

А.Л. Ефимов^{1,2}, Б.В. Сигуа³, Л.П. Филаретова¹

Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. *Анализируются современные представления об этиологии и патогенезе гастро- и энтеропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Рассматриваются факторы риска, современная лечебная тактика ведения пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, а также профилактика данной патологии. Показано, что нестероидные противовоспалительные препараты широко используются в мире в связи с их противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. Одним из основных факторов, ограничивающих применение данных препаратов, является их побочное действие на желудочно-кишечный тракт. В настоящее время отмечается тенденция к снижению частоты осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, при этом частота осложнений со стороны нижележащих отделов увеличивается. Клиническая значимость энтеропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, остается недооцененной, несмотря на ее опасность и угрозу жизни пациентов. Последствия применения нестероидных противовоспалительных препаратов на кишечник мало изучены и не всегда хорошо знакомы клиницистам, а диагностика данной патологии достаточно сложна. Механизмы, лежащие в основе энтеропатии, отличаются от патогенеза развития язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта, возникающих вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Существенно отличается и лечебная тактика, и профилактика. Продемонстрированы перспективные направления защиты желудочно-кишечного тракта путем использования и создания новых препаратов, в частности содержащих сульфид водорода и оксид азота. Особое внимание уделено рассмотрению данных, поддерживающих новые представления о глюкокортикоидных гормонах как важных естественных гастропротективных факторах, роль которых становится особо значимой в условиях угнетения продукции простагландинов, происходящего при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.*

Ключевые слова: *нестероидные противовоспалительные препараты, язвы, эрозии, желудочно-кишечный тракт, гастропротекция, глюкокортикоидные гормоны, гастропатия, энтеропатия, простагландины, блокаторы протонной помпы.*

Введение. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в мире в связи с их противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. К основным факторам, ограничивающим применение данных препаратов, относят их побочное действие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), систему кровообращения и почки. Побочные эффекты НПВП на ЖКТ давно изучаются. Ульцерогенное действие НПВП на ЖКТ, особенно на желудок и проксимальные отделы (луковицу) двенадцатиперстной кишки (ДПК) представляет серьезную проблему для принимающих эти препараты пациентов. У 25% пациентов, длительно принимающих НПВП, наблюдаются неблагоприятные побочные эффекты со стороны верхних отделов ЖКТ [3] в виде образования эрозий и язв, которые, в свою очередь, могут проявляться кровотечениями или перфорациями и представлять непосредственную угрозу для жизни пациентов.

Последствия применения НПВП на кишечник менее изучены и не всегда хорошо знакомы клини-

цистам. Диагностика данной патологии достаточно сложна. Отсутствует общепринятая лечебная тактика. В настоящее время отмечается тенденция к снижению частоты осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, при этом частота выявления осложнений со стороны нижележащих отделов ЖКТ увеличивается [23, 24]. Увеличение НПВП-индуцированной энтеропатии может быть связано с улучшением ее выявления за счет большей доступности к капсульной эндоскопии. В тонкой кишке язвы преимущественно локализуются в дистальных участках тощей и подвздошной кишки [19].

Несмотря на большое количество исследований, проблема НПВП-ассоциированной гастро- и энтеропатии является актуальной и требует дальнейшего изучения. Перед практикующими врачами ставятся задачи определения риска, профилактики и лечения данных осложнений.

Этиология и патогенез НПВП-индуцированных острых язв и эрозий верхних отделов ЖКТ. Меха-

низмы, лежащие в основе ulcerогенного действия НПВП в желудке и проксимальных отделах ДПК, давно изучаются. В норме существует баланс между защитными и агрессивными факторами слизистой желудка и ДПК. Нарушение данного баланса может приводить к нарушению целостности слизистой и развитию эрозивно-язвенного поражения. Традиционно к факторам агрессии относят кислотно-пептический фактор, нарушение моторики, инфицирование *Helicobacter pylori* (HP). К факторам защиты относят слизисто-бикарбонатный барьер, способность эпителия к регенерации, адекватное кровоснабжение. Важнейшими гастропротективными субстанциями являются простагландины. Они обеспечивают реализацию гастропротективных механизмов, важных для поддержания целостности слизистой оболочки желудка [2].

Ключевую роль в патогенезе образования язв в желудке при приеме НПВП играет дефицит простагландинов [2]. Угнетение синтеза простагландинов вследствие ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) является основой как ожидаемого клинического действия НПВП (уменьшение вазодилатации, отека, боли), так и нежелательного побочного эффекта в виде повреждающего, ulcerогенного, действия на слизистую оболочку желудка. Существуют две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 постоянно экспрессируется и обеспечивает продукцию простагландинов, поддерживающих целостность тканей (желудок, почки), а ЦОГ-2 является индуцибельной и обеспечивает продукцию простагландинов в очаге воспаления. Соответственно торможение ЦОГ-2 опосредует противовоспалительное действие НПВП [2]. Это привело к развитию нового класса НПВП – ЦОГ-2-селективных ингибиторов.

Угнетение синтеза простагландинов приводит к адгезии лейкоцитов (в основном нейтрофилов) к сосудистому эндотелию, что приводит к нарушению кровотока и является одним из ранних этапов, ведущих к повреждению слизистой оболочки желудка. В патогенезе ulcerогенеза, индуцированного НПВП, играют роль увеличение проницаемости микрососудов желудка и увеличенная моторная активность желудка. Гипогликемия относится к факторам, запускающим данный патогенетический механизм, она стимулирует глюкозочувствительные центры гипоталамуса, которые относятся к «желудочному» типу, в результате чего происходит усиление моторной активности желудка [2, 5].

Помимо ЦОГ-зависимого существует ЦОГ-независимый механизм ulcerогенного действия НПВП, который связан со способностью НПВП вызывать апоптоз клеток [18].

Этиология и патогенез НПВП-индуцированных острых язв и эрозий дистальных отделов ЖКТ. Патогенез повреждений тонкой кишки, вызванных приемом НПВП, менее изучен и включает в себя механизмы, отличные от тех, которые лежат в основе повреждений в желудке и проксимальных отделах ДПК [23–25]. Повреждения дистальных участков тонкой кишки (дис-

тальнее связки Трейца) в результате приема НПВП стали известны с 80-х годов XX века [23]. В связи с тем, что данные повреждения находятся вне зоны исследования стандартной эндоскопии (фиброгастроуденоскопия (ФЭГДС) и фиброколоноскопия (ФКС)), о них не было широко известно клиницистам. Этот факт стал широко известным в 1993 г. благодаря патологоанатомическим исследованиям [24]. Ингибирование синтеза простагландинов, возникающее вследствие применения НПВП, делает слизистую кишки более чувствительной к повреждениям и снижает ее способность к репарации [19]. Однако не всегда угнетение синтеза простагландинов приводит к язвообразованию и кровотечению. В свою очередь, не всегда образование язв сопровождается снижением синтеза простагландинов. Увеличение эпителиальной кишечной проницаемости и лейкоцитарная адгезия к сосудистому эпителию участвуют в процессе ulcerогенеза в кишке, но не всегда ведут к развитию интестинальных язв [19].

В последние годы уделяют большое внимание изменениям и роли кишечной микрофлоры при использовании НПВП. Так, при введении НПВП грызунам наблюдали глубокие изменения кишечной микрофлоры, что в значительной степени способствовало развитию язв в тонкой кишке. При этом существенно возросло количество грамотрицательной микрофлоры [19, 22–25]. Наблюдалось увеличение *Enterococcus faecalis*, *Clostridium*, *Bacteroides* и *Escherichia coli*. Роль грамм-отрицательных бактерий в развитии НПВП-ассоциированной энтеропатии подтверждена исследованием у мышей, генетически лишенных рецептора к бактериальным эндотоксинам (toll-like receptor 4), не образовывались повреждения в тонкой кишке при использовании НПВП [25]. Роль кишечной микрофлоры также была продемонстрирована в исследованиях на свободных от микроорганизмов мышах (germ-free mice). Оказалось, что такие мыши устойчивы к повреждающему действию НПВП на тонкую кишку [23 – 24], вместе с тем в случае колонизации *E. coli* и *Eubacterium limosum* у них развивалась НПВП-индуцированная энтеропатия. Однако в случае колонизации *Bifidobacter adolescentis* или *Lactobacillus acidophilus* этого не происходило. Важной особенностью некоторых НПВП, приводящей к поражениям в кишечнике, является их энтеро-печеночная циркуляция, иными словами, НПВП реабсорбируются в подвздошной кишке и секретируются обратно в ДПК [19, 23–25]. Это может быть связано с повторяющимися повреждениями эндотелия вследствие рециркуляции.

В отличие от желудка в патогенезе повреждений тонкой кишки желудочный сок не играет существенной роли. Более того, препараты, направленные на защиту верхних отделов ЖКТ, по данным ряда авторов [13, 21, 23–25], увеличивают частоту и тяжесть язвообразования в нижележащих отделах тонкой кишки. Исследования на животных показывают усугубление энтеропатии, вызванной приемом НПВП, в случае использования блокаторов протонной помпы [25].

Крысы, у которых совместно с НПВП (напроксен или цефекоксид) использовались ингибиторы протонной помпы (омепразол или лансопразол) продемонстрировали более выраженные интестинальные поражения и кровотечения по сравнению с контрольной группой (без ингибиторов протонной помпы). Усиление повреждений кишки в связи с длительным использованием ингибиторов протонной помпы связывают с дисбиозом: изменением количества и типа бактерий в тонкой кишке [23–25]. Тем не менее открытым остается вопрос об участии бактерий в инициации повреждений кишки вследствие приема НПВП. Бактерии быстро колонизируют язвы и препятствуют их заживлению [24]. Увеличение микрососудистой проницаемости, индуцированное приемом НПВП, – один из важнейших ульцерогенных механизмов. Увеличенная микрососудистая проницаемость открывает возможность проникновения бактерий в кишечную стенку с последующим развитием воспаления и повреждений [6].

Факторы риска развития НПВП-индуцированных осложнений верхних отделов ЖКТ. В 2009 г. американская коллегия гастроэнтерологов предложила деление пациентов в зависимости от наличия и значимости факторов риска на три группы [14, 16]. Первая группа – пациенты высокого риска – это пациенты, имеющие в анамнезе язвенные осложнения, особенно недавние, или более двух из следующих факторов риска: возраст старше 65 лет; использование НПВП в высоких дозах или наличие неосложненных язв в анамнезе; сочетанное использование аспирина (включая низкие дозы), глюкокортикоидных гормонов или антикоагулянтов. Вторая группа – пациенты среднего риска – это те, у которых имеются 1–2 фактора. Третья группа – это пациенты низкого риска – они не имеют представленных выше факторов риска. Для верхних отделов ЖКТ на риск развития осложнений влияет также тип НПВП и наличие или отсутствие гастропротективной терапии.

Ряд исследований свидетельствует о том, что инфицирование НР увеличивает риск развития осложнений [3, 16]. Эрадикация НР перед началом применения НПВП уменьшает риск возникновения язв, но не исключает его полностью [3]. К факторам риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ относят также совместный прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [10].

Факторы риска развития НПВП-индуцированных интестинальных осложнений. По данным Т. Watanabe [28], основными факторами риска поражений тонкой кишки, осложненных кровотечениями при длительном использовании НПВП, являются ингибиторы протонной помпы. Они увеличивают риск данных осложнений в 5 раз. Следующим по значимости фактором риска является использование H2 блокаторов гистаминовых рецепторов и возраст старше 65 лет (увеличивают риск в 4 раза). Е. Sakai et al. [20] в качестве факторов риска повреждений кишечника, осложненных кровотечениями, рассматривают использование ингибиторов протонной помпы и низких доз аспирина.

Использование низких доз аспирина с целью кардиопротекции дополнительно усугубляет интестинальные повреждения, индуцированные НПВП, особенно если аспирин покрыт кишечнорастворимой оболочкой. Использование такой оболочки, несомненно, уменьшает контакт активного вещества препарата со слизистой желудка, при этом увеличивая время контакта аспирина с тонкой кишкой и тем самым повышая риск образования язв в этом органе [21]. Аспирин, покрытый оболочкой, растворимой в кишечнике, оказывается менее эффективным в качестве антиагреганта [23]. Таким образом, комбинация НПВП с низкими дозами аспирина приводила к более обширным повреждениям и кровотечениям из тонкой кишки по сравнению с использованием НПВП в монотерапии [24].

Роль глюкокортикоидных гормонов. Из клинических наблюдений известно, что гормональная терапия, заключающаяся в использовании глюкокортикоидных гормонов в фармакологических дозах, увеличивает риск возникновения ульцерогенной патологии, вызванной НПВП. Угнетение синтеза простагландинов является одним из механизмов ульцерогенного действия экзогенных глюкокортикоидов, используемых в фармакологических дозах. Однако результаты экспериментальных исследований демонстрируют возможность гастропротективного действия экзогенных глюкокортикоидов, вводимых в физиологических дозах [7]. Более того, глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессе, являются важными естественными гастропротективными факторами. Такое заключение, противоречащее традиционным представлениям об их ульцерогенном действии, было сделано на основании результатов многолетней экспериментальной работы Л.П. Филаретовой с соавт. [2, 5]. Согласно полученным результатам, глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при острой активации гипоталамо-гипофизарно-адренал-кортикальной системы (ГГАКС), способны защищать слизистую оболочку желудка от образования эрозивно-язвенных повреждений, вызванных ульцерогенными стимулами различной модальности и интенсивности, что свидетельствует об универсальности их гастропротективного действия [2, 5, 8]. Защитная роль глюкокортикоидных гормонов оказывается особо значимой для сохранения целостности слизистой оболочки желудка в ульцерогенных моделях, связанных с дефицитом простагландинов. В условиях дефицита простагландинов, вызванного приемом НПВП, увеличивается продукция глюкокортикоидных гормонов, действие которых направлено на защиту слизистой оболочки желудка [8]. Гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при действии НПВП, может опосредоваться их поддерживающим влиянием на ослабленные защитные факторы: продукцию слизи, кровоток в желудке, а также их затушевывающим влиянием на увеличенную моторику желудка и микрососудистую проницаемость [2, 5]. Действие глюкокортикоидных гормонов на

звенья общего гомеостаза (гомеостаз глюкозы, давление) может лежать в основе их гастропротективного влияния [2].

В дополнение к данным, свидетельствующим об увеличении продукции глюкокортикоидных гормонов при дефиците простагландинов, было показано увеличение продукции простагландинов в условиях дефицита глюкокортикоидных гормонов. Эти факты позволили заключить, что существует компенсаторное кооперативное взаимодействие между глюкокортикоидными гормонами и простагландинами в регуляции поддержания целостности слизистой оболочки желудка, при котором ослабленное гастропротективное действие одного фактора компенсируется усиленным защитным влиянием другого. Это, в свою очередь, означает, что пациенты с дефицитом глюкокортикоидных гормонов представляют особую группу риска, так как на фоне приема НПВП имеют дефицит двух гастропротективных факторов, что значительно повышает риск язвообразования со стороны верхних отделов ЖКТ [2].

Диагностика НПВП-индуцированных острых язв и эрозий ЖКТ. В клинической практике основное значение для диагностики острых язв и эрозий, определения источника кровотечения из верхних отделов ЖКТ, а также прогнозирования его рецидива имеют эндоскопические методы исследования [1]. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются боли в эпигастральной области и изжога. Иногда первым клиническим проявлением острых язв может быть клиника перфорации полого органа или клиника кровотечения. До появления кровотечений острые язвы и эрозии могут протекать бессимптомно. Не все находят связь между эндоскопической картиной и клиническими проявлениями [4].

Тонкая кишка – самый труднодоступный орган ЖКТ для эндоскопической оценки. Интестинальные повреждения труднее в диагностике и тяжесть симптомов хуже коррелирует со степенью повреждения тканей. Ни один из непрямых методов оценки степени тяжести НПВП-индуцированной энтеропатии не стал «золотым стандартом» диагностики. Кроме того, отсутствуют высокодостоверные и доступные маркеры повреждений кишки, а клинические проявления неспецифичны и проявляются в виде железодефицитной анемии, диареи, «скрытой» крови, гипоальбуминемии, мальабсорбции витамина В₁₂ и др. [23, 24].

Появление капсульной эндоскопии сделало возможным активное изучение данной проблемы [21, 23, 24]. Частота повреждений тонкой кишки, по данным этих исследований, достигала 55–75% у здоровых волонтеров, принимавших НПВП в сочетании с гастропротективными препаратами (ингибиторы протонной помпы) в течение двух недель. Внедрение в клиническую практику двухбаллонной энтероскопии предоставило новые возможности для диагностики и лечения заболеваний тонкой кишки [24]. Однако методики капсульной эндоскопии и двухбаллонной энтероскопии не всегда являются доступными.

Профилактика и лечение НПВП-индуцированных осложнений верхних отделов ЖКТ. Выбор оптимального НПВП для пациента представляет собой сложную задачу, при решении которой необходимо найти оптимальное соотношение безопасности и эффективности. Так, «неселективные» НПВП с высоким анальгетическим эффектом в дозе с низкой противовоспалительной активностью (например, ибупрофен) обладают меньшим ulcerогенным эффектом по сравнению с НПВП, у которых высокая анальгетическая активность сочетается с высокой противовоспалительной активностью (например, пироксикам). Таким образом, для борьбы с болью при использовании неселективных НПВП предпочтение будет отдано тем, где высокий анальгетический эффект сочетается с низким противовоспалительным. Однако, если доза этих препаратов увеличивается и достигает высокого противовоспалительного эффекта, то риск ulcerогенных осложнений тоже возрастает. Использование селективных ЦОГ-2 НПВП обеспечивает хороший анальгетический и противовоспалительный эффект в сочетании с большей безопасностью и меньшим ulcerогенным действием [16]. В ряде исследований продемонстрировано преимущество селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба над диклофенаком в сочетании с омега-3 жирными кислотами [16]. Однако X. Wang [26] не нашел преимуществ селективных ЦОГ-2 ингибиторов над неселективными НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы.

Преимущества ЦОГ-2-селективных ингибиторов значительно уменьшаются при совместном применении с низкими дозами аспирина [19, 23, 24]. Аспирин блокирует агрегацию тромбоцитов и соответственно увеличивает риск кровотечения. Низкие дозы аспирина безопаснее, чем высокие, однако в любом случае увеличивают риск язвенных осложнений. При приеме клопидогреля риск кровотечений несколько выше, чем при приеме аспирина в дозе меньше 100 мг/сут [3].

Гастропротекция в клинической практике обеспечивается преимущественно путем угнетения такого фактора агрессии, как желудочная секреция. Для этого используются ингибиторы протонной помпы и H₂-антигистаминные средства. Применение этих препаратов в стандартных дозировках значительно уменьшило частоту и тяжесть НПВП-ассоциированных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, а также улучшило результаты их лечения [25]. В настоящее время общепринято преимущество ингибиторов протонной помпы над H₂-антигистаминными средствами [3, 16]. Однако длительное угнетение желудочной секреции вследствие использования ингибиторов протонной помпы имеет также свои осложнения. Увеличивается бактериальный рост в желудке и кишке. Увеличивается частота некоторых инфекций, например вызванных *Clostridium difficile* [23–25].

НПВП могут вызывать язвы и у пациентов с ахлоргидрией. В этом случае заместительная терапия простагландинами, возможно, будет оптимальным решением для этой категории пациентов. Обосновано

применение мизопростол – синтетического аналога простагландина E. У больных, принимающих НПВП, мизопростол уменьшает частоту развития язв желудка и ДПК, снижает риск кровотечений. Кроме того, были разработаны вещества, которые не являются простагландинами, но также оказывают протективное действие на слизистые оболочки. Одним из таких препаратов является ребамипид. Ребамипид стимулирует образование простагландинов, «очищает» слизистую от свободных радикалов и может таким образом способствовать защите слизистой желудка [21].

К средствам, обеспечивающим протективную слизистую при использовании НПВП, также относится тепренон. Данный препарат относится к противоязвенным средствам, которые обеспечивают защиту слизистой путем активации белков теплового шока (HSP70) [21].

Компенсировать снижение гастропротективного действия простагландинов в какой-то мере могут другие механизмы, что может иметь значение в клинической практике. Благодаря экспериментальным данным о взаимодействии простагландинов и оксида азота (NO) был создан новый класс НПВП, содержащих в своей структуре NO и обладающих меньшей ulcerогенной активностью [24]. Сульфид водорода, также как и NO, является потенциальным ингибитором лейкоцитарной адгезии к сосудистому эндотелию, что может иметь практическое значение в предупреждении или уменьшении гастродуоденального повреждения при приеме НПВП. Кроме того, NO и сульфид водорода являются вазодилататорами и могут препятствовать снижению кровотока в слизистой желудка, что наблюдается при приеме НПВП. Производные НПВП, освобождающие сульфид водорода, в экспериментах на животных продемонстрировали меньшее повреждение желудка и кишечника при сравнимом противовоспалительном эффекте [24]. В настоящее время проводятся клинические испытания этих препаратов.

Другим подходом к производству более безопасных НПВП является присоединение к молекуле НПВП фосфатидилхолина. Такой препарат оказывает меньший повреждающий эффект на желудок без ухудшения противовоспалительного и анальгетического влияния [15]. Существуют данные об эффективности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот благодаря их способности препятствовать апоптозу и свободно-радикальному окислению. В связи с этим предложена разработка НПВП на основе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [18].

Тактика ведения пациентов, использующих НПВП, напрямую зависит от степени риска развития осложнений [3, 16]. Пациенты низкого риска не требуют дополнительных протективных средств. Тем не менее эти пациенты в связи с широким использованием данной категории препаратов представляют определенное количество НПВП-ассоциированных язвенных осложнений. Предпочтительным является использование наименее ulcerогенных НПВП в минимально эффективных дозах. Использование

селективных ЦОГ-2-ингибиторов является более безопасным. Для пациентов среднего риска также предпочтительным будет использование селективных ЦОГ-2-ингибиторов или неселективных НПВП в сочетании с антисекреторной терапией (ингибиторы протонной помпы) или мизопростолом. Для пациентов высокого риска также предпочтительным будет использование селективных ЦОГ-2-ингибиторов плюс антисекреторная терапия (ингибиторы протонной помпы) или мизопростол. Пациенты с недавними язвенными осложнениями относятся к крайне высокому риску и должны при возможности максимально избегать использования НПВП. При необходимости – использование селективных ЦОГ-2-ингибиторов в сочетании с антисекреторной терапией (ингибиторы протонной помпы) или мизопростолом. Однако ни одна методика профилактики осложнений у пациентов крайне высокого риска не является по-настоящему эффективной. В клинической практике селективные ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают, но не исключают гастродуоденальные осложнения [3]. Чтобы исключить НПВП-ассоциированные осложнения, в качестве анальгетиков необходимо использовать не НПВП. При развитии кровотечения прием НПВП должен быть прекращен [1].

В клинической практике основное значение для лечения кровотечения из верхних отделов ЖКТ имеют методики лечебной эндоскопии. Для лечения таких пациентов используются различные виды эндоскопического гемостаза: аргонно-плазменная коагуляция, клипирование, диатермокоагуляция, лазерная коагуляция, инъекционная методика, лигирование, гемоспрей, использование клеевых композиций. В настоящее время данные методики являются предпочтительными. Лечение таких пациентов должно быть комплексным и включать адекватную инфузионно-трансфузионную терапию [1].

Профилактика и лечение НПВП-индуцированной энтеропатии. Разный патогенез повреждений желудка, ДПК, с одной стороны, и дистальных отделов тонкой кишки, с другой – диктует разную лечебную тактику. В настоящее время не существует специфической терапии, направленной на предотвращение НПВП-индуцированной энтеропатии. В клиническом исследовании при сравнении эффектов длительного применения неселективных НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2 на тонкую кишку с использованием капсульной эндоскопии результаты были сопоставимы [23, 24]. При этом в клинических исследованиях J.L. Goldstein et al. [9], C.J. Hawkey et al. [11] было продемонстрировано, что использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 в монотерапии более безопасно по сравнению с традиционными НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы (относительно интестинальных поражений у здоровых волонтеров).

В качестве противоязвенных препаратов исследуется влияние средств, направленных на восстановление и защиту слизистой. Синтетический аналог простагландина E – мизопростол – в клинических

испытаниях показал достоверную эффективность, подтвержденную капсульной эндоскопией [27]. Однако, также, как и в случае с НПВП-индуцированной гастропатией, мизопростол не нашел широкого клинического применения, что может быть обусловлено его побочными действиями: диареей, абдоминальными болями и дискомфортом.

В экспериментальных работах на крысах и клинических исследованиях на здоровых волонтерах было продемонстрировано позитивное действие ребампида и тепренона, направленное на защиту слизистой в случае повреждающего действия НПВП.

В небольшом пилотном исследовании была продемонстрирована эффективность цинк-карнозина в качестве средства, способного обеспечивать протекцию интестинальной слизистой [21]. Кроме того, в исследованиях на животных была оценена эффективность антагонистов D2-допаминовых рецепторов и агонистов 5-HT-4-рецепторов [24]. Однако пока нет данных об эффективности этих препаратов у людей.

Коррекция дисбиоза может иметь положительный эффект для лечения и профилактики НПВП-индуцированной энтеропатии, особенно в том случае, когда предотвращается увеличение грамотрицательной микрофлоры [22, 24]. Восполнение уровня бифидобактерий и актинобактерий в кишке восстанавливает устойчивость кишки к НПВП-индуцированным повреждениям [24]. Были проведены и другие исследования, подтвердившие эффективность пробиотиков [17]. Волонтеры принимали индометацин в течение четырех дней и пробиотики (8 живых бактерий) или плацебо. Эффективность оценивали по уровню кальпротектина. Волонтеры, принимавшие пробиотики, продемонстрировали нормальный уровень кальпротектина, что свидетельствует об эффективности терапии, в то время как у контрольной группы он был значительно повышен.

Ряд исследований и экспериментальных работ продемонстрировали эффективность антибактериальной терапии, воздействующей на грамотрицательные бактерии [6, 24]. Показана эффективность метронидазола и рифаксимина. Однако и здесь есть свои ограничения ввиду развития устойчивых штаммов и других осложнений, так как многие пациенты принимают НПВП в течение длительного периода времени [13, 24].

С целью уменьшить побочные эффекты, также как и для верхних отделов ЖКТ, предложено использование НПВП, высвобождающих сульфид водорода и NO. J. Wallace в экспериментальных работах продемонстрировал преимущество данных препаратов [24]. В настоящее время проводятся исследования комбинированных препаратов, высвобождающих и NO, и сульфид водорода [12].

Заключение. Гастропротекция при использовании НПВП нашла адекватную фармакологическую коррекцию, в то время как вопрос лечения, профилактики и доступной диагностики энтеропатии остается откры-

тым. Клиницисты в большинстве случаев полностью сконцентрировались на защите слизистой верхних отделов ЖКТ и часто упускают из вида риски, связанные с осложнениями со стороны нижележащих отделов кишечника. Эти осложнения сложнее диагностировать, и для них нет доказанного эффективного лечения [23–25].

Широкое использование в клинической практике для гастропротекции эффективных антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы) может ухудшать течение НПВП-индуцированной энтеропатии, замыкая «порочный круг». Течение заболевания также часто осложняют различные сопутствующие заболевания, имеющие место у данной категории пациентов и соответственно требующие назначения одновременно большого количества препаратов.

Перспективным направлением создания протекции ЖКТ является использование и создание новых препаратов, содержащих сульфид водорода и NO, что экспериментально подтверждено. Возможно, заместительная терапия простагландинами у больных с ахлогидрией будет оптимальным решением. Мизопростол также продемонстрировал свою эффективность. Однако его побочные эффекты (диарея, абдоминальные боли и др.) ограничивают его использование.

Глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при острой активации ГГКС, в отличие от терапии глюкокортикоидами в фармакологических дозах, обладают универсальным гастропротективным действием, так как способны защищать слизистую оболочку желудка от воздействия ulcerогенных стимулов различной природы. Защитная роль глюкокортикоидных гормонов оказывается особо значимой для сохранения целостности слизистой оболочки желудка в ulcerогенных моделях, связанных с дефицитом простагландинов благодаря их компенсаторному взаимодействию в регуляции поддержания целостности слизистой оболочки желудка. Имеющиеся экспериментальные данные о гастропротективном действии глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при стрессе и в ответ на действие НПВП, требуют дальнейших клинических исследований.

Таким образом, проблема НПВП-индуцированной гастропатии и энтеропатии не является окончательно решенной, несмотря на большое количество исследований. Степень опасности и частота осложнений свидетельствуют о необходимости активного продолжения исследований.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда №14-15-00790.

Литература

1. Затевахин, И.И. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. И.И. Затевахиной, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 912 с.
2. Филаретова, Л.П. Гастропротективная роль глюкокортикоидных гормонов при действии нестероидных противовоспалительных веществ / Л.П. Филаретова [и др.] // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2009. – № 3 (95). – С. 250–261.

3. 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. – P. 1051–1061.
4. Dib, R.A. Ulcer and bleeding complications and their relationship with dyspeptic symptoms in NSAIDs users: a transversal multicenter study / R.A. Dib [et al.] // *Scandinavian Journal Of Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 49 (7). – P. 785–789.
5. Filaretova, L.P. Mechanisms by which endogenous glucocorticoids protects against indomethacin-induced gastric injury in rats / L.P. Filaretova [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2002. – № 5 (83). – P. 1082–1089.
6. Filaretova, L.P. The healing of NSAID-induced gastric lesion may be followed by small intestinal and cardiovascular side effects / L.P. Filaretova [et al.] // *Physiol Pharmacol. cology.* – 2011. – № 62 (6). – P. 619–625.
7. Filaretova, L.P. From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids: role of long-term glucocorticoid action / L.P. Filaretova [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20 (7) – P. 1045–1050.
8. Filaretova, L.P. Aggravation of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy by glucocorticoid deficiency or blockade of glucocorticoid receptor in rats / L.P. Filaretova [et al.] // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 71 (21). – P. 2457–2468.
9. Goldstein, J.L. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo / J.L. Goldstein [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 133–141.
10. Goldstein, J.L. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies / J.L. Goldstein [et al.] // *Drug, Healthcare And Patient Safety.* – 2015. – Vol. 7. – P. 31–41.
11. Hawkey, C.J. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole / C.J. Hawkey [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 536–544.
12. Kodela, R. NOSH-Aspirin: A Novel Nitric Oxide-Hydrogen Sulfide-Releasing Hybrid: A New Class of Anti-inflammatory Pharmaceuticals // R. Kodela, M. Chattopadhyay, K. Kashfi // *ACS Med Chem Lett.* – 2012. – № 3. – P. 257–262.
13. Lanás, A. Microbial ora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? / A. Lanás, C. Scarpignato // *Digestion.* – 2006. – Vol. 73 (1). – P. 136–50.
14. Lanza, F.L. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications / F.L. Lanza, F.K.L. Chan, E.M.M. Quigley // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 728–738.
15. Lichtenberger, L.M. Association of phosphatidylcholine and NSAIDs as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity / L.M. Lichtenberger [et al.] // *Drugs Today.* – 2009. – № 45. – P. 877–890.
16. Momeni, M. Mitigating GI risks associated with the use of NSAIDs / M. Momeni, J.D. Katz // *Pain Medicine.* – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 18–22.
17. Montalto, M. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal antiinflammatory drug enteropathy – a randomized, doubleblind, cross-over, placebo-controlled study / M. Montalto [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 32. – P. 209–214.
18. Park, J.M. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as an *angelus custos* to rescue patients from NSAID-induced gastroduodenal damage / J.M. Park [et al.] // *Journal Of Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 50 (6). – P. 614–625.
19. Reuter, B.K. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation / B.K. Reuter [et al.] // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112. – P. 109–117.
20. Sakai, E. Factors predicting the presence of small bowel lesions in patients with obscure gastrointestinal bleeding / E. Sakai [et al.] // *Dig Endosc.* – 2012. – Vol. 25. – P. 412–420.
21. Satoh, H. Management of NSAID/aspirin-induced small intestinal damage by GI-sparing NSAIDs, anti-ulcer drugs and food constituents / H. Satoh, K. Takeuchi // *Current Medicinal Chemistry.* – 2012. – Vol. 19 (1). – P. 82–89.
22. Syer, S.D. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship // S.D. Syer [et al.] // *Journal Of Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 50 (4). – P. 383–393.
23. Wallace, J.L. Polypharmacy of Osteoarthritis: The Perfect Intestinal Storm / J.L. Wallace // *Dig Dis Sci.* – 2013. – Vol. 58. – P. 3088–3093.
24. Wallace, J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy / J.L. Wallace // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19 (12). – P. 1861–1876.
25. Wallace, J.L. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis / J.L. Wallace [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141. – P. 1314–1322.
26. Wang, X. Meta-analysis: Cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis / X. Wang [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 23 (10). – P. 876–80.
27. Watanabe, T. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study / T. Watanabe [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 1279–1282.
28. Watanabe, T. Risk factors for severe nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage / T. Watanabe [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2013. – Vol. 45. – P. 390–395.

A.L. Efimov, B.V. Sigua, L.P. Filaretova

Acute ulcer and erosion of the gastrointestinal tract induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: etiology, pathogenesis, treatment tactics

Abstract. This article reviews the latest developments in understanding the etiology, pathogenesis, risk factors, treatment and prevention of gastro- and enteropathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Risk factors, modern therapeutic tactics of patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs, as well as prevention of this disease have been considered. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used in the world due to their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity. One of the major factors limiting the use of these drugs is their side effects on the gastrointestinal tract. Currently, the incidence of complications of the upper gastrointestinal tract reduces, and the rate of complications from the lower divisions increases. The clinical significance of enteropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs remains undervalued, despite the danger and threat to the life of patients. Effects of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the intestine are poorly understood and are not always familiar to clinicians, and diagnosis of this disease is quite difficult. The pathogenesis of enteropathy is different from the pathogenesis of ulcer and erosion of the upper gastrointestinal tract, caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Treatment, and prevention are significantly different too. Demonstrated promising protection areas of the gastrointestinal tract by using and creating new products, in particular contain hydrogen sulphide, and nitrogen oxide. Particular attention is given to consideration of the data supporting the new ideas about how to glucocorticoid hormones important natural gastroprotective factors whose role becomes especially important in the conditions of oppression of prostaglandin production, occurring when taking non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, ulcer, erosion, gastrointestinal tract, gastroprotection, glucocorticoids, gastropathy, enteropathy, prostaglandin, proton pump inhibitors.

Контактный телефон: 8-921-745-27-24; e-mail: aesp@mail.ru