

БАЛАБАНЦЕВА

Анна Павловна

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

Специальность 14.01.22 — Ревматология;

14.01.04 — Внутренние болезни

Автореферат
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Научные консультанты: **Каратеев Андрей Евгеньевич**, доктор медицинских наук

Кляритская Ирина Львовна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Абдулганиева Диана Ильдаровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России

Верткин Аркадий Львович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Защита состоится «18» октября 2019 г. в 14.00 ч. на заседании диссертационного совета Д 001.018.01 на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (15522, Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (15522, Москва, Каширское шоссе, дом 34А) и на сайте www.rheumatolog.ru.

Автореферат разослан _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И. С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Ревматические заболевания (РЗ) — широко распространенная патология, вызывающая снижение качества жизни и потерю трудоспособности миллионов людей. В России в 2016 г. было зарегистрировано 19,2 млн людей с заболеваниями костно-мышечной системы. Причем по данным эпидемиологического исследования Е. А. Галушко и Е. Л. Насонова (2018), распространенность самых частых РЗ, таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилоартрит (АС), псориатический артрит (ПсА), подагрический артрит (ПодА) и остеоартрит (ОА), составляет соответственно 0,6; 0,1; 0,37; 0,3 и 13 случаев на 100 жителей России.

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, которые являются основным средством для лечения боли — главного, наиболее тяжелого 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 [Каратеев и др., 2018; Насонов, 2017].

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 [Каратеев и др., 2018].

В то же время применение НПВП способно вызывать широкий спектр нежелательных реакций (НР), вовлекающих желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему, почки и печень [Каратеев и др., 2018; Boelsterli; Ramirez-Alcantara, 2011]. Наиболее часто возникают НР со стороны ЖКТ, причем они могут проявляться как функциональными расстройствами (диспепсия, изжога, отрыжка, абдоминальный дискомфорт), так и угрожающими жизни осложнениями (язвенные поражения, кровотечения, перфорация, стриктура) [Галушко; Насонов, 2018; Каратеев и др., 2018; Fries, 2000; Dubois et al., 2004; Lanza; Chan; Quigley, 2009].

Наиболее изученной НПВП-индуцированной патологией ЖКТ является поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), получившее международное название НПВП-гастропатия. 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 (СО) [Насонов и др., 2017]. Гастродуоденальная ток-

сичность НПВП объясняется блокадой ЦОГ-1 и снижением синтеза цитопротективных ПГ, таких как простагландин E₂ и простаглицлин. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженное повреждение СО ЖКТ, чем неселективные НПВП, однако полностью проблему ЖКТ-осложнений не решают [Fries, 2000; Laine, 2002; Laine et al., 2004].

Поэтому перед клиницистами, назначающими НПВП при РЗ, всегда стоит важная задача — каким образом максимально полно использовать анальгетический и противовоспалительный потенциал этих препаратов, предупреждая при этом риск возникновения гастроинтестинальных НР.

Степень разработанности темы исследования. Проблема профилактики и лечения НПВП-гастропатии чрезвычайно актуальна, поскольку число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатии с каждым годом неуклонно растут. Огромное значение для своевременной диагностики НПВП-индуцированных осложнений имеет определение факторов риска. Однако исследования, посвященные этому вопросу, носят неполный или противоречивый характер. Эта проблема особенно важна для ревматологических больных, нередко имеющих множественные коморбидные заболевания ССС и ЖКТ (в частности, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*) [Chan; Graham, 2004; Dubois et al., 2004; Hunt, 2007; Conaghan, 2012]. 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 P450 (CYP2C9, CYP2C19), определяющих метаболизм НПВП.

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 быть выше, чем частота поражения СО гастродуоденальной зоны. По данным серии исследований, манифестными формами НПВП-энтеропатии в 50% случаев являлось кровотечение, в 33% — перфорация и в 17% — кишечная непроходимость, возникшая на фоне стриктуры тонкой кишки [Vjarnason et al., 1987; Davies; Saleh; Skjodt, 2000; Fortun; Hawkey, 2007; Fujimori et al., 2010].

Столь же важно изучение НПВП-индуцированного поражения толстой кишки — НПВП-колопатии. На сегодняшний день установлено, что НПВП могут вызывать развитие разнообразного поражения толстой кишки — от острого воспаления и эрозивно-язвенных изменений СО, до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и стриктур кишки [Laine et al., 2003; Chan; Graham, 2004; Dubois et al., 2004; Beaugerie, 2005; Lanis; Sore, 2009]. При этом ни распространенность, ни факторы риска НПВП-колопатии в пол-

ной мере не определены. Имеются лишь единичные публикации в отечественной и зарубежной медицинской литературе, посвященные данной проблеме, что определяет необходимость ее дальнейшего, более углубленного изучения.

В настоящее время интенсивно обсуждается эффективность различных методов профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, таких как их целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика с учетом факторов риска, применение менее токсичных НПВП, комбинирование НПВП с антисекреторными и гастропротективными средствами, эрадикация *H. pylori*, различные методы воздействия на кишечную микробиоту [Dubois et al., 2004; Conaghan, 2012; Lanza; Chan; Quigley, 2009].

В отличие от НПВП-гастропатии, в настоящее время не разработано подхода для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии. Важно отметить, что ИПП, широко используемые для лечения и профилактики НПВП-гастропатии, не только не снижают риск развития поражения дистальных отделов ЖКТ, но даже способны повышать его. Требуются дальнейшие исследования эффективности при НПВП-энтеро- и колопатии таких средств, как сульфасалазин, селективные кишечные антибиотики (рифаксимин), пробиотики, синтетические аналоги простагландинов (рибамипид).

Таким образом, имеющиеся данные относительно негативного влияния НПВП на различные отделы ЖКТ до сих пор являются неполными. Отсутствуют четкие рекомендации по терапии 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 персонафицированных стратегий ведения больных.

Задачи исследования:

1. Определить частоту, сроки возникновения, характер, клинико-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 подходы для оптимальной профилактики и лечения НПВП-индуцированной патологии ЖКТ.

Научная новизна исследования. Впервые 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. Показана взаимосвязь между развитием НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии.

Впервые при НПВП-гастропатии проведено генотипирование и установление полиморфизма изоферментов цитохромной системы CYP2C19 и CYP2C9. Сделан вывод, что 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.

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

Впервые проведено одномоментное сравнение различных методов 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-гастропатии сопоставима с эффективностью ИПП.

Впервые 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.

Теоретическая и 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 дицитрата, которые могут быть альтернативой ИПП. Обосновано применение ребамипида и эрадикации *H. pylori* как важных методов профилактики НПВП-гастропатии. Подтверждена возможность эффективного медикаментозного лечения НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии путем использования ребамипида, сульфасалазина и рифаксимины (при развитии СИБР).

Положения, выносимые на защиту:

1. У большей части пациентов, принимающих НПВП, развиваются бессимптомные или малосимптомные сочетанные поражения желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишки.

2. Одним из важных факторов риска развития НПВП-гастропатии является генетический полиморфизм изоферментов CYP2C19, в частности, наличие аллеля CYP2C19*17*1/*17, а фактором риска НПВП-индуцированных ЖКТ-кровотечений — генотипы CYP2C9*2*1/*2, CYP2C19*2*1/*2 и CYP2C19*2*1/*3.

3. Дополнительным фактором риска развития НПВП-энтеропатии является наличие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

4. Эрадикация *H. pylori* может рассматриваться как эффективный метод профилактики НПВП-гастропатии.

5. Применение цитопротекторов (ребамипид и висмута трикалия дицитрат) как метода профилактики и лечения НПВП-гастропатии, по своей эффективности сопоставимо с применением ИПП.

6. Эффективными методами лечения НПВП-энтеропатии является применение рифаксимины (для подавления синдрома избыточного бактериального роста) и ребамипида (для заживления эрозий и язв тонкой кишки).

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

Степень достоверности и апробация результатов. О достоверности полученных результатов и обоснованности выводов свидетельствует достаточное количество обследованных лиц (353 больных с различными РЗ); достаточный объем функциональных и лабораторных исследований, выполненных с приме-

нением современных методик; адекватный статистический анализ числовых данных. Для анализа результатов исследования использовались методы вариационной статистики с расчетом частотных характеристик исследуемых показателей, средних величин и оценки их вариабельности. 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.

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, 16 октября 2018).

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 15 статей в журналах, соответствующих критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад автора в исследование. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы по теме научной работы, написан обзор литературы. Самостоятельно разработан план обследования больных, сформулированы цель и задачи исследования, научно обоснованы подходы к их решению. При непосредственном участии автора проводилось клиническое, эндоскопическое, инструментальное обследование больных. Самостоятельно проведены заполнение первичной документации, анализ полученных результатов, оформлены разделы диссертационной работы, сформулированы выводы и обоснованы практические рекомендации. Автор самостоятельно подготовила основные публикации по теме исследования и представила результаты работы на научно-практических конференциях. Личный вклад автора в написание научных работ по теме диссертации составляет 85%. Все соавторы указаны в публикациях.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 211 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 37 рисунками. Список литературы содержит 271 источник, из них 6 отечественных и 265 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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. РЗ были представлены ОА (39,1%), РА (35,1%), АС (11,3%), ПодА (9,1%) и РеА (5,4%). Больные получали следующие НПВП: диклофенак 47,0%, целекоксиб 12,4%, нимесулид 11,3%, эторикоксиб 9,1%, мелоксикам 8,5%, кетопрофен 7,9%, другие препараты — 3,7%.

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: видеоэндоскопическое исследование пищевода, желудка и ДПК (ВЭГДС, видеосистема EVIS EXERAIII, эндоскопы GIF-Q140, 160 “OLYMPUS”, Япония) с биопсией, видеоэндоскопическое исследование толстой кишки (ВКС, видеосистема EVIS EXERAIII, эндоскопы CF-Q140I, Япония) с биопсией, видеокапсульная эндоскопия тонкой кишки (ВКЭ, система GIVEN IMAGING, Израиль), 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 -октаноевый дыхательный тест), установление наличия кишечного дисбиоза (анализ кала на дисбиоз) и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (H_2 -лактолозный водородный тест).

Диагноз НПВП-гастропатии 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, наличие острых, часто множественных эрозий и язв, локализованных в основном в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы и фовеолярная гиперплазия СО по данным гистологического исследования. Для оценки степени поражения СО желудка при НПВП-гастропатии использовалась шкала Ланза (LanzaScore).

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 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 походу отделов толстого кишечника), скрытого или явного кишечного кровотечения, повышения уровня фекального кальпротектина, данных ВКС с биопсией СО.

Определение генетического полиморфизма изоферментов системы P450 (*CYP2C9*, *CYP2C19*) проводили методом мультиплексной ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации "SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT"-PB и использованием тест-систем LITECH *CYP2C9* и *CYP2C19* ACE (Россия). 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).

Все больные с выявленной НПВП-гастропатией (155 человек) были включены в открытое проспективное исследование эффективности различных гастропротективных препаратов. Они были простым слепым методом рандомизированы на 4 группы. Больным группы 1 (n = 42) был назначен ребамипид по 100 мг 3 раза в день; группы 2 (n = 41) ИПП пантопразол 40 мг 1 раз в день; группы 3 (n = 40) ВТД по 120 мг 4 раза в день; группы 4 (n = 33) 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 методом рандомизирована на 3 группы: в группе 1 (n = 38) был назначен пантопразол 40 мг 1 раз в день, группе 2 (n = 37) ребамипид 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 *H. pylori* для профилактики НПВП-гастропатии. 20 больным был проведен 10-дневный курс эрадикационной терапии (пантопразол 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг 2 раза в день), у 19 больных эрадикация не проводилась (контроль). 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.

Была проведена оценка сравнительной эффективности селективного кишечного антибиотика рифаксимина в дозе 400 мг 3 раза в день и комплексного пробиотика 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 кишечника (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 ($n = 32$) стали участниками открытого контролируемого исследования эффективности сульфасалазина при данной патологии. Препарат назначался в дозе, применяемой для лечения ВЗК (4 г/сутки). Больные были рандомизированы простым слепым методом на 2 группы. В первой ($n = 16$) был назначен 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. 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.

Для анализа результатов исследования использовались методы вариационной статистики с расчетом частотных характеристик исследуемых показателей, средних величин (средней арифметической — X) и оценки их вариабельности. Учитывая то, что данное исследование проведено на выборочной совокупности, для характеристики статистических параметров и возможностей их оценки для генеральной совокупности пациентов рассчитывалась средняя ошибка 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 обеспечили достаточный уровень статистической достоверности исследования (не ниже 80%). Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов статистических программ Stata 11 и Statistica 6.

Результаты исследования

НПВП-индуцированное поражение ЖКТ было зафиксировано у 225 из 353 больных (63,7%), в том числе, у 155 больных (43,9%) была выявлена НПВП-гастропатия, у 88 (24,9%) — НПВП-энтеропатия и у 32 (9,1%) — НПВП-колопатия (рис. 1,2). При этом у 101 пациента (44,9%) было выявлено сочетанное поражение как минимум двух различных отделов ЖКТ (например, НПВП-гастропатия + НПВП-энтеропатия).



Рисунок 1. Суммарная частота НПВП-ассоциированных осложнений со стороны различных отделов ЖКТ

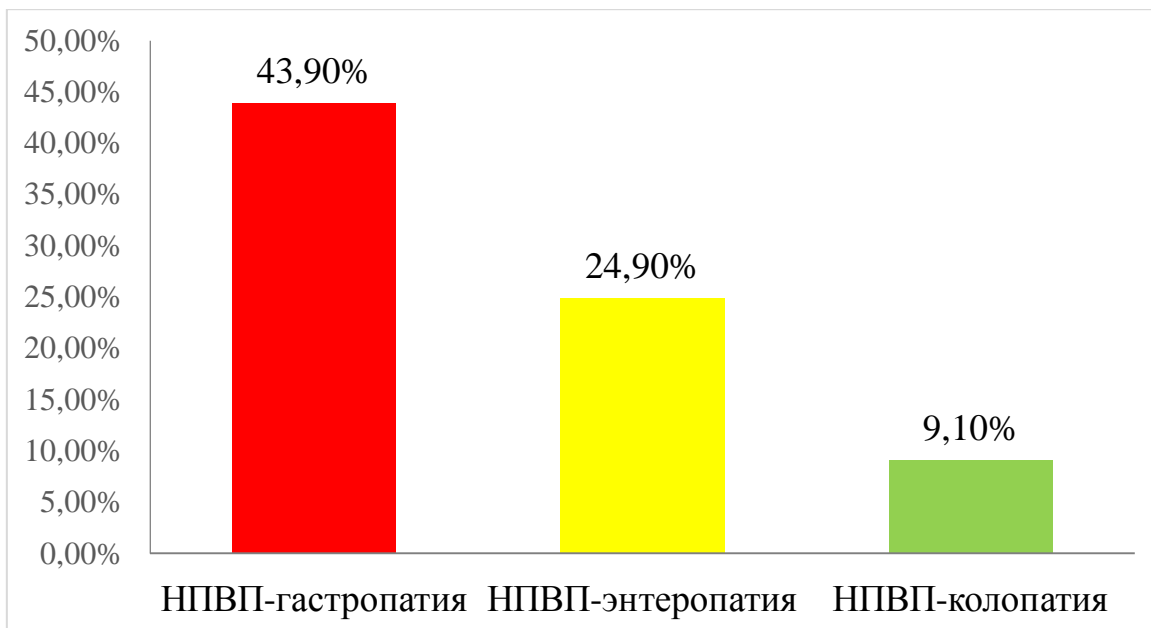


Рисунок 2. Частота НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии

НПВП-индуцированные поражения ЖКТ наиболее часто развивались у пациентов > 50 лет (72,4%), женщин (56,8%), больных ОА (42,7%) и РА (34,7%). НПВП-гастропатия и НПВП-энтеропатия чаще фиксировались в возрасте > 50 лет (74,2% и 52,3% соответственно). НПВП-колопатия чаще выявлялась среди мужчин в возрасте 30-50 лет (81,3%). Частота развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от РЗ, представлена на рис. 3

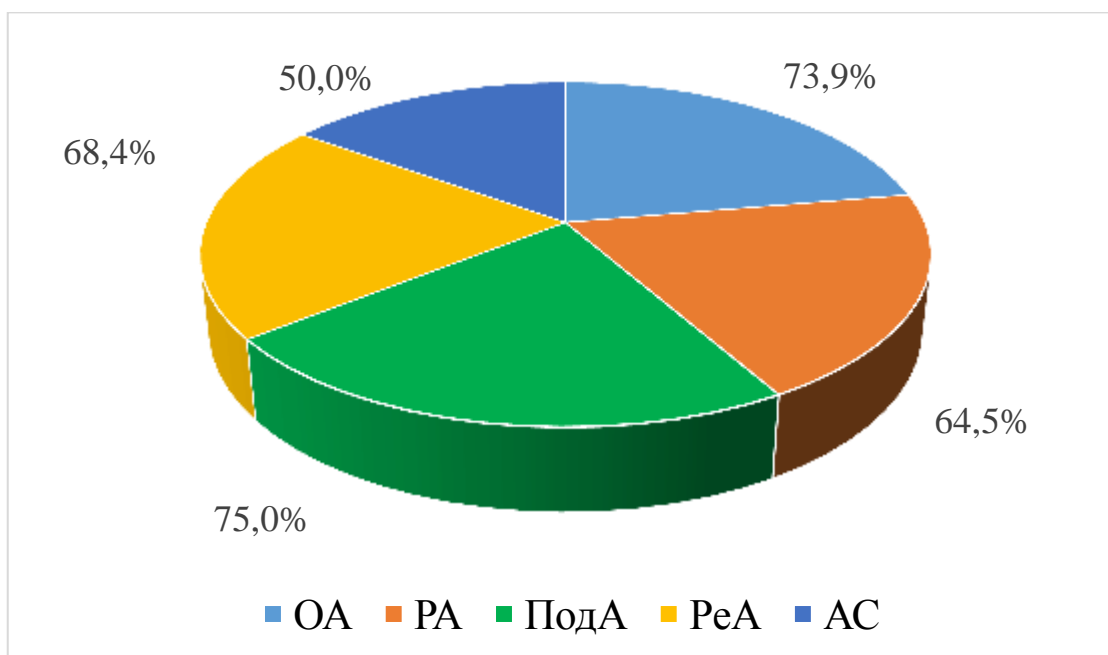


Рисунок 3. Суммарная частота развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от диагноза РЗ

НПВП-гастропатия достоверно чаще выявлялась при приеме диклофенака (79,8%) и кетопрофена (77,8%), чем на фоне использования селективных ингибиторов ЦОГ-2 — нимесулида (32,5%), мелоксикама (30,0%) и целекоксиба (22,9%) ($p < 0,001$). Аналогичная картина отмечалась и в отношении развития НПВП-энтеро- и НПВП-колопатии.

Большая часть случаев НПВП-гастропатии возникла при длительности приема НПВП менее 3 месяцев (74,9%). Аналогичная картина наблюдалась и при развитии НПВП-энтеро- и колопатий (67,1% и 59,4% соответственно).

На рис. 4 представлены данные по риску развития НПВП-гастропатии в зависимости от различных факторов (отношение шансов, ОШ).



Рисунок 4. Риск развития НПВП-индуцированной гастропатии в зависимости от ряда факторов (ОШ)

При проведении мультифакторного анализа существенное влияние на развитие НПВП-гастропатии имели инфекция *H. pylori*, которая выявлялась у 70% больных с НПВП-гастропатией ($p = 0,001$), язвенный анамнез и наличие ЖКТ-кровотечения в анамнезе ($p = 0,001$), употребление одновременно нескольких НПВП ($p = 0,001$) и прием высоких доз НПВП ($p = 0,004$), возраст > 60 лет ($p = 0,003$), коморбидная легочная, сердечная, гастроэнтерологическая патология ($p < 0,013$, $0,003$ и $0,001$ соответственно), курение ($p = 0,003$) и прием алкоголя ($p = 0,004$).

Мы изучили клинико-эндоскопические, функциональные и генетические особенности НПВП-гастропатии. У 47,1% больных с НПВП-гастропатией отмечалась умеренно выраженная симптоматика: боли в эпигастрии, тяжесть 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. У большинства больных (52,9%) клиника отсутствовала или была выражена минимально. Эндоскопическая картина НПВП-гастропатии характеризовалась эрозиями желудка (46,5%), эрозиями ДПК (29,7%), сочетанием эрозий желудка и ДПК (16,8%), язвами желудка (17,4%), язвами ДПК (23,9%), сочетанием язв желудка и ДПК (3,3%). Эндоскопические признаки ЖКТ-кровотечения были отмечены у 27 больных (Форрест 2, 17,4%).

По классификации Lanza, НПВП-гастропатия легкой степени (степень 1) выявлялась только у 16,8%, в то время как поражение средней тяжести (степень 2,3) у 28,4%, а тяжелой (степень 4,5) — более чем у половины больных (54,8%) (рис. 5).

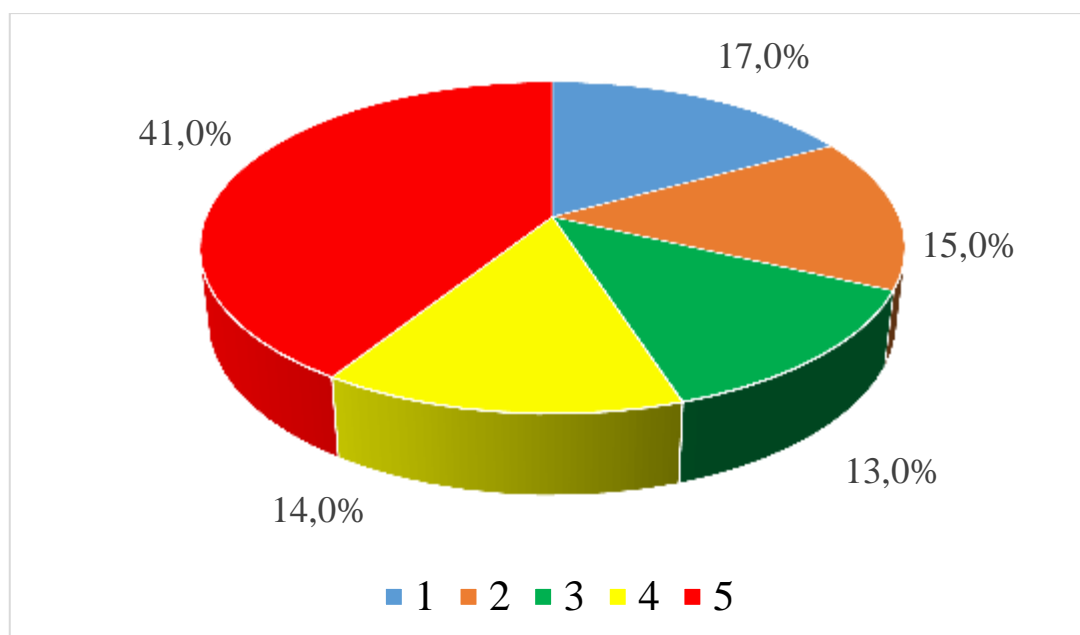


Рисунок 5. Степень тяжести НПВП-гастропатии по шкале Ланза

Нами было проведено изучение зависимости частоты и выраженности НПВП-гастропатии от инфицированности *H. pylori*. Наличие *H. pylori* проводилось 2 методами: ^{13}C -МДТ и БУТ. Полученные результаты представлены на рис. 6, 7.

Было показано, что среди 155 больных с НПВП-гастропатией, 70,0% были инфицированы *H. pylori*, что оказалось достоверно выше, чем уровень инфицирования *H. pylori* среди пациентов без НПВП-гастропатии (55%), $p < 0,05$. Частота выявления *H. pylori* была достоверно выше у больных с тяжелыми НПВП-гастропатиями. Так, если при минимальных изменениях (Ланза 1–2) инфицированными *H. pylori* были лишь 57,7% больных, то при поражениях средней тяжести (Ланза 3) — 63,6%, а при тяжелых поражениях (Ланза 4–5) — 76,5%. Таким образом, более тяжелые НПВП-гастропатии ассоциировались с более высокой инфицированностью *H. pylori*.

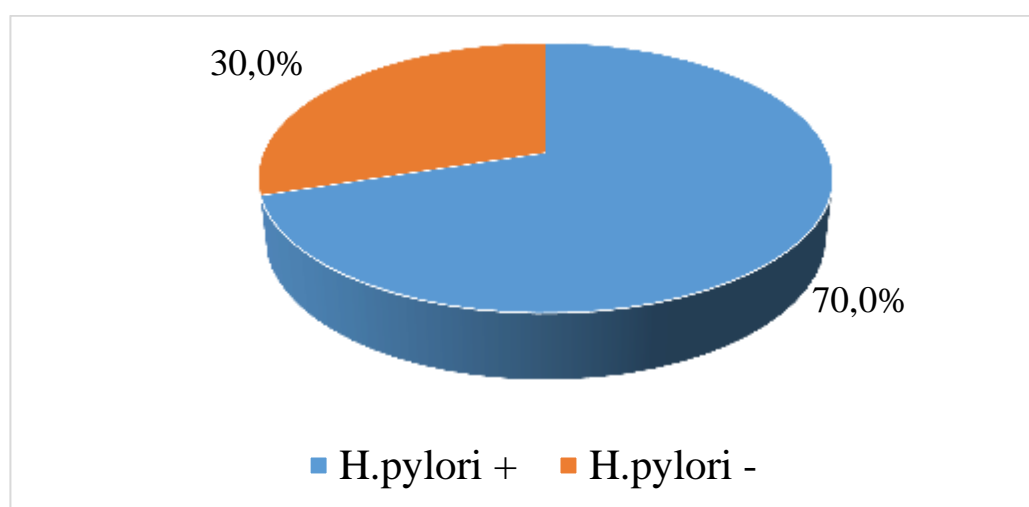


Рисунок 6. Инфицированность *H. pylori* у больных с НПВП-гастропатией



Рисунок 7. Частота *H. pylori*-инфицированности в зависимости от тяжести НПВП-гастропатии (по Ланза); * $p < 0,05$.

Мы сравнили частоту развития НПВП-гастропатии, осложненной кровотечением, в зависимости от наличия *H. pylori* (рис. 8). Подавляющее большинство больных с признаками ЖКТ-кровотечения (81,5%) были инфицированы *H. pylori*.

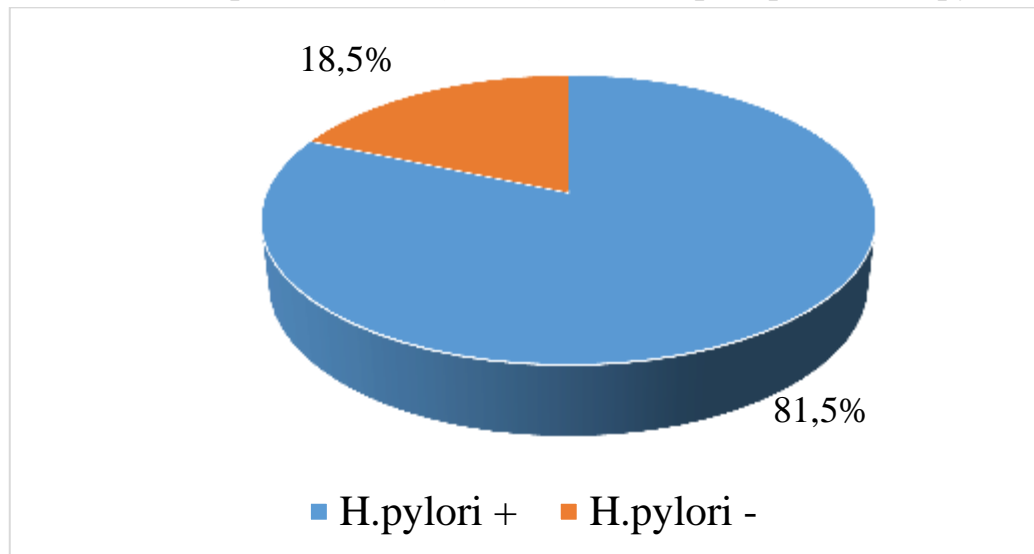


Рисунок 8. Инфицированность *H. pylori* больных с НПВП-гастропатией, осложненной кровотечением

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

Изучение функционального состояния желудка у больных с НПВП-гастропатией показало, что среди них преобладали пациенты с гиперацидностью (57%), значительно меньше было пациентов с нормацидностью и гипоацидностью (соответственно, 31% и 12%). У большей части больных с НПВП-гастропатией (62,6%) скорость опорожнения желудка по данным ^{13}C -ОДТ была замедленной или значительно замедленной, что может свидетельствовать как о взаимосвязи дисмоторных нарушений желудка с НПВП-гастропатией, так и о негативном влиянии НПВП на функцию желудка.

В своей работе мы также изучили роль пяти различных генетических полиморфизмов изофермента *CYP2C* в предрасположенности к развитию НПВП-гастропатии. Анализ результатов по влиянию распределения генотипов генов *CYP2C9* и *CYP2C19* показал, что только полиморфизм *2C19*17* (C4195T) имел связь с развитием НПВП-гастропатии ($\chi^2 = 26,8$; $p < 0,001$). 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 НПВП-гастропатии (рис. 9).

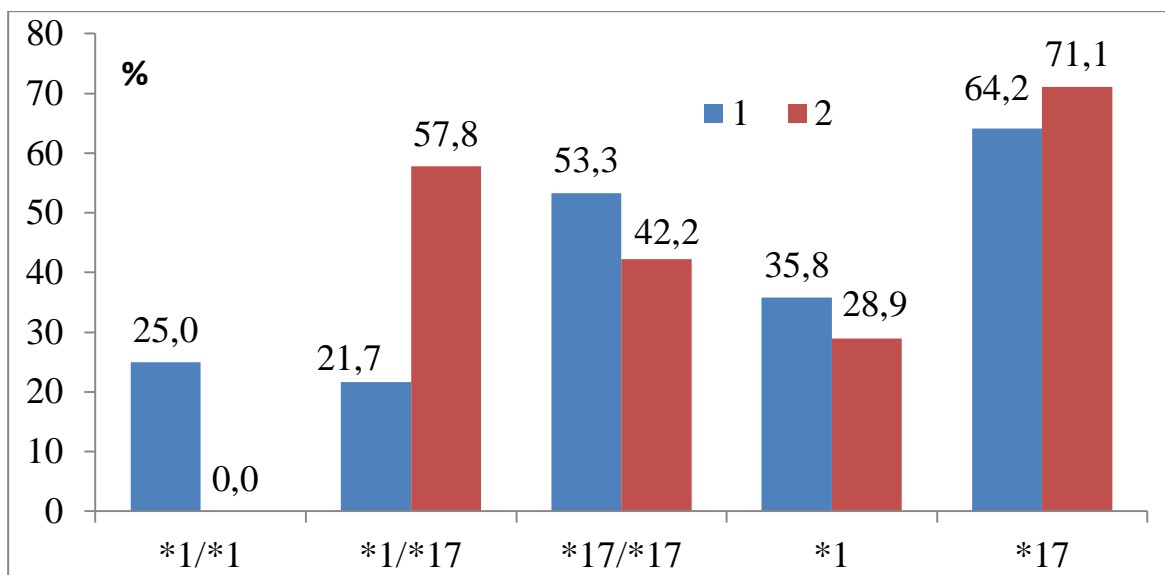


Рисунок 9. Частота распределения генотипов и аллелей полиморфизма 2C19*17 (C4195T) в группе больных без (1) и с наличием (2) НПВП-гастропатии

Для выявления показателей, связанных с риском развития кровотечения у больных с НПВП-гастропатией, 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, 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 ($\chi^2 = 98,6$ при 7 степенях свободы, $p < 0,001$). 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-гастропатией. 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%).

Установлено также, что при стандартизации по возрасту пациентов, наличию вредных привычек, приему ГК и Н-НПВП риск развития НПВП-индуцированного ЖКТ кровотечения больше возрастал у носителей генотипа CYP2C19*2*1/*2, CYP2C19*3*1/*3, CYP2C9*2*1/*2, по сравнению с носителями генотипов *1/*1 этих полиморфизмов.

Нами проведено изучение клинико-эндоскопических, функциональных и микробиологических особенностей НПВП-энтеропатии. Наиболее часто эта патология выявлялась у больных РА (35,8%), ОА (35%) и АС (30%), на фоне приема диклофенака (52,1%) и кетопрофена (55,5%). НПВП-энтеропатия чаще возникла при длительном приеме НПВП — более 3 месяцев (76,1%).

Клиническими проявлениями НПВП-энтеропатии были метеоризм (47,7%), боли в околопупочной области (19,3%) и диарея (28,4%). Признаки кишечного кровотечения были отмечены у 2,3%, а кишечной обструкции — у 1,1% больных.

У 35 больных, длительно принимавших диклофенак (20 пациентов) или целекоксиб (15 больных), и отмечавших кишечную симптоматику, была выполнена ВКЭ, которая позволила визуализировать характер повреждения СО тонкой кишки.

Различные изменения СО тонкой кишки при проведении ВКЭ были выявлены у большинства (68,6%) пациентов. Эрозии тонкой кишки (от 3 до ≥ 20) были выявлены у 70,0% больных, получавших диклофенак (70%), и 26,6%, получавших целекоксиб ($p < 0,005$). При этом среднее число эрозий у пациентов, получавших целекоксиб ($6,3 \pm 4,3$), было меньше, чем у больных, получавших диклофенак ($9,6 \pm 7,2$) (рис. 10). Все выявленные осложненные формы НПВП-энтеропатии (кровотечение и стриктура) обнаруживались только у больных, получавших диклофенак.

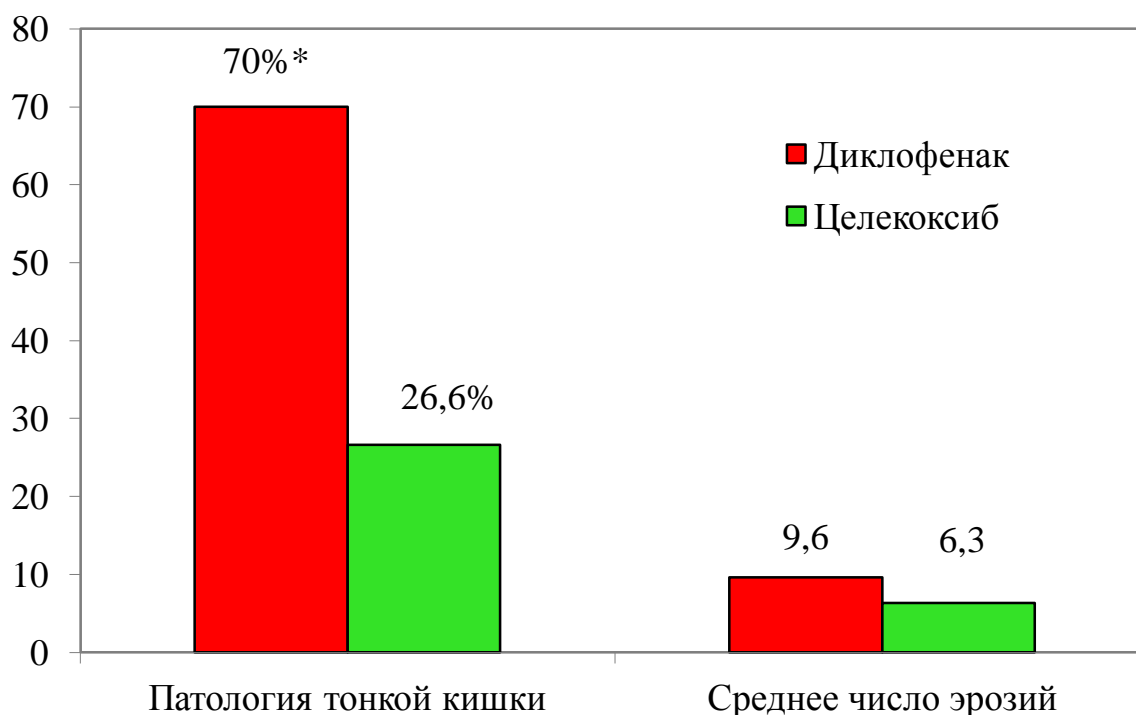


Рисунок 10. Эндоскопические изменения тонкой кишки при ВКЭ у больных, длительно принимавших НПВП; * $p < 0,005$

НПВП-индуцированное поражение толстой кишки (НПВП-колопатия) наиболее часто возникало у больных РА (14,7%), РеА (46,1%) и АС (30,0%), на фоне приема диклофенака (18,5%) и кетопрофена (33,3%). НПВП-колопатия достоверно чаще выявлялась при длительности приема НПВП > 3 месяцев (19,3% больных). Клиническими проявлениями НПВП-колопатии была диарея (78,1%), боль в животе (62,5%) и метеоризм (46,9%). Признаки кишечного кровотечения при ВКС были отмечены в 6,3% случаях. При проведении ВКС у больных определялись эрозии (81,3%), геморрагии (12,6%), язвы (6,3%) и признаки кровотечения (6,3%) толстой кишки.

88 пациентов с признаками НПВП-энтеропатии и 32 пациента с признаками НПВП-колопатии были обследованы с целью определения наличия СИБР. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых лиц. Всем обследованным лицам больным для диагностики СИБР после трехдневной низкоуглеводной диеты, натощак 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 50,0% больных с НПВП-энтеропатией, у 43,8% больных с НПВП-колопатией и лишь у 6,6% лиц из группы контроля (рис. 11, 12).

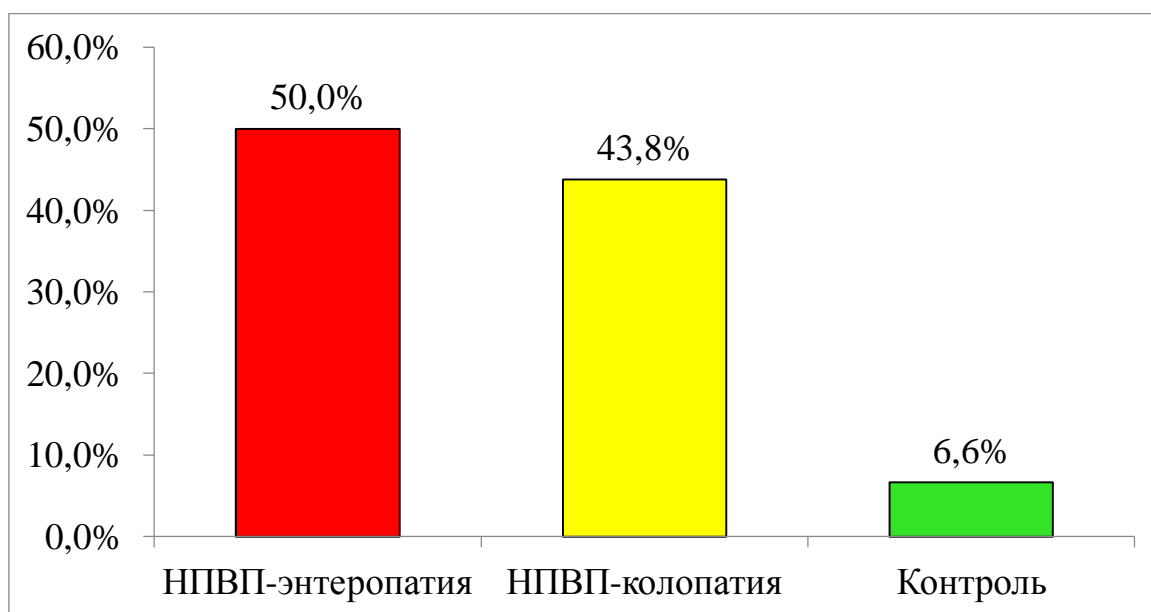


Рисунок 11. Частота СИБР у больных с НПВП-энтеропатией и колопатией по данным H_2 -ЛДТ; * $p < 0,01$ по сравнению с группой НПВП-колопатий; ** $p < 0,005$ по сравнению с контролем

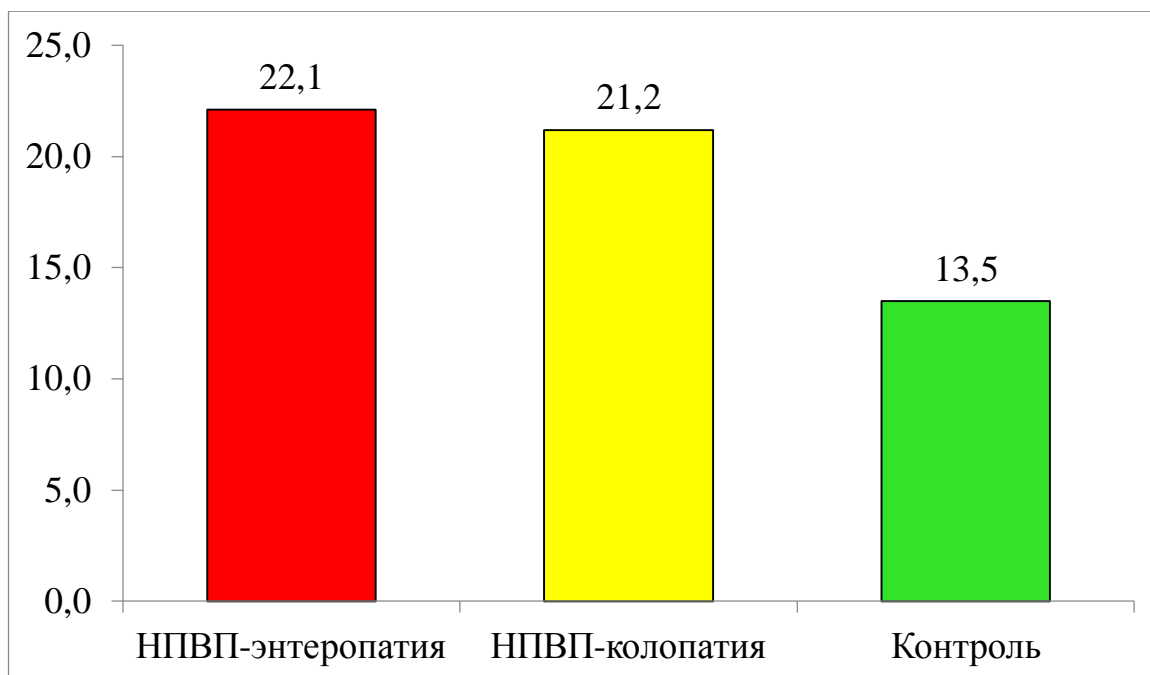


Рисунок 12. Средние показатели H₂-ЛДТ у больных с НПВП-индуцированными поражениями кишечника; * $p < 0,05$ в сравнении с контролем

Таким образом, среди больных с НПВП-индуцированными поражениями кишечника частота СИБР была достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,005$). У 52,3% больных с НПВП-энтеро- и колопатией, имевших положительный результат H₂-ЛДТ, отмечалась клиническая симптоматика в виде метеоризма и диареи. Полученные нами данные подтверждают связь между кишечным дисбиозом (в частности, СИБР) и развитием НПВП-индуцированных поражений кишечника.

Важным лабораторным маркером, отражающим активное кишечное воспаление, является кальпротектин. Наши исследования показали, что при всех НПВП-индуцированных поражениях ЖКТ уровень кальпротектина был выше нормальных показателей. Средний уровень кальпротектина у пациентов с НПВП-колопатией составил 90 ± 25 мкг, с НПВП-энтеропатией 78 ± 15 мкг, в группе контроля — 31 ± 11 мкг ($p < 0,05$).

Мы изучили частоту сочетанного НПВП-индуцированного поражения проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у больных с РЗ. Для этого было одновременно обследовано 112 больных (50 мужчин и 62 женщины, средний возраст $56,2 \pm 14,6$ лет), регулярно принимавших НПВП. Все больные прошли ВЭГДС и ВКС, а у 35 больных с эндоскопически подтвержденной НПВП-гастропатией была проведена ВКЭ.

Сочетанное, подтвержденное эндоскопическим исследованием поражение гастродуоденальной зоны и тонкой кишки (НПВП-гастропатия + НПВП-энтеропатия)

было отмечены у 24 больных (68,6%), гастродуоденальной зоны и толстой кишки (НПВП-гастропатия + НПВП-колопатия) — у 9 больных (8,0%), а дистальных и проксимальных отделов ЖКТ (НПВП-гастроэнтероколопатия) — у 31 больного (27,7%) (рис. 13).

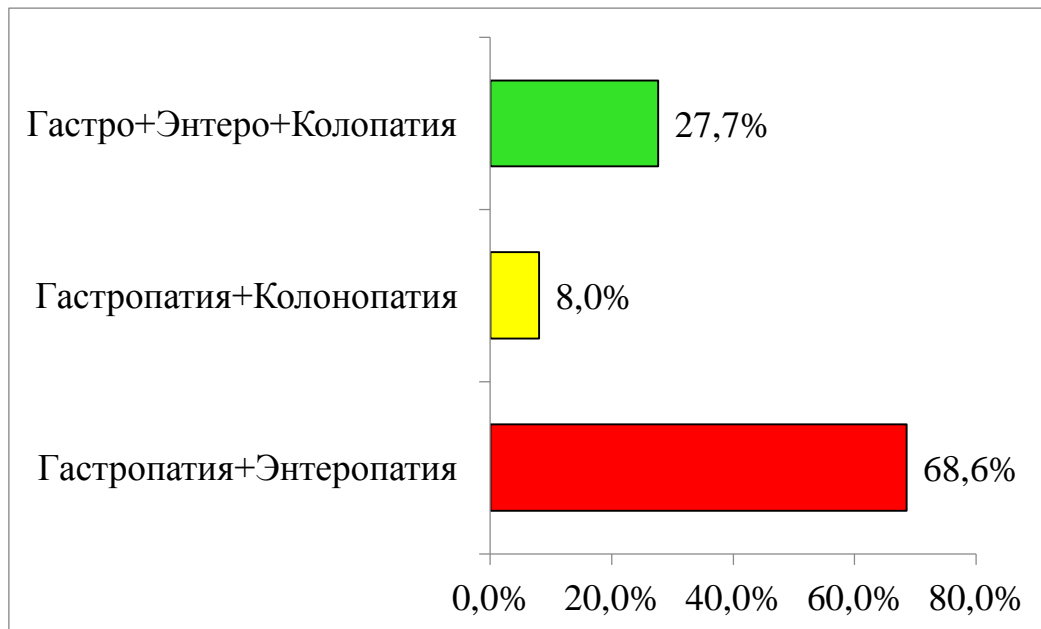


Рисунок 13. Сочетание НПВП-гастропатии с НПВП-индуцированным поражением тонкой и толстой кишки

Нами проведено сравнение эффективности ИПП и ребамипида для профилактики НПВП-гастропатии. С этой целью мы провели рандомизированное сравнительное исследование, которое включало 105 больных (средний возраст $45,4 \pm 18,5$ лет) с ОА ($n = 84$) и РА ($n = 21$), которым был назначен диклофенак в дозе 100 мг 1 раз в сутки. В исследование были включены больные, у которых при проведении ЭГДС не было выявлено признаков НПВП-гастропатии, а также тяжелых коморбидных 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 1:1:1 были рандомизированы на 3 группы. Пациентам 1 группы (38 пациентов) в качестве гастропротектора назначали ИПП 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. Эффект профилактики определялся по числу возникших язв и эрозий, а также с помощью модифицированной шкалы Ланза.

Таблица 1. Сравнение частоты развития НПВП-гастропатии у больных, получавших ИПП и ребамипид

Патология (% от общего числа больных)	Пантопразол, n = 38	Ребамипид, n = 37	Контрольная группа, n = 30
Язвы желудка	2 (5,3)	2 (5,4)	5 (16,6) *
Дуоденальные язвы	1 (2,6)	2 (5,4)	3 (10,0) *
Всего пептических язв	3 (7,9)	4 (10,8)	8 (26,6) *
Эндоскопические изменения СО по шкале Lanza	6 (15,8)	7 (18,9)	14 (46,6) *

Частота эндоскопически видимых повреждений гастродуоденальной зоны в группах пантопразола и ребамипида достоверно не отличалась ($p = 0,685$), однако была достоверно выше в контрольной группе ($p = 0,0336$). Полученные результаты показывают эффективность ребамипида в качестве эффективного и безопасного препарата для профилактики НПВП-гастропатии.

Мы изучили эффективность эрадикации *H. pylori* как метода профилактики НПВП-гастропатии. Исследуемую группу составили 39 больных (20 мужчин, 19 женщин, средний возраст $46,1 \pm 13,3$ лет), которые получали НПВП, были инфицированы *H. pylori* и не имели признаков НПВП-гастропатии по данным ВЭГДС.

Все больные простым слепым методом были рандомизированы 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 диклофенак 100 мг/сут в течение 1 месяца. Во 2 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 выраженных гастралгий или диспепсии. Основной конечной точкой исследования была частота возникновения эрозий или язв гастродуоденальной зоны через 1 месяц приема диклофенака. В качестве вторичных конечных точек рассматривали частоту появления диспепсических жалоб, а также частоту эрадикации *H. pylori*. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2. Частота развития НПВП-гастропатии у больных, которым до назначения НПВП проводилась (группа 1) и не проводилась (группа 2) эрадикация *H. pylori*

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%)	-

У больных, прошедших курс эрадикации, НПВП-индуцированные язвы и эрозии гастродуоденальной зоны возникали достоверно реже ($p = 0,0024$). Диспепсические явления на фоне приема диклофенака в 1 группе также отмечались достоверно реже, чем в 2 группе ($p = 0,0062$). Результаты проведенного исследования показали, что у больных, получавших НПВП, эрадикация *H. pylori* уменьшала последующий риск развития язв и диспепсии.

Мы провели сравнительное исследование эффективности лечения НПВП-гастропатии с использованием ребамипида (1 группа), ИПП (2 группа), ВТД (3 группа) и ИПП на фоне продолжения приема целекоксиба (4 группа). Исследуемую группу составили 155 больных с эндоскопически подтвержденной НПВП-гастропатией.

Всех больных простым слепым методом рандомизировали на 4 группы: принимающих ребамипид по 100 мг 3 раза/сут (1 группа, 42 больных), пантопразол 40 мг/сут (2 группа, 41 больной), ВТД 120 мг 4 раза в день (3 группа, 40 больных), пантопразол 40 мг/сут + целекоксиб 200 мг/сут (4 группа, 33 больных). Пациентам 1, 2 и 3 групп НПВП на период лечения НПВП-гастропатии отменяли.

Основным критерием эффективности была общая 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.

Полученные результаты представлены на рис. 14.

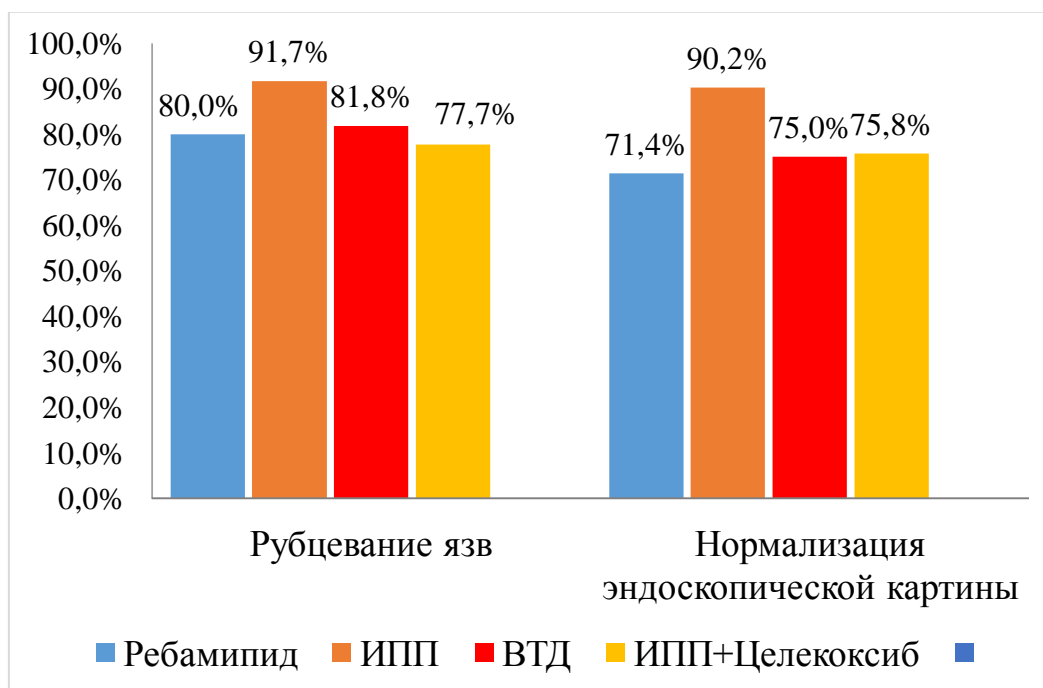


Рисунок 14. Эффективность лечения НПВП-гастропатии в разных группах больных

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

Наилучшие результаты продемонстрировала монотерапия пантопразолом на фоне отмены НПВП. В этой группе наблюдалась наиболее высокая частота заживления эрозий и язв, в сравнении с другими группами ($p < 0,05$). Результаты применения ребамипида и ВТД оказались примерно сопоставимыми с применением комбинации пантопразола при продолжении приема цефексоксиба.

Частота НР, за исключением диспепсии, которая недостоверно чаще фиксировалась в 1 группе, между группами достоверно не отличалась. Таким образом, эффективность ребамипида и ВТД в лечении НПВП-гастропатии сопоставима с эффективностью ИПП.

Нами проведено сравнительное исследование эффективности рифаксимиона и мультикомпонентного пробиотика у больных с возникшими на фоне приема НПВП клиническими признаками поражения кишки (наличием боли в животе, метеоризма, диареи), а также СИБР, подтвержденного при помощи H_2 -ЛДТ.

Исследуемую группу составили 58 пациентов (50 мужчин, 38 женщин, средний возраст $38,7 \pm 18,1$ лет). Они были простым слепым методом рандомизированы на 2 группы. В группе 1 (30 пациентов) был назначен рифаксимин по 400 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Во 2 группе (28 пациентов) был назначен комплексный пробиотик по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 недель.

В качестве конечных точек рассматривали частоту клинического улучшения (уменьшение боли, метеоризма и диареи) и исчезновение признаков СИБР (по результатам H_2 -ЛДТ).

Результаты исследования представлены на рис. 15.

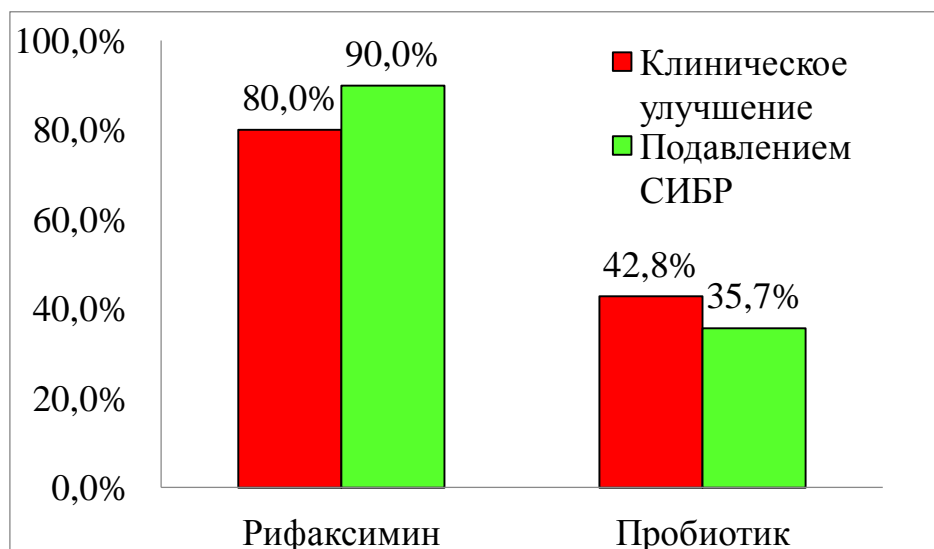


Рисунок 15. Клиническое улучшение и подавление СИБР у пациентов с НПВП-индуцированным поражением кишечника (по данным H_2 -ЛДТ)

Примечание: $p < 0,05$ в группе рифаксимины по сравнению с группой пробиотика.

Эффективность рифаксимины оказалась значимо выше как в отношении клинического улучшения, так и в отношении подавления СИБР по данным Н2-ЛДТ.

Нами 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. 3.

Таблица 3. 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

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%).

Все больные с установленным диагнозом НПВП-колопатии ($n = 32$) были включены в открытое контролируемое исследование эффективности сульфасалазина при данной патологии. Препарат назначался в дозе, применяемой для лечения ВЗК (4 г/сутки). Больные были рандомизированы простым слепым методом 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.

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. 4.

Таблица 4. Динамика НПВП-индуцированных 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 язвы; ** $p < 0,01$ 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.

Таким образом, сульфасалазин показал себя эффективным средством для лечения НПВП-колопатии.

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 ребамипид 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-лактозный 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).

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. * Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* как эффективная стратегия лечения и профилактики НПВП-гастропатий / А. П. Балабанцева, И. Л. Кляритская, В. П. Шипулин // Крымский терапевтический журнал. — 2013. — № 2 (21). — С. 49–56
2. * Различие патогенетических механизмов и стратегий ведения больных с НПВП-индуцированными поражениями гастродуоденальной зоны и тонкой кишки / А. П. Балабанцева // Крымский терапевтический журнал. — 2014. — № 2 (23). — С. 61–68.
3. * Энтеропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / А. П. Балабанцева, И. Л. Кляритская, В. А. Фурсова // Крымский терапевтический журнал. — 2014. — № 1 (22). — С. 38–44.
4. * Сучасні підходи до ведення хворих з НПЗП-індукованими ураженнями тонкої кишки / А. П. Балабанцева, С. М. Ткач, А. Р. Левченко // Лікарська справа. Врачебное дело. — 2014. — № 5–6. — С. 38–47.
5. * Современные подходы к лечению НПВП-энтеропатий / С. М. Ткач, А. П. Балабанцева // Современная гастроэнтерология. — 2014. — № 6 (80). — С. 142–148.
6. Актуальные вопросы к диагностике и лечению НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки / А. П. Балабанцева // Крымский терапевтический журнал. — 2015. — № 1 (24). — С. 17–25
7. Современные подходы к первичной профилактике НПВП-индуцированных гастропатий и энтеропатий / А. П. Балабанцева, И. Л. Кляритская, Т. А. Цапьяк, Е. И. Григоренко // Крымский терапевтический журнал. — 2015. — № 3 (26). — С. 31–39.
8. Современные подходы к диагностике синдрома избыточного бактериального роста / А. П. Балабанцева, И. Л. Кляритская // Крымский терапевтический журнал. — 2015. — № 4 (27). — С. 19–28.
9. Трансплантация фекальной микробиоты как эффективный метод лечения кишечной патологии, некоторых метаболических и аутоиммунных заболеваний / А. П. Балабанцева, И. Л. Кляритская, С. М. Ткач // Крымский терапевтический журнал. — 2016. — № 1 (28).
10. Патология гастродуоденальной зоны, индуцированная НПВП и терапевтическая тактика / А. П. Балабанцева, И. Л. Кляритская, Ю. А. Мошко, Е. В. Максимова, И. А. Вильцанюк // Крымский терапевтический журнал. — 2017. — № 1 (32). — С. 5–15.

11. Эффективность рифаксимины в профилактике НПВП-энтеропатий / А. П. Балабанцева // Крымский терапевтический журнал. — 2018. — № 1. — С. 40–44.

12. Эффективность блокаторов протонной помпы в профилактике НПВП-гастропатий с точки зрения доказательной медицины / А. П. Балабанцева // Таврический медико-биологический вестник. — 2018. — Т. 21. — № 1 — С. 183–196.

13. Генетический полиморфизм цитохрома CYP2C9 как фактор риска осложненных НПВП-гастропатий / А. П. Балабанцева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2018. — Т. 8. — № 1. — С. 5–10.

14. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений / А. П. Балабанцева, А. Е. Каратеев // Современная ревматология. — 2018. — № 4 (18) — С. 95–101.

15. НПВП-колопатии: частота, клинические и эндоскопические проявления, возможности медикаментозной терапии / А. П. Балабанцева, А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — № 5. — С. 564–568.

* работа опубликована в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных журналов Украины, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание учёной степени доктора и кандидата наук, и приравнена к работам в журналах, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (Положение об особенностях присуждения ученых степеней и присвоения ученых званий лицам, признанным гражданами Российской Федерации в связи с принятием в Российскую Федерацию Республики Крым и образованием в составе Российской Федерации новых субъектов — республики Крым и города федерального значения Севастополя, утверждённое постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723).

Монографии

16. Неотложная гастроэнтерология / А. П. Балабанцева, И. Л. Кляритская, Ю. А. Мошко, И. А. Иськова : монография. — Симферополь — 2013. — С. 304.

17. НПВП-индуцированные поражения ЖКТ / А.П. Балабанцева, И.Л. Кляритская, А.И. Остапенко : монография. — Симферополь. — 2017. — С. 166.

Другие публикации

18. Reduction of NSAID — induced small intestinal. Damage in rheumatoid arthritis patients receiving sulfasalazine / A. Balabantseva, S. Tkach // United European Gastroenterology Week Vienna 2014. Vienna. Austria. October 18–22, 2014.

19. Reduction of NSAID — induced small intestinal. Damage in rheumatoid arthritis patients receiving sulfasalazine / A. Balabantseva, I. Klyaritskaya, S. Tkach, Y. Kuzenko // Annual of the of Rheumatic Diseases. The Euler Journal. —2014. — Vol. 73. — Issue Suppl 2. — P. 633.

20. Существующие и перспективные виды лечения НПВП-энтеропатий / А. П. Балабанцева, И. Л. Кляритская, И. А. Вильцанюк // Проблемы медицины в современных условиях, г. Казань. — 2014. — Секция № 6. — С. 77–83.

21. SMALL INTESTINAL BACTERIA OVERGROWTH AND USE OF PPI AS A PREDISPOSING FACTORS FOR NSAID-ENTEROPATHY / A. Balabantseva // United European Gastroenterology Week Barcelona. — 2015. — P. 1202. A498.

22. CYP2C19*17 POLYMORPHISM AS A RISK-FACTOR FOR NSAID-GASTROPATHY / A. Balabantseva // United European Gastroenterology Week Barcelona. — 2015. — P. 1202. A498.

23. Патогенетические подходы к профилактике НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки / А. П. Балабанцева, И. Л. Кляритская, Е. И. Григоренко, В. В. Кривой // Сборник тезисов X конференции врачей общей практики Юга России «Фокус на первичное звено».

24. Дифференцированные патогенетические подходы к профилактике НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны и тонкой кишки / С. М. Ткач, А. П. Балабанцева // Украинский терапевтический журнал. — 2015. — № 4. — С. 70–77.

25. Побічні ефекти різних медикаментів на шлунково-кишковий тракт / С. М. Ткач, А. П. Балабанцева, Л. А. Онищук, Ю. В. Чичула // Медична наука України. — 2015. — Т. 11. — № 1–2. — С. 99–104.

26. CYP2C19*17 POLYMORPHISM AS A RISK-FACTOR FOR NSAIDS-INDUCED ULCERS / S. Tkach, L. Onishuk, A. Balabantseva // EUREKA: Health Sciences. — 2016. — № 3. — P. 24–30.

27. Efficacy and Safety of Rebamipide in Prevention of NSAID-Gastropathy / S. Tkach, L. Onishuk, A. Balabantseva // International Journal of Biomedicine. — 2017. — № 7 (1). — P. 27–29.

28. Клінічне значення генетичного поліморфізму цитохрому CYP2C9 у розвитку НПВП-гастропатій, ускладнених шлунково-кишковою кровотечею / А. П. Балабанцева, С. М. Ткач, Л. О. Онищук // Український медичний часопис. — 2017. — № 2 (118) — С. 110–112.

29. HOW OFTEN IS THE COMBINATION OF NSAID-INDUCED LESIONS OF THE UPPER AND LOWER GI TRACT? / A. Balabantseva, A. Karateev // European Congress of Rheumatology 2019 Madrid 12–15 June. Annals of Rheumatic Diseases ARD. — Suppl. Electronic "Abstract Book". AB0297.

БАЛАБАНЦЕВА

Анна Павловна

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

Автореферат
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать _____ .2019.

Формат 60 x 90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.