 2,3) — у 44 больных (28,4%), а тяжелые (степень 4,5) — более чем у половины больных (85 пациентов, 54,8%).

4.2 Частота инфицирования *Helicobacter pylori* среди больных с НПВП-гастропатиями

Нами проведено изучение инфицированности *H. pylori* у больных с НПВП-гастропатиями вообще, а также в зависимости от тяжести поражения. Изучение наличия *H. pylori* проводилось 2 методами — ^{13}C -МДТ и БУТ. Полученные результаты графически представлены на рис. 14, 15.

Результаты проведенных исследований показали, что среди 155 больных с развившимися НПВП-гастропатиями *H. pylori*-инфицированными оказались 108 пациентов (70%), что оказалось достоверно выше, чем уровень инфицирования *H. pylori* среди пациентов контрольной группы (11 из 20 пациентов, 55%, $p < 0,05$). При дополнительном анализе уровня *H. pylori*-инфицированности в зависимости от степени тяжести НПВП-гастропатии оказалось, что он был достоверно выше у больных с тяжелыми НПВП-гастропатиями, чем у больных со среднетяжелыми и легкими поражениями. Так, если при легких НПВП-гастропатиях (Ланза = 1–2) *H. pylori*-инфицированными были 15 из 26 больных (57,7%), то при поражениях средней тяжести (Ланза = 3) — 28 из 44 больных (63,6%), а при тяжелых поражениях (Ланза = 4–5) — 65 из 85 больных (76,5%). Таким образом, более тяжелые НПВП-гастропатии ассоциировались с более частым наличием *H. pylori*.

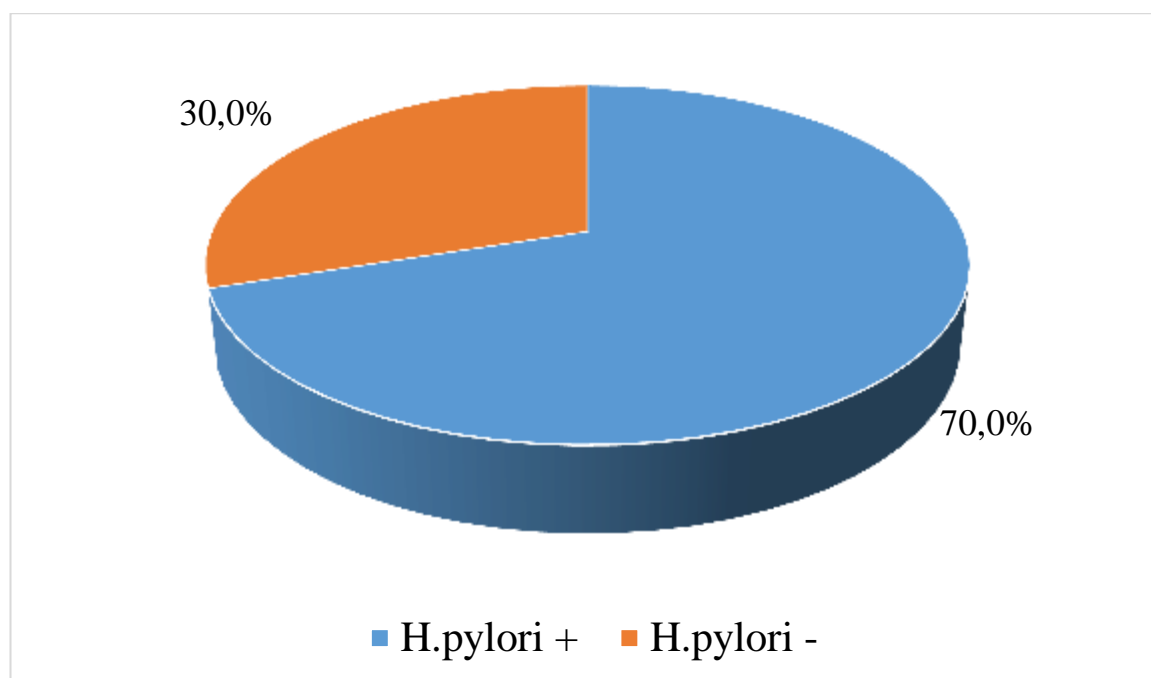


Рисунок 14 — Инфицированность *H. pylori* у больных с НПВП-гастропатией

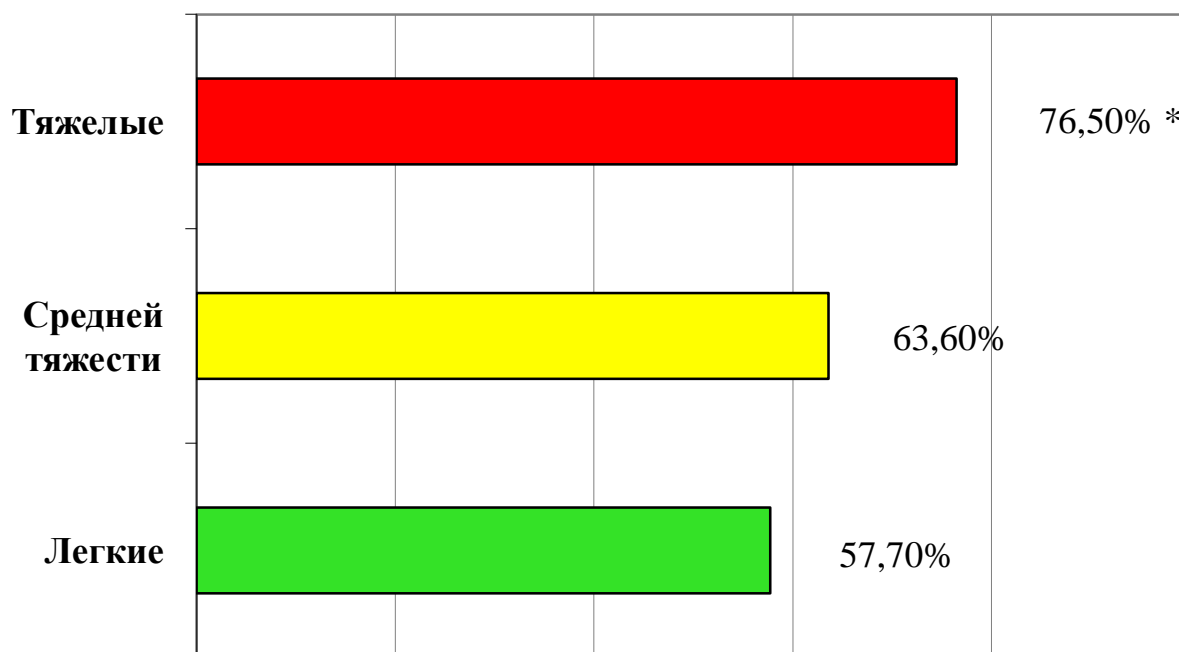


Рисунок 15 — Частота *H. pylori*-инфицированности в зависимости от тяжести НПВП-гастропатии (по ЛАНЗА); * $p < 0,05$.

Нами также проанализирована частота развития НПВП-гастропатий, осложненных развитием кровотечения, в зависимости от наличия *H. pylori* (рис. 16).

Как было отмечено выше, среди 155 больных с НПВП-гастропатиями признаки ЖКТ-кровотечения различной степени выраженности отмечались у 27 пациентов (17,4%), причем подавляющее большинство из них (22 пациента, 81,5%) были *H. pylori*-инфицированными.

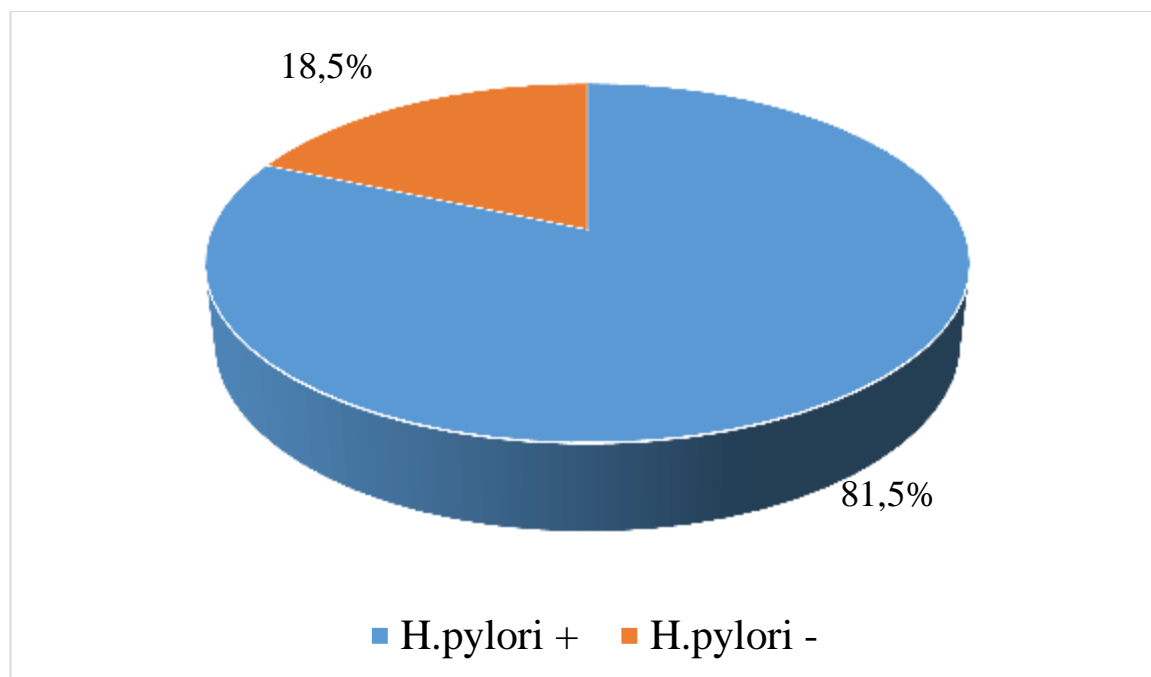


Рисунок 16 — Инфицированность *H. pylori* у больных с НПВП-гастропатией, осложненной кровотечением

Таким образом, наличие инфекции *H. pylori* у больных с НПВП-гастропатиями существенно повышает риск развития ЖКТ-кровотечения.

4.3. Моторно-эвакуаторная и секреторная функция желудка у больных с НПВП-гастропатиями

Учитывая то, что НПВП обладают установленным выраженным повреждающим влиянием на СО гастродуоденальной зоны, нами проведено исследование секреторной и моторно-эвакуаторной функции желудка на фоне приема НПВП.

Кислотообразующая функция желудка изучалась при помощи топографической рН-метрии по глубине. Показатели внутрижелудочного рН в пределах

1,5–2,0 трактовались как нормацидность, меньше 1,5 — как гиперацидность, больше 1,5 — как гипоацидность.

Процентное распределение больных с НПВП-гастропатиями по показателям внутрижелудочного рН представлено на рис. 17.

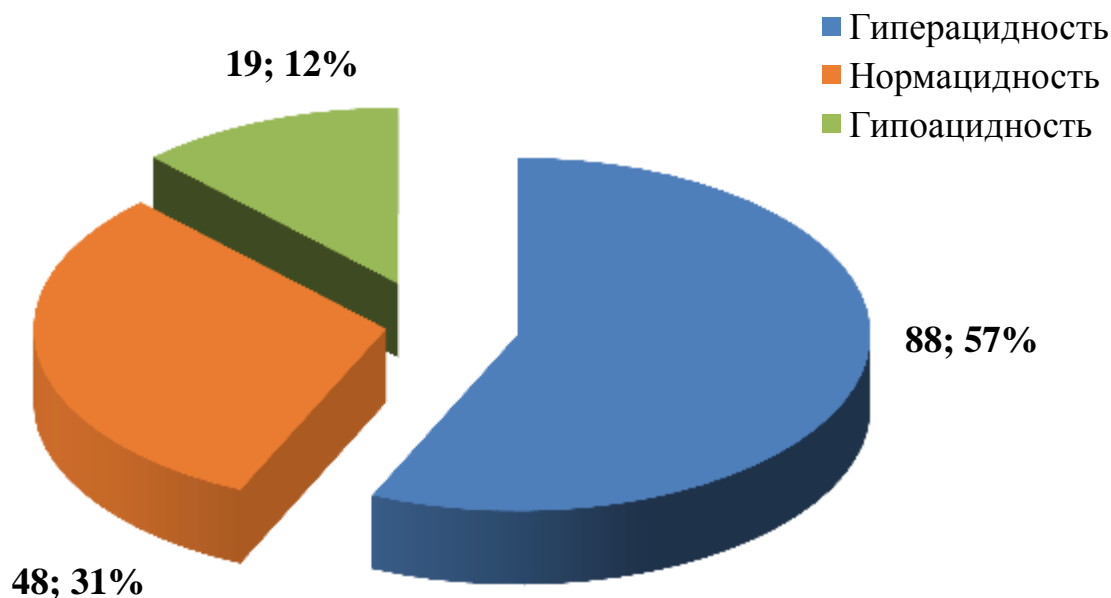


Рисунок 17 — Распределение больных с НПВП-гастропатиями по показателям внутрижелудочного рН

Как видно из данных рис. 17, среди больных с НПВП-гастропатиями преобладали пациенты с гиперацидностью (88 больных, 57%), значительно меньше было пациентов с нормацидностью и гипоацидностью (соответственно 31% и 12%).

Моторно-эвакуаторная функция желудка изучалась при помощи ^{13}C -ОДТ методом инфракрасной спектрометрии. Нормальная скорость опорожнения желудка определялась при коэффициенте опорожнения желудка (КОЖ) более 3,1 и времени полувыведения менее 75 мин, замедленная — при КОЖ 2,5–3,1 и времени полувыведения 75–120 мин, значительно замедленная — при КОЖ менее 2,5 и времени полувыведения более 120 мин. Процентное распределение больных с НПВП-гастропатиями по показателям моторно-эвакуаторной функции желудка (норма, замедление, значительное замедление) представлено на рис. 18.

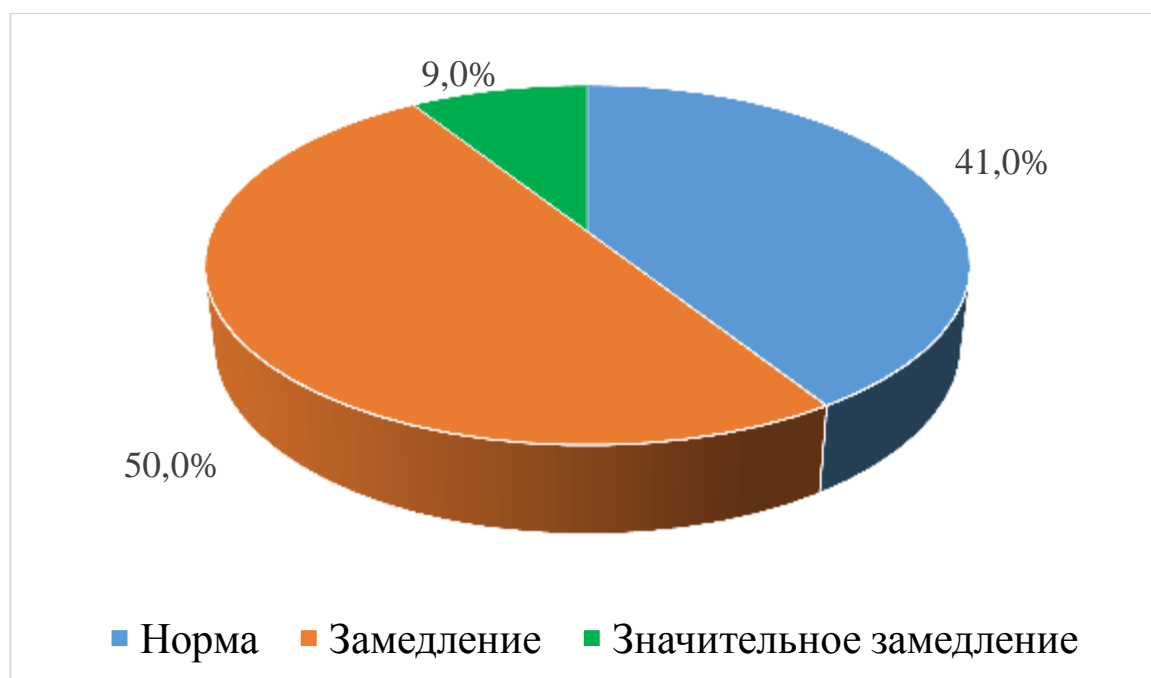


Рисунок 18 — Количество больных НПВП-гастропатиями с нормальной и замедленной скоростью опорожнения желудка

Как видно из данных рис. 18, у большей части больных с НПВП-гастропатиями (91 пациент, 62,6%) скорость опорожнения желудка была замедленной или значительно замедленной, что может свидетельствовать как о взаимосвязи дисмоторных нарушений желудка с НПВП-гастропатиями, так и о негативном влиянии НПВП не только на структуру, но и на функцию желудка.

4.4. Генетический полиморфизм изоферментов *CYP2C19* и *CYP2C9* как фактор риска НПВП-гастропатий и их осложнений

Нами проведено изучение роли различных генетических полиморфизмов некоторых изоферментов *CYP2C19* в предрасположенности к НПВП-гастропатиям путем оценки возможной связи между некоторыми клинически важными ОНП и риском возникновения *H. pylori*-позитивных или *H. pylori*-негативных НПВП-индуцированных пептических язв, осложненных верхними ГИК или без них.

С этой целью обследовано 124 больных (76 мужчин, 48 женщин в возрасте $56,2 \pm 9,1$ лет), которым проводилось генотипирование изоферментов цитохром-

ной системы, *CYP2C19* и *CYP2C9*. Всем больным обязательно проводилась верхняя эндоскопия и определение *H. pylori*-статуса путем проведения ^{13}C -мочевинного дыхательного теста.

Сравнение генетических полиморфизмов проводилось в двух группах больных: у 60 больных, регулярно принимавших НПВП, у которых при проведении эндоскопического исследования не было отмечено развития эрозий или язв желудка и/или ДПК (группа 1) и 64 больных, у которых на фоне приема НПВП развились язвы желудка и/или ДПК (группа 2).

Клиническая и демографическая характеристика пациентов представлены в табл. 18.

У всех обследованных из периферической крови (лейкоцитов) в соответствии со стандартным методом получали образцы ДНК для исследования, которые были исследованы в генетической лаборатории.

Таблица 18 — Клиническая и демографическая характеристика пациентов, прошедших генотипическое типирование

| Характеристики | Группа 1 (n = 60) | Группа 2 (n = 64) |
|---|----------------------|----------------------|
| Возраст, средний (\pm) | 58,3 (7,5) | 53,1 (7,8) |
| Мужчины, n (%) | 30 (50) | 46 (71,9) |
| Инфицированность <i>H. pylori</i> , n (%) | 41 (66,6%) | 52 (81,3%) |
| Курение, n (%) | 26 (43,3%) | 31 (46,8%) |
| Употребление алкоголя, n (%) | 11 (18,3%) | 14 (21,9%) |

Продолжение таблицы 18

| | | |
|-------------------------|------------|------------|
| Прием НПВП: | | |
| Н-НПВП | 46 (76,7%) | 51 (79,7%) |
| Коксибы | 14 (23,3%) | 13 (20,3%) |
| НДА | 12 (20,0%) | 23 (35,9%) |
| Анамнез, n (%): | | |
| Язва ДПК | 7 (11,7%) | 11 (17,2%) |
| Язва желудка | 1 (1,7%) | 4 (6,3%) |
| ИБС | 10 (16,7%) | 12 (18,8%) |
| Гипертоническая болезнь | 18 (30%) | 17 (26,6%) |
| ХОЗЛ | 5 (8,3%) | 6 (9,4%) |
| Сахарный диабет | 5 (8,3%) | 5 (7,8%) |

Генотипирование после выделения геномной ДНК из цельной крови с добавлением ЭДТА проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме реального времени (Real Time) "SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT" — РВ с использованием тест-систем LITECHCYP2C19 ACE (Санкт-Петербург, Россия). По данным генотипирования выявляли такие варианты полиморфизма цитохрома 2C19 как CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893) и CYP2C19*17 (rs12248560). В зависимости от генотипа 2C19 обследованные пациенты могли быть отнесены к группе ультрабыстрых метаболизаторов ИПП (генотип *1/*17), быстрых метаболизаторов ИПП (генотип *1/*1), умеренно быстрых метаболизаторов (*1/*2, *1/*3) или медленных метаболизаторов (*2/*2, *2/*3 и *3/*3).

CYP2C9-аллели были определены в соответствии с рекомендациями Human cytochrome P450 allele nomenclature committee [20]. Два единичных нуклеотидных

полиморфизма *rs1799853* (C430→T), идентифицирующий *CYP2C9*2*-аллель и *rs1057910* (A¹⁰⁷→C), относящийся к *CYP2C9*3*-аллели, были определены из укороченного фрагмента. Генотипирование после выделения геномной ДНК из цельной крови с добавлением ЭДТА проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме реального времени (Real Time) "SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT" — РВ с использованием тест-систем LITECH*CYP2C9* ACE (Санкт-Петербург, Россия). Генотипирование аллеля *CYP2C9*2* было проведено при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с эндонуклеазой *AvaII*. Идентификацию аллеля *CYP2C9*3* проведена при помощи ПЦР с праймером (5'-CAGCTAAAGTCCAGGAAGAGAT-3') и мутантным праймером (5'-AGGCTGGTGGGGAGAAGCTC-3') [18]. Каждый образец содержал 0,5 мг геномной ДНК и 15 пкмоль каждого праймера, 100 ммоль/л dNTP, 10 ммоль/л Tris HCl pH 8,3, 50 ммоль/л KCl, 1,5 ммоль/л MgCl₂ и 1 U-термостойкую Taq полимеразу. 30 циклов состояли из следующих этапов: 1 мин при температуре 95 °С, 50 с при 60 °С, 1,5 мин при 72 °С. Затем 15 мкл амплифицированных продуктов были переведены на 5 ч при температуре 37 °С с 2 U-укороченным энзимом. Фракционирование фрагментов осуществлялось 3% агарозным гелем при помощи электрофореза и визуализировалось в УФ-свете.

На рис. 19 изображена частота распределения генотипов и аллелей полиморфизма гена *2C19*17* (C4195T; *rs12248560*), который кодирует сверхбыстрый фенотип метаболизатора.

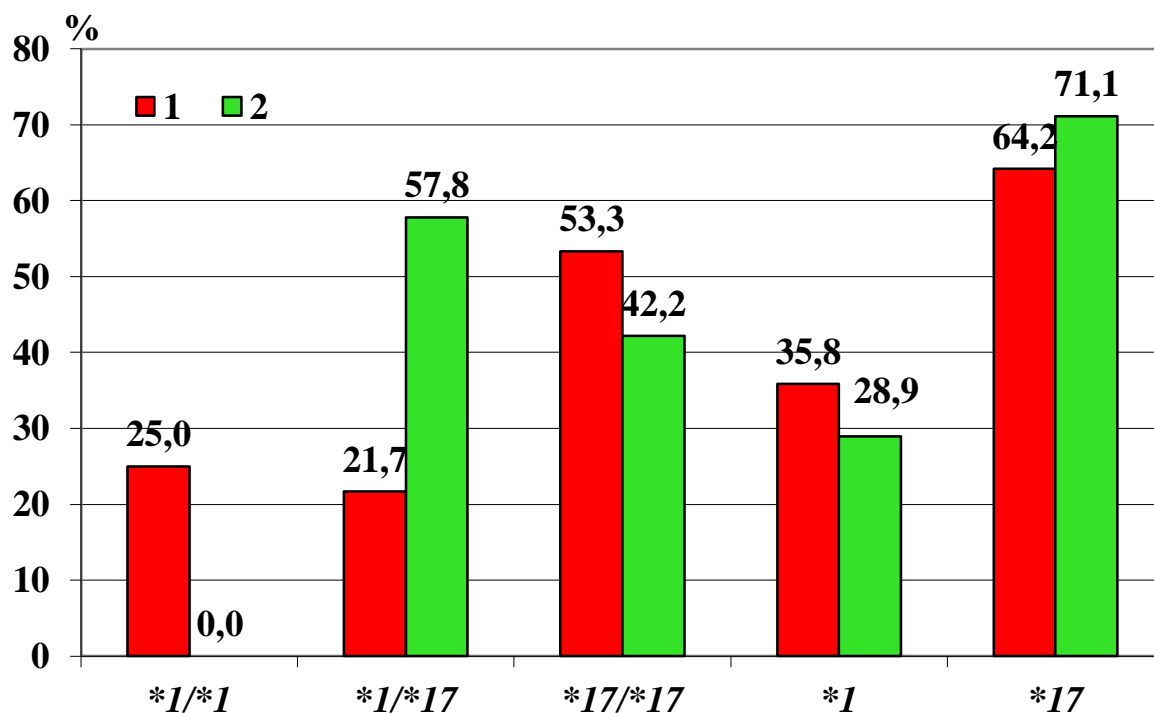


Рисунок 19 — Распределение генотипов и аллелей полиморфизма $2C19*17$ (C4195T) в группе больных без (1) и с наличием (2) НПВП-гастропатии

В группе больных без НПВП-гастропатии (группа 1, $n = 60$) чаще встречался генотип $*17/*17$, который составил 53,3%, меньшую долю занимали генотипы $*1/*1$ (25,0%) и $*1/*17$ (21,7%). В группе пациентов с НПВП-индуцированными язвами (группа 2; $n = 64$) количественно преобладал генотип $*1/*17$, составлявший 57,8% и генотип $*17/*17$ — 42,2%, а генотип $*1/*1$ во 2-й группе вообще не встречался (0,0%). Эти данные подтвердили значительное влияние этого генетического полиморфизма на риск возникновения НПВП-гастропатии. Анализ распределения аллелей показал, что аллель $*1$ и $*17$ в группе 1 встречались соответственно в 35,8% и 64,2% случаев, а в группе 2 — в 28,9% и 71,1% случаев.

Таким образом, были установлены статистически значимые ($p < 0,001$) различия между группами пациентов с генотипами полиморфизма $2C19*17$ (C4195T), в то время как по аллелям статистической значимости выявлено не было ($p = 0,30$), хотя и наблюдалась тенденция к увеличению частоты аллеля $*17$ полиморфизма $CYP2C19*17$ (C4195T) у пациентов с НПВП-индуцированными язвами (табл. 19).

Результаты изучения генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C19*3* (Trp212Ter; rs4986893) (рис. 20) показали, что в группе 1 генотип **1/*1* составил 81,7%, а в группе 2 — 76,6%; генотип **1/*3* в группе 1 составил 18,3%, группе 2 — 23,4%. Эти изменения были статистически незначимыми и свидетельствовали об отсутствии непосредственного влияния генотипа на риск возникновения НПВП-гастропатий. Сравнивая распределение аллели **1* полиморфизма *2C19*3* в группе 1 (90,8%) и группе 2 (88,3%) и аллели **3* (соответственно 9,2% и 11,7%), установлено, что такие изменения также не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица 19 — Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *2C19*17* (C4195T) и их ассоциация с НПВП-гастропатией

| Показатели | | Группа 1 | Группа 2 | χ^2 | p | ОШ | 95% ДИ |
|------------|----------------|----------|----------|----------|---------|-----|------------|
| Генотипы | <i>*1/*1</i> | 15 | 0 | 26,8 | < 0,001 | 0,0 | 0,001–0,39 |
| | <i>*1/*17</i> | 13 | 37 | | | 4,9 | 2,2–10,9 |
| | <i>*17/*17</i> | 32 | 27 | | | 0,6 | 0,3–1,3 |
| Аллели | <i>*1</i> | 43 | 37 | 1,06 | 0,30 | 0,7 | 0,4–1,2 |
| | <i>*17</i> | 77 | 91 | | | 1,4 | 0,8–2,3 |

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат; p — значимость различий между группами; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

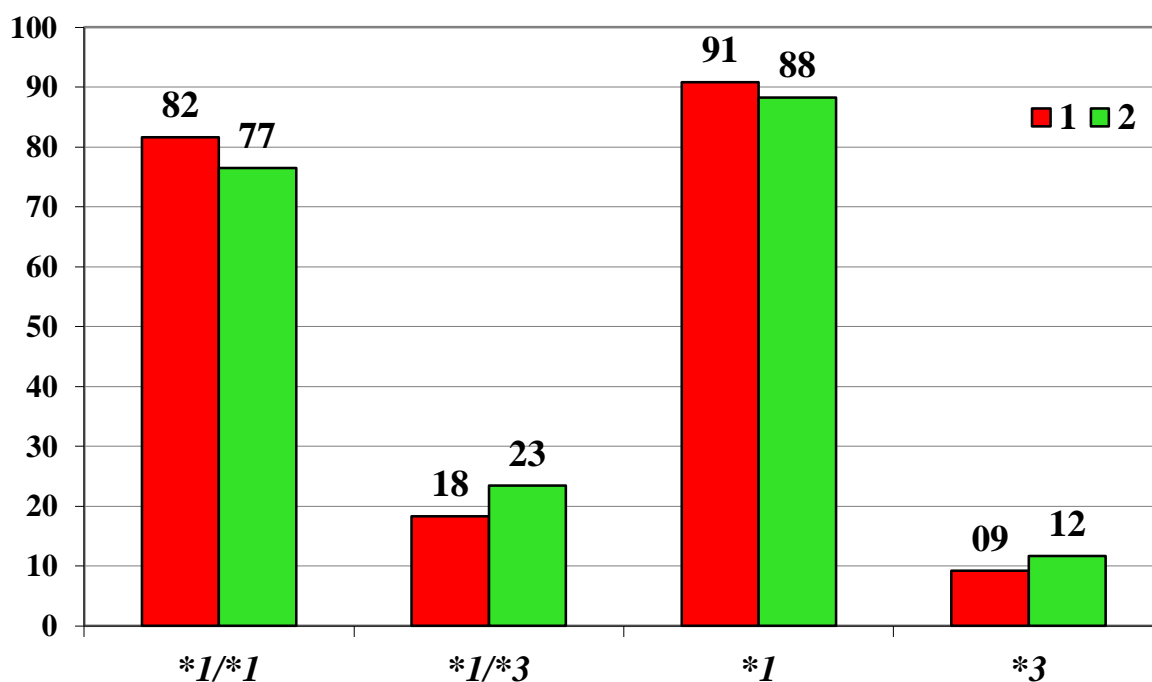


Рисунок 20 — Распределения генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C19*3* (Trp212Ter) в группе 1 и группе 2

Из данных табл. 20 видно, что разница распределения генотипов полиморфизма *2C19*3* в обеих группах пациентов была статистически незначимой ($p > 0,05$), также как и распределение аллелей ($p > 0,05$).

Таблица 20 — Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C19*3* (Trp212Ter) и их ассоциация с НПВП-гастропатией

| Показатели | | Группа 1 | Группа 2 | χ^2 | p | ОШ | 95% ДИ |
|------------|-------|----------|----------|----------|------|-----|---------|
| Генотипы | *1/*1 | 49 | 49 | 0,48 | 0,49 | 0,7 | 0,3–1,8 |
| | *1/*3 | 11 | 15 | | | 1,4 | 0,6–3,3 |
| Аллели | *1 | 109 | 113 | 0,20 | 0,66 | 0,8 | 0,3–1,7 |
| | *3 | 11 | 15 | | | 1,3 | 0,6–3,0 |

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат; p — значимость различий между группами; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Результаты изучения генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C19*2* (G681A; rs4244285) (рис. 21, табл. 21) показали, что генотип **1/*1* в группах 1 и 2 составил соответственно 83,3% и 75,0%, а генотип **1/*2* — 16,7% и 25,0%.

Эти изменения не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Также статистически значимой разницы между частотой обоих аллелей **1* и **2* этого полиморфизма, составлявшие в группе 1 91,7% и 8,3%, а в группе 2 соответственно 87,5% и 12,5%, не выявлено ($p > 0,05$). Различия между группами (использован критерий χ^2 с поправкой Yates) не были статистически значимыми ни по генотипам ($p = 0,26$), ни по аллелям ($p = 0,39$). Таким образом, изучение частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C19*2* (G681A) не показало значимого влияния на развитие НПВП-гастропатии.

На рис. 22 и в табл. 22 приведены результаты исследования распределения генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C9*3* (Ile359Leu; rs1057910).

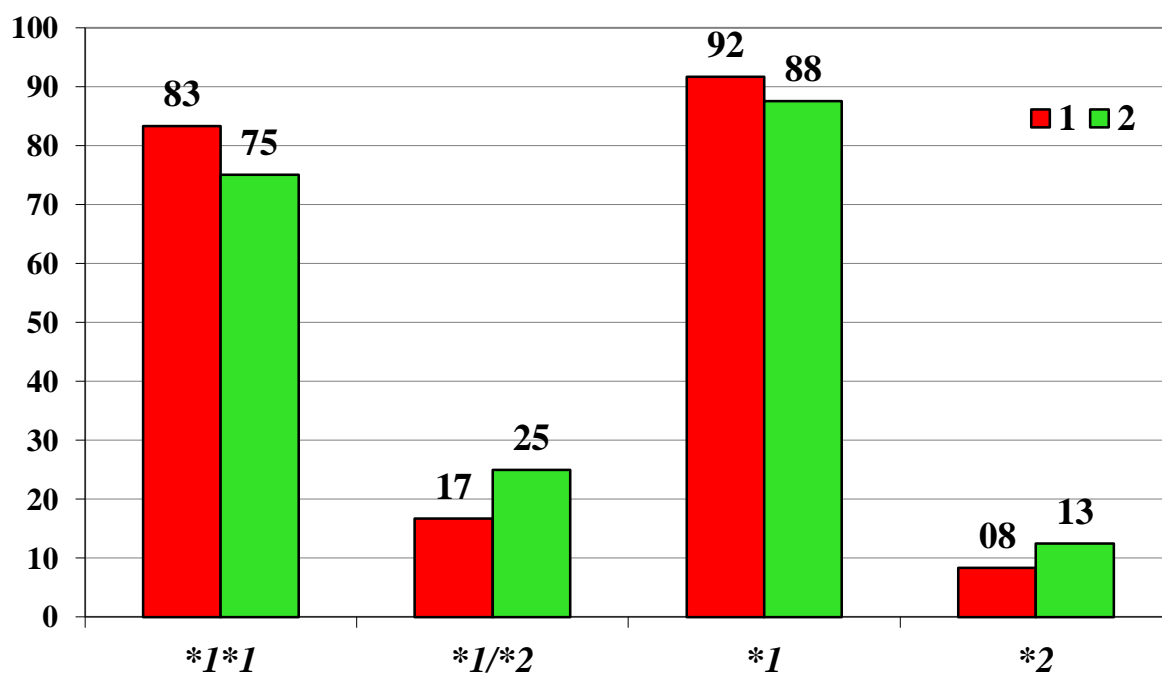


Рисунок 21 — Распределения генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C19*2* (G681A) в группе 1 и группе 2

Таблица 21 — Распределение генотипов и аллелей полиморфизма 2C19*2 (G681A) в разных группах больных и их ассоциация с НПВП-гастропатией

| Показатели | | Группа 1 | Группа 2 | χ^2 | p | ОШ | 95% ДИ |
|------------|-------|----------|----------|----------|------|-----|---------|
| Генотипы | *1/*1 | 50 | 48 | 1,29 | 0,26 | 0,6 | 0,2–1,5 |
| | *1/*2 | 10 | 16 | | | 1,7 | 0,7–4,0 |
| Аллели | *1 | 110 | 112 | 0,74 | 0,39 | 0,6 | 0,3–1,5 |
| | *2 | 10 | 16 | | | 1,6 | 0,7–3,6 |

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат; p — значимость различий между группами; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

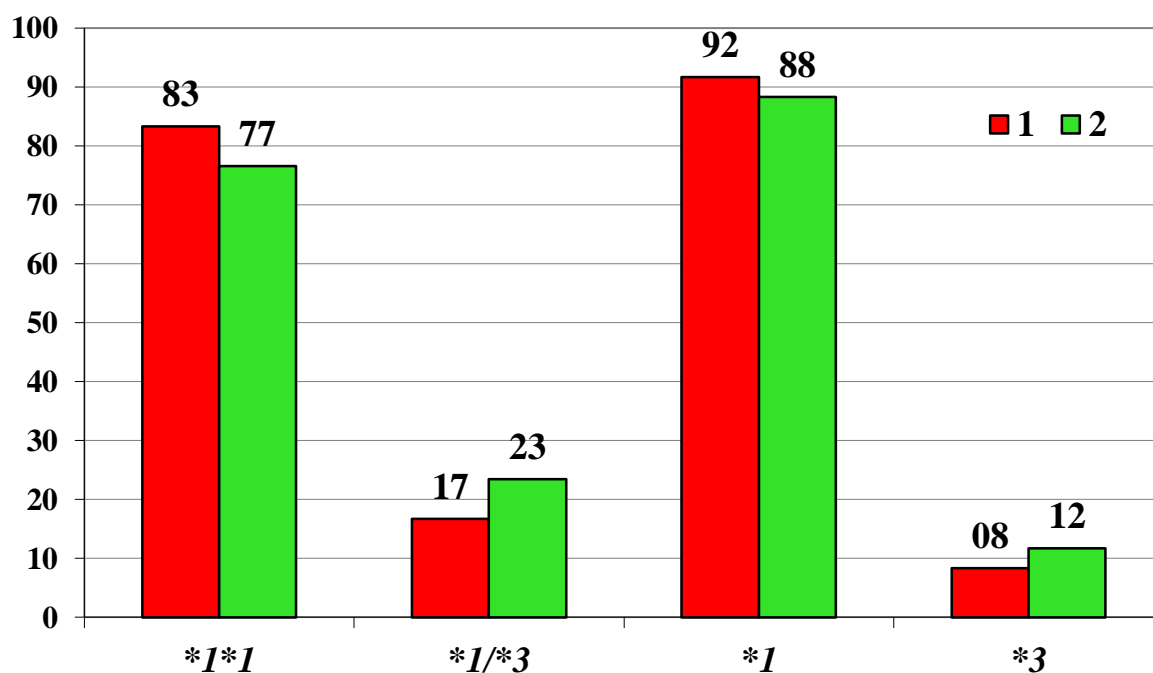


Рисунок 22. Частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма CYP2C9*3 (Ile359Leu) в группе 1 и группе 2

Таблица 22 — Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C9*3* (Pе359Leu) в разных группах больных и их ассоциация с НПВП-гастропатией

| Показатели | | Группа 1 | Группа 2 | χ^2 | p | ОШ | 95% ДИ |
|------------|-------|----------|----------|----------|------|-----|---------|
| Генотипы | *1/*1 | 50 | 49 | 0,88 | 0,35 | 0,7 | 0,3–1,6 |
| | *1/*3 | 10 | 15 | | | 1,5 | 0,6–3,7 |
| Аллели | *1 | 110 | 113 | 0,45 | 0,50 | 0,7 | 0,3–1,6 |
| | *3 | 10 | 15 | | | 1,5 | 0,6–3,4 |

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат; p — значимость различий между группами; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Генотип *1/*1 в группах 1 и 2 составил соответственно 83,3% и 76,6%, а генотип *1/*3 — 16,7% и 23,4%. Аллель *1 в обеих группах встречалась чаще (соответственно 91,7% и 88,3%) по сравнению с аллелью *3 этого полиморфизма (соответственно 8,3% и 11,7%). Различия между группами не являлись статистически значимыми ни по генотипам (p = 0,35), ни по аллелям (p = 0,50). Таким образом, полиморфизм *CYP2C9*3* (Pе359Leu) в нашем исследовании также не влиял на возникновение НПВП-гастропатии.

При изучении следующего полиморфизма *CYP2C9*2* (Arg144Cys; rs1799853) у пациентов группы 1 и группы 2 было выявлено, что генотип *1/*1 и генотип *1/*2 встречался с одинаковой частотой в обеих группах — по 75% и по 25% соответственно (рис. 23, табл. 23). Аллели *1 и *2 полиморфизма *CYP2C9*2* соответственно тоже были обнаружены в одинаковом количестве в обеих исследуемых группах пациентов — 87,5% и 12,5%.

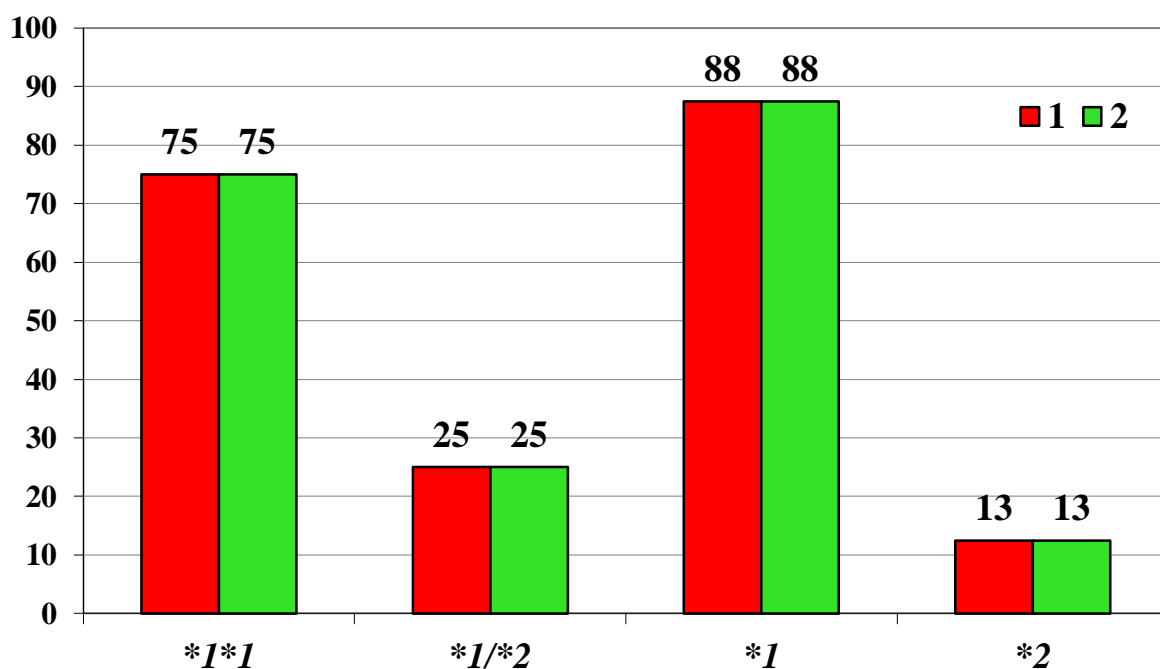


Рисунок 23 — Частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C9*2* (Arg144Cys) в группе 1 и группе 2

Таблица 23 — Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C9*2* (Arg144Cys) в разных группах больных и их ассоциация с НПВП-гастропатией

| Показатели | | Группа 1 | Группа 2 | χ^2 | p | ОШ | 95% ДИ |
|------------|-------|----------|----------|----------|--------|-----|---------|
| Генотипы | *1/*1 | 45 | 48 | 0,00 | > 0,99 | 1,0 | 0,4–2,3 |
| | *1/*2 | 15 | 16 | | | | |
| Аллели | *1 | 105 | 112 | 0,04 | 0,85 | 1,0 | 0,5–2,1 |
| | *2 | 15 | 16 | | | | |

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат; p — значимость различий между группами; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Различия между группами не были статистически значимыми ни по генотипам ($p > 0,99$), ни по аллелям ($p = 0,85$). Таким образом, полиморфизм *CYP2C9*2* также не оказывал существенного влияния на возникновение НПВП-гастропатий в исследуемых группах, возможно, из-за недостаточного количества пациентов.

Таким образом, анализ результатов по влиянию распределения генотипов генов *CYP2C9* и *CYP2C19*, приведенный в табл. 20–24, показал, что только полиморфизм *2C19*17* (C4195T) имел связь с развитием НПВП-гастропатии ($\chi^2 = 26,8$; $p (\chi^2) < 0,001$). Гетерозигота **1/*17* увеличивала шансы развития НПВП-гастропатии в 4,9 раза (ОШ = 4,9; 95% ДИ 2,2–10,9), тогда как гомозигота **17/*17* такие шансы уменьшала в 1,7 раза (ОШ = 0,6; 95% ДИ 0,3–1,3). Необходимо отметить, что у носителей генотипа гена *2C19*17*1/*1* НПВП-гастропатии вообще не определялись, что может указывать на протективное влияние этого генотипа на развитие эндоскопически подтвержденных НПВП-гастропатий.

4.5. Прогнозирование развития НПВП-гастропатии

Для прогнозирования развития эндоскопических изменений и кровотечения у больных с НПВП-гастропатиями нами был использован метод построения и анализа многофакторных моделей логистической регрессии. В качестве факторных признаков анализ проводился для определения частоты генетического полиморфизма изоферментов *CYP2C9* и *2C19*; также были изучены такие признаки, как прием Н-НПВП, пол, возраст, прием ГК, вредные привычки, инфекция *H. pylori*, прием ИПП.

Для выбора значимых факторных признаков был использован метод пошагового включения/выключения переменных (Stepwise, критический порог включения $p < 0,2$; порог исключения $p > 0,4$). Были выделены следующие признаки: полиморфизм *2C19*17*, возраст, прием ИПП. Модель, построенная на выделенных признаках, была адекватна ($\chi^2 = 74,1$ при 4 степенях свободы, $p < 0,001$). На рис. 24 представлена ROC-кривая операционных характеристик трехфакторной логистической модели.

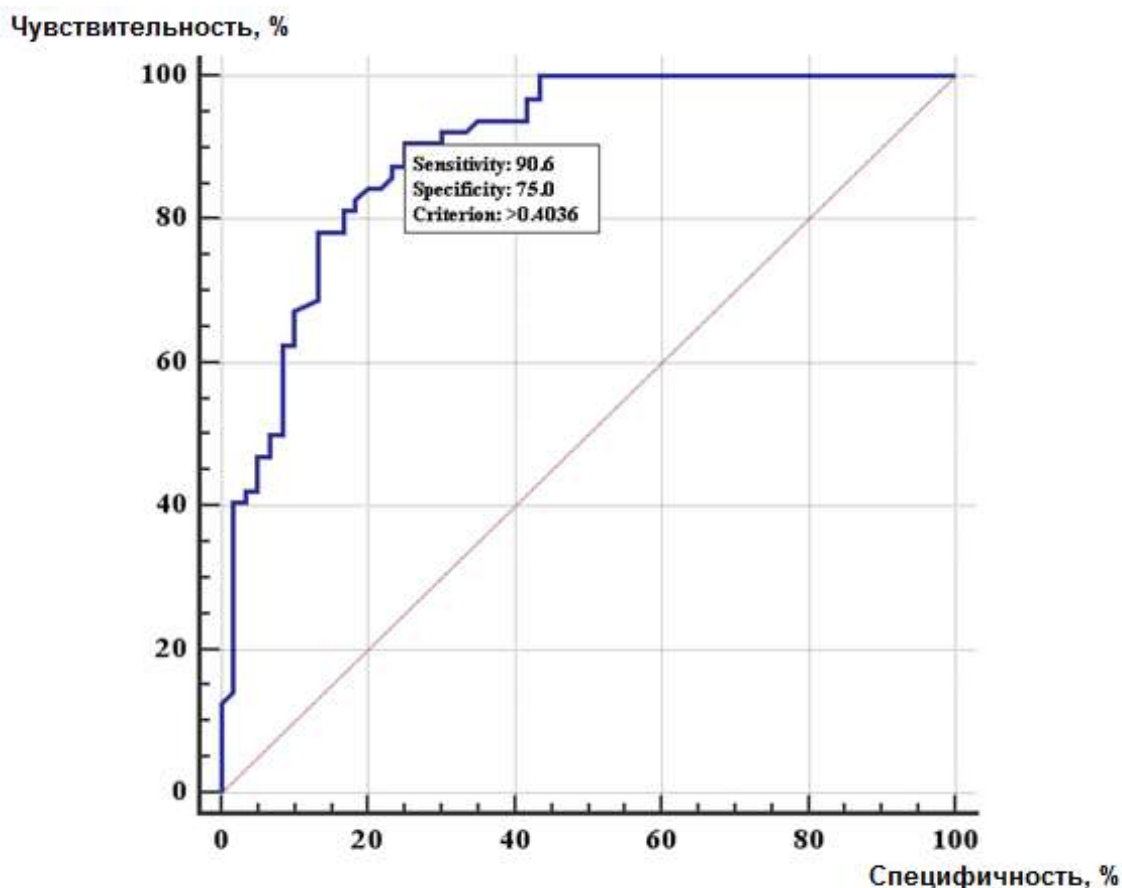


Рисунок 24 — ROC-кривая трехфакторной логистической модели регрессии прогнозирования риска развития эндоскопических изменений у больных РЗ, принимающих НПВП

Площадь под кривой AUC была равной 0,90 (95% ДИ 0,83–0,95), что свидетельствовало о сильной связи полиморфизма *2C19*17*, возраста и приема ИПП с риском развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатиями. При выборе оптимального порогового значения модели ее чувствительность составила 90,6% (95% ДИ 80,7–96,5%), специфичность — 75,0% (95% ДИ 62,1–85,3%).

В табл. 24 представлены коэффициенты данной модели.

Созданная логистическая модель регрессии может быть представлена формулой:

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = -20,7 \times X_1 + 1,07 \times X_2 + 0,08 \times X_3 + 1,83 \times X_4 - 5,05,$$

где Y — вероятность риска развития эндоскопических изменений, X_1 — наличие генотипа $2C19*17*1/*1$, X_2 — наличие генотипа $2C19*17*1/*17$, X_3 — возраст больного (в годах), X_4 — прием ИПП.

Таблица 24 — Риск развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатиями (трехфакторная логистическая модель регрессии прогнозирования)

| Факторный признак | Значения коэффициентов модели, $b \pm m$ | Уровень значимости, p | Показатель ОШ (95% ДИ) |
|---|--|-------------------------|------------------------|
| $CYP2C19 *17$ $*1/*1$ vs $*17/*17$ | -20,7 | < 0,001 | < 0,001 |
| $CYP2C19 *17$ $*1/*17$ vs $*17/*17$ | $1,07 \pm 0,52$ | 0,04 | 2,9 (1,1–8,1) |
| Возраст | $0,08 \pm 0,02$ | < 0,001 | 1,08 (1,03–1,13) |
| Прием ИПП | $1,83 \pm 0,51$ | < 0,001 | 6,2 (2,3–17,0) |

При проведении анализа установлено, что риск развития эндоскопических изменений возрастает ($p < 0,001$) с возрастом (ОШ = 1,28; 95% ДИ 1,03–1,33 на каждый год). Также выявлен рост ($p < 0,001$) риска развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатией для больных, принимающих ИПП (ОШ = 6,2; 95% ДИ 2,3–17,0) по сравнению с больными, не принимавшими ИПП. Это объясняется тем, что при наличии эндоскопических изменений частота назначения ИПП была больше, что свидетельствовало о росте потребности назначения ИПП при эндоскопически подтвержденных гастродуоденопатиях.

Установлено, что для больных с $2C19*17*1/*1$ риск развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатиями был ниже ($p < 0,001$), чем у больных с $2C19*17*1/*17$. Также было выявлено повышение ($p = 0,04$) риска развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатиями с носите-

лями $2C19*17*1/*17$ (ОШ = 2,9; 95% ДИ 1,1–8,1) по сравнению с больными — носителями генотипа $*17/*17$ (при стандартизации по возрасту и отношением к приему ИПП).

Был проведен также однофакторный анализ связи инфекции *H. pylori* с развитием эндоскопических изменений — НПВП-гастропатии. Установлено, что при наличии инфекции *H. pylori* риск развития гастропатии увеличивается ($p = 0,008$; ОШ = 2,7; 95% ДИ 1,3–5,6) по сравнению с больными, у которых инфекции *H. pylori* не было.

Для выявления показателей, связанных с риском развития кровотечения у больных с НПВП-гастропатиями, также был использован метод построения и анализа многофакторных моделей логистической регрессии. В качестве факторных признаков анализ проводился для генетического полиморфизма изоферментов $CYP2C9$ и $2C19$, приема Н-НПВП, пола, возраста, приема ГК, вредных привычек, *H. pylori*-инфекции и приема ИПП.

Для выбора значимых факторных признаков был использован метод пошагового включения/выключения переменных (Stepwise, критический порог включения $p < 0,2$; порог исключения $p > 0,4$). Были выделены следующие признаки: $CYP2C19*2$, $CYP2C19*3$, $CYP2C9*2$, возраст, прием ГК, прием Н-НПВП, курение. Модель, которая была построена на выделенных признаках адекватная (хи-квадрат = 98,6 при 7 степенях свободы, $p < 0,001$). На рис. 25 представлена кривая операционных характеристик семифакторной логистической модели.

Площадь под кривой AUC была равной 0,98 (95% ДИ 0,94–1,00), что свидетельствовало о сильной связи признаков: $CYP2C19*2$, $CYP2C19*3$, $CYP2C9*2$, возраста, приема ГК, приема Н-НПВП, вредных привычек с риском развития кровотечения у больных с НПВП-гастропатиями. При выборе оптимального порогового значения модели ее чувствительность составила 96,4% (95% ДИ 81,7–99,9%), специфичность — 89,6% (95% ДИ 81,7–94,9%).

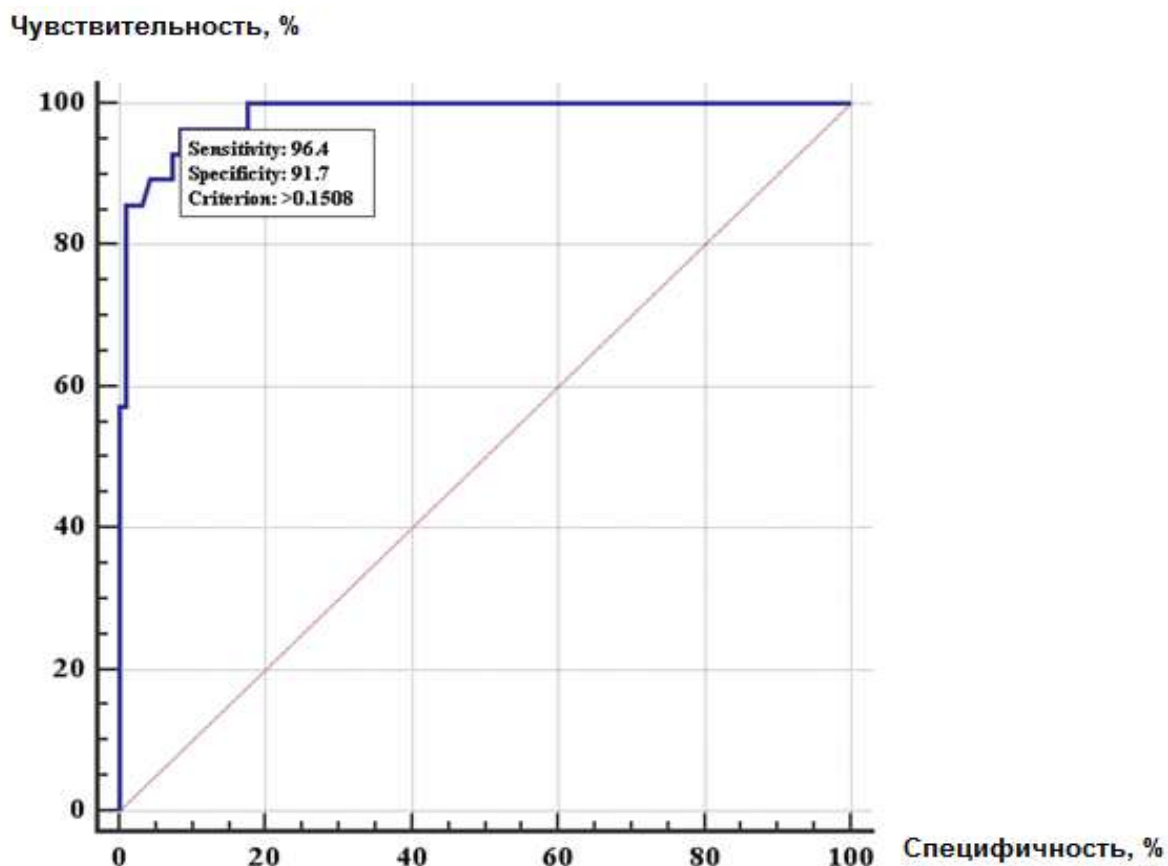


Рисунок 25 — ROC-кривая семифакторной логистической модели регрессии прогнозирования риска развития кровотечения у больных РЗ, принимающих НПВП

В табл. 25 представлены коэффициенты данной модели.

Модель регрессии может быть представлена формулой:

$$\ln\left(\frac{Z}{1-Z}\right) = 4,7 \times X1 + 4,5 \times X2 + 2,9 \times X3 + 0,35 \times X4 + 3,4 \times X5 - 2,6 \times X6 + 2,0 \times X7 - 24,9$$

где Z — вероятность риска развития кровотечения, $X1$ — наличие генотипа $CYP2C19^{*2}/^{*2}$, $X2$ — наличие генотипа $CYP2C19^{*3}/^{*3}$, $X3$ — наличие генотипа $CYP2C9^{*2}/^{*2}$, $X4$ — возраст больного (в годах), $X5$ — прием ГК, $X6$ — прием Н-НПВП, $X7$ — наличие вредных привычек = "К".

Таблица 25 — Семифакторная логистическая модель регрессии прогнозирования риска кровотечения у больных с НПВП-гастропатиями

| Факторный признак | Значения коэффициентов модели, $b \pm m$ | Уровень значимости отличий коэффициента от 0 | Показатель ОШ (95% ДИ) |
|-------------------------------------|--|--|------------------------|
| <i>CYP2C19</i> *2 *1/*2 vs *1/*1 | 4,7 ± 1,5 | 0,001 | 110 (6,4–1900) |
| <i>CYP2C19</i> *3 *1/*3 vs *1/*1 | 4,5 ± 1,6 | 0,004 | 86 (4,0–1800) |
| <i>CYP2C9</i> *2 *1/*2 vs *1/*1 | 2,9 ± 1,2 | 0,01 | 18 (1,2–188) |
| Возраст | 0,35 ± 0,09 | < 0,001 | 1,4 (1,2–1,7) |
| Прием ГК | 3,4 ± 1,4 | 0,01 | 31 (2,1–450) |
| Прием Н-НПВП | -2,6 ± 2,0 | 0,20 | - |
| Курение | 2,0 ± 1,1 | 0,07 | 7,1 (0,8–59) |

Установлено, что при стандартизации по возрасту пациентов, курению, отношению к приему ГК, приему Н-НПВП риск развития кровотечения у больных с НПВП-гастропатии возрастал в следующих группах больных:

- у больных — носителей генотипа *CYP2C19**2*1/*2 (ОШ = 110; 95% ДИ 6,4–1900) по сравнению с больными — носителями генотипа *1/*1;
- у больных — носителей генотипа *CYP2C19**3*1/*3 (ОШ = 86; 95% ДИ 4,0–1800) по сравнению с больными — носителями генотипа *1/*1;
- у больных — носителей генотипа *CYP2C9**2*1/*2 (ОШ = 18; 95% ДИ 1,2–188) по сравнению с больными-носителями генотипа *1/*1.

Таким образом, при детальном анализе генотипов и аллелей полиморфизма *CYP2C19* установлено, что риск развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатиями возрастал ($p < 0,001$) с возрастом (ОШ = 1,28; 95% ДИ

1,03–1,33) на каждый год. Также выявлен рост ($p < 0,001$) риска развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатиями, принимающих ИПП (ОШ = 6,2; 95% ДИ 2,3–17,0) по сравнению с больными, не принимавшими ИПП. Установлено, что для больных — носителей генотипа *2C19*17*1/*1* риск развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатией был ниже ($p < 0,001$), чем у больных — носителей генотипа **17/*17*. Выявлено повышение ($p = 0,04$) риска развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатией с генотипом *2C19*17*1/*17* (ОШ = 2,9; 95% ДИ 1,1–8,1) по сравнению с больными — носителями генотипа **17/*17* (при стандартизации по возрасту и отношением к приему ИПП). При наличии генотипа **1/*17* полиморфизма *CYP2C19* определялся повышенный риск возникновения НПВП-гастропатии ($p < 0,05$) по сравнению с генотипами **1/*1* и **17/*17* полиморфизма *CYP2C19* в 4,9 раз (ОШ = 4,9; 95% ДИ 2,2–10,9).

Проведенный однофакторный анализ связи инфекции *H. pylori* с развитием эндоскопических изменений показал, что при наличии этой инфекции риск развития НПВП-гастропатии увеличивается ($p = 0,008$, ОШ = 2,7; 95% ДИ 1,3–5,6) по сравнению с больными, у которых инфекции *H. pylori* выявлено не было. Установлено также, что при стандартизации по возрасту пациентов, наличию вредных привычек, приему ГК и Н-НПВП риск развития кровотечения у больных с НПВП-гастропатиями возрастал больше у больных — носителей генотипа *CYP2C19*2*1/*2*, *CYP2C19*3*1/*3*, *CYP2C9*2*1/*2* по сравнению с больными — носителями генотипов **1/*1* этих полиморфизмов.

Глава 5. КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НПВП-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА

5.1. Клинико-эндоскопические особенности НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии

Как уже было указано выше, диагноз НПВП-энтеропатии ставили на основании наличия болей вокруг пупка, метеоризма и диареи, признаков кишечной обструкции, скрытого или явного кишечного кровотечения, повышения уровня фекального кальпротектина, данных дуоденоскопии с биопсией и ВКЭ тонкой кишки (у части больных), положительных результатов H_2 -глюкозного водородного теста у больных, регулярно принимающих НПВП, при отсутствии приема антибиотиков в анамнезе, негативных результатов бактериологического исследования кала, исключения целиакии и болезни Крона.

Частота развития НПВП-энтеропатий в зависимости от РЗ, применяемых НПВП и длительности их применения представлена в табл. 26–28.

Как следует из представленных данных, наиболее часто НПВП-энтеропатия была зафиксирована у больных РА (35,8%), ОА (35%) и АС (30%), а также у пациентов, принимавших диклофенак (52,1%) и кетопрофен (55,5%). Достоверно реже ($p < 0,01$) НПВП-энтеропатия развивалась при ПодА (12,5%) и РеА (15,4%), а также на фоне приема целекоксиба (2,9%), эторикоксиба (1,3%) и нимесулида (12,5%). При более коротком применении НПВП (до 1 и 3 месяцев, соответственно 29,6% и 28,9%) НПВП-энтеропатия развивалась несколько реже, чем при длительном приеме (37,5% и 38,6% при приеме в течение 3–6 и более 6 месяцев соответственно).

Таблица 26 — Частота развития НПВП-энтеропатий в зависимости от ревматического заболевания

| Нозология | % от общего числа больных |
|-----------|---------------------------|
| ОА | 35,0 |
| РА | 35,8 |
| ПодА | 12,5 |
| РеА | 15,4 |
| АС | 30,0 |

Таблица 27 — Частота НПВП-энтеропатии в зависимости от применяемого НПВП

| НПВП | % от общего числа больных |
|---------------------|---------------------------|
| Диклофенак, n = 119 | 62 (52,1%) |
| Нимесулид, n = 40 | 5 (12,5%) |
| Мелоксикам, n = 30 | 5 (16,6%) |
| Кетопрофен, n = 18 | 10 (55,5%) |
| Эторикоксиб, n = 28 | 1 (1,3%) |
| Целекоксиб, n = 35 | 1 (2,9%) |
| Другие, n = 10 | 4 (40%) |

Таблица 28 — Частота развития НПВП-энтеропатий в зависимости от длительности приема НПВП

| Длительность приема НПВП | % от общего числа больных |
|--------------------------|---------------------------|
| До 1 месяца, n = 108 | 29,6 |
| До 3 месяцев, n = 83 | 28,9 |
| 3-6 месяцев, n = 40 | 37,5 |
| Более 6 месяцев, n = 44 | 38,6 |

В табл. 29 и на рис. 26 представлена частота различных клинических проявлений НПВП-энтеропатий.

Таблица 29 — Клинические проявления НПВП-энтеропатий

| Признаки | % от общего числа больных |
|------------------------------|---------------------------|
| Боль в животе | 19,3 |
| Метеоризм | 47,7 |
| Диарея | 28,4 |
| Признаки кровотечения | 2,3 |
| Признаки кишечной обструкции | 1,1 |
| Отсутствие жалоб | 36,4 |

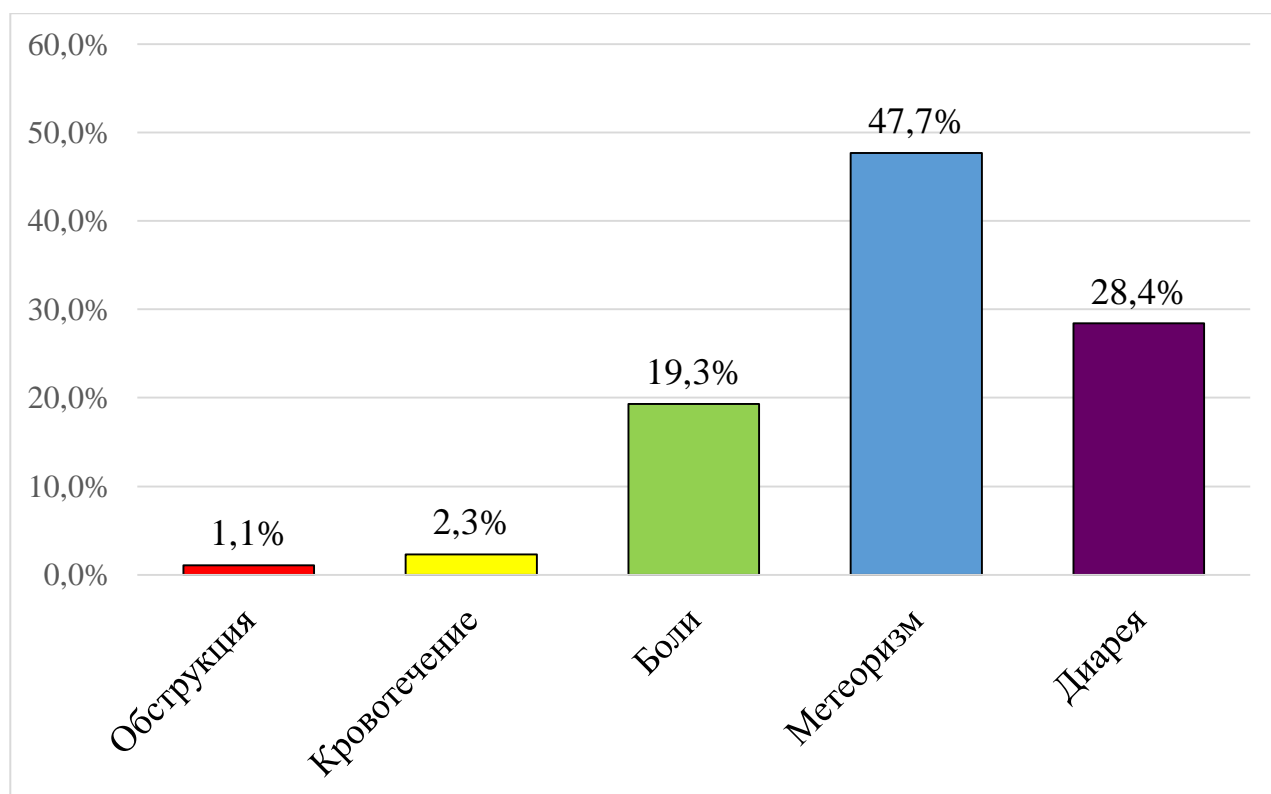


Рисунок 26 — Клинические проявления НПВП-энтеропатий

Следует отметить, что у подавляющего числа больных (64 пациента, 72,7%) жалобы вообще отсутствовали (32 пациента, 36,4%) или были минимальными, проявляясь только метеоризмом (43 пациента, 47,7%). Боли в околопупочной области отмечались у 17 больных (19,3%), а диарейный синдром — у 25 больных (28,4%). Признаки кишечного кровотечения при ВКЭ были подтверждены у 2 больных (2,3%), а кишечной обструкции — у 1 больного (1,1%).

У 35 больных, длительно принимавших НПВП, такие как диклофенак (20 пациентов) или целекоксиб (15 больных), и отмечавших кишечную симптоматику, была выполнена ВКЭ (система GIVENIMAGING, Израиль), которая позволила визуализировать ЖКТ на всем его протяжении — начиная от пищевода и заканчивая толстой кишкой. В соответствии с техническими характеристиками видеокапсулы наиболее информативным был осмотр тонкой кишки, который удалось провести у всех больных от уровня ДПК до баугиниевой заслонки. Осмотр проксимальных и дистальных отделов ЖКТ давал гораздо меньше информации: в первом случае — из-за невозможности расправить складки желудка, во втором — из-за наличия большого количества содержимого в просвете кишки (специальная

подготовка пациентов перед процедурой не проводилась). Все больные благополучно перенесли процедуру и не имели каких-либо осложнений и неприятных ощущений при проведении ВКЭ. Отработавшая свой ресурс капсула во всех случаях своевременно покидала организм пациентов естественным путем через 1–2 дня после проведения исследования.

При просмотре видеофильма учитывали выявление гиперемии и отечности слизистой оболочки тонкой кишки, наличие и число геморрагий, эрозий и язв, а также признаки стриктур и кишечного кровотечения. Эндоскопические находки, выявленные при проведении ВКЭ, представлены в табл. 30.

Таблица 30 — Эндоскопические изменения тонкой кишки при ВКЭ у больных, длительно принимавших НПВП

| Эндоскопические данные | Количество больных | % больных |
|------------------------|--------------------|-----------|
| Норма | 11 | 31,4 |
| Эрозии | 18 | 51,4 |
| Единичные | 12 | 34,9 |
| Множественные | 6 | 17,5 |
| Геморрагии | 8 | 22,9 |
| Язвы | 2 | 5,8 |
| Кровотечение | 2 | 5,8 |
| Болезнь Крона | 1 | 2,9 |

Различные изменения СО тонкой кишки при проведении ВКЭ были выявлены у большинства (24 пациента, 68,6%) обследованных пациентов (рис. 27–29). Отсутствие изменений было отмечено лишь у 11 больных (31,4%), из которых 9 пациентов получали целекоксиб и 2 больных — диклофенак.

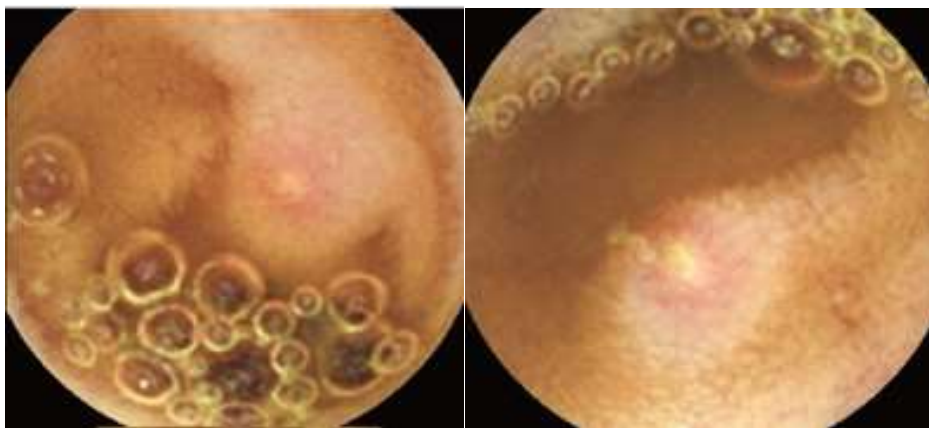


Рисунок 27 — НПВП-энтеропатия: эрозии тонкой кишки

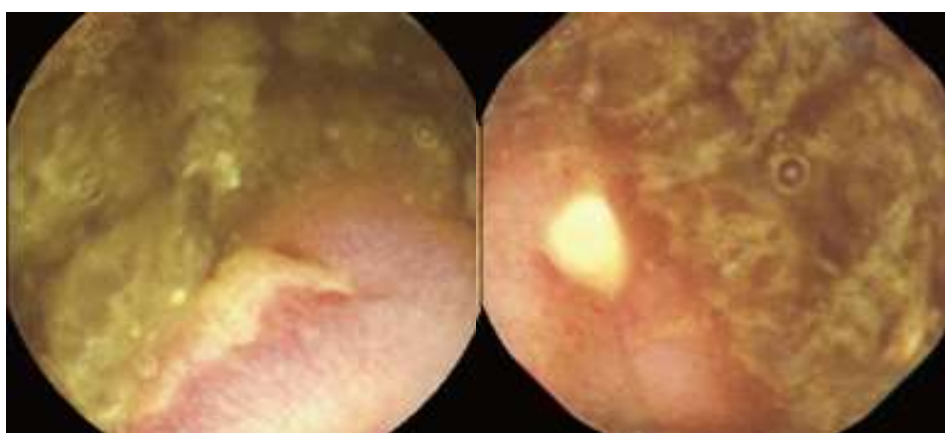


Рисунок 28 — НПВП-энтеропатия: язвы тонкой кишки



Рисунок 29 — НПВП-энтеропатия: кровотечение в области связки Трейтца

Эрозии тонкой кишки (от 3 до 20 и более) были выявлены у 18 больных — у 14 больных, получавших диклофенак (70%), и 4 больных, получавших целекоксиб (26,6%; $p < 0,005$). При этом среднее число эрозий у пациентов, получавших

целекоксиб ($6,3 \pm 4,3$), было меньше, чем у больных, получавших диклофенак ($9,6 \pm 7,2$). К сожалению, небольшое число наблюдений сделало это отличие недостоверным ($p = 0,12$) (рис. 30). Все выявленные осложненные формы НПВП-энтеропатий (кровотечение и стриктура) обнаруживались у больных на фоне приема диклофенака.

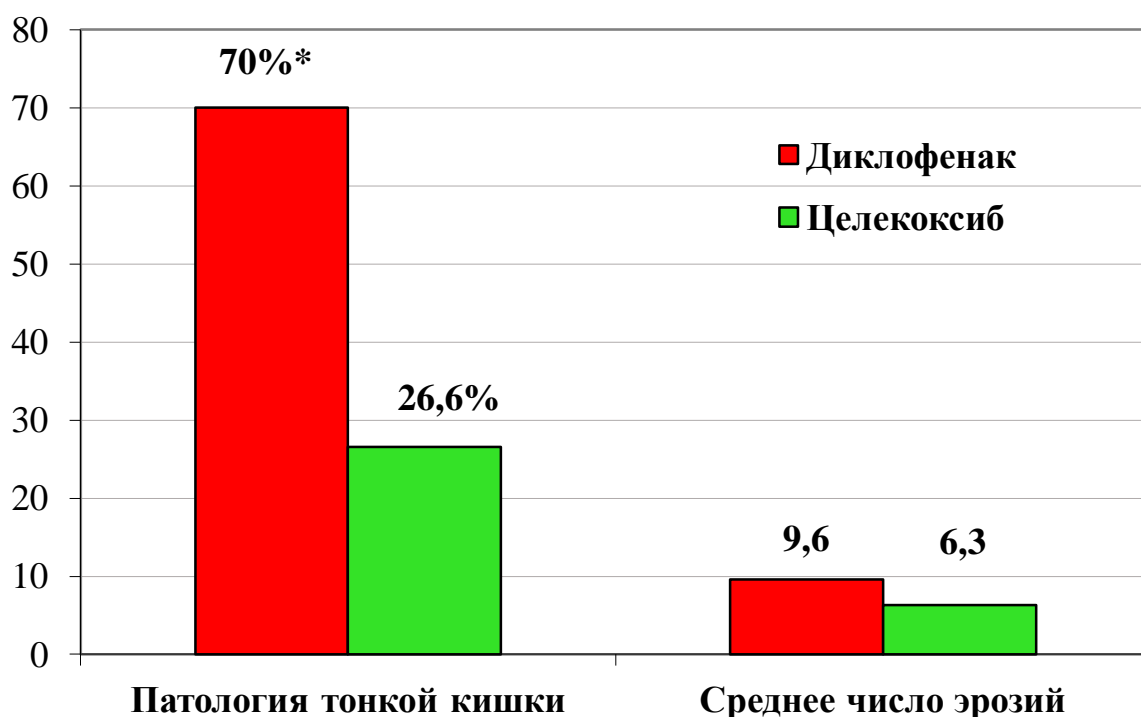


Рисунок 30 — Эндоскопические изменения тонкой кишки при ВКЭ у больных, длительно принимавших НПВП; * $p < 0,005$

Частота развития НПВП-колопатий в зависимости от РЗ, применяемых НПВП и длительности их применения представлена в табл. 31–33.

Таблица 31 — Частота развития НПВП-колопатии в зависимости от основного диагноза РЗ

| Нозология | % от общего числа больных |
|-------------|---------------------------|
| ОА, n = 123 | 4,9 |
| РА, n = 95 | 14,7 |

Продолжение таблицы 31

| | |
|--------------|------|
| ПодА, n = 24 | - |
| РеА, n = 13 | 46,1 |
| АС, n = 20 | 30 |

Таблица 32. Частота развития НПВП-колопатии в зависимости от применяемого НПВП

| Вид НПВП | НПВП-колопатия |
|---------------------|----------------|
| Диклофенак, n = 119 | 22 (18,5%) |
| Нимесулид, n = 40 | 2 (5%) |
| Мелоксикам, n = 30 | 2 (6,6%) |
| Кетопрофен, n = 18 | 6 (33,3%) |
| Эторикоксиб, n = 28 | 0 |
| Целекоксиб, n = 35 | 0 |
| Другие, n = 10 | 0 |

Таблица 33 — Частота развития НПВП-колопатий в зависимости от длительности приема НПВП

| Длительность приема НПВП | Количество больных | % больных |
|--------------------------|--------------------|-----------|
| До 1 месяца, n = 108 | 12 | 11,1 |
| До 3 месяцев, n = 83 | 16 | 19,3 |
| 3–6 месяцев, n = 40 | 2 | 5,0 |
| Более 6 месяцев, n = 44 | 2 | 5,5 |

Как следует из представленных данных, наиболее часто НПВП-колопатия была зафиксирована у больных РА (у 14 из 95 больных, 14,7%), РеА (6 из 13 больных, 46,1%) и АС (6 из 20 больных, 30%), а также у пациентов, принимавших диклофенак (18,5%) и кетопрофен (33,3%). Достоверно чаще ($p < 0,01$) НПВП-колопатии развивались при применении НПВП до 1 и 3 месяцев соответственно у 11,1% и 19,3% больных.

В табл. 34 и на рис. 31 представлена частота различных эндоскопических и клинических проявлений НПВП-колопатии.

Таблица 34 — Эндоскопические проявления НПВП-колопатии

| Эндоскопические данные | Количество больных | % больных |
|------------------------|--------------------|-----------|
| Эрозии | 26 | 81,3 |
| Единичные | 15 | 46,9 |
| Множественные | 11 | 34,4 |
| Геморрагии | 4 | 12,6 |
| Язвы | 2 | 6,3 |
| Кровотечение | 2 | 6,3 |

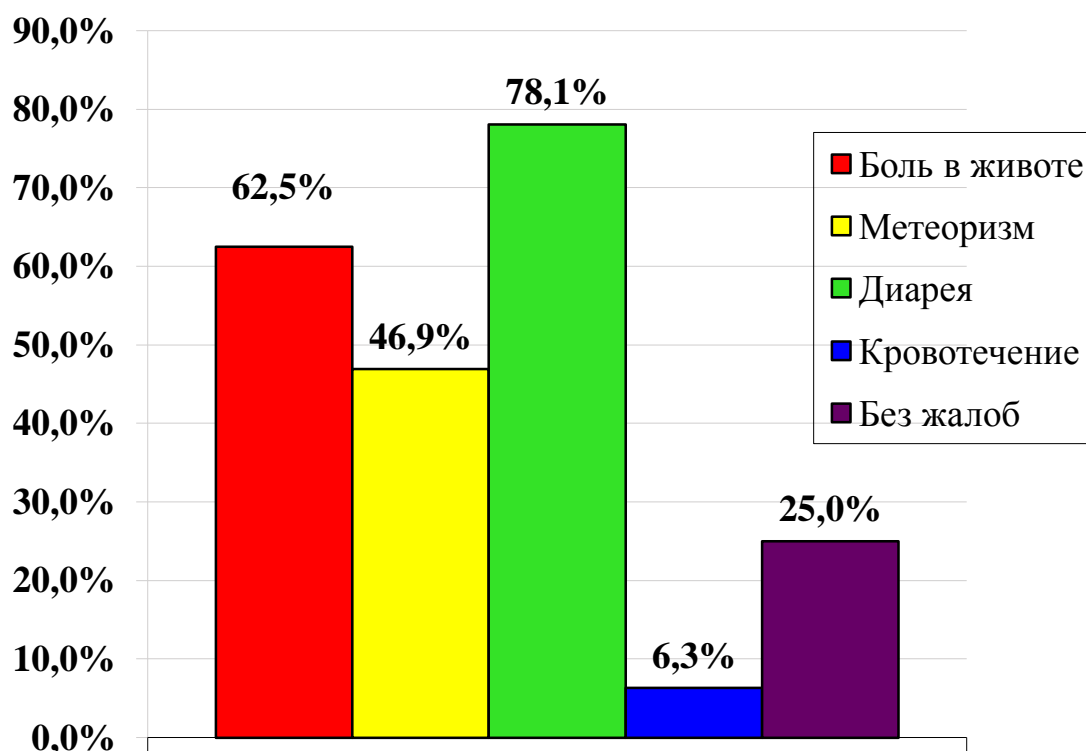


Рисунок 31 — Клинические проявления НПВП-колопатий

Следует отметить, что жалобы вообще отсутствовали только у каждого четвертого пациента, в то время как у большинства больных НПВП-колопатии проявлялись диарейным синдромом (78,1%), болевым синдромом (62,5%) и метеоризмом (46,9%). Признаки кишечного кровотечения при колоноскопии были подтверждены в 6,3% случаях. При проведении колоноскопии у большей части больных были выявлены различные эндоскопические находки, чаще всего — эрозивные изменения (в 59,4% случаях) и геморрагии в слизистую оболочку кишки (в 12,6% случаев).

5.2. Моторно-эвакуаторная и секреторная функция желудка у больных с НПВП-энтеропатиями

Учитывая то, что одним из предполагаемых факторов риска НПВП-энтеропатий является синдром избыточного бактериального роста, нами проведено исследование секреторной (у 88 больных) и моторно-эвакуаторной функции (у 30 больных) желудка, нарушения которых способствуют развитию СИБР.

Кислотообразующая функция желудка изучалась при помощи топографической рН-метрии по глубине, проведена у всех 88 пациентов с НПВП-энтеропатиями. Показатели внутрижелудочного рН в пределах 1,5–2,0 трактовались как норма́цидность, меньше 1,5 — как гиперацидность, больше 1,5 — как гипоацидность. Процентное распределение больных с НПВП-энтеропатиями по показателям внутрижелудочного рН представлено на рис. 32.

■ Гиперацидность ■ Нормацидность ■ Гипоацидность



Рисунок 32 — Распределение больных с НПВП-энтеропатиями по показателям внутрижелудочного рН

Как видно из данных рис. 32 среди больных с НПВП-энтеропатиями преобладали пациенты с гипоацидностью (56 больных, 63%), значительно меньше было пациентов с нормацидностью и гиперацидностью (соответственно 23% и 14%).

Моторно-эвакуаторная функция желудка изучалась у 30 пациентов при помощи ^{13}C -ОДТ методом инфракрасной спектрометрии (анализатор Wagner GmbH, ФРГ). Нормальная скорость опорожнения желудка определялась при КОЖ более 3,1 и времени полувыведения менее 75 мин, замедленная — при КОЖ 2,5–3,1 и времени полувыведения 75–120 мин, значительно замедленная — при КОЖ менее 2,5 и времени полувыведения более 120 мин. Процентное распределение больных с НПВП-энтеропатией по показателям моторно-эвакуаторной функции желудка (норма, замедление, значительное замедление) представлено на рис. 33.

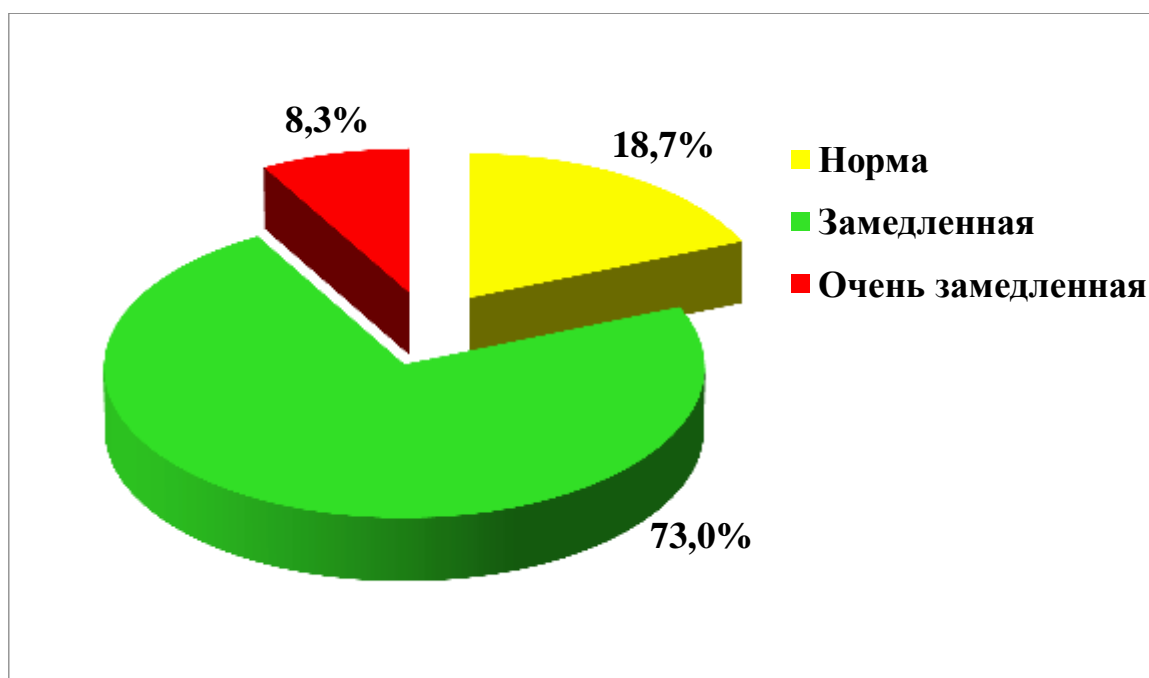


Рисунок 33 — Количество больных НПВП-энтеропатиями с нормальной и замедленной скоростью опорожнения желудка

Как видно из данных рис. 33, у большей части больных с НПВП-энтеропатиями (22 пациента, 73%) скорость опорожнения желудка была замедленной или значительно замедленной, что может свидетельствовать как о взаимосвязи дисмоторных нарушений желудка с НПВП-энтеропатиями, так и о негативном влиянии НПВП на моторно-эвакуаторную функцию желудка.

5.3. Частота и особенности кишечного дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста у больных с НПВП-энтеро- и колопатией

Исходя из современных представлений, дисбиоз кишечника, отражающий микробиологические нарушения ЖКТ, рассматривается как клинко-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определенного биотопа, а также транслокацией различных ее представителей в несвойственные биотопы, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами [22].

С целью изучения частоты дисбиотических расстройств и их особенностей у всех больных с НПВП-энтеро- и колопатиями нами проведено микробиологическое исследование кала на наличие кишечного дисбиоза по Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской. В табл. 35 и на рис. 34 представлена частота наличия кишечного дисбиоза у больных с НПВП-энтеропатиями.

Как видно из представленных данных, дисбиоз кишечника был зарегистрирован всего у 68 из 88 больных с НПВП-энтеропатиями (77,3%), преимущественно дисбиоз I и II степени (соответственно 39,8% и 25%), что было достоверно выше, чем в группе контроля (у 6 из 30 пациентов, 20%).

Таблица 35 — Частота кишечного дисбиоза у больных с НПВП-энтеропатиями

| Патология | Кол-во больных, n = 88 | % больных |
|---------------------------------|------------------------|-----------|
| НПВП-энтеропатии, n = 88 | | |
| Дисбиоз кишечника, в том числе: | 68 | 77,3%* |
| Дисбиоз I ст. | 35 | 39,8%** |
| Дисбиоз II ст. | 22 | 25% |
| Дисбиоз III ст. | 11 | 12,5% |
| Контроль, n = 30 | 6 | 20% |

Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ в сравнении между больными и контролем.

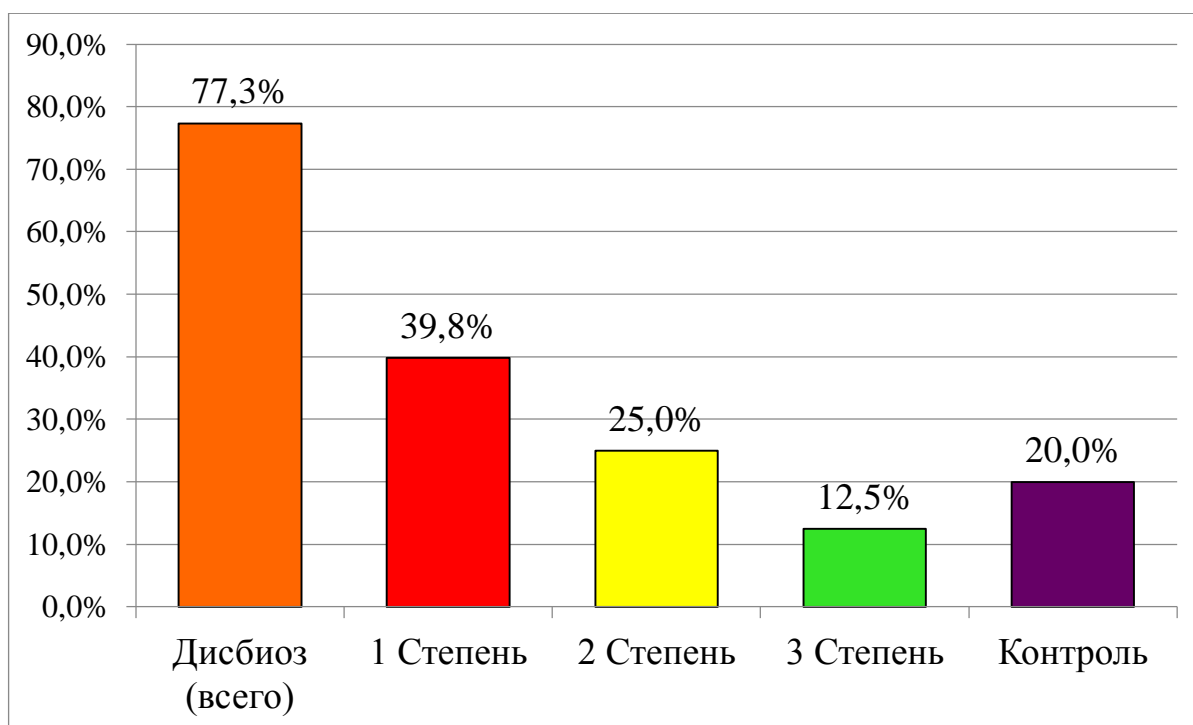


Рисунок 34 — Частота кишечного дисбиоза у больных с НПВП-энтеропатиями;
* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ в сравнении между больными и контролем

В табл. 36 и на рис. 35 представлена частота наличия кишечного дисбиоза у больных с НПВП-колопатией.

Таблица 36 — Частота кишечного дисбиоза (по данным микробиологического исследования кала) у больных с НПВП-колопатией

| Патология | Количество больных, n = 32 | % больных |
|---------------------------------|----------------------------|-----------|
| НПВП-колопатии, n = 32 | | |
| Дисбиоз кишечника, в том числе: | 28 | 87,5%* |
| Дисбиоз I ст. | 12 | 37,5%** |
| Дисбиоз II ст. | 9 | 28,1% |
| Дисбиоз III ст. | 7 | 21,9% |
| Контроль, n = 30 | 6 | 20% |

Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ в сравнении между больными и контролем.

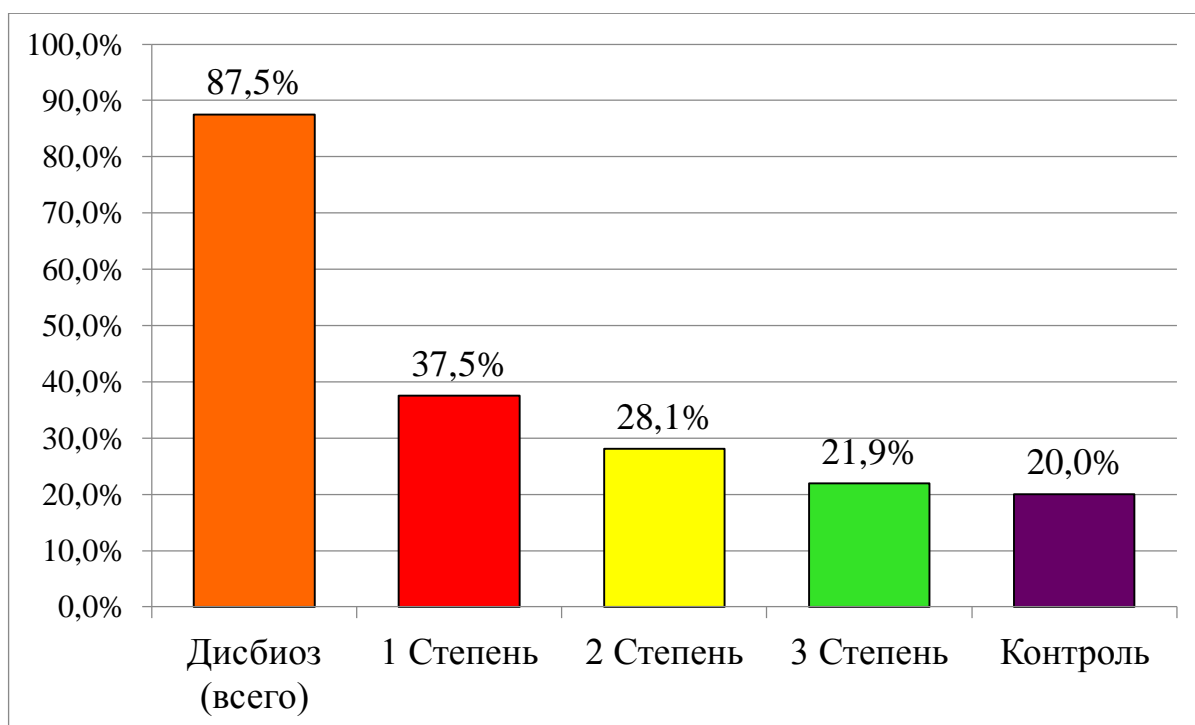


Рисунок 35 — Частота кишечного дисбиоза у больных с НПВП-колопатией;

* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ в сравнении между больными и контролем

На рис. 36 представлена частота регистрации количественных изменений облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника у больных с НПВП-энтеро- и колопатией. Изменения микробиома характеризовались снижением содержания представителей нормальной микрофлоры, частота встречаемости представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *Micrococcaceae*, которые относятся к условно-патогенным микроорганизмам, таких как клебсиеллы, золотистый и эпидермальный стафилококки, у пациентов с НПВП-энтеро- и колопатией составила 37,4%, 23,9% и 17,0% случаев соответственно. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* были выявлены в 34,9% случаях, в 9,2% обнаруживались *Proteus spp.*, в 18,5% — клостридии.

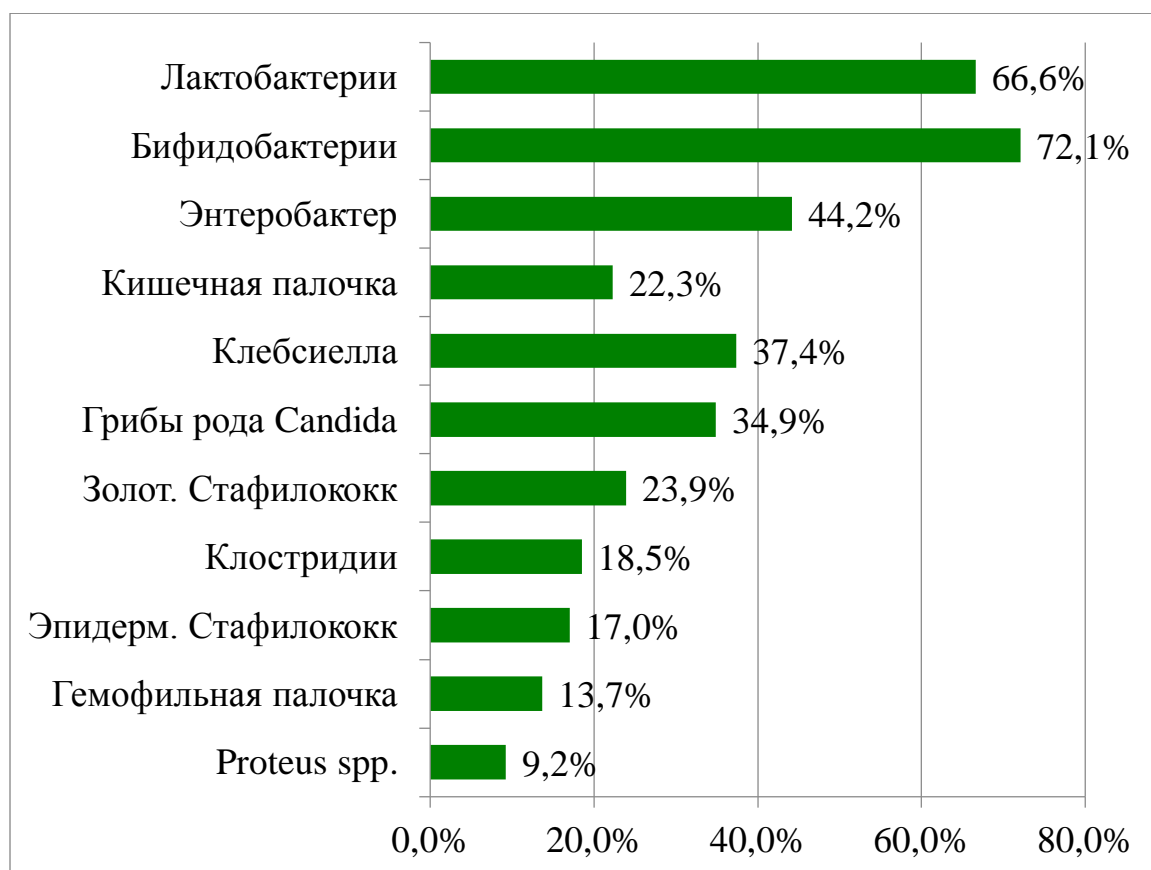


Рисунок 3б — Частота регистрации количественных изменений облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника у больных с НПВП-энтеро- и колопатией

При корреляционном анализе наличия НПВП-энтеро- и колопатии с особенностями кишечного дисбиоза была установлена слабая негативная взаимосвязь с количеством бифидо- ($r = -0,38$; $p = 0,0224$) и лактобактерий ($r = 0,42$; $p = 0,0140$) в фекалиях, а также позитивная взаимосвязь с количеством условно-патогенных представителей семейств *S. aureus* ($r = 0,40$; $p = 0,038$) и *Klebsiella spp.* ($r = 0,34$; $p = 0,045$). Отсутствие сильной корреляции позволяет предположить, что основную роль играют не нарушения количественного или качественного состава тех или иных представителей облигатной и/или факультативной микрофлоры, а в целом нарушения равновесия кишечной микробиоты.

С целью уточнения частоты СИБР при НПВП-энтеро- и колопатиях нами обследовано 88 пациентов с НПВП-энтеропатиями и 32 пациента с НПВП-колопатиями, всего 120 пациентов (65 мужчин, 55 женщин) в возрасте от 25 до

65 лет (средний возраст — 38 ± 18 лет). Кроме того, обследовано 30 клинически здоровых лиц (средний возраст — 33 ± 12 лет).

Всем больным для диагностики СИБР после трехдневной низкоуглеводной диеты, натошак и после полоскания перед исследованием полости рта хлоргексидином выполнялся H_2 -дыхательный тест с лактулозой (H_2 -ЛДТ).

По результатам H_2 -ЛДТ наличие СИБР зафиксировано у 44 из 88 больных с НПВП-энтеропатиями (50,0%), 14 из 32 больных НПВП-колопатиями (43,8%) и 2 (6,6%) субъектов из группы контроля (рис. 37, 38).

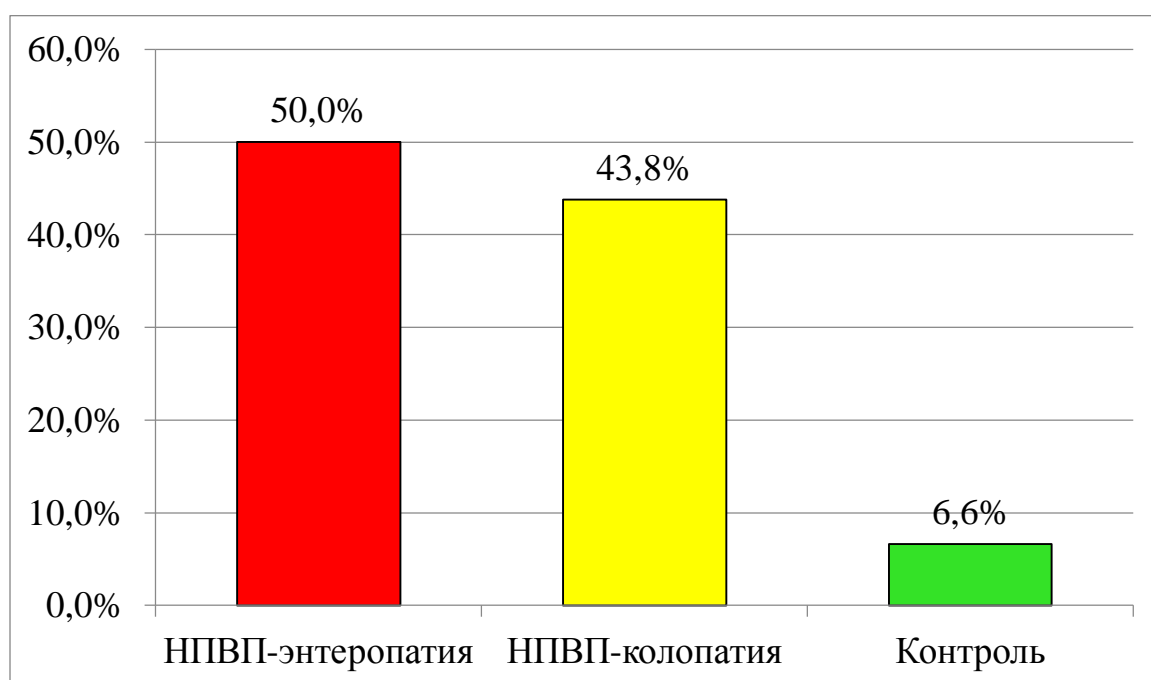


Рисунок 37 — Частота СИБР у больных с НПВП-энтеропатиями и колопатиями по данным H_2 -ЛДТ; * $p < 0,01$ по сравнению с группой НПВП-колопатий; ** $p < 0,005$ по сравнению с контролем

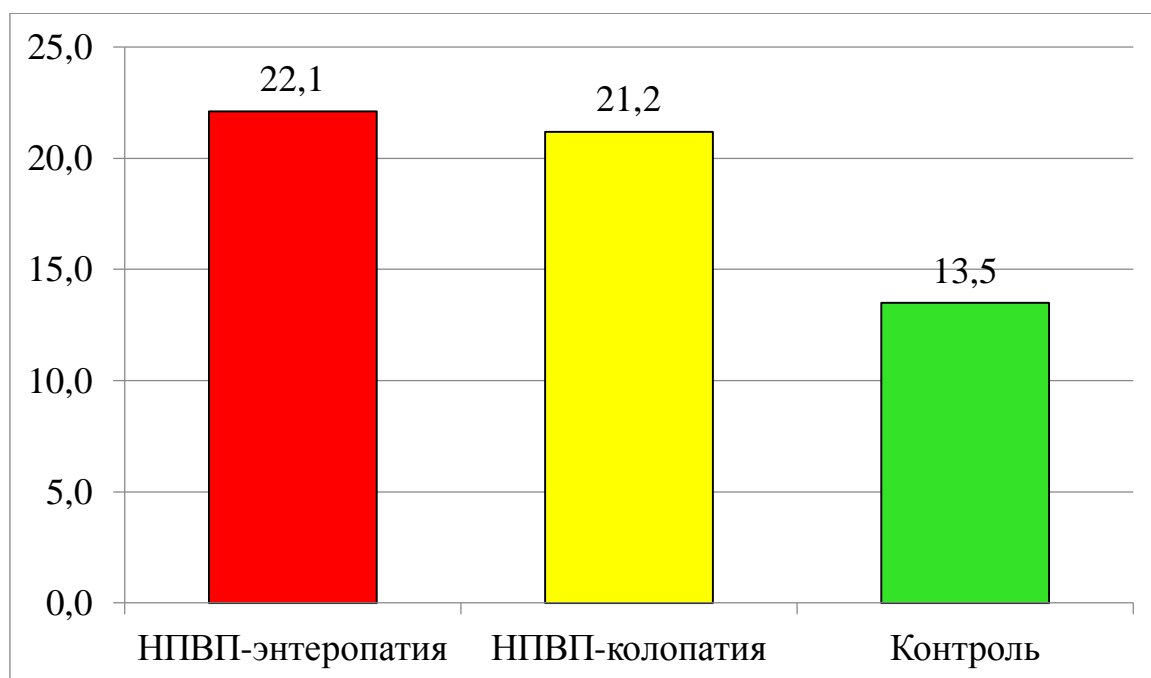


Рисунок 38 — Средние показатели H_2 -ЛДТу больных с НПВП-индуцированными поражениями кишечника; * $p < 0,05$ в сравнении с контролем

Таким образом, среди больных с НПВП-индуцированными поражениями кишечника частота СИБР была достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,005$). Среднее время возникновения пика прироста уровня водорода в группе НПВП-энтеропатий составило 56 ± 22 мин, в группе НПВП-колопатий — 59 ± 33 мин, в группе контроля — 62 ± 35 мин. Из 44 больных с НПВП-энтеро- и колопатией с положительными результатами H_2 -ЛДТ клиническая симптоматика в виде вздутия живота и диареи отмечалась у 23 (52,3%) пациентов. У 2 лиц из группы контроля с положительными результатами H_2 -ЛДТ клинической симптоматики не было.

Полученные нами данные подтверждают имеющиеся предположения о том, что кишечный дисбиоз, и в частности СИБР, могут играть существенную роль в патогенезе НПВП-индуцированных поражений кишечника. Это, в свою очередь, диктует необходимость рассмотрения целесообразности применения антибактериальных средств в лечении указанной патологии.

5.4. Уровень кальпротектина у больных с НПВП-энтеропатиями и колопатиями

Как известно, кальпротектин является сравнительно новым маркером, отражающим активное кишечное воспаление. Повышение его уровня выше 50 мкг/г хорошо коррелирует с активными воспалительными заболеваниями кишечника. Кроме того, в последнее время появились данные о том, что энтериты и энтеропатии различного генеза также сопровождаются повышением уровня кальпротектина. В связи с этим нами проведено исследование уровня кальпротектина у больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ. Результаты исследования отражены на рис. 39, 40.

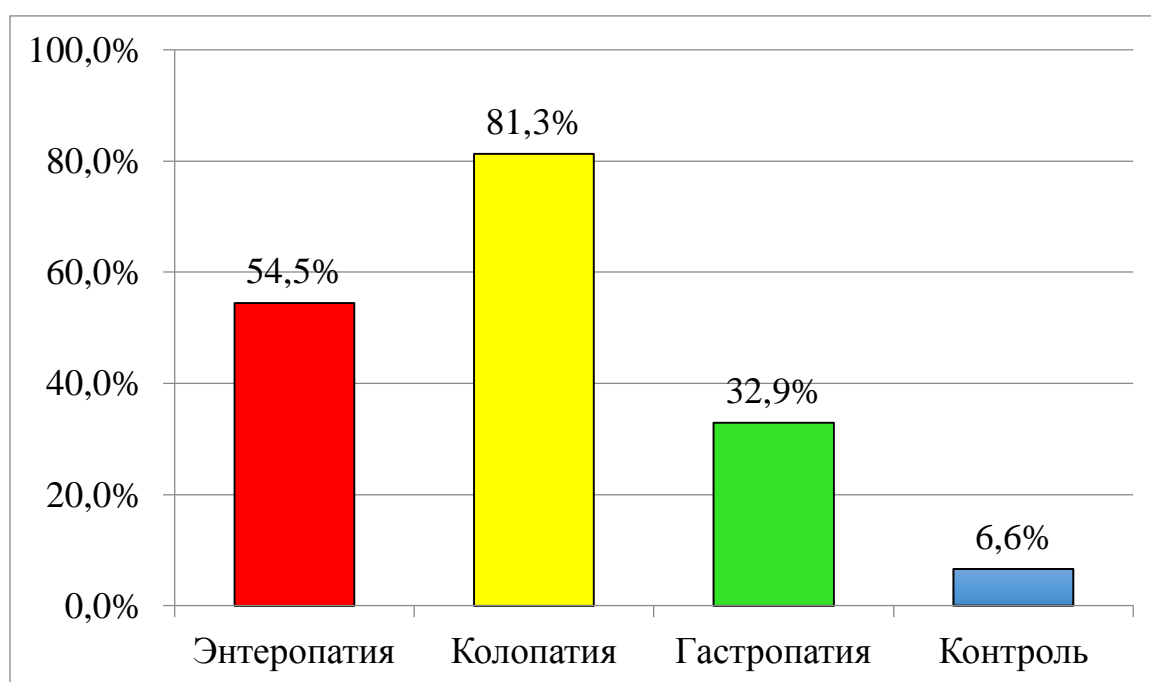


Рисунок 39 — Частота повышения уровня кальпротектина (> 50 мкг/г) у больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ; ** $p < 0,05$ по сравнению с другими группами; * $p < 0,05$ по сравнению с контролем

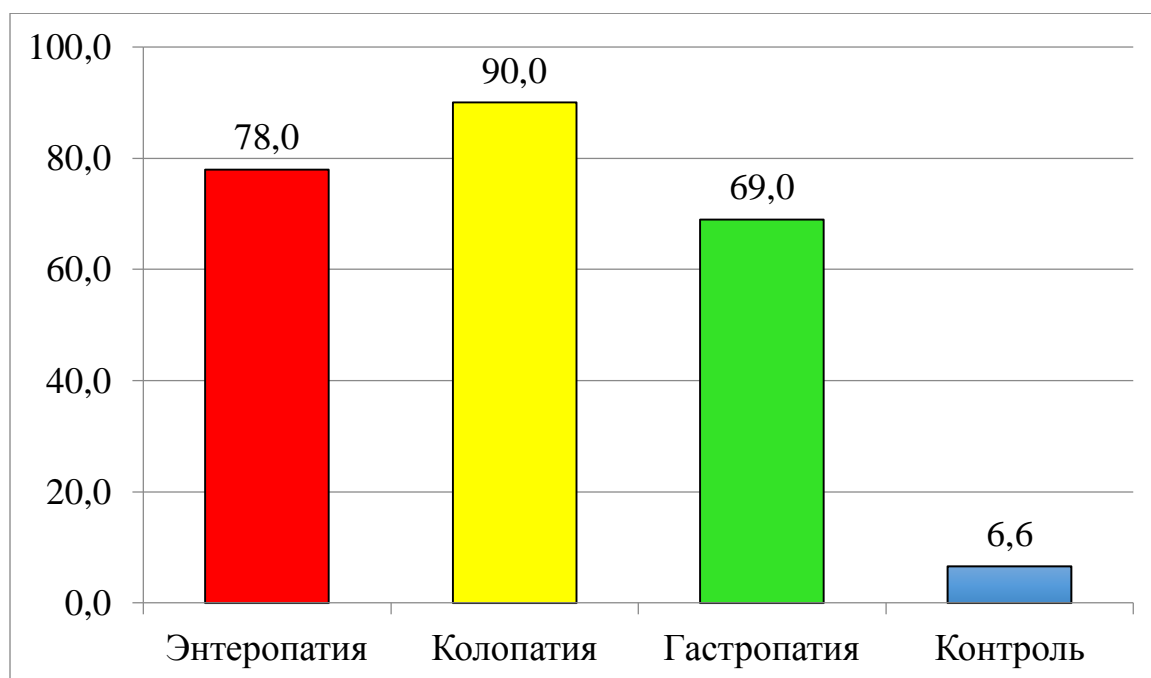


Рисунок 40 — Средние показатели фекального кальпротектина у больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ (мкг/г)

Как видно из представленных данных, при всех НПВП-индуцированных поражениях ЖКТ частота повышения кальпротектина выше нормальных показателей была достоверно выше, чем в группе контроля, причем наиболее часто он оказывался повышенным в группе пациентов с НПВП-колопатией ($p < 0,05$ по сравнению с другими группами) и НПВП-энтеропатией ($p < 0,05$ по сравнению НПВП-гастропатиями и контролем). Показатели уровня кальпротектина также были наиболее высокими в группе пациентов с НПВП-колопатией (средний уровень 90 ± 25 мкг/г) и НПВП-энтеропатией (78 ± 15 мкг/г), что было достоверно выше, чем в группе контроля (31 ± 11 мкг/г, $p < 0,05$).

Глава 6. ЧАСТОТА И КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННЫХ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Как уже указывалось выше, в последние годы появляется все большее число работ, свидетельствующих о том, что НПВП негативно влияют не только на слизистую гастродуоденальной зоны, но и способны повреждать практически любой отдел пищевого канала — от пищевода до прямой кишки. На сегодняшний день практически отсутствуют работы, изучавшие сочетанное поражение проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у больных ревматологического профиля, в связи с чем этот вопрос требует дальнейшего более углубленного изучения.

В рамках диссертационной работы нами проведено исследование, основной целью которого было изучение частоты и клинико-эндоскопических особенностей сочетанного поражения проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у больных с ревматическими заболеваниями.

Для достижения поставленной цели обследовано 112 больных (мужчин — 50, женщин — 62) с различными РЗ в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст — $56,2 \pm 14,6$ лет), регулярно, не менее 2 недель до включения в исследование, принимавших НПВП. Среди включенных в исследование больных преобладали женщины среднего возраста, в основном больные ОА и РА. Подавляющее большинство больных принимали неселективные НПВП и лишь меньшая часть — коксибы (табл. 37). В исследование не включались больные с диагностированными воспалительными заболеваниями кишки, кишечными инфекциями и наличием в анамнезе онкологических заболеваний кишки.

Все больные прошли комплексное обследование для оценки состояния ЖКТ. Оценивалось наличие симптомов, которые могли быть связаны с патологией ЖКТ, выполнялись общеклинические и биохимические исследования, анализ кала на наличие патогенных микроорганизмов (в том числе *Cl. Difficile*), гельминтов и скрытую кровь.

Таблица 37 — Характеристика обследованных больных

| Параметры | | Число | % от общего числа |
|--------------|-------------|-------------|-------------------|
| Пол (Ж/М) | | 70/42 | 62,5/37,5 |
| Возраст, лет | | 56,2 ± 14,6 | |
| Диагнозы | ОА | 45 | 40,2 |
| | РА | 39 | 34,8 |
| | АС | 12 | 10,7 |
| | РеА | 7 | 6,3 |
| | ПодА | 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 |
| Метотрексат | | 39 | 34,8 |
| ИПП | | 79 | 70,5 |

Примечание: НДА — низкие дозы аспирина, ГК — глюкокортикоиды, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

Всем больным, включенным в исследование, выполнялась ВЭГДС и ВКС. У части больных с подозрением на НПВП-энтеропатию (35 пациентов) была про-

ведена также ВКЭ тонкой кишки (система GIVEN IMAGING, Израиль), которая во всех случаях позволила визуализировать тонкую кишку от уровня ДПК до баугиниевой заслонки.

Распределение больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ в зависимости от пола, возраста и типа НПВП-поражения представлено в табл. 38.

Таблица 38 — Распределение больных в зависимости от пола, возраста и типа НПВП-поражения

| Нозология | Пол | | Возраст | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|---------|-------|-------|-------|-------|------|
| | Муж | Жен | До 20 | 20–30 | 30–40 | 40–50 | 50–60 | ≥ 60 |
| НПВП-гастропатии, n = 49 | 23 | 26 | - | 3 | 4 | 13 | 12 | 17 |
| НПВП-энтеропатии, n = 24 | 10 | 14 | - | 3 | 5 | 5 | 5 | 6 |
| НПВП-колопатии, n = 10 | 8 | 2 | - | - | 4 | 4 | - | - |

Согласно данным исследования, при проведении ВЭГДС у 49 из 112 больных (43,8%) были диагностированы НПВП-гастропатии, при этом единичные эрозии слизистой оболочки были выявлены у 24 больных (49%), множественные эрозии — у 25 больных (51%), язвы желудка — у 22 (19,6%), а язвы 12-перстной кишки — у 28 (25%) больных.

У 35 больных с эндоскопически подтвержденными НПВП-гастропатиями, длительно принимавших НПВП, такие как диклофенак (20 пациентов) или целекоксиб (15 больных), была проведена ВКЭ. При этом различные изменения сли-

зистой оболочки тонкой кишки, позволявшие поставить диагноз НПВП-энтеропатии, были выявлены у большинства (24 пациента, 68,6%) обследованных пациентов. Отсутствие изменений было отмечено лишь у 11 больных (31,4%), из которых 9 пациентов получали целекоксиб и 2 больных — диклофенак. Эрозии тонкой кишки (от 3 до 20 и более) были выявлены у 18 больных — у 14 больных, получавших диклофенак (70%) и 4 больных, получавших целекоксиб (26,6%; $p < 0,005$). При этом среднее число эрозий у пациентов, получавших целекоксиб ($6,3 \pm 4,3$), было меньше, чем у больных, получавших диклофенак ($9,6 \pm 7,2$). К сожалению, небольшое число наблюдений сделало это отличие недостоверным ($p = 0,12$). Признаки кишечного кровотечения при ВКЭ были подтверждены у 2 больных (5,7%), а кишечной обструкции — у 1 больного (2,9%). Все выявленные осложненные формы НПВП-энтеропатий (кровотечение и стриктура) обнаруживались у больных на фоне приема диклофенака.

При проведении колоноскопии НПВП-колопатия была диагностирована у 10 больных (8,9%), причем в 9 случаях (90%) она была ассоциирована с наличием НПВП-гастро- и энтеропатии. При проведении ВКС у этих больных выявлялись эрозивные изменения (в 66,6% случаях) и геморрагии в слизистую оболочку кишки (в 33,3% случаев), а признаки кишечного кровотечения были подтверждены в 11,1% случаях.

Таким образом, сочетанное эндоскопически подтвержденное поражение гастродуоденальной зоны и тонкой кишки (НПВП-гастропатия + НПВП-энтеропатия), по нашим данным, было отмечено у 24 больных (68,6%), гастродуоденальной зоны и толстой кишки (НПВП-гастропатия + НПВП-колопатия) — у 9 больных (8%), а дистальных и проксимальных отделов ЖКТ (НПВП-гастроэнтероколопатии) — у 31 больного (27,7%) (рис. 41).

Анализ частоты НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от возраста и пола показал, что большинство больных, у которых они развились, составили пациенты в возрасте старше 50 лет (66 больных, 58,9%), а больных в возрасте до 30 лет было всего 6 (5,4%). Среди всех больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ преобладали женщины (65 больных, 58%),

больные с ОА (51 больной, 45,5%) и РА (37 больных, 33%). НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии чаще фиксировались в возрасте свыше 50 лет, соответственно у 36 больных (73,5%) и 13 больных (54,2%). НПВП-колопатию чаще отмечали среди мужчин в возрасте 30–50 лет (8 больных, 80%). Среди пациентов, принимавших НПВП, у которых НПВП-поражения ЖКТ не развивались вообще (62 пациента, 55,4%), преобладали больные в возрасте до 40 лет (36 человек, 58,1%).

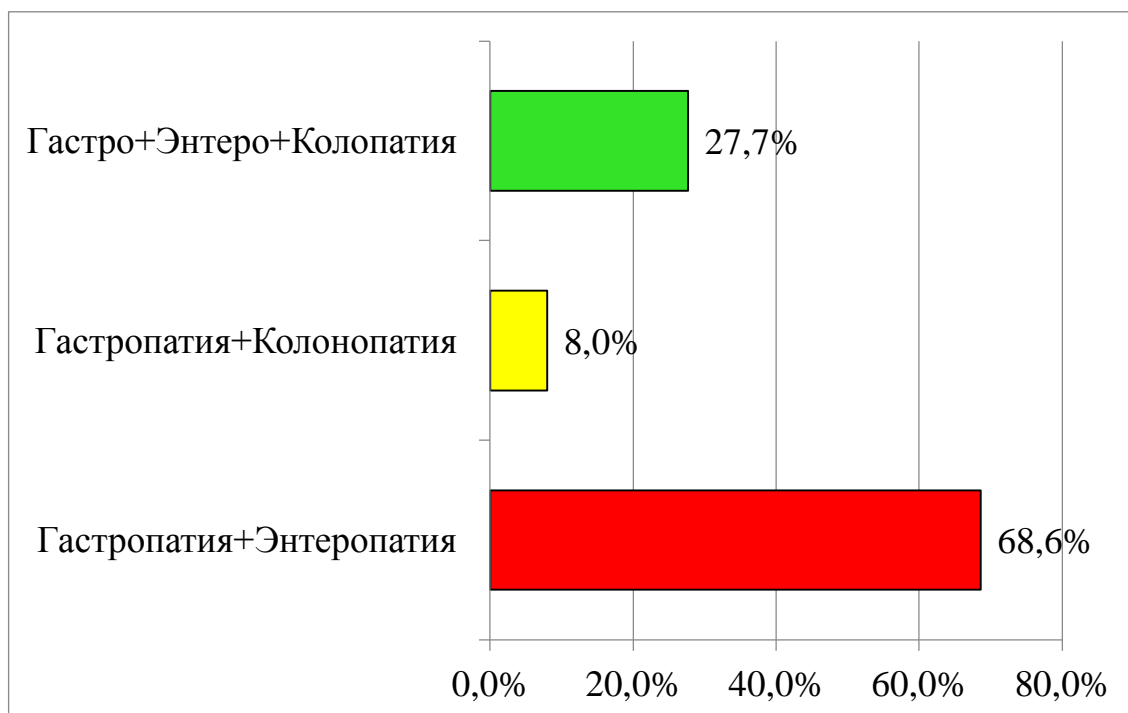


Рисунок 41 — Сочетание НПВП-гастропатии с НПВП-индуцированным поражением тонкой и толстой кишки

Наиболее часто НПВП-гастропатия развивалась при приеме пролонгированных форм диклофенака (70,9%), что было достоверно выше ($p < 0,01$), чем при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2 — нимесулида (24,4%) и целекоксиба (22,9%). Аналогичная картина отмечалась и в отношении развития НПВП-энтеро- и колопатий. Большая часть НПВП-гастропатий развивались в течение 1-го месяца приема (45,2%) и 2–3-го месяца приема (29,7%), то есть в течение первых 3 месяцев, у 74,9% всех больных. Аналогичная картина наблюдалась и при развитии НПВП-энтеро- и колопатий, которые в течение первых 3 месяцев приема развивались соответственно у 67,1% и 59,4% больных.

У подавляющего числа больных с НПВП-энтеропатиями (17 пациентов, 70,8%) жалобы отсутствовали или были минимальными, проявляясь только метеоризмом (12 пациентов, 50%). Боли в околопупочной области отмечались у 4 больных (16,6%), а диарейный синдром — у 8 больных (33,3%).

Диагностированные нами НПВП-колопатии чаще наблюдались у больных РеА и АС, а также у пациентов, принимавших пролонгированные формы НПВП продолжительностью до 3 месяцев. У большинства больных НПВП-колопатии проявлялись диарейным синдромом (78,1%), болевым синдромом (62,5%) и метеоризмом (46,9%), в то время как жалобы отсутствовали только у каждого четвертого пациента.

Таким образом, по нашим данным, наиболее частым НПВП-индуцированным повреждением ЖКТ были НПВП-гастропатии, наблюдавшиеся у 43,8% всех НПВП-пользователей. У 68,6% больных с НПВП-гастропатиями при проведении ВКЭ дополнительно выявлялись НПВП-энтеропатии, а у 8% больных с НПВП-гастропатиями также диагностировались и НПВП-колопатии, причем они достоверно чаще встречались у пациентов, получавших неселективные НПВП.

В заключение еще раз подчеркнем, что проблема сочетанных НПВП-индуцированных поражений разных отделов ЖКТ во всем мире изучена крайне недостаточно, в связи с чем в мировой литературе она пока не получила достаточного освещения. К сожалению, немногочисленные исследования и имеющиеся данные относительно распространенности, патогенеза, профилактических и терапевтических подходов к ведению больных с НПВП-энтеропатиями и НПВП-колопатиями пока ограничивают наши знания в этой области, что требует проведения дальнейших исследований. Согласно нашим исследованиям, сочетанное поражение всех отделов ЖКТ, то есть гастродуоденальной зоны, тонкой и толстой кишки, отмечалось у значительного числа больных — в 27,7% случаев, чаще всего у больных с РЗ, принимавших неселективные НПВП.

Глава 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

7.1. Эффективность ИПП и цитопротекторов в профилактике НПВП-гастропатий в группе высокого риска

Нами проведено исследование, основной целью которого явилось сравнение частоты развития НПВП-гастропатий вследствие приема диклофенака на фоне сопутствующего профилактического применения ИПП или ребамипида.

Для достижения поставленной цели нами проведено рандомизированное сравнительное исследование, которое включило 105 больных в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст — 45 ± 18 лет) с ОА ($n = 84$) и РА ($n = 21$), которым был назначен диклофенак (диклоберл) в дозе 100 мг 1 раз в сутки. В исследование были включены больные, у которых при проведении ЭГДС не было выявлено наличия признаков НПВП-гастропатии, а также не было тяжелых сопутствующих заболеваний печени или почек, клинически значимой патологии верхних отделов ЖКТ (ГЭРБ, варикозное расширение вен пищевода, опухоли и др.).

Все больные с помощью компьютерного метода случайных чисел в соотношении 1:1 были рандомизированы на 3 группы. Пациентам 1 группы (38 пациентов) в качестве гастропротектора назначали пантопразол в дозе 40 мг в сутки, пациентам 2 группы (37 пациентов) — ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в день. Пациенты контрольной группы (30 пациентов) принимали только диклофенак.

Для оценки результатов лечения всем больным через 4 недели проводилась повторная ВЭГДС. Эндоскопическое исследование проводилось раньше этого срока в случае появления выраженных гастралгий и/или диспепсических симптомов, не купирующихся дополнительным приемом антацидов, признаков явного или скрытого ЖКТ кровотечения. Язва при эндоскопии определялась как подрывтый дефект слизистой 3 мм и более в диаметре, измеренный с помощью биопсийных щипцов. Эрозии определялись как поверхностные дефекты слизистой менее

3 мм в диаметре, а внутрислизистые кровоизлияния — как геморрагические поражения без поверхностных дефектов слизистой. Эндоскопическое поражение слизистой оболочки оценивали при помощи модифицированной шкалы Ланза, числом от 0 до 5, в процессе скрининга и в конце исследования. Во всех случаях во время скрининговой эндоскопии проводился быстрый уреазный тест на наличие инфекции *H. pylori*, а также проводилось фото- и видеодокументирование процедуры.

Характеристика обследованных больных представлена в табл. 39.

Таблица 39 — Характеристика обследованных больных

| Параметры | 1 группа, n = 38 | 2 группа, n = 37 | Контрольная группа, n = 30 |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------------|
| Пол (муж/жен) | 12/26 | 18/19 | 10/20 |
| Возраст (годы) | 47 ± 12 | 49 ± 11 | 43 ± 15 |
| Инфицированность <i>H. pylori</i> | 24 (63,2%) | 25 (67,6%) | 18 (60%) |
| Длительность заболевания (годы) | 7,1 ± 2,8 | 8,1 ± 3,2 | 7,4 ± 2,7 |
| Эндоскопические изменения СОЖ по шкале Ланза | 4 (10,5%) | 5 (13,5%) | 4 (13,3%) |
| 0 | 33 | 32 | 26 |
| 1 | 4 | 4 | 3 |
| 2 | 0 | 1 | 1 |
| 3 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 0 |

Основным критерием эффективности была кумулятивная частота появления эрозий и язв гастродуоденальной зоны, которая определялась после окончания лечения по данным эндоскопии. Вторичными критериями эффективности была частота развития диспепсических симптомов и побочных эффектов. Оценку диспепсии с проверкой дневника симптомов, а также контроль приема исследуемого препарата и диклофенака проводили каждую неделю в течение 1 месяца. Тяжесть симптомов диспепсии оценивали по четырехбалльной шкале.

Результаты исследования представлены в табл. 40.

Таблица 40 — Частота развития НПВП-гастропатии

| | 1 группа, n = 38 (%) | 2 группа, n = 37 (%) | Контрольная группа, n = 30 (%) |
|---|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| Язвы желудка | 2 (5,3) | 2 (5,4) | 5 (16,6) * |
| Язвы 12-перстной кишки | 1 (2,6) | 2 (5,4) | 3 (10,0) * |
| Всего язв | 3 (7,9) | 4 (10,8) | 8 (26,6) * |
| Эндоскопические изменения СОЖ по шкале Ланза | 6 (15,8) | 7 (18,9) | 14 (46,6) * |
| 0 | 32 | 30 | 16 |
| 1 | 0 | 0 | 1 |
| 2 | 2 | 0 | 1 |
| 3 | 1 | 2 | 2 |
| 4 | 0 | 1 | 2 |
| 5 | 3 | 4 | 8 |

Примечание: * различия статистически достоверны между 1 и 2 группами по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Как видно из представленных данных, язвы желудка и ДПК в течение 1 месяца непрерывного приема диклофенака были обнаружены соответственно у 2/38 (5,3%) и 1/38 (2,6%) больных в 1-й группе и 2/37 (5,4%) и 2/37 (5,4%) больных во 2-й группе. В контрольной группе язвы желудка и ДПК развились соответственно у 5/30 (16,6%) и 3/30 (10%) больных, причем в 2 случаях (6,6%) эти язвы (1 язва желудка и 1 язва ДПК) манифестировали ЖКТ-кровотечением. Таким образом, всего язвы гастродуоденальной зоны были выявлены у 3/38 (7,9%) больных в группе пантопризола, 4/37 (10,8%) больных в группе ребамипида и 8/30 (26,6%) больных в контрольной группе. То есть совокупная частота возникновения НПВП-индуцированных язв в группах пантопризола и ребамипида (соответственно 7,9% и 10,8%) между собой достоверно не отличались ($p = 0,787$), однако была достоверно ниже таковой в контрольной группе (26,6%; $p = 0,0310$). Следует отметить, что у всех больных с НПВП-индуцированными язвами отмечались сопутствующие эрозивные изменения гастродуоденальной зоны (от 1 до 5 по шкале Ланза). Совокупная частота появления эрозий гастродуоденальной зоны, оцененных по шкале Ланза, в 1-й, 2-й и контрольной группах составила соответственно 15,8% (у 6 из 38 больных), 18,9% (у 7 из 37 больных) и 46,6% (у 14 из 30 больных). Таким образом, частота эндоскопически видимых повреждений гастродуоденальной зоны в группах пантопризола и ребамипида (соответственно 15,8% и 18,9%) между собой достоверно не отличалась ($p = 0,685$), однако достоверно превышала таковую в контрольной группе (46,6%; $p = 0,0336$).

Частота развития диспепсических и абдоминальных побочных эффектов представлена в табл. 41.

Таблица 41 — Частота развития НПВП-индуцированных диспепсических симптомов и осложнений

| Симптомы | 1 группа, n = 38 (%) | 2 группа, n = 37 (%) | Контрольная группа, n = 30 (%) |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Боль в эпигастрии | 3 (7,9) | 4 (10,8) | 8 (26,6) * |

Продолжение таблицы 41

| | | | |
|-----------------------------------|-------------|----------|------------|
| Изжога | 1 (2,6) | 2 (5,4) | 5 (16,6) * |
| Тошнота | 3 (7,9) | 5 (13,5) | 4 (13,3) * |
| Рвота | - | - | 3 (10,0) * |
| Чувство переполнения в эпигастрии | 2 (5,2) | 3 (8,1) | 4 (13,3) * |
| Вздутие живота | 4 (10,4) | 4 (10,8) | 3 (10,0) |
| Диарея | 5 (13,2) ** | 2 (5,4) | 2 (6,6) |
| Всего | 18 | 20 | 31 * |

Примечание: * различия статистически достоверны между 1 и 2 группами по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ** различия статистически достоверны между 1 и 2 группами.

Как видно из данных табл. 41, частота развития НПВП-индуцированных диспепсических симптомов и осложнений в 1 и 2 группах, за исключением диарейного синдрома, между собой достоверно не отличалась и была достоверно ниже, чем в контрольной группе больных, не получавших ИПП или ребамипид. Кроме того, у 2 больных контрольной группы развились желудочно-кишечные кровотечения, остановленные консервативным путем, которых не наблюдалось в 1 и 2 группах больных. Таким образом, применение ребамипида у больных, требующих длительного приема НПВП, следует рассматривать как безопасный метод профилактики развития НПВП-гастропатий и их осложнений, по своей эффективности не уступающий профилактическому приему ИПП.

7.2. Эффективность эрадикации инфекции *H. pylori* в профилактике НПВП-гастропатий

Как уже было сказано, в настоящее время инфицированность *H. pylori* рассматривается в качестве дополнительного фактора риска развития НПВП-гастропатий. В связи с этим одной из новых стратегий предупреждения развития НПВП-гастропатий является эрадикация *H. pylori*. В частности, эта стратегия ре-

комендуется 3 последними Маастрихтскими консенсусами. К сожалению, до настоящего времени некоторые нюансы такой профилактики до конца не определены, в частности, в каких группах больных, в какие сроки и какими методами лучше проводить эрадикацию при НПВП-гастропатиях.

В связи с этим с целью уточнения эффективности эрадикации нами обследовано 39 больных (20 мужчин, 19 женщин) в возрасте от 34 до 65 лет (средний возраст 46 ± 13 лет), которым требовался прием НПВП по поводу различных РЗ (ОА — 24 больных, ПодА — 10 больных, РеА — 5 больных). При первичном обследовании никто из них не имел эндоскопических признаков НПВП-гастропатии. У все больных на основании положительных результатов ^{13}C -мочевинного дыхательного теста было диагностировано наличие инфекции *H. pylori*. Тест на *H. pylori* проводился до назначения эрадикационной терапии и через 4 недели после ее окончания. Все больные простым слепым методом рандомизировались на 2 группы. В 1 группе (20 больных) назначалась стандартная тройная антихеликобактерная терапия (пантопразол 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней), а после ее окончания больные получали ретардированную форму диклофенака (100 мг/день) в течение 1 месяца. Во 2 (контрольной) группе (19 пациентов) эрадикация не проводилась, а больные сразу получали диклофенак. Стандартная ЭГДС проводилась у всех больных либо через 1 месяц приема диклофенака, либо при возникновении диспепсических язвенноподобных жалоб. В качестве основной конечной точки исследования рассматривали частоту возникновения эрозий или пептических язв гастродуоденальной зоны через 1 месяц приема диклофенака. В качестве вторичных конечных точек рассматривали частоту появления диспепсических жалоб на фоне приема диклофенака, а также частоту достижения эрадикации *H. pylori*. Результаты исследования обработаны с помощью методов вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента.

Результаты исследования представлены в табл. 42.

Таблица 42 — Эффективность эрадикации *H. pylori* в качестве профилактики НПВП-гастропатий

| Конечные точки | 1 группа | 2 группа |
|--|------------|------------|
| Частота возникновения язв желудка | 2 (10,5%) | 5 (26,3%) |
| Частота возникновения эрозий | 3 (15,8%) | 8 (42,1%) |
| Частота возникновения диспепсических жалоб | 6 (31,6%) | 10 (52,6%) |
| Частота эрадикации <i>H. pylori</i> | 17 (89,5%) | - |

В 1 группе курс эрадикационной терапии полностью закончили 19 из 20 больных, у одного больного лечение было прервано из-за развития аллергической реакции, и он в исследование не вошел. Эрадикация *H. pylori*, подтвержденная при помощи ^{13}C -мочевинного дыхательного теста, была достигнута у 17 из 19 больных (89,5%).

В 1 группе в течение 1 месяца на фоне приема диклофенака язвы желудка развились у 2 больных (10,5%), во 2 группе — у 5 пациентов (26,3%), причем у 2 больных с язвами желудка они проявились кровотечением. В 1 группе развилась 1 язва ДПК и 1 язва желудка, во 2 группе — 3 язвы ДПК и 2 язвы желудка. Эрозии гастродуоденальной зоны были зафиксированы у 3 больных 1 группы (15,8%) и 8 больных 2 группы (42,1%). Таким образом, у больных, прошедших курс эрадикации, язвы и эрозии гастродуоденальной зоны возникали достоверно реже ($p = 0,0024$). Диспепсические явления на фоне приема диклофенака в 1 группе также отмечались достоверно реже (6 больных, 31,6%), чем во 2 группе (10 больных, 52,6%) ($p = 0,0062$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у больных, получавших НПВП, эрадикация *H. pylori*-инфекции уменьшала последующий риск развития язв и их осложнений. Наши данные согласуются с данными других ранее проведенных исследований, подтверждающих преимущества эрадикации *H. pylori*-инфекции при язвах и ЖКТ — кровотечениях у пациентов, длительно принимающих НПВП.

Таким образом, результаты проведенного исследования и современные доказательные данные позволяют сделать вывод, что эрадикация *H. pylori* может рассматриваться как эффективная стратегия первичной профилактики НПВП-гастропатий. К сожалению, достоверность полученных нами результатов пока ограничена небольшим размером выборки. Для уточнения эффективности эрадикации у хронических НПВП-пользователей и получения более достоверных результатов необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с участием большего числа пациентов, а также более углубленное изучение факторов риска НПВП-гастропатий.

Глава 8. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

8.1. Эффективность ИПП и цитопротекторов в лечении НПВП-гастропатий

В тех случаях, когда НПВП-гастропатия развилась и манифестировала либо болевым и диспепсическим синдромом, либо язвой и/или ЖКТ-кровотечением, вызвавший их НПВП отменяют и назначают гастропротекторы. При этом существует 2 основных фармакологических стратегии ведения больных — назначение ИПП или цитопротекторов, таких, например, как ребамипид.

Нами проведено собственное сравнительное исследование эффективности лечения развившихся НПВП-гастропатий путем применения ребамипида (1 группа), ИПП (2 группа), коллоидного субцитрата висмута (3 группа) и комбинации целекоксиба с ИПП (4 группа). С этой целью обследовано 155 больных с эндоскопически подтвержденными НПВП-гастропатиями. Язва при эндоскопии определялась как дефект СО 3 мм и более в диаметре, измеренный с помощью биопсийных щипцов. Эрозии определялись как поверхностные дефекты СО менее 3 мм в диаметре, а внутрислизистые кровоизлияния — как геморрагические поражения без поверхностных дефектов слизистой. Эндоскопическое поражение СО оценивали при помощи модифицированной шкалы Ланза, числом от 0 до 5, в процессе скрининга и в конце исследования.

Всех больных с развившейся НПВП-гастропатией (155 человек) для лечения простым слепым методом рандомизировали на 4 группы: принимающих ребамипид (ребагит, ребамипид маклеодз) по 1 таблетке 100 мг 3 раза/день (1 группа, 42 больных), ИПП (контролок 40 мг) 1 раз в день (2 группа, 41 больной), коллоидный субцитрат висмута (де-нол) 1 таблетке 4 раза в день (3 группа, 40 больных) или комбинацию ИПП (контролок 40 мг 1 раз/день) + целебрекс 200 мг 1 раз в день (4 группа, 33 больных). Пациентам 1, 2 и 3 групп применяемый НПВП отме-

няли и назначали соответственно ребамипид, пантопразол или коллоидный висмут сроком на 4 недели. Характеристика обследованных больных представлена в табл. 43.

Таблица 43 — Характеристика обследованных больных

| Базовые характеристики | 1 группа, n = 42 | 2 группа, n = 41 | 3 группа, n = 40 | 4 группа, n = 33 |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Пол (муж/жен) | 18/12 | 25/16 | 22/18 | 17/16 |
| Возраст (годы) | 48 ± 11 | 49 ± 13 | 42 ± 10 | 44 ± 11 |
| Язвы желудка | 5 (16,6%) | 4 (9,8%) | 4 (10%) | 4 (12,1%) |
| Язвы ДПК | 5 (16,6%) | 8 (19,6%) | 7 (17,5%) | 5 (15,1%) |
| Изменения СО желудка по шкале Lanza | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 12 | 2 | 10 | 3 |
| 2 | 4 | 5 | 4 | 5 |
| 3 | 6 | 10 | 6 | 8 |
| 4 | 10 | 12 | 9 | 8 |
| 5 | 10 | 12 | 11 | 9 |

Основным критерием эффективности была кумулятивная частота заживления эрозий и язв гастродуоденальной зоны, которая определялась после окончания лечения по данным ВЭГДС. Вторичными критериями эффективности были купирование диспепсических симптомов и частота побочных эффектов. Тяжесть симптомов диспепсии оценивали по четырехбалльной шкале и оценивали каждую неделю по дневнику пациента. К симптомам диспепсии относили раннее насыщение, вздутие живота, тошноту и рвоту, изжогу и отрыжку кислым, нарушение стула.

Результаты исследования представлены в табл. 44 и на рис. 43.

Таблица 44 — Результаты лечения НПВП-гастропатии

| Патология | 1 группа, n = 42 (%) | 2 группа, n = 41 (%) | 3 группа, n = 40 (%) | 4 группа, n = 33 (%) |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Язвы желудка | 1 (3,3%) | 1 (2,4%) | 1 (2,5%) | 1 (3,4%) |
| Дуоденальные язвы | 1 (3,3%) | - | 1 (2,5%) | 1 (3,4%) |
| Всего язв | 2 (6,6%) | 1 (2,4%) | 2 (6,6%) | 2 (6,8%) |
| Изменения СОЖ по шкале Ланза | 12 (28,6%)* | 4 (9,8%) | 10 (25%)* | 8 (24,2%)* |
| 0 | 30 | 37 | 30 | 22 |
| 1 | 5 | 1 | 1 | 4 |
| 2 | 3 | 1 | 3 | 3 |
| 3 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| 4 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| 5 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Примечание: * различия статистически достоверны между 1 и 3 группами по сравнению со 2 группой ($p < 0,05$).

Все больные назначенный курс лечения закончили полностью, и в большинстве случаев проведенное лечение оказалось эффективным. Язвы желудка и/или ДПК в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах полностью зарубцевались соответственно у 8 из 10 (80%), 11 из 12 (91,7%), 9 из 11 (81,8%) и 7 из 9 (77,7%) больных (рис. 43). Как видно из представленных данных, в течение 1 месяца лечения рубцевание НПВП-индуцированных язв сопровождалось выраженным улучшением состояния СО гастродуоденальной зоны (по шкале Ланза). Наилучшие результаты продемонстрировала монотерапия пантопразолом, при которой были зафиксированы достоверно лучшие результаты со стороны СО желудка и ДПК (совокупная частота

заживших язв и эрозий) по сравнению с 3 другими группами (90,2% против 71,4%, 75% и 75,8% в группах ребамипида, висмута и пантопразола в сочетании с целекоксибом, соответственно $p < 0,05$). Результаты применения ребамипида и препарата коллоидного висмута оказались примерно сопоставимыми с применением комбинации целекоксиб + пантопразол, при которой полностью зажило 7 из 9 гастродуоденальных язв, несмотря на продолжающийся прием селективного ингибитора ЦОГ-2.

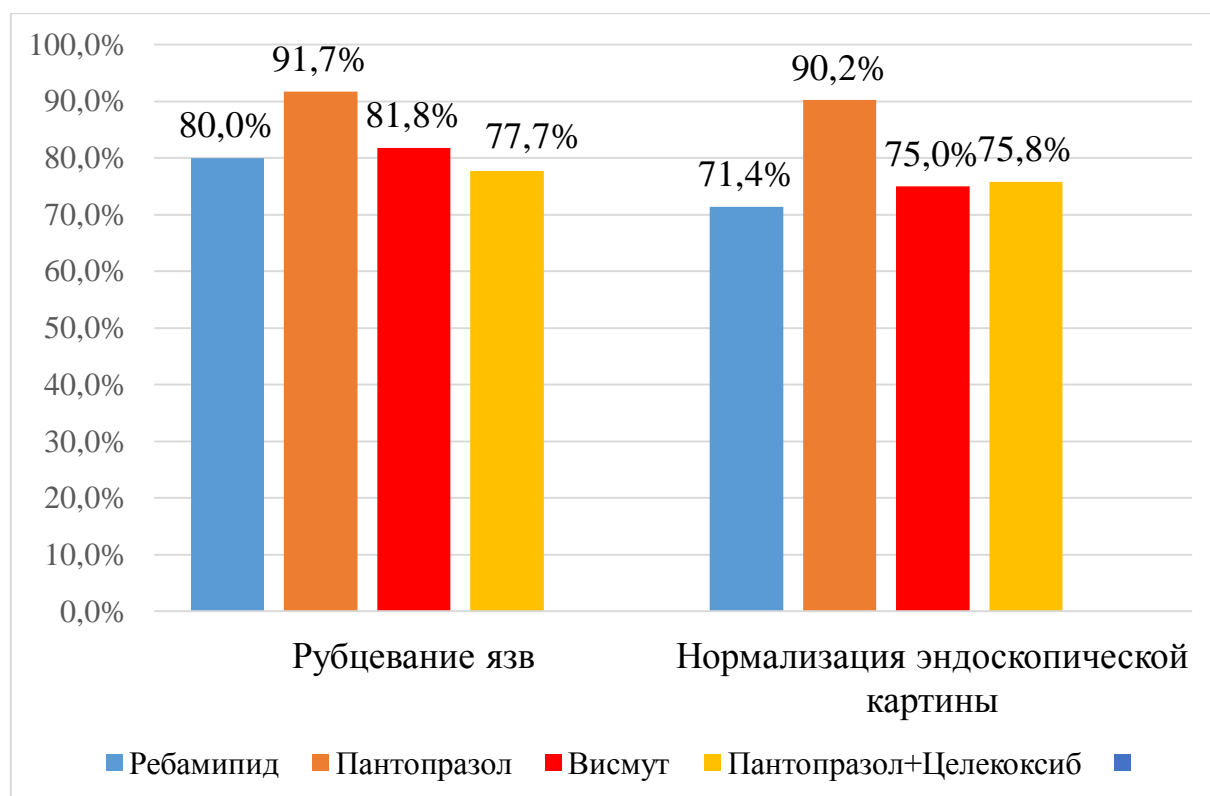


Рисунок 43 — Эффективность лечения НПВП-гастропатий в разных группах больных

Примечание: * различия статистически достоверны между 2-й и другими группами ($p < 0,05$).

Частота развития диспепсических симптомов представлена в табл. 45.

Как видно из данных табл. 46, частота диспепсических симптомов, за исключением гастралгий, которые чаще фиксировались в 1 группе, между группами достоверно не отличалась.

Таблица 45 — Частота НПВП-индуцированных диспепсических симптомов

| Симптомы | 1 группа, n = 30 (%) | 2 группа, n = 41 (%) | 3 группа, n = 40 (%) | 4 группа, n = 33 (%) |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Боль в эпигастрии | 4 (13,3)* | 2 (4,9) | | 1 (3) |
| Изжога | 2 (6,6) | - | | 1 (3) |
| Тошнота | 2 (6,6) | - | | 2 (6) |
| Рвота | - | - | | - |
| Чувство переполнения в эпигастрии | 3 (10) | 4 (9,8) | | 4 (12) |
| Вздутие живота | 4 (13,3) | 4 (9,8) | | 3 (9) |
| Диарея | 2 (6,6) | 4 (9,8) | | 2 (6) |
| Всего | 17 | 14 | | 13 |

Примечание: * различия статистически достоверны между 1-й и 2 другими группами ($p < 0,05$); ** различия статистически достоверны между 1 и 2 группами.

Таким образом, при возникновении НПВП-гастропатии применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в сочетании с пантопразолом следует рассматривать как эффективный и допустимый метод ведения больных. Эффективность ребамипида и коллоидного висмута в лечении НПВП-гастропатии сопоставима с эффективностью ИПП, и их применение может рассматриваться как альтернативная терапия.

8.2. Эффективность цитопротекторов, пробиотиков и эубиотиков в лечении НПВП-энтеропатий

Нами проведено сравнительное исследование эффективности рифаксими́на и мультикомпонентного пробиотика у больных с развившимися на фоне приема НПВП клиническими признаками поражения кишки (наличием боли в животе, метеоризма, диареи), а также СИБР, подтвержденного при помощи Н₂-ЛДТ.

Исследуемую группу составили 58 пациентов (50 мужчин, 38 женщин) в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст — 38 ± 18 лет). Они были простым слепым методом рандомизированы на 2 группы. В группе 1 (30 пациентов) был назначен рифаксимин (альфа нормикс) в дозе 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день в течение 10 дней. Во 2 группе (28 пациентов) был назначен комплексный пробиотик пробиз по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 недель.

В качестве конечных точек рассматривали частоту клинического улучшения и исчезновение признаков СИБР (по результатам Н₂-ЛДТ). Результаты исследования обработаны с помощью методов вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента.

Результаты исследования представлены в табл. 46.

Таблица 46 — Эффективность рифаксими́на (группа 1) и пробиотика (группа 2) для купирования симптомов, связанных с поражением кишечника и подавления СИБР

| Конечные точки терапии | 1 группа, n = 30 | 2 группа, n = 28 |
|--|------------------|------------------|
| Клиническое улучшение (уменьшение метеоризма, диареи, боли в животе) | 24 (80%) | 12 (42,8%) |
| Подавление ИБР | 27 (90%) | 5 (35,7%) |

В 1 группе на фоне приема рифаксими́на клиническое улучшение наблюдалось у 24 из 30 больных (80%), а подавление СИБР было достигнуто у подавляющего большинства больных (90%). Эффективность пробиотика оказалась достоверно меньше: клиническое улучшение отмечалось менее чем у половины больных (42,8%), а подавление СИБР определялось лишь чуть более чем у трети (35,7%). Отличие между результатами применения рифаксими́на и пробиотика было достоверно ($p < 0,05$) как в отношении купирования симптомов, так и подавления ИБР. Каких-либо значимых побочных эффектов ни в одном случае зафиксировано не было.

Нами также было проведено исследование эффективности ребамипида у 24 больных с эндоскопическими признаками НПВП-энтеропатии, выявленных при проведении ВКЭ. Ребамипид назначался в дозе 100 мг 3 раза в сутки на 4 недели, при этом прием НПВП прекращался. Результат лечения оценивался по данным повторной ВКЭ.

Полученные результаты представлены в табл. 47.

Таблица 47 — Эффективность ребамипида для лечения НПВП-энтеропатии

| Эндоскопические изменения | Исходно | Через 4 недели |
|---------------------------|------------|----------------|
| Язвы | 2 (8,3%) | 1 (4,1%) |
| Эрозии | 18 (75,0%) | 4 (16,7%) |
| Геморрагии | 8 (33,0%) | 0 |

Как видно, использование ребамипида позволило добиться заживления НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных изменений тонкой кишки у подавляющего большинства больных РЗ. После курса лечения эрозии и язва сохранились лишь у 5 из 24 пациентов (20,8%).

Таким образом, по результатам проведенных исследований рифаксими́н и ребамипид можно рассматривать как перспективные препараты для эффективного лечения НПВП-энтеропатий.

8.3. Эффективность препаратов аминосалициловой кислоты в лечении НПВП-колопатии

Все больные с установленным диагнозом НПВП-колопатии ($n = 32$) после получения информированного согласия стали участниками открытого контролируемого исследования эффективности сульфасалазина при данной патологии. Препарат назначался в дозе, применяемой для лечения ВЗК (4 г/сутки).

Больные были рандомизированы (простой слепой метод) на 2 группы. В первой ($n = 16$) назначался сульфасалазин по 1,0 г 4 раза в день, вторая ($n = 16$) была контрольной, активная терапия НПВП-колопатии в ней не проводилась. В обеих группах прием НПВП был прекращен. Срок наблюдения составил 4 недели.

Всем больным через 1 месяц была проведена повторная ВКС. Основным критерием эффективности терапии было уменьшение числа эрозий, геморрагий и/или язв толстой кишки. Дополнительным критерием эффективности была динамика клинических проявлений (устранение основных симптомов). Также оценивалась частота развития НР. Оценка субъективных ощущений больных, регистрация НР и учет приема сульфасалазина проводились с помощью специального дневника, который вели пациенты в ходе исследования.

Полностью курс лечения закончили 14 пациентов, 2 больных преждевременно прекратили прием препарата (через 10 и 14 дней) из-за НР (изменения со стороны крови, головная боль, диспепсические явления).

Результаты лечения НПВП-колопатии представлены в табл. 48, 49.

Таблица 48 — Динамика клинических проявлений НПВП-колопатии на фоне приема сульфасалазина

| Изменения | Группа 1 ($n = 16$) | | Группа 2 ($n = 16$) | |
|---------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | Исходно | Через 1 месяц | Исходно | Через 1 месяц |
| Боли в животе | 10 (62,5%) | 4 (25%)* | 9 (56,3%) | 7 (43,8%) |
| Метеоризм | 12 (75%) | 4 (25%)* | 12 (75%) | 9 (56,3%) |
| Диарея | 12 (75%) | 5 (31,3%)* | 10 (62,5%) | 7 (43,8%) |

Примечание: * $p < 0,01$ между 1 и 2 группой через 1 месяц после начала лечения.

Таблица 49 — Динамика изменений СО толстой кишки на фоне приема сульфасалазина

| Изменения* | Группа 1 (n = 16) | | Группа 2 (n = 16) | |
|----------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | Исходно | Через 1 месяц | Исходно | Через 1 месяц |
| Единичные эрозии | 14 (87,5%) | 4 (25%)* | 12 (75%) | 10 (62,5%) |
| Множественные эрозии | 6 (37,5%) | 3 (18,8%)* | 8 (50%) | 6 (37,5%) |
| Геморрагии | 7 (43,8%) | 1 (6,3%)* | 5 (31,3%) | 3 (18,8%) |
| Язвы | 2 (12,5%) | 0 | 2 (12,5%) | 1 (6,3%) |

Примечание: * один пациент мог иметь различные изменения, например эрозии и язву; ** $p < 0,01$ между 1 и 2 группой через 1 месяц после начала лечения.

У пациентов, получавших сульфасалазин, был отмечен выраженный клинико-эндоскопический эффект. У большинства больных отмечалось купирование или значительное уменьшение выраженности боли в животе, диареи и метеоризма. Число больных с единичными эрозиями сократилось в 3 раза, с множественными эрозиями — в 2. Динамика эндоскопической картины в группе 1 особенно отчетлива в сравнении с динамикой изменений, которые наблюдались в группе 2.

НР различной степени выраженности, не приведшие к прекращению лечения сульфасалазином, были отмечены у большей части больных (у 12 из 16) и наблюдались в основном в течение первых 14 дней лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами было проведено комплексное изучение проблемы НПВП-индуцированной патологии ЖКТ, включающее поражение верхних отделов ЖКТ (НПВП-гастропатия), тонкой кишки (НПВП-энтеропатия) и толстой кишки (НПВП-колопатия). С этой целью мы обследовали 353 больных различными РЗ, регулярно принимавших НПВП. Для достижения цели и решения задач исследования нами применялись общеклинические, биохимические, эндоскопические (ВЭГДС, ВКЭ, ВКС) методы, морфологическое исследование биоптатов СО, интрагастральный рН-мониторинг, ^{13}C -дыхательные мочевиновый и октановый тесты, водородный дыхательный тест с лактулозой, генетические и микробиологические исследования, методы статистического анализа.

Следует подчеркнуть, что ^{13}C -дыхательный мочевиновый и ^{13}C -дыхательный октановый тесты для определения соответственно *H. Pylori*-инфекции и скорости опорожнения желудка, а также H_2 -глюкозный дыхательный тест для выявления СИБР в диагностике НПВП-индуцированных поражений ЖКТ применялись нами впервые в отечественной практике. Кроме того, для диагностики НПВП-энтеропатий нами применялась такая инновационная методика, как ВКЭ, причем число проведенных процедур (35 исследований) при НПВП-энтеропатий на сегодняшний день является наибольшим в стране. Нами также впервые при НПВП-гастропатии проведено генотипирование и установление полиморфизма таких изоферментов цитохромной системы, как *CYP2C19* и *CYP2C9*, отвечающих за метаболизм многих лекарственных средств, включая НПВП и ИПП.

В разделе 3 нами изучена частота развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от демографических показателей, основных РЗ, факторов риска, вида НПВП, характера коморбидных заболеваний. Анализ частоты НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от возраста и пола показал, что большинство больных, у которых они развились, составили пациенты в возрасте старше 50 лет (139 больных, 61,7%), а больных в возрасте до 30 лет было всего 9 (4%) от всех пациентов. Это свидетельствует о том, что НПВП-

индуцированное поражение ЖКТ прежде всего является патологией лиц старшей возрастной группы, у которых наблюдается замедление репаративных процессов СО и большая частота разнообразным коморбидных заболеваний, влияющих на кровоснабжение и метаболизм СО. Очевидно, поэтому пожилые пациенты более чувствительны к негативному действию НПВП.

Различные НПВП-индуцированные поражения ЖКТ или их сочетания были зафиксированы у 225 из 353 больных (64%), в том числе у 155 больных (43,9%) была диагностирована НПВП-гастропатия, у 88 (24,9%) — НПВП-энтеропатия и у 32 (9,1%) — НПВП-колопатия. Сочетанное поражение других отделов ЖКТ у больных с НПВП-гастропатиями было отмечено у 101 больного (65,2%): тонкой кишки — у 78 больных (50,3%), толстой кишки — у 23 больных (14,8%). Эти данные представляют большую важность, поскольку свидетельствуют о комплексном негативном влиянии НПВП на ЖКТ. Мы предполагаем, что высокая частота сочетания поражения желудка, ДПК, тонкой и толстой кишки («НПВП-гастроэнтероколопатия») свидетельствует об общности патогенетических механизмов, реализующих негативное влияние НПВП на все отделы ЖКТ. Это также может свидетельствовать о наличии общей предрасположенности к развитию НПВП-индуцированного поражения разных отделов ЖКТ, которая может определяться генетическими факторами, а также системным влиянием ряда факторов риска (например, прием антитромботических средств). Следует отметить, что вопрос сочетания патологии разных отделов ЖКТ на фоне приема НПВП рассматривается лишь в единичных зарубежных работах и практически не обсуждается в отечественных.

Мы показали, что среди всех больных РЗ с НПВП-индуцированным поражением ЖКТ преобладали женщины (128 пациентов, 56,8%), больные в возрасте 50–60 лет (89 больных, 39,6%), с ОА (96 больных, 42,7%) и РА (78 пациентов, 34,7%). НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии чаще фиксировались в возрасте свыше 50 лет соответственно у 115 больных (74,2%) и 46 больных (52,3%). НПВП-колопатии чаще отмечали среди мужчин в возрасте 30–50 лет (26 больных, 81,3%). Среди пациентов, принимавших НПВП, у которых НПВП-поражения

ЖКТ не развивались (128 пациентов), преобладали больные в возрасте до 40 лет (79 человек, 61,7%). В целом наши данные об эпидемиологии НПВП-поражений ЖКТ согласуются с ранее полученными данными других авторов [13, 31].

При проведении мультифакторного анализа среди факторов риска, которые были изучены в ходе настоящего исследования, существенное значение имели инфекция *H. pylori*, которая выявлялась у 70% больных с НПВП-гастропатиями ($p = 0,001$), язвенный анамнез и наличие в анамнезе ЖКТ-кровоотечения ($p = 0,001$), употребление одновременно нескольких НПВП ($p = 0,001$) и прием высоких доз НПВП ($p = 0,004$), возраст старше 60 лет ($p = 0,003$), имеющаяся сопутствующая легочная, сердечная, гастроэнтерологическая патология ($p = 0,013$, $p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно), курение ($p = 0,003$) и прием алкоголя ($p = 0,004$). Также в рамках исследования было выявлено, что длительный прием ИПП также можно рассматривать как фактор риска развития НПВП-гастропатии (45,1%, $p = 0,018$). Эти данные согласуются с общепринятыми положениями основных консенсусов по диагностике и лечению НПВП-гастропатий [20, 231]. С другой стороны, в отечественной медицинской литературе имеется весьма ограниченное количество публикаций, посвященных выделению и доказательству прогностической роли факторов риска. Поэтому наши данные представляют интерес и актуальность для клинической практики и науки.

В спектре сопутствующей кардиоваскулярной патологии у пациентов с НПВП-гастропатиями чаще, чем у пациентов без НПВП-гастропатий, встречалась артериальная гипертензия II стадии (94,8 % против 40,0%, $p < 0,001$). Больше число пациентов с НПВП-гастропатиями имели ИБС, в отличие от пациентов без НПВП-гастропатий ($p < 0,001$). Конечно, наличие ИБС следует рассматривать как противопоказание для применения НПВП. Однако наше исследование является отражением реальной клинической практики, в которой далеко не все врачи соблюдают имеющиеся отечественные рекомендации по рациональному использованию НПВП. Таким образом, наличие сопутствующей кардиоваскулярной патологии значительно повышало риск развития НПВП-гастропатий. Это еще раз подтверждает представленное выше положение, что коморбидные состояния, влия-

ющие на трофику ткани, повышают риск развития НПВП-индуцированного поражения СО ЖКТ.

В спектре гастроэнтерологической патологии хронический *H. pylori*-позитивный гастрит значительно чаще выявлялся в группе НПВП-гастропатий — 108 (70,0%), чем при их отсутствии — 42 (32,8%), и соответственно в 6,4 раза повышал риск развития НПВП-гастропатий (ОШ = 6,4, $p = 0,001$). Это важное положение, поскольку оно говорит в пользу существенного значения инфекции *H. pylori* как фактора, существенно повышающего риск развития НПВП-гастропатии. Следует учесть, что данный вопрос до настоящего времени представляется спорным ряду отечественных и зарубежных экспертов.

52,9% пациентов из группы НПВП-гастропатий имели язвенный анамнез, в отличие от 13,3% в группе пациентов без НПВП-гастропатий, что соответственно в 4,2 раза (ОШ = 4,2, $p = 0,001$) повышало риск развития НПВП-гастропатий. Другие виды сопутствующей гастроэнтерологической патологии значимого влияния на частоту развития НПВП-гастропатий не имели.

В разделе 4 рассмотрены клиничко-эндоскопические, функциональные и генетические особенности НПВП-гастропатий. Мы подтвердили, что у большинства больных (52,9%) отмечалось малосимптомное или асимптомное течение НПВП-гастропатий, что является их характерной особенностью. У 47% больных НПВП-гастропатии проявлялись выраженной симптоматикой, среди которой преобладал язвенноподобный болевой синдром в эпигастрии, вздутие в эпигастрии и изжога (соответственно 66,5%, 58,1% и 33,5% случаев). Реже отмечались тошнота и рвота (соответственно 18% и 9,7% случаев), а также нарушения стула (29,7%) и признаки ЖКТ-кровотечения (7,7%).

Наиболее частыми эндоскопическими находками при НПВП-гастропатиях были эрозивные изменения СО гастродуоденальной зоны, которые были обнаружены у 118 больных (76,1%), из них эрозии желудка — у 72 больных (46,5%), эрозии 12-перстной кишки — у 46 больных (29,7%), эрозии желудка и 12-перстной кишки — у 26 больных (16,8%). Развитие язв гастродуоденальной зоны было зафиксировано у 64 больных (41,3%), в том числе язвы желудка — у 27 больных

(17,4%), язвы 12-перстной кишки – у 37 больных (23,9%), сочетание язв желудка и 12-перстной кишки – у 5 больных (3,3%). Геморрагические петехиальные изменения в СО обнаруживались у 34 больных (21,9%), а признаки ЖКТ-кровотечения были выявлены у 27 больных (17,4%). У 108 больных (70%) на основании положительных результатов БУТ и эндоскопических изменений был диагностирован *H. pylori*-ассоциированный хронический гастрит, в том числе атрофический гастрит — у 43 больных (27,7%), а кишечная метаплазия в желудке — у 24 больных (15,5%). Дуодено-гастральный рефлюкс, косвенно свидетельствующий о нарушениях моторики гастродуоденальной зоны, был обнаружен у 64 больных (41,3%).

Легкие НПВП-гастропатии (степень 1 по Ланза) выявлялись у только у 26 больных (16,8%), в то время как поражения средней тяжести (степени 2, 3) — у 44 больных (28,4%), а тяжелые (степени 4, 5) — более чем у половины больных (85 пациентов, 54,8%).

Результаты проведенных исследований показали, что среди 155 больных с развившимися НПВП-гастропатиями *H. pylori*-инфицированными оказались 108 пациентов (70%), что оказалось достоверно выше, чем уровень *H. pylori*-инфицирования среди пациентов контрольной группы (11 из 20 пациентов, 55%, $p < 0,05$). При дополнительном анализе уровня *H. pylori*-инфицированности в зависимости от степени тяжести НПВП-гастропатии оказалось, что он был достоверно выше у больных с тяжелыми НПВП-гастропатиями, чем у больных со среднетяжелыми и легкими поражениями. Так, если при легких НПВП-гастропатиях *H. pylori*-инфицированными были 15 из 26 больных (57,7%), то при поражениях средней тяжести — 28 из 44 больных (63,6%), а при тяжелых поражениях — 65 из 85 больных (76,5%). Таким образом, более тяжелые НПВП-гастропатии ассоциировались с более частым наличием *H. pylori*-инфекции, а также с более частым развитием ЖКТ-кровотечения. Так, среди больных с ЖКТ-кровотечением вследствие НПВП-гастропатии 80% оказались *H. pylori*-позитивными. Эти факты, как было отмечено выше, четко подтверждают значительную роль *H. pylori* в развитии НПВП-гастропатии и доказывают необходимость проведения эрадикационной терапии как важнейшего метода лечения и профилактики данной патологии.

Мы провели изучение характера и тяжести нарушения функции ЖКТ, возникающего на фоне приема НПВП. Данный вопрос достаточно мало представлен в российской и мировой литературе. Говоря о функциональном состоянии желудка, следует сказать, что среди больных с НПВП-гастропатией преобладали пациенты с гиперацидностью (88 больных, 57%), значительно меньше было пациентов с нормаацидностью и гипоацидностью (соответственно 31% и 12%). У большей части больных с НПВП-гастропатиями (91 пациент, 62,6%) скорость опорожнения желудка была замедленной или значительно замедленной, что может свидетельствовать как о взаимосвязи дисмоторных нарушений желудка с НПВП-гастропатиями, так и о негативном влиянии НПВП не только на структуру, но и на функцию желудка. В доступной нам литературе мы не встретили работ, касающихся изучения скорости опорожнения желудка при НПВП-гастропатиях с помощью ^{13}C -октанового дыхательного теста, поэтому полученные нами данные являются приоритетными. Точная причина указанных дисмоторных изменений не известна, однако мы склонны считать, что они являются проявлением системного действия НПВП.

В своей работе мы также изучили роль пяти различных генетических полиморфизмов изофермента *CYP2C* в предрасположенности к НПВП-гастропатиям, в частности к развитию НПВП-индуцированных язв и ЖКТ-кровотечений. Анализ результатов по влиянию распределения генотипов генов *CYP2C9* и *CYP2C19* показал, что только полиморфизм *2C19*17* (C4195T) имел связь с развитием НПВП-гастропатии ($\chi^2 = 26,8$; $p(\chi^2) < 0,001$). Гетерозигота **1/*17* увеличивала шансы развития НПВП-гастропатии в 4,9 раза (ОШ = 4,9; 95% ДИ 2,2–10,9), тогда как гомозигота **17/*17* такие шансы уменьшала в 1,7 раза (ОШ = 0,6; 95% ДИ 0,3–1,3). Необходимо отметить, что у носителей генотипа гена *2C19*17*1/*1* НПВП-гастропатии вообще не определялись, что может указывать на протективное влияние этого генотипа на развитие эндоскопически подтвержденных НПВП-гастропатий.

Почему генотип *CYP2C19*17* связан с повышением риска развития НПВП-гастропатий и пептических язв, до конца неясно, хотя этому факту можно найти несколько объяснений. Как известно, *CYP2C19*17* является распространенным

полиморфизмом с усилением функции, носители которого имеют повышенные показатели метаболизма некоторых клинически важных препаратов (таких как ИПП, эсциталопрам, сертралин, клопидогрель и некоторые др.), с последующим снижением их концентрации в плазме и ослаблением клинического эффекта [28, 71, 18, 52, 97, 25, 217, 137, 181]. Тем не менее обзор функциональных и клинических последствий носительства аллеля *CYP2C19*17* сделал вывод, что он имеет только незначительный эффект, который вряд ли будет клинически значимым, за исключением гомозигот *CYP2C19*17* и только для препаратов с узким терапевтическим окном [210, 211, 97, 212]. С другой стороны, в некоторых недавних исследованиях пришли к выводу, что носительство аллеля *CYP2C19*17* у пациентов, принимающих клопидогрель, ассоциируется с меньшей реактивностью тромбоцитов, снижением риска сердечно-сосудистых осложнений и тромбоза стента, но с более высоким риском интенсивных кровотечений [80]. Поэтому одним из возможных объяснений обнаруженной нами связи может быть то, что носители *CYP2C19*17* ускоряют метаболизм и снижают клиническую эффективность ИПП, тем самым снижая гастропротективную способность слизистой оболочки противостоять агрессивным факторам (например, НПВП и *H. pylori*) и предрасполагая, таким образом, к возникновению язвы желудка.

Кроме того, изоферменты *CYP2C* участвуют не только в метаболизме ксенобиотиков, но и различных эндогенных веществ [210, 211, 97, 212]. Например, арахидоновая кислота метаболизируется тремя основными ферментативными путями: циклооксигеназным, липооксигеназным и *CYP450*-монооксигеназным с участием *CYP2C9*, *2C8* и *2C19* [168]. Изофермент *CYP2C19* эффективно метаболизирует арахидоновую кислоту в четыре вида эпоксиэйкозатриеновых кислот (ЭЭТК) — 5,6-ЭЭТК, 8,9-ЭЭТК, 11,12-ЭЭТК и 14,15-ЭЭТК, которые являются видо- и органоспецифическими и обладают разнообразными физиологическими функциями (в том числе контроль сосудистого тонуса, ангиогенез, миграция клеток, пролиферация, воспаление) [168]. Хотя роль ЭЭТК в ЖКТ человека до конца не известна, однако предполагается, что они ингибируют продукцию ПГЕ₂ в клетках гладкой мускулатуры и участвуют в образовании активных форм кислорода в

эндотелиальных клетках сосудов, что способствует ишемическим поражениям [168, 97]. Поэтому одним из возможных объяснений связи между развитием НПВП-гастропатий, пептических язв и *CYP2C19*17* можно считать то, что последний изменяет метаболизм арахидоновой кислоты, в результате чего снижаются защитные свойства слизистой гастродуоденальной зоны за счет сочетания уменьшения продукции гастропротективного ПГЕ₂, усиления вазоконстрикции в микроциркуляторном русле слизистой и продукции повреждающих активных форм кислорода [145, 80]. Безусловно, эти предположения требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, проведенные исследования показали, что наличие аллеля *CYP2C19*17* достоверно связано с эндоскопически подтвержденными НПВП-индуцированными язвами и может рассматриваться как фактор риска развития НПВП-гастропатий. Возможным биологическим объяснением обнаруженной ассоциации может являться участие изофермента *CYP2C19* в метаболизме арахидоновой кислоты, которая, как известно, принимает участие в гастроцитопroteкции и патогенезе язвенной болезни. Пациенты с полиморфизмом *CYP2C19* имеют не только повышенный риск развития НПВП-индуцированных язв, но и ускоренный метаболизм ИПП, что существенно снижает клиническую эффективность последних. Для того чтобы подтвердить наши выводы и более полно оценить функциональные последствия влияния полиморфизма *CYP2C19*17* на патогенез ПЯБ, необходимы дальнейшие достоверные исследования в разных популяциях и на большем количестве пациентов.

Для прогнозирования развития эндоскопических изменений и риска развития кровотечения у больных с НПВП-гастропатиями нами был использован метод построения и анализа многофакторных моделей логистической регрессии. В качестве факторных признаков анализ проводился для определения частоты генетического полиморфизма изоферментов *CYP2C9* и *2C19*; также были изучены такие признаки, как прием неселективных НПВП, пол, возраст, прием ГК/ЦС, вредные привычки, *H. pylori*, прием ИПП.

Риск развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатиями возрастал ($p < 0,001$) с возрастом (ОШ = 1,08; 95% ДИ 1,03–1,13). Также выявлен рост ($p < 0,001$) риска развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатиями, принимающих ИПП (ОШ = 6,2; 95% ДИ 2,3–17,0) по сравнению с больными, не принимавшими ИПП. Установлено, что для больных с НПВП-гастропатией — носителей генотипа *2C19*17*1/*1* риск развития эндоскопических изменений был ниже ($p < 0,001$), чем у больных — носителей генотипа **17/*17*. Выявлено повышение ($p = 0,04$) риска развития эндоскопических изменений у больных с НПВП-гастропатией с генотипом *2C19*17*1/*17* (ОШ = 2,9; 95% ДИ 1,1–8,1) по сравнению с больными — носителями генотипа **17/*17* (при стандартизации по возрасту и отношением к приему ИПП). При наличии генотипа **1/*17* полиморфизма *CYP2C19* определялся повышенный риск возникновения НПВП-гастропатии ($p < 0,05$) по сравнению с генотипами **1/*1* и **17/*17* полиморфизма *CYP2C19* в 4,9 раз (ОШ = 4,9; 95% ДИ 2,2–10,9).

Проведенный однофакторный анализ связи инфекции *H. pylori* с развитием эндоскопических изменений показал, что при наличии инфекции *H. pylori* риск развития НПВП-гастропатии увеличивается ($p = 0,008$, ОШ = 2,7; 95% ДИ 1,3–5,6) по сравнению с больными, у которых инфекции *H. pylori* выявлено не было.

Установлено также, что при стандартизации по возрасту пациентов, наличию вредных привычек, отношению к приему ГК/ЦС, приему НПВП риск развития кровотечения у больных с НПВП-гастропатиями возрастал больше у больных — носителей генотипа *CYP2C19*2*1/*2*, *CYP2C19*3*1/*3*, *CYP2C9*2*1/*2* по сравнению с больными — носителями генотипов **1/*1* этих полиморфизмов. При проведении анализа связи однофакторного приема НПВП с риском развития кровотечений выявлен рост ($p = 0,04$) риска для пациентов, принимающих НПВП (ОШ = 9,0; 95% ДИ 1,2–70) по сравнению с пациентами, которые не принимали НПВП, хотя при этом влияние НПВП в многофакторной модели было статистически незначимым ($p = 0,20$).

Как уже отмечалось выше, НПВП-индуцированные поражения кишечника являются малоизученной областью, в связи с чем нами проведено изучение кли-

нико-эндоскопических, функциональных и микробиологических особенностей этой патологии. В частности, нами установлено, что НПВП-энтеропатии наиболее часто были зафиксированы у больных РА (35,8%), ОА (35%) и АС (30%), а также у пациентов, принимавших диклофенак (52,1%) и кетопрофен (55,5%). Достоверно реже ($p < 0,01$) НПВП-энтеропатии развивались при ПодА (12,5%) и РеА (15,4%), а также на фоне приема целекоксиба (2,9%), эторикоксиба (1,3%) и нимесулида (12,5%). При более коротком применении НПВП (до 1 и 3 месяцев, соответственно 29,6% и 28,9%) НПВП-энтеропатии развивались реже, чем при длительном приеме (37,5% и 38,6% при приеме в течение 3–6 и более 6 месяцев соответственно).

У подавляющего числа больных с НПВП-энтеропатиями (64 пациента, 72,7%) жалобы отсутствовали (32 пациента, 36,4%) или были минимальными, проявляясь только метеоризмом (43 пациента, 47,7%). Боли в околопупочной области отмечались у 17 больных (19,3%), а диарейный синдром — у 25 больных (28,4%). Признаки кишечного кровотечения при ВКЭ были подтверждены у 2 больных (2,3%), а кишечной обструкции — у 1 больного (1,1%).

Различные изменения слизистой оболочки тонкой кишки при проведении ВКЭ были выявлены у большинства (24 пациента, 68,6%) обследованных пациентов. Отсутствие изменений было отмечено лишь у 11 больных (31,4%), из которых 9 пациентов получали целекоксиб и 2 больных — диклофенак. Эрозии тонкой кишки (от 3 до 20 и более) были выявлены у 18 больных — у 14 больных, получавших диклофенак (70%), и 4 больных, получавших целекоксиб (26,6%; $p < 0,005$). При этом среднее число эрозий было меньше у пациентов, получавших целекоксиб ($6,3 \pm 4,3$), чем у больных, получавших диклофенак ($9,6 \pm 7,2$). К сожалению, небольшое число наблюдений сделало это отличие недостоверным ($p = 0,12$). Все выявленные осложненные формы НПВП-энтеропатий (кровотечение и стриктура) обнаруживались у больных на фоне приема диклофенака.

Таким образом, нами был проведен детальный анализ патологии тонкой кишки, возникающей на фоне приема НПВП, показаны клинико-эндоскопические особенности данной патологии и зависимость ее развития от основного РЗ и про-

водимой терапии. В отечественной медицинской литературе отсутствуют исследования проблемы НПВП-энтеропатии аналогичного масштаба и методического уровня.

Говоря о НПВП-колопатиях, нами установлено, что наиболее часто НПВП-колопатии были зафиксированы у больных РА (у 14 из 95 больных, 14,7%), РеА (6 из 13 больных, 46,1%) и АС (6 из 20 больных, 30%), а также у пациентов, принимавших диклофенак (18,5%) и кетопрофен (33,3%). Достоверно чаще ($p < 0,01$) НПВП-колопатии развивались при применении НПВП до 1 и 3 месяцев, соответственно у 11,1% и 19,3% больных.

Следует отметить, что жалобы отсутствовали только у каждого четвертого пациента, в то время как у большинства больных НПВП-колопатии проявлялись диарейным синдромом (78,1%), абдоминальной болью (62,5%) и метеоризмом (46,9%). Признаки кишечного кровотечения при колоноскопии были подтверждены в 6,3% случаях. При проведении колоноскопии у большей части больных были выявлены различные эндоскопические находки, чаще всего — эрозивные изменения (в 59,4% случаях) и геморрагии в слизистую оболочку кишки (в 12,6% случаев).

Как уже указывалось выше, нами впервые при НПВП-индуцированных поражениях кишечника изучена частота СИБР. По результатам H_2 -ЛДТ наличие СИБР было зафиксировано у 44 из 88 больных с НПВП-энтеропатиями (50,0%), 14 из 32 больных НПВП-колопатиями (43,8%) и только у 2 (6,6%) субъектов из группы контроля. Таким образом, среди больных с НПВП-индуцированными поражениями кишечника частота СИБР была достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,005$). Среднее время возникновения пика прироста уровня водорода в группе НПВП-энтеропатий составило 56 ± 22 мин, в группе НПВП-колопатий — 59 ± 33 мин, в группе контроля — 62 ± 35 мин. Из 44 больных из группы НПВП-энтеро- и колопатий с положительными результатами H_2 -ЛДТ клиническая симптоматика в виде вздутия живота и диареи отмечалась у 23 (52,3%) пациентов. У 2 лиц из группы контроля с положительными результатами H_2 -ЛДТ клинической симптоматики не было.

Полученные нами данные подтверждают имеющиеся предположения о том, что кишечный дисбиоз, и в частности СИБР, могут играть существенную роль в патогенезе НПВП-индуцированных поражений кишечника. Это, в свою очередь, стало основанием для изучения нами в последующем целесообразности применения антибактериальных средств в лечении указанной патологии.

Как известно, сравнительно новым маркером, отражающим активное кишечное воспаление, является кальпротектин. Повышение его уровня выше 50 мкг/г хорошо коррелирует с активностью ВЗК. Наши исследования показали, что при всех НПВП-индуцированных поражениях ЖКТ частота повышения кальпротектина была достоверно выше, чем в группе контроля, причем наиболее часто он оказывался повышенным в группе пациентов с НПВП-колопатиями ($p < 0,05$ по сравнению с другими группами) и НПВП-энтеропатиями ($p < 0,05$ по сравнению НПВП-гастропатиями и контролем). Показатели уровня кальпротектина также были наиболее высокими в группе пациентов с НПВП-колопатиями (средний уровень 90 ± 25 мкг) и НПВП-энтеропатиями (78 ± 15 мкг), что было достоверно выше, чем в группе контроля (31 ± 11 мкг, $p < 0,05$). Эти данные подтверждают важную роль в развитии НПВП-индуцированного поражения кишки хронического воспаления и повреждения СО, связанного с транслокацией бактерий кишечного содержимого.

В разделе 6 представлены результаты нашего исследования по изучению частоты и клинико-эндоскопических особенностей сочетанных эндоскопически подтвержденных поражений разных отделов ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП. По всей видимости, данное исследование является первым в отечественной практике, поскольку в доступной нам российской медицинской литературе, изученной с помощью базы e-LIBRARY.ru и русскоязычного сектора Google, нам не удалось найти публикаций российских авторов, посвященных данной проблеме.

По нашим данным, наиболее частым НПВП-индуцированным повреждением ЖКТ были НПВП-гастропатии, наблюдавшиеся у 43,8% всех НПВП-пользователей. У 68,6% больных с НПВП-гастропатиями при проведении ВКЭ дополнительно выявлялись НПВП-энтеропатии, а у 8% больных с НПВП-

гастропатиями также диагностировались и НПВП-колопатии, причем они достоверно чаще встречались у пациентов, получавших нс-НПВП.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, показавших, что НПВП-индуцированные поражения средних отделов ЖКТ (НПВП-энтеропатии) встречаются очень часто, по крайней мере, не реже, чем НПВП-гастропатии [6, 3]. К сожалению, их клиническое значение явно недооценивается или игнорируется и им традиционно уделяется значительно меньше внимания, поскольку НПВП-энтеропатии часто протекают малосимптомно или асимптомно, а их диагностика существенно затруднена [10]. Тем не менее внедрение в клиническую практику ВКЭ позволило установить высокую частоту развития НПВП-энтеропатий, достигающую 68% у здоровых добровольцев, принимающих в течение 2 недель диклофенак [47]. В одном из исследований было установлено, что макроскопические повреждения тонкой кишки возникали у 80% пациентов, которые в течение 2 недель принимали малые дозы аспирина [20]. Даже после завершения лечения этими препаратами указанные изменения и соответствующая симптоматика могли сохраняться более 16 месяцев. Благодаря распространению ВКЭ, НПВП-энтеропатии стали популярной областью исследований, установивших, в частности, что они являются наиболее частой причиной скрытых гастроинтестинальных кровотечений [93]. Осложнения, связанные с НПВП-энтеропатиями и язвами тонкой кишки, в 50% проявлялись кровотечением, в 33% — перфорацией и в 17% случаев — кишечной обструкцией на фоне развившихся стриктур [264, 11, 9]. Данные литературы свидетельствуют о том, что поражения СО, вызванные приемом НПВП, имеют место как в проксимальных, так и в дистальных отделах тонкой кишки, чаще всего — в илеоцекальной области [6, 3, 10]. Таким образом, после внедрения в клиническую практику ВКЭ представления об относительно низком риске интестинального повреждения при краткосрочном применении НПВП, даже в сочетании с «гастропротективными» препаратами, были пересмотрены.

Считается, что негативное воздействие НПВП на тонкую кишку реализуется за счет трех основных патогенетических механизмов: 1) местного контактного во-

здействия препарата на СО после его перорального приема; 2) системного побочного эффекта после абсорбции препарата из просвета кишки (ингибирование ЦОГ-1); 3) повторного местного проявления токсических свойств препарата на эпителиоциты после прохождения его метаболитов через энтерогепатический путь рециркуляции [4, 264]. Тем не менее вклад каждого механизма в цельную картину повреждения кишечной стенки до сих пор пока остается до конца невыясненным.

Как уже отмечалось выше, проблема НПВП-колопатий в мировой литературе также освещена крайне недостаточно. Тем не менее имеющиеся данные литературы подтверждают наши данные о том, что это нередкая патология. Так, согласно данным С. Sostres и соавторов, частота серьезных осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ составляет примерно 3 случая на 10 тыс. пациентов в год. А. Lanas и соавторы оценили частоту развития НПВП-колопатий в 0,41 на 100 пациенто-лет для рофекоксиба и 0,89 на 100 пациенто-лет для напроксена [126]. По данным исследования MEDAL (n = 34700, сравнение эторикоксиба и диклофенака в течение 1,5 лет), частота НЯ со стороны кишечника при использовании НПВП составляла 40% от общего числа ЖКТ-осложнений, связанных с приемом этих препаратов. По нашим данным, у большинства больных НПВП-колопатии проявлялись диарейным синдромом (78,1%), болевым синдромом (62,5%) и метеоризмом (46,9%), а при проведении колоноскопии чаще всего выявлялись эрозивные изменения (в 59,4% случаях) и геморрагии в слизистую оболочку кишки (в 12,6% случаев). Хотя мы не зафиксировали случаев развития диафрагмоподобных стриктур кишки (типичной для НПВП патологии, способной вызвать кишечную непроходимость), мы отметили признаки явного кишечного кровотечения небольшой интенсивности в 6,3% случаях, а также наличия положительного теста на скрытую кровь у большинства больных.

Считается, что патогенетические механизмы развития НПВП-колопатий сходны с таковыми для НПВП-энтеропатий. Очевидно, важнейшее значение здесь имеет снижение синтеза цитопротективных ПГ, связанное с блокадой ЦОГ-1. Это повышает проницаемость и снижает устойчивость слизистой оболочки к по-

вреждающему действию бактерий и токсических продуктов, содержащихся в кишечном содержимом. Большинство авторов считают, что наряду с системным действием НПВП оказывают и прямой токсический эффект на слизистую толстой кишки. В пользу этого говорит то, что НПВП-колопатия чаще возникает после приема кишечнорастворимых препаратов или лекарственных форм с замедленным высвобождением действующего вещества, а также более частое поражение более проксимальных, правых отделов толстой кишки [12].

Полученные нами данные подтверждают высокую распространенность сочетанного поражения желудка, проксимальных и дистальных отделов кишечника у ревматологических больных, что может свидетельствовать об универсальном повреждающем влиянии НПВП на весь ЖКТ. Условия, в которых реализуется негативное системное и местное действие НПВП на разные отделы ЖКТ, еще предстоит изучить на достаточном числе больных. Тем не менее уже сегодня мы можем утверждать, что сочетанное поражение разных отделов ЖКТ представляет собой важную клиническую проблему, что требует разработки соответствующих клинических рекомендаций для практических врачей, которые в настоящее время отсутствуют.

В последующих разделах 7 и 8 представлены результаты наших исследований относительно профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ. В частности, сравнительное исследование пантопразола и ребамипида в профилактике НПВП-гастропатий показало, что язвы желудка и ДПК в течение 1 месяца непрерывного приема диклофенака были обнаружены соответственно у 2/38 (5,3%) и 1/38 (2,6%) больных в группе пантопразола и 2/37 (5,4%) и 2/37 (5,4%) больных в группе ребамипида. В контрольной группе, где применялся только диклофенак, язвы желудка и ДПК кишки развились соответственно у 5/30 (16,6%) и 3/30 (10%) больных, причем в 2 случаях (6,6%) эти язвы (1 язва желудка и 1 язва ДПК) манифестировали желудочно-кишечным кровотечением. Таким образом, всего язвы гастродуоденальной зоны были выявлены у 3/38 (7,9%) больных в группе пантопразола, 4/37 (10,8%) больных в группе ребамипида и 8/30 (26,6%) больных в контрольной группе. То есть совокупная частота возникновения пептических язв в

группах пантопразола и ребамипида (соответственно 7,9% и 10,8%) между собой достоверно не отличалась ($p = 0,787$), однако была достоверно ниже таковой в контрольной группе (26,6%; $p = 0,0310$). Следует отметить, что у всех больных с язвами отмечались сопутствующие эрозивные изменения гастродуоденальной зоны (от 1 до 5 по шкале Ланза). Совокупная частота появления эрозий гастродуоденальной зоны, оцененных по шкале Ланза, в группах пантопразола, ребамипида и контрольной группе составила соответственно 15,8% (у 6 из 38 больных), 18,9% (у 7 из 37 больных) и 46,6% (у 14 из 30 больных). Таким образом, частота эндоскопически видимых повреждений гастродуоденальной зоны в группах пантопразола и ребамипида (соответственно 15,8% и 18,9%) между собой достоверно не отличалась ($p = 0,685$), однако была достоверно ниже таковой в контрольной группе (46,6%; $p = 0,0336$).

Наши данные согласуются с данными проведенных ранее 6 зарубежных РКИ. Так, Dammann и соавторы сообщили, что ребамипид эффективно уменьшал НПВП-индуцированные повреждения в антральном отделе желудка [40]. Оно и соавторы также показали, что применение ребамипида на 30% уменьшает выраженность эритемы в антральном отделе желудка, вызванную применением низких доз аспирина ($p = 0,0393$) [178]. В исследовании, проведенном Kawai и соавторами, подсчитывалось количество желудочных повреждений на 1-й, 3-й и 7-й день приема низких доз аспирина, аспирина с омепразолом или ребамипидом. При этом ребамипид продемонстрировал такой же эффект, как и омепразол: уже на 3-й день выраженность эритемы в желудке стала значительно меньше по сравнению с приемом плацебо ($p = 0,0327$), а на 7-й день значительно уменьшились петехии ($p = 0,0335$), больше, чем эрозии или эритема [104]. Два других исследования, проведенных Kim и соавторами и Naito и соавторами, показали, что ребамипид защищает от стандартных доз НПВП, индуцирующих гастропатии [110, 172]. Так, Kim и соавторы зафиксировали 57,1% исследуемых НПВП-гастропатией в группе ребамипида и 80% в группе плацебо, в то время как Naito и соавторы зафиксировали 70% и 100% соответственно.

В 3 РКИ, сравнивавших эффективность ребамипида и ИПП, также были получены сходные результаты. Так, Kawai и соавторы показали, что омепразол и ребамипид оказывают аналогичные эффекты [104]. Zhu и соавторы продемонстрировали эквивалентные превентивные эффекты в отношении пептических язв, но отметили, что применение ребамипида экономически более выгодно (снижал расходы на 51,4%) [270]. Suyata и соавторы сообщили, что и ребамипид, и омепразол облегчали симптомы диспепсии (78,9% против 79,0%, $p < 0,05$) и снижали тяжесть НПВП-гастропатии. Тем не менее ребамипид несколько уступал омепразолу в улучшении эндоскопической картины и общей пользы [5].

В то же время в 4 РКИ было показано, что по сравнению с ИПП ребамипид не оказывает негативного эффекта на слизистую тонкого кишечника [161, 175, 173, 63]. Наоборот, в отличие от ИПП, способных провоцировать развитие избыточного бактериального роста в тонкой кишке и возникновение НПВП-энтеропатий, ребамипид демонстрировал защитные эффекты в отношении НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки [176, 268, 180]. Кроме того, ни в одном из исследований на фоне приема ребамипида не было выявлено каких-либо серьезных ПЭ.

Проведенное нами исследование, подтвердившее эффективность и безопасность ребамипида в профилактике НПВП-гастропатий, имеет некоторые недостатки и ограничения. Они заключаются в сравнительно небольшом объеме выборки, отсутствии сравнения с плацебо, небольшом сроке применения НПВП и ребамипида (1 месяц). Тем не менее полученные результаты позволяют рекомендовать более широкое применение ребамипида в качестве эффективного и безопасного метода превенции НПВП-гастропатий. Для уточнения протективных эффектов ребамипида на нижележащие отделы ЖКТ необходимы дальнейшие исследования.

С целью уточнения эффективности эрадикации *H. pylori* нами обследовано 39 больных (20 мужчин, 19 женщин) в возрасте от 34 до 65 лет (средний возраст 46 ± 13 лет), у которых планировалось назначение НПВП по поводу различных артритов (остеоартриты — 24 больных, подагрические артриты — 10 больных,

реактивные артриты — 5 больных). По данным анамнеза ни один из больных не страдал ранее пептической язвенной болезнью. Все больные были *H. pylori*-инфицированными и не имели каких-либо диспепсических жалоб. После установления инфицирования *H. pylori* все больные простым слепым методом рандомизировались на 2 группы. В 1 группе (20 больных) сначала назначалась стандартная тройная антихеликобактерная терапия (пантопразол 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней), а после ее окончания больные получали ретардированную форму диклофенака (100 мг/день) в течение 1 месяца. Во 2 (контрольной) группе (19 пациентов) эрадикация не проводилась, а больные сразу получали диклофенак.

Исследования показали, что эрадикация *H. pylori*, подтвержденная при помощи ^{13}C -мочевинного дыхательного теста, в 1 группе была достигнута у 17 из 19 больных (89,5%). В 1 группе в течение 1 месяца на фоне приема диклофенака язвы развились у 2 больных (10,5%), во 2 группе — у 5 пациентов (26,3%), причем у 2 больных с язвами желудка они проявились язвенным кровотечением. В 1 группе развилась 1 язва ДПК и 1 язва желудка, во 2 группе — 3 язвы ДПК и 2 язвы желудка. Эрозии гастродуоденальной зоны были зафиксированы у 3 больных 1 группы (15,8%) и 8 больных 2 группы (42,1%). Таким образом, в эрадикационной группе язвы и эрозии гастродуоденальной зоны возникали достоверно реже ($p = 0,0024$). Следует отметить, что в 1 группе язвы не развились ни у одного больного, впервые начавшего прием НПВП (10 пациентов), но в то же время развились у 2 из 9 больных (22,2%), которые перед этим уже принимали НПВП, причем оба больных были в возрасте свыше 60 лет. Диспепсические явления на фоне приема диклофенака в 1 группе также отмечались достоверно реже (6 больных, 31,6%), чем во 2 группе (10 больных, 52,6%) ($p = 0,0062$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у первичных НПВП-пользователей эрадикация *H. pylori* уменьшала последующий риск развития язв и их осложнений. Наши данные согласуются с данными других ранее проведенных исследований, подтверждающих преимущества эрадикации *H. pylori* при язвах и язвенных кровотечениях у пациентов, длительно принимаю-

щих НПВП. В проведенном нами исследовании установлено, что эрадикация *H. pylori* уменьшала последующий риск развития язв, причем это было выражено в первую очередь у первичных пользователей НПВП, а не хронических больных, ранее уже неоднократно лечившихся НПВП. Результаты проведенного исследования и современные доказательные данные позволяют сделать вывод, что эрадикация *H. pylori* может рассматриваться как эффективная стратегия первичной профилактики НПВП-гастропатий. К сожалению, достоверность полученных нами результатов пока ограничена небольшим размером выборки. Для уточнения эффективности эрадикации у хронических НПВП-пользователей и получения более достоверных результатов необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с участием большего числа пациентов, а также более углубленное изучение факторов риска НПВП-гастропатий.

При рассмотрении эффективности лечения уже развившихся НПВП-гастропатий мы сравнивали 4 стратегии — монотерапию пантопразолом, ребамипидом или коллоидным висмутом после отмены НПВП, а также продолжение приема целекоксиба в сочетании с пантопразолом. Исследования показали, что в течение 1 месяца лечения абсолютное количество гастродуоденальных язв зарубцевалось, что сопровождалось выраженным улучшением состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Наилучшие результаты продемонстрировала монотерапия пантопразолом, при которой были зафиксированы достоверно лучшие результаты со стороны СО желудка (совокупная частота язв и эрозий) по сравнению с 3 другими группами (9,8% против 28,6%, 25% и 24,2% в группах ребамипида, висмута и пантопразола в сочетании с целекоксибом, соответственно $p < 0,05$). Результаты применения ребамипида и препарата коллоидного висмута оказались примерно сопоставимыми с применением комбинации целекоксиб + пантопразол, при которой зажило 8 из 9 гастродуоденальных язв, несмотря на продолжающийся прием селективного ингибитора ЦОГ-2.

Частота развития побочных эффектов, за исключением болевого синдрома, который чаще фиксировался в 1 группе, между группами достоверно не отличалась. Таким образом, при клинической необходимости даже при возникновении

НПВП-гастропатии применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в сочетании с пантопразолом следует рассматривать как эффективный и допустимый метод ведения больных. Эффективность ребамипида и коллоидного висмута в лечении НПВП-гастропатии сопоставима с эффективностью ИПП, и его применение может рассматриваться как альтернативная терапия.

Как уже отмечалось выше, в настоящее время нет общепринятых и эффективных в доказательном отношении методов лечения НПВП-энтеропатии. Поэтому нами проведено собственное сравнительное исследование эффективности рифаксими́на, комплексного пробиотика и ребамипида у 88 больных с НПВП-энтеропатиями, сопровождающимися и не сопровождающимися СИБР.

Исследования показали, что у больных с НПВП-энтеропатией на фоне приема рифаксими́на эрадикация ИБР была достигнута у подавляющего большинства больных (90%), а клиническое улучшение наблюдалось у 24 из 30 больных (80%). В группе ребамипида клиническая эффективность была несколько ниже (73,3%), хотя различие по сравнению с 1 группой были недостоверны. Тем не менее через 1 месяц лечения ребамипидом одна язва тонкой кишки исчезла, а вторая — значительно (более чем на 70%) уменьшилась в размерах (по данным ВКЭ). Кроме того, число эрозий в тонкой кишке на фоне применения ребамипида значительно уменьшилось. Так, из 18 пациентов с эрозиями единичные остались только у 4 (22,2%), то есть эндоскопическая эффективность лечения составила 77,8%. Достоверно меньшая клиническая и микробиологическая эффективность оказалась среди больных, получавших монотерапию пробиотиком. Так, на фоне применения комплексного пробиотика клиническое улучшение наблюдалось только у 12 из 28 больных (42,8%), а эрадикация ИБР отмечалась только у 5 из 14 больных (35,7%). Каких-либо значимых побочных эффектов ни в одном случае зафиксировано не было. Таким образом, рифаксимин и ребамипид можно рассматривать как перспективные препараты для эффективного лечения НПВП-энтеропатий.

Как и при НПВП-энтеропатии, лечение и ведение больных с НПВП-колопатией до конца не разработано, что связано с неполными знаниями о патогенезе заболевания. Нами проведено исследование эффективности сульфасалази-

на у 32 больных с НПВП-колопатиями у больных РА и АС. Результаты исследования показали, что применение сульфасалазина сопровождалось клиническим эффектом (более чем у 50% больных уменьшилась выраженность болевого и диарейного синдрома), а также улучшением эндоскопической картины (у большей части больных эрозивно-язвенные изменения СО кишечника исчезли или значительно уменьшились). НР различной степени выраженности, которые не привели к прекращению лечения, были отмечены у большей части больных (у 12 из 18 больных) и наблюдались в основном в течение первых 10 дней лечения. Таким образом, полученные нами результаты подтверждают предварительные данные о том, что сульфасалазин является перспективным препаратом для лечения НПВП-колопатии у больных РЗ.

ВЫВОДЫ

1. Поражение различных отделов ЖКТ возникает у большинства больных РЗ, регулярно принимающих НПВП (64%), причем НПВП-гастропатии — у 43,9% больных, НПВП-энтеропатия — у 24,9% больных и НПВП-колопатия — у 9,1% больных.

2. Основными факторами риска развития НПВП-гастропатии у российских больных РЗ являются язвенный анамнез (ОШ 8,1), язвенное кровотечение в анамнезе (ОШ 6,1), инфекция *Helicobacter pylori* (ОШ 6,4), возраст старше 60 лет (ОШ 7,9), коморбидная патология: гастроэнтерологическая (ОШ 5,0) и сердечно-сосудистая (ОШ 3,3), одновременный прием нескольких НПВП (ОШ 3,2), а также прием высоких доз НПВП (ОШ 3,0).

3. Полиморфизм изоферментов CYP2C19, в частности наличие аллеля CYP2C19*17*1/*17, достоверно повышает риск развития НПВП-гастропатии (НПВП-индуцированных язв) и может рассматриваться как дополнительный фактор риска этой патологии. Наличие генотипов CYP2C9*2*1/*2, CYP2C19*2*1/*2 и CYP2C19*2*1/*3 связано с достоверным повышенным риском развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема НПВП.

4. Инфекция *H. pylori* значительно повышает риск развития НПВП-гастропатии и НПВП-ассоциированного ЖКТ-кровотечения. При этом отмечается взаимосвязь между наличием *H. pylori* и тяжестью НПВП-гастропатии (по Ланза).

5. Большинство больных с НПВП-индуцированным поражением ЖКТ имеют нарушения функции ЖКТ и признаки выраженных изменений микробиоты: синдром избыточного бактериального роста различной степени тяжести, диагностированный с помощью H₂-лактолозного дыхательного теста, был отмечен у 50,0% больных с НПВП-энтеропатией и 43,8% больных с НПВП-колопатией.

6. Установлена взаимосвязь между развитием НПВП-индуцированного поражения разных отделов ЖКТ: сочетание НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии у 68,6%, НПВП-гастропатии и НПВП-колопатии у 28,6%, НПВП-

гастропатии с НПВП-индуцированным поражением тонкой и толстой кишки — у 20,8% больных.

7. Цитопротекторы ребамипид и висмута трикалия дицитрат не уступают по эффективности ИПП при лечении НПВП-гастропатии. Цитопротектор ребамипид и эрадикация *H. pylori* являются эффективными методами профилактики развития НПВП-гастропатии.

8. Невсасывающийся кишечный антибиотик рифаксимин эффективнее в сравнении с комбинированным пробиотиком, в отношении контроля клинических проявлений НПВП-энтеропатии и СИБР: на фоне приема этих препаратов клиническое улучшение отмечалось у 90,0% и 45,8%, подавление СИБР у 80,0% и 35,7% больных соответственно ($p < 0,05$).

9. Цитопротектор рифаксимин эффективен для лечения НПВП-энтеропатии: заживление эрозий и язв тонкой кишки по данным ВКЭ было достигнуто у 77,8% больных.

10. Сульфасалазин эффективен для лечения НПВП-колопатии: при использовании этого препарата заживление эрозий и язв толстой кишки отмечалось у 75%, в контрольной группе (только отмена НПВП) — лишь у 37,5% больных ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все больные РЗ, нуждающиеся в приеме НПВП и имеющие факторы риска развития патологии ЖКТ, должны проходить комплексное обследование для выявления поражения верхних отделов ЖКТ, инфицированности *H. pylori*, наличия признаков кишечной кровопотери и нарушения микробиоты (H₂-лактолозный дыхательный тест на наличие синдрома избыточного бактериального роста).

2. У лиц, нуждающихся в длительном приеме НПВП или в случае развития НПВП-гастропатии, показано тестирование на *H. pylori* и (в случае его обнаружения) проведение курса эрадикационной терапии.

3. При наличии признаков ЖКТ-кровотечения или выраженных симптомов, указывающих на поражение кишечника (метеоризм, диарея, боли в животе) и отсутствии явного источника кровотечения в желудке и двенадцатиперстной кишке, показано проведение видеокапсульной эндоскопии и колоноскопии для исключения НПВП-энтеро- и колопатии. Выявление НПВП-гастропатии (эрозий и язв) в этом случае следует рассматривать как фактор, существенно повышающий риск развития НПВП-индуцированной патологии тонкой и толстой кишки.

4. С целью профилактики НПВП-гастропатии у пациентов с высоким и умеренным риском рекомендуется назначать ИПП или ребамипид или висмута трикалия дицитрат.

5. При развитии НПВП-энтеропатии и синдрома избыточного бактериального роста рекомендуется назначать рифаксимин (по 400 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней), при отсутствии синдрома избыточного бактериального роста рекомендуется использование ребамипида (по 100 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца).

6. При развитии НПВП-колопатии рекомендуется использование сульфасалазина (по 1,0 г 3–4 раза в сутки в течение 1 месяца) под контролем общего и биохимического анализов крови (1 раз в 2 недели).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Вахрушев, Я. М.* Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение) / Я. М. Вахрушев, Е. А. Загребина // Тер. архив. — 2012. — № 5. — С. 74–79.
2. *Галушко, Е. А.* Распространенность ревматических заболеваний в России / Е. А. Галушко, Е. Л. Насонов // Альманах клинической медицины. — 2018. — № 1. — С. 32–39.
3. *Здравоохранение* в России. 2017: Статистический сборник — М.: Росстат. — 2017. — С. 170. URL: <http://www.gks.ru>
4. *Ивашкин, В. Т.* Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами / В. Т. Ивашкин [и др.] // РЖГГК. — 2014. — № 6. — С. 89–94.
5. *Каратеев, А. Е.* Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А. Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — С. 1–29.
6. *Российские* клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2017. — С. 446.
7. *Abrahamian, G. A.* Diaphragm-like strictures of the ileum associated with NSAID use: a rare complication / G. A. Abrahamian [et al.] // South Med. J. — 1998. — Vol. 91. — P. 395.
8. *Achanta, K. K.* Use of intraoperative enteroscopy to diagnose nonsteroidal anti-inflammatory drug injury to the small intestine / K. K. Achanta [et al.] // Gastrointest Endosc. — 1999. — Vol. 49. — P. 544.
9. *Adachi, J. A.* Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders / J. A. Adachi, H. L. DuPont // Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 42. — № 4. — P. 541–547.

10. *Adebayo, D.* Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID-gastropathy? / D. Adebayo, I. Bjarnason // *Postgrad. Med. J.* — 2006. — Vol. 82. — P. 186–191.
11. *Alfonso, E. Bello.* Gastroprotective efficacy and safety of single-tablet ibuprofen/famotidine vs ibuprofen in old persons / E. Bello Alfonso, D. Jeffrey, J. Holt Kent & Robert // *The Physician and Sports medicine.* — 2015. — Vol. 43. — № 3. — P. 193–199.
12. *Alfonso, E. Bello.* Risk of Upper Gastrointestinal Ulcers in Patients With Osteoarthritis Receiving Single-Tablet Ibuprofen/Famotidine Versus Ibuprofen Alone: Pooled Efficacy and Safety Analyses of Two Randomized, Double-Blind, Comparison Trials / E. Bello Alfonso // *Postgraduate Medicine.* — 2014. — Vol. 126. — № 4.
13. *Allison, M.* Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M. Allison [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 749–754.
14. *Andréasson, K.* Faecal calprotectin: a biomarker of gastrointestinal disease in systemic sclerosis / K. Andréasson [et al.] // *J. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 270. — P. 50–57.
15. *Arakawa, T.* Small intestinal injury caused by NSAIDs/aspirin: finding new from old / T. Arakawa [et al.] // *Current Medicinal Chemistry.* — 2012. — Vol. 19. — № 1. — P. 77–81.
16. *Arakawa, T.* Rebamipide, novel prostaglandin-inducer accelerates healing and reduces relapse of acetic acid-induced rat gastric ulcer. Comparison with cimetidine / T. Arakawa [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 2469–2472.
17. *Arumugam, M.* Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam [et al.] // *Nature.* — 2011. — Vol. 473. P. 174–180.
18. *Baldwin, R. M.* Increased omeprazole metabolism in carriers of the CYP2C19*17 allele; a pharmacokinetic study in healthy volunteers / R. M. Baldwin [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 65. — P. 767–774.

19. *Becker, M. C.* Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular endpoint trial of nonsteroidal anti-inflammatory agents in patients with arthritis / M. C. Becker [et al.] // *Am. Heart. J.* — 2009. — Vol. 157. — P. 606–612.
20. *Bhatt, D. L.* ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use / D. L. Bhatt [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008 — Vol. 103. — P. 2890–2907.
21. *Bjarnason, I.* Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs / I. Bjarnason [et al.] // *Lancet.* — 1987. — Vol. 2. — P. 711–714.
22. *Bjarnason, I.* Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs / I. Bjarnason [et al.] // *Lancet.* — 1984. — Vol. 2. — P. 1171–1174.
23. *Bjarnason, I.* Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy / I. Bjarnason, K. Takeuchi // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44. — P. 23–29.
24. *Bjarnason, I.* Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy / I. Bjarnason [et al.] // *Gut.* — 1992. — Vol. 33. — P. 1204–1208.
25. *Blanco, G.* Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding / G. Blanco [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2008. — Vol. 18. — P. 37–43.
26. *Boelsterli, U. A.* NSAID acyl glucuronides and enteropathy / U. A. Boelsterli, V. Ramirez-Alcantara // *Curr. Drug. Metab.* — 2011. — Vol. 12. — P. 245–252.
27. *Bombardier, C.* An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs / C. Bombardier // *Am. J. Med.* — 2002. — № 89. — P. 3–9.
28. *Bron, P. A.* Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and

- the host intestinal mucosa / P. A. Bron, P. van Baarlen, M. Kleerebezem // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2012. — № 10. — P. 66–78.
29. *Carbonell, N.* CYP2C9*3 Loss-of-function allele is associated with acute upper gastrointestinal bleeding related to the use of NSAIDs other than aspirin / N. Carbonell [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 87. — P. 693–698.
30. *Casado Arroyo, R.* Lower GI bleeding is more common than upper among patients on dual antiplatelet therapy: long term follow-up of a cohort of patients commonly using PPI co-therapy / R. Casado Arroyo [et al.] // *Heart.* — 2012. — Vol. 98. — P. 718–723.
31. *Chan, F.* Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomized trial / F. Chan [et al.] // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376. — P. 173–179.
32. *Chan, F. K.* Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding / F. K. Chan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 238–244.
33. *Chan, F. K.* NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection: implications for patient management / F. K. Chan // *Drug. Saf.* — 2005. — Vol. 28. — P. 287–300.
34. *Chan, F. K.* Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications — review and recommendations based on risk assessment / F. K. Chan, D. Y. Graham // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — № 10. — P. 1051–1061.
35. *Chan, S. L.* Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study / S. L. Chan [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology.* — 2016. — Vol. 82. — P. 1636–1646.
36. *Compare, D.* Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO / D. Compare [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 41. — P. 380–386.
37. *Conaghan, P. G.* A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of

- classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity / P. G. Conaghan // *Rheumatology International*. — 2012. — Vol. 32. — P. 1491–1502.
38. *Cordina, C.* Probiotics in the management of gastrointestinal disease: analysis of the attitudes and prescribing practices of gastroenterologists and surgeons / C. Cordina, I. Shaikh, S. Shrestha // *J. Dig. Dis.* — 2011. — № 12. — P. 489–496.
39. *Cryer, B.* Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial / B. Cryer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 272–277.
40. *Dammann, H. G.* Effects of rebamipide on aspirin-induced gastric damage: a case-control study / H. G. Dammann // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1994. — Vol. 6. — P. 911–915.
41. *Davies, G. R.* Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability / G. R. Davies, M. E. Wilkie, D. S. Rampton // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 417–425.
42. *Davies, N.* Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy / N. Davies, J. Saleh, N. Skjodt // *J. Pharm. Pharm. Sci.* — 2000. — Vol. 3. — P. 137–145.
43. *Davies, N. M.* Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability / N. M. Davies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 303–320.
44. *Delvaux, M.* Capsule endoscopy: technique and indications / M. Delvaux, G. Gay // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 813–837.
45. *Di Stefano, M.* Rifaximin versus chlortetracycline in the short term treatment of small intestinal bacterial overgrowth / M. Di Stefano [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 551–556.
46. *Dorado, P.* CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers / P. Dorado [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 59. — P. 221–225.
47. *Dougados, M.* ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting

- NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis / M. Dougados [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70. — P. 249–251.
48. *Douthwaite, A. H.* Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach / A. H. Douthwaite, S. A. Lintott // *Lancet.* — 1938. — Vol. 2. — P. 1222–1225.
49. *Dubois, R. W.* Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy / R. W. Dubois [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 197–208.
50. *Endo, H.* Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study / H. Endo [et al.] // *Journal of Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 46. — №. 7. — P. 894–905.
51. *Endo, H.* Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers / H. Endo [et al.] // *Digestion.* — 2009. — Vol. 79. — P. 44–51.
52. *Estany-Gestal, A.* Influence of CYP2C9 genetic variants on gastrointestinal bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic critical review / A. Estany-Gestal [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2011. — Vol. 21. — P. 357–364.
53. *Fiorucci, S.* Cyclooxygenase-2-derived lipoxin A4 increases gastric resistance to aspirin-induced damage / S. Fiorucci [et al.] // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1598–1606.
54. *Fiorucci, S.* Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory non-steroidal drugs / S. Fiorucci [et al.] // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 129. — P. 1210–1224.
55. *Fiorucci, S.* Interaction of COX-2 inhibitor with aspirin and NO-aspirin in the human gastric mucosa: evidence for a protective role of nitric oxide / S. Fiorucci [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — Vol. 100. — P. 10937–10941.

56. *Fiorucci, S.* The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver / S. Fiorucci [et al.] // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 131. — P. 259–271.
57. *Flint, H. J.* The role of the gut microbiota in nutrition and health / H. J. Flint // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — № 9. — P. 577–589.
58. *Fortun, P. J.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the small intestine / P. J. Fortun, C. J. Hawkey // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 23. — P. 134–141.
59. *Fries, J. F.* NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal / J. F. Fries // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 58. — P. 6–10.
60. *Fujimori, S.* Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration / S. Fujimori [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. — 2010. — Vol. 40. — № 6. — P. 504–510.
61. *Fujimori, S.* Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy / S. Fujimori [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 69. — P. 1339–1346.
62. *Fujimori, S.* Prevention of traditional NSAID-induced small intestinal injury: recent preliminary studies using capsule endoscopy / S. Fujimori [et al.] // *Digestion*. — 2010. — Vol. 82. — P. 167–172.
63. *Fujimori, S.* Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy / S. Fujimori [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 57–64.
64. *Garcia Rodriguez, L. A.* Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs / L. A. Garcia Rodriguez, S. Hernandez-Diaz // *Am. J. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 159. — P. 23–31.
65. *Garcia-Martin, E.* Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 aminoacid polymorphisms /

- E. Garcia-Martin [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004 — Vol. 76. — P. 119–127.
66. *Gasbarrini, A.* Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 1–49.
67. *Gasbarrini, A.* Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment / A. Gasbarrini [et al.] // *Dig. Dis.* — 2007. — Vol. 25. — P. 237–240.
68. *Gay, G.* Capsule endoscopy in non-steroidal anti-inflammatory drugs-enteropathy and miscellaneous, rare intestinal diseases / G. Gay, M. Delvaux, M. Frederic // *World. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 5237–5244.
69. *Gerard, L.* Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections / L. Gerard, K. W. Garey, H. L. DuPont // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* — 2005. — Vol. 3. — P. 201–211.
70. *Gerson, L. B.* Use and misuse of small bowel video capsule endoscopy in clinical practice / L. B. Gerson // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 1224–1231.
71. *Goldstein, J. A.* Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily / J. A. Goldstein // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 52. — P. 349–355.
72. *Goldstein, J. L.* Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy / J. L. Goldstein [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1211–1222.
73. *Goldstein, J.* Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo / J. Goldstein [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 133–141.
74. *Graham, D. Y.* Retal. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and

- placebo-controlled study of misoprostol vs. Lansoprazole / D. Y. Graham, N. M. Agrawal, D. Campbell // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 160–175.
75. *Graham, D. Y.* Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users / D. Y. Graham [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* — 2005. — Vol. 3. — P. 55–59.
76. *Gupta, A.* Novel Use of Pharmacogenetic Testing in the Identification of CYP2C9 Polymorphisms Related to NSAID-induced gastropathy / A. Gupta [et al.] // *Pain. Med.* — 2015. — Vol. 16. — P. 866–869.
77. *Guzey, C.* Genotyping as a tool to predict adverse drug reactions / C. Guzey, O. Spigset // *Curr. Topics. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 4. — P. 1411–1421.
78. *Hagiwara, M.* Inhibitory effect of flovastatin on ileal ulcer formation in rats induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug / M. Hagiwara [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 1040–1043.
79. *Hagiwara, M.* Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug / M. Hagiwara [et al.] // *J. Med. Invest.* — 2004. — Vol. 51. — P. 43–51.
80. *Harmsze, A. M.* The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting / A. M. Harmsze [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2012. — Vol. 22. — P. 169–175.
81. *Haruma, K.* Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide / K. Haruma, M. Ito // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18. — P. 153–159.
82. *Hawkey, C.* Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group / C. Hawkey [et al.] // *Arthritis. Rheum.* —

2000. — Vol. 43. — P. 370–377.
83. *Hawkey, C. J.* Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donator: proof of concept study in humans / C. J. Hawkey [et al.] // *Gut*. — 2003. — Vol. 52. — P. 1537–1542.
84. *Hawkey, C.* Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole / C. Hawkey [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 536–544.
85. *Hayashi, Y.* Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy / Y. Hayashi [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 4861–4864.
86. *Hayashi, Y.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions identified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease / Y. Hayashi [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44. — Suppl. 19. — P. 57–63.
87. *Hayllar, J.* Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal inflammation and blood loss. Effects of sulfasalazine and other disease-modifying antirheumatic drugs / J. Hayllar [et al.] // *Arthritis. Rheum.* — 1994. — Vol. 37. — P. 1146–1150.
88. *Higashi, M. K.* Association between CYP2C9 genetic variations and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy / M. K. Higashi [et al.] // *JAMA*. — 2002. — Vol. 287. — P. 1690–1698.
89. *Higuchi, K.* Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury / K. Higuchi [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 44. — № 9. — P. 879–888.
90. *Hond, E. D.* Effect of glutamine on the intestinal permeability changes induced by indomethacin in humans / E. D. Hond [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 679–685.
91. *Hunfeld, N. G.* Effect of CYP2C19*2 and *17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians / N. G. Hunfeld [et al.] // *Br. J. Clin.*

- Pharmacol. — 2008. — Vol. 65. — P. 752–760.
92. *Hungin, A. P.* Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide / A. P. Hungin, C. Mulligan, B. Pot // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 2013. — № 38. — P. 864–886.
93. *Hunt, R. H.* Approach to managing musculoskeletal pain: acetaminophen, cyclooxygenase-2 inhibitors, or traditional NSAIDs? / R. H. Hunt [et al.] // *Can. Fam. Physician*. — 2007. — Vol. 53. — P. 1177–1184.
94. *Hunt, R. H.* Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs / R. H. Hunt [et al.] // *Ann. Med.* — 2009. — Vol. 8. — P. 1–16.
95. *Iijima, K.* Identification of a high-risk group for low-dose aspirin-induced gastropathy by measuring serum pepsinogen in *H. pylori*-infected subjects / K. Iijima [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 50. — P. 305–312.
96. *Imaeda, H.* Expectation of videocapsule endoscopy for diagnosis of NSAID induced enteropathy / H. Imaeda [et al.] // *Nippon Rinsho*. — 2007. — Vol. 65. — P. 1896–1901.
97. *Ingelman-Sundberg, M.* Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects / M. Ingelman-Sundberg [et al.] // *Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 116. — P. 496–526.
98. *Ito, T.* Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium / T. Ito, R. T. Jensen // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2010. — Vol. 12. — P. 448–457.
99. *Ivanov, S. M.* Computer search for molecular mechanisms of ulcerogenic action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / S. M. Ivanov [et al.] // *Biomed. Khim.* — 2014. — Vol. 60. — P. 7–16.
100. *Jones, R.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future / R. Jones // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 110.

101. *Kamil, R.* Lactobacillus rhamnosus GG exacerbates intestinal ulcer at ionina model of indomethacin-induced enteropathy / R. Kamil [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. — 2007. — Vol. 52. — №. 5. — P. 1247–1252.
102. *Kato, S.* Tacrolimus (FK506), an immunosuppressive agent, prevents indomethacin-induced small intestinal ulceration in the rat: inhibition of inducible nitric oxide synthase expression / S. Kato [et al.] // J. Pharmacol. Sci. — 2007. — Vol. 103. — P. 40–47.
103. *Kawai, T.* Circadian variations of gastrointestinal mucosal damage detected with transnasal endoscopy in apparently healthy subjects treated with low-dose aspirin for a short period / T. Kawai, T. Yamagishi, S. Goto // J. Atheroscler. Thromb. — 2009. — Vol. 16. — P. 155–163.
104. *Kawai, T.* The role of trefoil factor family in apparently healthy subjects administered gastroprotective agents for the primary prevention of gastrointestinal injuries from low-dose acetylsalicylic acid: a preliminary study / T. Kawai [et al.] // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2011. — Vol. 49. — P. 136–140.
105. *Kearney, P. M.* Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials / P. M. Kearney [et al.] // BMJ. — 2006. — Vol. 332. — P. 1302–1308.
106. *Keum, B.* Capsule endoscopy and double balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding: which is better? / B. Keum, H. J. Chun // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2011. — Vol. 26. — №. 5. — P. 794–795.
107. *Khan, S.* An audit of the frequency of proton pump inhibitor (PPI) prescription in rheumatoid arthritis (RA) patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) / S. Khan, A. Mohammad, K. P. O'Rourke // Ir. J. Med. Sci. — 2014. — Vol. 183. — P. 685–686.
108. *Khoshini, R.* A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth / R. Khoshini [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53. —

- P. 1443–1454.
109. *Khoshini, R.* A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth / R. Khoshini S. [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53. — P. 1443–1454.
110. *Kim, H. K.* Preventive effects of rebamipide on NSAIDs-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers / H. K. Kim [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 1776–1782.
111. *Kim, J. W.* Combined effects of bovine colostrum and glutamine in diclofenac-induced bacterial translocation in rat / J. W. Kim // *Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 24. — P. 785–793.
112. *Kim, J. W.* Protective effects of bovine colostrum on non-steroidal anti-inflammatory drug induced intestinal damage in rats / J.W. Kim [et al.] // *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 14. — P. 103–107.
113. *Kimmel, S. E.* The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin / S. E. Kimmel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43. — P. 985–990.
114. *Kircheiner, J.* Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms / J. Kircheiner, J. Brockmoller // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 77. — P. 1–15.
115. *Kirchheiner, J.* Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites / J. Kirchheiner [et al.] // *Pharmacogenetics.* — 2003. — Vol. 13. — P. 473–480.
116. *Koffeman, A. R.* High-risk use of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study / A. R. Koffeman [et al.] // *The British Journal of General Practice.* — 2014. — Vol. 64. — P. 81–86.
117. *Kono, Y.* Does *Helicobacter pylori* Exacerbate Gastric Mucosal Injury in Users of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs? A Multicenter, Retrospective, Case-Control

- Study / Y. Kono [et al.] // Gut and Liver. — 2016. — Vol. 10. — P. 69–75.
118. *Koo, H. L.* Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases / H. L. Koo, H. L. DuPont // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26. — P. 17–25.
119. *Laine, L.* Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclooxygenase-2 selective inhibitor rofecoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac / L. Laine [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — № 5. — P. 1517–1525.
120. *Laine, L.* Serious lower gastrointestinal adverse clinical events with non-selective NSAID or coxib use / L. Laine [et al.] // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 288–292.
121. *Laine, L.* The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors / L. Laine // Semin. Arthritis. Rheum. — 2002. — Vol. 32. — P. 25–32.
122. *Laine, L.* Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial / L. Laine [et al.] // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127. — № 2. — P. 395–402.
123. *Laine, L.* Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison / L. Laine [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 369. — P. 465–473.
124. *Lanas, A.* Effects of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants / A. Lanas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102. — P. 507–515.
125. *Lanas, A.* Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice / A. Lanas, M. Boers, J. Nuevo // Ann. Rheum. Dis. — 2015. — Vol. 74. — P. 675–681.

126. *Lanas, A.* Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? / A. Lanas, C. Scarpignato // *Digestion*. — 2006. — Vol. 73. — P. 136–150.
127. *Lanas, A.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications / A. Lanas, F. Sope // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2009. — Vol. 38. — №. 2. — P 333–352.
128. *Lanas, A.* Peptic ulcer and bleeding events associated with rofecoxib in a 3-year colorectal adenoma chemoprevention trial / A. Lanas [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 490–497.
129. *Lanas, A.* Prescription of and adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents in at-riskgastrointestinal patients / A. Lanas [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 707–714.
130. *Lang, J.* Diaphragm disease: the pathology of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal strictures / J. Lang [et al.] // *J. Clin. Pathol.* — 1988. — Vol. 41. — P. 516–526.
131. *Lanza, F. L.* Clinical trial: comparison of ibuprofen-phosphatidylcholine and ibuprofen on the gastrointestinal safety and analgesic efficacy in osteoarthritic patients / F. L. Lanza [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 2008. — Vol. 28. — №. 4. — P. 431–442.
132. *Lanza, F. L.* Guidelines for prevention of nsaid-related ulcer complications / F. L. Lanza, F. K. Chan, E. M. Quigley // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 728–738.
133. *Lassen, A.* Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a danish county 1993–2002: a population-based cohort study / A. Lassen, J. Hallas, O. B. Schaffalitzky de Muckadell // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 945–953.
134. *Lauritano, E. C.* Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole / E. C. Lauritano [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2009. — Vol. 13. — P. 111–116.
135. *Lauritano, E. C.* Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal

- bacterial overgrowth / E. C. Lauritano [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol.22. — P. 31–35.
136. *Lazebnik, L. B.* Efficiency of famotidin in prophylaxis of NSAIDs-induced gastropathy: result of multicenter research ZASLON-1 (protection of gastric mucosa from non-steroidal anti-inflammatory drugs / L. B. Lazebnik, V. N. Drozdov, V. A. Kim // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 2. — P. 3–9.
137. *Lee, C. R.* Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in vitro and human data / C. R. Lee, J. A. Goldstein, J. A. Pieper // *Pharmacogenetics.* — 2002. — Vol. 12. — P. 251–263.
138. *Lee, H. L.* Utilization of gastroprotective strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal events in a major teaching hospital / H. L. Lee [et al.] // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* — 2016. — P. 1649–1657.
139. *Lichtenberger, L. M.* Association of phosphatidylcholine and nsaid as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity / L. M. Lichtenberger, M. Barron, U. Marathi // *Drugs of Today.* — 2009. — Vol. 45. — № 12. — P. 877–890.
140. *Lichtenberger, L. M.* Insight into NSAID-induced membrane alterations, pathogenesis and therapeutics: characterization of interaction of NSAIDs with phosphatidylcholine / L. M. Lichtenberger [et al.] // *Biochimicaet Biophysica Acta.* — 2012. — Vol. 1821. — №. 7. — P. 994–1002.
141. *Lim, Y. J.* In vitro and in vivo protection against indomethacin-induced small intestinal injury by proton pump inhibitors, acid pump antagonists, or indomethacin-phosphatidylcholine / Y. J. Lim [et al.] // *Digestion.* — 2012. — Vol. 86. — №. 2. — P. 171–177.
142. *Lim, Y. J.* Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy / Y. J. Lim, C. H. Yang // *Clinical. Endoscopy.* — 2012. — Vol. 45. — № 2. — P. 138–144.
143. *Lim, Y. J.* Recent Advances in NSAIDs-Induced Enteropathy Therapeutics: New Options, New Challenges / Y. J. Lim, H. J. Chun // *Gastroenterology Research and*

Practice. — 2013.

144. *Lim, Y. J.* Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage / Y. J. Lim [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2009. — Vol. 24. — № 7. — P. 1169–1178.
145. *Li-Wan-Po, A.* Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17 / A. Li-Wan-Po [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 69. — P. 222–230.
146. *Lo, W. K.* Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis / W. K. Lo, W. W. Chan // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 483–490.
147. *Lombardo, L.* Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy / L. Lombardo [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 504–508.
148. *Ma, J.* CYP2C9 polymorphism in non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced gastropathy / J. Ma [et al.] // *J. Dig. Dis.* — 2008. — Vol. 9. — P. 79–83.
149. *Maiden, L.* A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy / L. Maiden [et al.] // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 1172–1178.
150. *Maiden, L.* Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy / L. Maiden // *Journal of Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 44. — № 19. — P. 64–71.
151. *Maiden, L.* Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: across ectional capsule enteroscopy study / L. Maiden [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 1040–1045.
152. *Malfertheiner, P.* Management of *Helicobacter pylori* infection – Maastricht IV/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P. 646–664.

153. *Malfertheiner, P.* Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V / Florence Consensus Report European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel / P. Malfertheiner [et al.] // *Gut*. — 2017. — Vol. 66. — P. 6–30.
154. *Marchbank, T.* Clinical trial: protective effect of a commercial fish protein hydrolysate against indomethacin (NSAID)-induced small intestinal injury / T. Marchbank [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28. — P. 799–804
155. *Martinez C.* Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use / C. Martinez, G. Blanco, J. M. Ladero // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 141. — P. 205–208.
156. *Matsumoto, T.* Prevalence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study / T. Matsumoto [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 43. — № 4. — P. 490–496.
157. *McCarthy, D. M.* Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions / D. M. McCarthy // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26. — P. 624–631.
158. *McCarthy, D. M.* GI bleeding: problems that persist / D. M. McCarthy // *Gastrointest Endosc.* — 2009. — Vol. 70. — P. 225–228.
159. *Micklewright, R.* NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors / R. Micklewright, S. Lane, W. Linley // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 321–332.
160. *Miedany, Y.* The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel disease / Y. Miedany [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 311–317.
161. *Mizukami, K.* Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide / K. Mizukami [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 5117–5122.

162. *Mo, C.* Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries / C. Mo [et al.] // *World Journal of gastroenterology: WJG.* — 2015. — Vol. 21. — P. 5382–5392.
163. *Montalto, M.* Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy — a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study / M. Montalto [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* — 2010. — Vol. 32. — №. 2. — P. 209–214.
164. *Montalto, M.* NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? / M. Montalto [et al.] // *Journal of Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 48. — I. 6. — P. 689–697.
165. *Mourad, A. A.* Hypersensitivities to non-steroidal anti-inflammatory drugs / A. A. Mourad // *Expert Rev Clin Immunol.* — 2014. — Vol. 10. — № 9. — P. 1263–1268.
166. *Murakami, K.* Rebamipide attenuates indomethacin-induced gastric mucosal lesion formation by inhibiting activation of leukocytes in rats / K. Murakami [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 319–325.
167. *Muraki, M.* Role of small intestine bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-steroidal anti-inflammatory drug users / M. Muraki [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 49. — P. 267–273.
168. *Musumba, C. O.* CYP2C19*17 Gain-of-Function Polymorphism Is Associated With Peptic Ulcer Disease / C. O. Musumba [et al.] // *Clinical pharmacology & Therapeutics.* — 2013. — Vol. 93. — P. 195–203.
169. *Musumba, C.* Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers / C. Musumba, D. M. Pritchard, M. Pirmohamed // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 30. — P. 517–531.
170. *Musumba, C.* The relative contribution of NSAIDs and *Helicobacter pylori* to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010 / C. Musumba [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 48–56.

171. *Naito, Y.* Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: electron paramagnetic resonance study / Y. Naito [et al.] // *Free. Radic. Biol. Med.* — 1995. — Vol. 18. — P. 117–123.
172. *Naito, Y.* Rebamipide protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury in healthy volunteers in a double-blind, placebo-controlled study / Y. Naito [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 83–89.
173. *Naito, Y.* Prevention of indomethacin-induced gastric mucosal injury in helicobacter pylori-negative healthy volunteers: a comparison study rebamipide vs famotidine / Y. Naito [et al.] // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2008. — Vol. 43. — P. 34–40.
174. *NICE Guidelines: Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management.*
URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg141>
175. *Nishida, U.* Evaluation of small bowel blood flow in healthy subjects receiving low-dose aspirin / U. Nishida [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 226–230.
176. *Niwa, Y.* Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study / Y. Niwa [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43. — P. 270–276.
177. *Niwa, Y.* Geranyl-geranyl acetone protects against diclofenac-induced gastric and small intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective randomized placebo-controlled double-blind cross-overstudy / Y. Niwa [et al.] // *Digestion.* — 2009. — Vol. 80. — №. 4. — P. 260–266.
178. *Ono, S.* Preliminary trial of rebamipide for prevention of low-dose aspirin-induced gastric injury in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study / S. Ono [et al.] // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2009. — Vol. 45. — P. 248–253.
179. *Park, J. M.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids as an angelus custos to rescue pa-

- tients from NSAID-induced gastroduodenal damage / J. M. Park [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 50. — P. 614–625.
180. *Park, S. C.* Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury / S. C. Park [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 4647–4653.
181. *Pedersen, R. S.* Linkage disequilibrium between the CYP2C19*17 allele and wild type CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations / R. S. Pedersen [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 66. — P. 1199–1205.
182. *Perini, J. A.* Influence of CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam / J. A. Perini [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 78. — P. 362–369.
183. *Peura, D. A.* Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors / D. A. Peura // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2002. — Vol. 69. — P. 131–139.
184. *Pilotto, A.* CYP2C9 polymorphisms and NSAID-related bleeding / A. Pilotto [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — V. 133. — P. 465–471.
185. *Pilotto, A.* Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms / A. Pilotto [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133. — P. 465–471.
186. *Pilotto, A.* The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotection / A. Pilotto [et al.] // *Aging. Clin. Exp. Res.* — 2003. — Vol. 15. — P. 494–499.
187. *Pilotto, A.* Upper gastrointestinal symptoms and therapies in elderly out-patients, users of non-selective NSAIDs or coxibs / A. Pilotto [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 147–155.
188. *Pirmohamed, M.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients / M. Pirmohamed [et al.] // *Br. Med. J.* — 2004. —

Vol. 329. — P. 15–19.

189. *Playford, R. J.* Co-administration of the health food supplement, bovine colostrum, reduces the acute non-steroidal anti-inflammatory drug-induced increase intestinal permeability / R. J. Playford [et al.] // *Clin. Sci.* — 2001. — Vol. 100. — P. 627–633.
190. *Ponte, M. L.* Drug Induced Bleeding Gastroenteropathy / M. L. Ponte [et al.] // *EC Gastroenterology and Digestive System.* — 2017. — Vol. 2. — P. 459–462.
191. *Quigley, E. M.* Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies / E. M. Quigley // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2011. — Vol. 40. — P. 207–222.
192. *Qvigstad, G.* Capsule endoscopy in clinical routine in patients with suspected disease of the small intestine: a 2-year prospective study / G. Qvigstad [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 614–618.
193. *Rana, S. V.* Small intestinal bacterial overgrowth / S. V. Rana, S. B. Bhardwaj // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43. — P. 1030–1037.
194. *Ratuapli, S. K.* Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth / S. K. Ratuapli [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 730–735.
195. *Reuter, B. K.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation / B. K. Reuter, N. M. Davies, J. L. Wallace // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 112. — P. 109–117.
196. *Rezaie, A.* Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus / A. Rezaie [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.*
197. *Rodrigues, A. D.* Cytochrome P450 pharmacogenetics in drug development: in vitro studies and clinical consequences / A. D. Rodrigues [et al.] // *Curr. Drug. Metab.* — 2002. — Vol. 3. — P. 289–309.
198. *Rodrigues, A. D.* Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? / A. D. Rodrigues // *Drug. Metab. Disp.* —

2005. — Vol. 33. — P. 1567–1575.
199. *Rosemary, J.* The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance / J. Rosemary, C. Adithan // *Curr. Clin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 2. — P. 93–109.
200. *Rostom, A.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers / A. Rostom [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002: CD002296.
201. *Saurin, J. C.* Capsule endoscopy / J. C. Saurin // *Endoscopy.* — 2007. — Vol. 39. — P. 986–991.
202. *Scarpellini, E.* High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth / E. Scarpellini [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 781–786.
203. *Scarpignato, C.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention / C. Scarpignato, R. H. Hunt // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2010. — Vol. 39. — P. 433–464.
204. *Scarpignato, C.* Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans / C. Scarpignato [et al.] // *Gastroenterology.* — 2017. — Vol. 152. — P. 980–982.
205. *Scheiman, J. M.* Effect of esomeprazole on gastroduodenal erosions in patients at increased gastrointestinal risk treated with low-dose acetylsalicylic acid: a post-hoc analysis of the OBERON trial / J. M. Scheiman [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2015. — Vol. 182. — P. 500–502.
206. *Scheiman, J. M.* Omeprazole ameliorates aspirin-induced-gastroduodenal injury / J. M. Scheiman [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 97–103.
207. *Scheiman, J. M.* Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors / J. M. Scheiman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 701–710.
208. *Schellack, N.* An overview of gastropathy-induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs / N. Schellack // *S. Afr. Pharm. J.* — 2012. — Vol 79. — № 4.

209. *Scordo, M. G.* Genetic polymorphism of cytochrome P 450 2C9 in a Caucasian and a Black African population / M.G. Scordo, E. Aklillu, U. Yasar // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 52. — P. 447–450.
210. *Scott, S. A.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy / S. A. Scott [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 90. — P. 328–332.
211. *Scott, S. A.* Identification of CYP2C19*4B: pharmacogenetic implications for drug metabolism including clopidogrel responsiveness / S. A. Scott [et al.] // *Pharmacogenomics J.* — 2012. — Vol. 12. — P. 297–305.
212. *Scott, S. A.* Pharm GKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 / S. A. Scott [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2012. — Vol. 22. — P. 159–165.
213. *Serhan, C. N.* Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms / C. N. Serhan [et al.] // *FASEB J.* — 2007. — Vol. 21. — P. 325–332.
214. *Sharara, A. I.* A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence / A. I. Sharara [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 326–333.
215. *Shiotani, A.* Aspirin-induced peptic ulcer and genetic polymorphisms / A. Shiotani [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 31–34.
216. *Shiotani, A.* The preventive factors for aspirin-induced peptic ulcer: aspirin ulcer and corpus atrophy / A. Shiotani [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44. — P. 717–725.
217. *Sibbing, D.* Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy / D. Sibbing [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 8. — P. 1685–1693.
218. *Sigthorsson, G.* COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice / G. Sigthorsson [et al.] // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 1913–1923.

219. *Silverstein, F. E.* Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. E. Silverstein [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 123. — P. 241–249.
220. *Singh, G.* Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam // G. Singh, S. Lanes, G. Triadafilopoulos // *Am. J. Med.* — 2004. — Vol. 117. — P. 100–106.
221. *Smale, S.* Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine / S. Smale [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 723–738.
222. *Smecuol, E.* Acute gastrointestinal permeability responses to different nonsteroidal anti-inflammatory drugs / E. Smecuol [et al.] // *Gut.* — 2001. — Vol. 49. — P. 650–655.
223. *Sokic-Milutinovic, A.* Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal damage in patients starting NSAID therapy: 4 Months follow-up study / A. Sokic-Milutinovic [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2887–2892.
224. *Somasundaram, S.* Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat / S. Somasundaram [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 639–650.
225. *Song, H. J.* The protective effect of eupatilin on indomethacin-induced cell damage in cultured feline ileal smooth muscle cells: involvement of HO-1 and ERK / H. J. Song [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* — 2008. — Vol. 118. — P. 94–101.
226. *Souza, M. H.* Gastritis increases resistance to aspirin-induced mucosal injury via COX-2-mediated lipoxin synthesis / M. H. Souza [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. 54–61.
227. *Stubbins, M. J.* Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus / M. J. Stubbins [et al.] // *Pharmacogenetics.* — 1996. — Vol. 6. — P. 429–439.

228. *Sugano, K.* LAVENDER Study Group. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study / K. Sugano [et al.] // *Gut*. — 2014. — Vol. 63. — P. 1061–1068.
229. *Sugimori, S.* Evaluation of small bowel injury in patients with rheumatoid arthritis by capsule endoscopy: effects of anti-rheumatoid arthritis drugs / S. Sugimori [et al.] // *Digestion*. — 2008. — Vol. 78. — P. 208–213.
230. *Suyata, P.* A comparison of efficacy between rebamipide and omeprazole in the treatment of NSAIDs-gastropathy / P. Suyata [et al.] // *Indonesian J. Gastroenterol. Hepatol. Dig. Endoscopy*. — 2004. — Vol. 5. — P. 89–94.
231. *Takanashi, K.* CYP2C9 Ile359 and Leu359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates / K. Takanashi [et al.] // *Pharmacogenetics*. — 2000. — Vol. 10. — P. 95–104.
232. *Takeuchi, K.* Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility / K. Takeuchi // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. — 2012. — Vol. 18. — P. 2147–2160.
233. *Takeuchi, K.* Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage / K. Takeuchi [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. — 2010. — Vol. 411. — № 7-8. — P. 459–466.
234. *Tanaka, A.* Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage / A. Tanaka [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 300. — P. 754–761.
235. *The Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee.* URL: <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>
236. *Thiéfin, G.* Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum / G. Thiéfin, L. Beaugerie // *Joint Bone Spine*. — 2005. — Vol. 72. — P. 286–294.
237. *Troost, F. J.* Recombinant human lactoferrin ingestion attenuates indomethacin-

- induced enteropathy in vivo in healthy volunteers / F. J. Troost, W. H. Saris, R. J. Brummer // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 57. — P. 1579–1585.
238. *Vaduganathan, M.* COGENT Investigators. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy / M. Vaduganathan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2016. — Vol. 12. — Vol. 67. — P. 1661–1671.
239. *Van Soest Eva, M.* Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: a nonobservational study using three European databases / M. van Soest Eva [et al.] // *Gut.* — 2011. — Vol. 60. — P. 1650–1659.
240. *Vergara, M.* Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users / M. Vergara [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1411–1418.
241. *Vonkeman, H. E.* Assessment of *Helicobacter pylori* eradication in patients on NSAID treatment / H. E. Vonkeman [et al.] // *BMC Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 12. — P. 133.
242. *Wallace, J. L.* Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat / J. L. Wallace [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 261–271.
243. *Wallace, J. L.* Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs / J. L. Wallace // *Trends in Pharmacological Sciences.* — 2007. — Vol. 28. — N. 10. — P. 501–505.
244. *Wallace, J. L.* Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulfide-releasing derivative of naproxen (ATB-346) / J. L. Wallace [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 159. — P. 1236–1246.
245. *Wallace, J. L.* NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies / J. L. Wallace // *Br. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 165. — P. 67–74.
246. *Wallace, J. L.* Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why

- doesn't the stomach digest itself? / J. L. Wallace // *Physiol. Rev.* — 2008. — Vol. 88. — P. 1547–1565.
247. *Wallace, J. L.* Proton pump inhibit or exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis / J. L. Wallace [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 141. — №. 4. — P. 1314–1322.
248. *Wallace, J. L.* The therapeutic potential of NO-NSAIDs / J. L. Wallace, P. Del Soldato // *Fundamental and Clinical Pharmacology.* — 2003. — Vol. 17. — № 1. — P. 11–20.
249. *Wallace, J. L.* New pharmacologic therapies in gastrointestinal disease / J. L. Wallace, J. G. P. Ferraz // *Gastroenterology Clinics of North America.* — 2010. — Vol. 39. — № 3. — P. 709–720.
250. *Walter, S. R.* The impact of serious adverse drug reactions: a population-based study of a decade of hospital admissions in New South Wales, Australia / S. R. Walter [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology.* — 2017. — Vol. 83. — P. 416.
251. *Warlé-van Herwaarden, M. F.* Time-trends in the prescribing of gastroprotective agents to primary care patients initiating low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cohort study / M. F. Warlé-van Herwaarden [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 80. — P. 589–598.
252. *Watanabe, T.* Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-likereceptor 4 dependent / T. Watanabe [et al.] // *Gut.* — 2008. — Vol. 57. — P. 181–187.
253. *Watanabe, T.* Risk factors for severe nonsteroidalanti-inflammatory drug-inducedsmall intestinal damage / T. Watanabe [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* — 2013. — Vol. 45. — P. 390–395.
254. *Watanabe, T.* Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study / T. Watanabe [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* — 2008. — Vol. 6. — № 11. — P. 1279–1282.

255. *Whittle, B. J.* Nitric oxide and the gut injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs / B. J. Whittle // *Inflammopharmacology*. — 2003. — Vol. 11. — P. 415–422.
256. *Wilcox, C. M.* Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin / C. M. Wilcox [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1082–1089.
257. *Williams, C.* Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth / C. Williams, K. E. McColl // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 3–10.
258. *Yamamoto, T.* Gastroduodenal mucosal injury in patients taking low-dose aspirin and the role of gastric mucoprotective drugs: possible effect of rebamipide / T. Yamamoto [et al.] // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2010. — Vol. 47. — P. 27–31.
259. *Yamazaki, H.* Comparative studies on the catalytic roles of cytochrome P450 2C9 and its Cys- and Leu-variants in the oxidation of warfarin, flurbiprofen, and diclofenac by human liver microsomes / H. Yamazaki [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 56. — P. 243–251.
260. *Yang, J.* Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS/ J. Yang [et.al.] // *Dig. Dis. Sei.* — 2008. — Vol. 53. — P. 169–174.
261. *Yang, M.* Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review / M. Yang [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. — 2017. — Vol. 25. — P. 1–8.
262. *Yang, Y.* Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure / Y. Yang, D. Metz // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 1115–1127.
263. *Yasar, U.* Linkage between the CYP2C8 and CYP2C9 genetic polymorphisms / U. Yasar [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 299. — P. 25–28.

264. *Yeomans, N. D.* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine vs. Omeprazole for NSAID associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group / N. D. Yeomans [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 719–726.
265. *Yoda, Y.* Search for prophylactic drugs against NSAID-Induced small Intestinal lesions in rats / Y. Yoda, M. Takeuchi, S. Kato // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 528.
266. *Yoda, Y.* Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin-induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1 / Y. Yoda [et al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology.* — 2010. — Vol. 61. — № 3. — P. 287–294.
267. *Zhang, S.* Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Zhang, Q. Qing, Y. Bai // *Dig. Dis. Sci.* — 2013. — Vol. 58. — P. 1991–2000.
268. *Zhang, Y.* Lornoxicam pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype / Y. Zhang [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 59. — P. 14–17.
269. *Zhou, Y.* Effect of indomethacin on bile acid-phospholipid interactions: implication for small intestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs / Y. Zhou [et al.] // *The American Journal of Physiology. — Gastrointestinal and Liver Physiology.* — 2010. — Vol. 298. — № 5. — P. 722–731.
270. *Zhu, Y.* Efficacy comparison of rebamipide and omeprazole in NSAID-related ulcer (author-translated) / Y. Zhu [et al.] // *Strait Pharmaceutical J.* — 2008. — Vol. 20. — P. 121–122.
271. *Zuccaro, G.* Epidemiology of lower gastrointestinal bleeding / G. Zuccaro // *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 22. — № 2. — P. 225–232.