

РЕЦЕПТОРИ, ЩО АКТИВУЮТЬСЯ ПРОЛІФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ,  
В ПАТОГЕНЕЗІ І ЛІКУВАННІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ  
(досягнення, парадокси і перспективи)

М. С. Расін (Полтава)

Усі три типи рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (PPAR):  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  і  $\gamma$  – є сенсорами жирних кислот та їх похідних і здійснюють регуляцію транскрипції генів обміну ліпідів, у тому числі колату холестерину і чутливості тканин до інсуліну. Вони також мають протизапальні властивості, контролюють активність клітин імунної системи, ендотелію і непосмугованої мускулатури судин. Таке поєднання функцій робить PPAR ідеальною мішенню для профілактики і лікування атеросклерозу. Проте 20-річний досвід використання тiazолідинодів – агоністів PPAR $\gamma$  як протидіабетичних засобів не привів до зниження захворюваності і смертності хворих на цукровий діабет типу 2 (ЦД 2) від серцево-судинних захворювань. Єдиним винятком є піоглітазон, який достовірно знижує смертність хворих на ЦД 2 та є ефективним засобом профілактики і лікування атеросклерозу. Недостатньо ефективні також і фібрати – агоністи PPAR $\alpha$ . Можливі причини цього і найближчі перспективи аналізуємо в огляді літератури.

**Ключові слова:** атеросклероз, рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом.

PEROXYSOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS AT PATHOGENESE  
AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS  
(achievements, paradoxes and perspectives)

M. S. Rasin (Poltava, Ukraine)

Ukrainian medical stomatological academy

All three types of peroxisome proliferation activating receptors (PPAR):  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  and  $\gamma$ , are sensors of fat acids and their derivatives and carry out the transcription adjusting of genes of exchange of lipids, including circulation of cholesterol and sensitiveness of tissues to insulin. They possess antiinflammatory properties, control activity of cells of the immune system, endothelia and smooth musculature of vessels. Such combination of functions does PPAR an ideal target for a prophylaxis and treatment of atherosclerosis. Nevertheless, 20-years-old experience of the use of thiazolidinones – agonists of PPAR $\gamma$ , as antidiabetic facilities, did not bring to the decline of morbidity and death rate of patients with diabetes mellitus 2 types from cardiovascular complication. The only exception is pioglitazone, which significantly reduces the mortality rate of patients with T2DM remains effective in the prevention and treatment of atherosclerosis. Effective not enough in this plan and fibrates – agonists of PPAR $\alpha$ . Possible reasons of it and nearest perspectives are examined in a review.

**Key words:** atherosclerosis, peroxisomeproliferator-activated receptors.

УДК 615.276.06+616.341–002.44–02–085

Надійшла 19.12.2013

С. М. ТКАЧ<sup>1</sup>, Г. П. БАЛАБАНЦЕВА<sup>2</sup>, А. Р. ЛЕВЧЕНКО<sup>1</sup> (Київ, Сімферополь)

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ  
З НПЗП-ІНДУКОВАНИМИ УРАЖЕННЯМИ ТОНКОЇ КИШКИ**

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця.

<sup>2</sup>Кримський медичний університет ім. С. І. Георгієвського

У статті розглянуто поширення, патогенез, клінічні прояви, діагностику та сучасні підходи до профілактики і лікування хворих з НПЗП-індукованими пошкодженнями дистальних відділів тонкої кишки. Наведено різні стратегії ведення хворих з НПЗП-ентеропатією, зокрема призначення інгібіторів протонної помпи, інгібіторів ЦОГ-2,

*простагландинів та їх синтетичних аналогів, антибактеріальних засобів і пробіотиків, нових комбінованих препаратів НПЗП з фосфатидилхоліном, оксидом азоту й сульфідом водню, харчових домішок тощо.*

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, НПЗП-ентеропатія, стратегія профілактики та лікування.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – одні з найпоширеніших лікарських засобів, які використовують у всьому світі. Завдяки їх протизапальній, знеболювальній, жарознижувальній та антиагрегантній дії НПЗП використовують для запобігання і лікування запальних хвороб, артриту, колагенозу, болю, лихоманки й ішемічних цереброваскулярних хвороб. Останніми роками було також відмічено, що вони можуть бути ефективними для запобігання колоректальному раку та стравоходу Баррета [29].

НПЗП діють шляхом пригнічення циклооксигенази (ЦОГ) – ферменту, відповідального за синтез простагландинів (ПГ). Проте при використанні НПЗП досить часто можуть виникати різні побічні ефекти, найбільш поширеними серед яких є розлади з боку травного каналу (ТК) [1, 6]. Разом з ускладненнями, пов'язаними з верхніми відділами ТК, такими як гастрит і виразка дванадцятипалої кишки, можуть виникати ускладнення з боку тонкої та товстої кишки, що, в свою чергу, може спричинити кровотечу, перфорацію, стеноз та деякі хронічні проблеми, зокрема залізодефіцитну анемію і втрату білка [6, 21, 33].

Негативний вплив НПЗП на ТК часто не пов'язаний з абдомінальною симптоматикою. У пацієнтів з можливою шлунково-кишковою кровотечею, але у випадках, коли вогнища кровотечі при гастро- та колоноскопії не виявлено, імовірно, слід очікувати, що вони можуть бути викликані НПЗП-індукованою виразкою тонкої кишки [6]. Оскільки використання НПЗП останнім часом значно поширилось, необхідно постійно підвищувати інформованість лікарів та пацієнтів про їх побічні ефекти стосовно ТК. Проте слід зазначити, що на даний час ефективних методів запобігання і лікування НПЗП-індукованої ентеропатії не розроблено. Розглянемо епідеміологію, патогенез, діагностику та сучасні підходи до ведення хворих з ураженнями тонкої кишки, викликаними прийомом НПЗП.

**Епідеміологія** Донедавна побічну дію НПЗП на ТК досліджували переважно у верхніх відділках ТК – шлунку та дванадцятипалої кишки. Серед осіб, які постійно приймають НПЗП, у 25 % виявлено виразку гастродуоденальної зони, при цьому кровотеча або перфорація виникають у 2–4 % хворих [1, 29].

Ураження верхніх відділів ТК відносно легко діагностувати при гастродуоденоскопії, тоді як дослідити ушкодження тонкої кишки та визначити їх поширення набагато складніше [1]. Тому донедавна досліджень про вплив НПЗП на тонку кишку було небагато. Відповідно до результатів аутопсій, опублікованих Allison та співавт. (1992), виразка тонкої кишки виявлена у 0,6 % осіб, які не приймали НПЗП, тоді як у хворих, які приймали НПЗП, цей показник становив 8,4 %. У понад 70 % хворих на артрит, які отримували лікування НПЗП більше 3 міс, виявлено запалення ТК із кровотечею та втратою білка. Навіть після завершення лікування цими препаратами зазначена симптоматика могла зберігатись понад 16 міс [27]. Серед хворих на ревматоїдний артрит, які приймали НПЗП, у 41 % відмічено залізодефіцитну анемію, спричинену втратою крові у тонкій кишці. Відповідно до досліджень, проведених останніми роками, у 68 % добровольців, які приймали 75 мг диклофенаку натрію протягом 2 тиж, виявлено суттєві пошкодження тонкої кишки [24]. Згідно з іншим дослідженням, макроскопічні ушкодження тонкої кишки виникали у 80 % осіб, які протягом 2 тиж приймали низьку дозу аспірину [4]. Ушкодження, викликані прийомом НПЗП, також мали місце у дистальних відділах тонкої та товстої кишки, частіше в ілеоцекальній ділянці [9].

**Патогенез**

Прийом НПЗП підвищує кишкову проникність протягом 12 год після їх застосування та викликає запалення у тонкій кишці протягом 10 діб [2, 9]. Механізм, що лежить в основі ураження тонкої кишки НПЗП, на відміну від ускладнень верхніх відділів ТК, до кінця не вивчено, в основному через кишкові бактерії у тонкій кишці та інші пошкоджувальні фактори. Результатів досліджень механізму ураження НПЗП недостатньо, але їх можна підсумувати як комбіновані системні й місцеві впливи.

Нині їх описують як «гіпотезу трьох ударів» [6]. По-перше, внаслідок прямої безпосередньої дії НПЗП пошкоджуються фосфоліпиди поверхневої мембрани клітин. Це призводить до пошкодження мітохондрій в даних клітинах, що, в свою чергу, викликає зменшення вироблення енергії в клітинах (розрив окислювального фосфорильовання), вивільнення внутрішньоклітинного кальцію та утворення вільних радикалів. Ці зміни призводять до зниження інтеграції між клітинами та підвищення проникності тонкої кишки, внаслідок чого жовчні кислоти, продукти харчування, кишкові бактерії та протеази порушують слабкий захисний кишковий бар'єр і при активації нейтрофільних гранулоцитів (НГ) викликають вторинні запальні зміни [27].

В експериментальних дослідженнях було показано, що грамнегативні бактерії проникали у мембрану слизової оболонки (СО) та активували толлподібні рецептори ліпополісахаридів (ЛПС) грамнегативних бактерій. Виявлено, що ці толлподібні рецептори стимулюють запальну відповідь та відіграють важливу роль у uszkodженні тонкої кишки [12,38]. Якщо кишкові бактерії виділяють ендотоксин, то можливе також виникнення транслокації кишкових бактерій. Тобто ЛПС, що виникають з ендотоксинів, можуть потрапляти в інші місця, крім тонкої кишки. ЛПС підвищують експресію індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), що приводить до вироблення пероксинітритів, цитотоксичної групи оксиду азоту (NO) та супероксидів. Встановлено також, що ампіцилін та метронідазол інактивують ЛПС і знижують експресію iNOS [39].

Важливу роль в ураженні кишки також відіграє ентерогепатична циркуляція. Якщо НПЗП не потрапляють у печінково-кишковий кровообіг, то вони не пошкоджують тонкої кишки. Наприклад, суліндак або аспірин, які не потрапляють в ентерогепатичну циркуляцію, менш токсичні для тонкої кишки [4]. Однак, якщо тонка кишка впродовж тривалого часу через печінковий кровоток зазнає повторного впливу НПЗП, вона з великою імовірністю може бути пошкоджена [37].

Встановлено, що НПЗП у печінці з'єднуються з ацил-глюкуронідами та через каналікулярні мембрани гепатоцитів виділяються у жовч [3]. Електрофільні НПЗП-ацил-глюкуроніди вступають в контакт з білками щіткової облямівки ентероциту, викликаючи поглинання НПЗП клітиною. Ацил-глюкуроніди також відіграють роль у транспортуванні НПЗП до цільової ділянки – дистальної частини тонкої/клубової кишки. На жаль, роль ацил-глюкуронідів у патогенезі НПЗП-ентеропатії до кінця не вивчена.

Відомо, що існують два типи ЦОГ: ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Встановлено, що ПГ, що виробляються з ЦОГ-1, важливі для підтримання захисту СО кишки. ЦОГ-1 має характеристику «підтримувача порядку», інгібування цього ферменту знижує циркуляцію крові у СО та підвищує кишкову проникність, тим самим викликаючи uszkodження ТК. Раніше вважали, що інгібування ЦОГ-2 не пов'язане з пошкодженням ТК, але у дослідженні з використанням тваринних моделей виявлено порушення СО тонкої кишки при інгібуванні як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 [30]. Це відкриття означає, що ЦОГ-2 діє як імуномодулятор та є частиною процесу загоєння при запаленні. Таким чином, може існувати імунологічний механізм, при якому інгібування ЦОГ-2 також викликає порушення ТК [6].

Гемоксигеназа-1 (ГО-1) – ензим, що обмежує швидкість катаболізму гема, а підвищена регуляція ГО-1 сприяє протизапальним або протиокислювальним ефектам. Вважають, що ГО-1 також бере участь в інгібуванні пошкоджень тонкої кишки, пов'язаних з прийомом НПЗП. Так, попереднє лікування інгібіторами ГО-1, наприклад SnPP (комплекс, що містить протопорфірин IX), зменшує пошкодження

тонкої кишки індометацином. Лансопразол також шляхом підвищення регуляції ГО-1 покращує перебіг виразки тонкої кишки, індукованої індометацином [40].

#### Діагностика

Раніше діагностика НПЗП-ентеропатії ґрунтувалась на виявленні підвищеної проникності тонкої кишки та підвищенні рівня індикаторів запалення, таких як фекальний калпротектин. Останніми роками СО тонкої кишки почали досліджувати безпосередньо за допомогою відеокапсульної ендоскопії (ВКЕ) та нових видів ентероскопії [22, 28]. Крім того, для діагностики НПЗП-ентеропатії обов'язковий прийом НПЗП та відсутність прийому антибіотиків в анамнезі, негативні результати бактеріологічних досліджень калу та гістологічного дослідження біоптатів СО кишки на васкуліт або гранульоматозне ураження внаслідок хвороби Крона, зникнення клінічних симптомів та виразки тонкої кишки після припинення прийому НПЗП.

*Тест на кишкову проникність.* Відомо, що підвищену проникність кишки можна спостерігати протягом 12 год після разового прийому НПЗП. За тестом на кишкову проникність можна досліджувати пошкодження кишкового бар'єра та використовувати насамперед для вимірювання кількості перорально прийнятого тестового реагенту, що виводиться із сечею [2]. Субстрат, використовуваний в тесті на кишкову проникність, при нормальному кишковому бар'єрі майже не абсорбується, але його абсорбування підвищується при пошкодженні кишкового бар'єра, потім він транспортується до кровотоку та виводиться із сечею. Як субстрати в тесті на кишкову проникність застосовують поліетиленгліколь, целобіозу, цукри (наприклад, лактоза або манітол) та радіонукліди, зокрема  $^{51}\text{Cr}$ -етилендіамінтетраоцтова кислота ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA). Найчастіше використовують тест з  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA, тому що на неї не впливають кишкові бактерії, вона більш точно відображає кишкову проникність, а сама методика досить проста. Підвищену кишкову проникність спостерігають приблизно у 50–70 % осіб, які приймають НПЗП протягом тривалого часу. Хоча клінічна практичність тесту на кишкову проникність досить низька, саме він був використаний у клінічних дослідженнях, присвячених впливу їжі або лікарських засобів на інгібування кишкових пошкоджень, викликаних прийомом НПЗП [1,2].

*Вимірювання рівня кишкового запалення.* Кишкове запалення, викликане прийомом НПЗП, можна вивчати за допомогою сцинтиграфії з  $^{111}\text{In}$ -міченими НГ [27]. У 50–70 % пацієнтів, які приймали НПЗП протягом більше 6 міс, мічені клітини білої крові накопичувались у термінальному відділі клубової кишки через 20 год після прийому. Також відмічено незначне підвищення запалення порівняно з хворими із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). Ці показники зберігались протягом 16 міс навіть після припинення прийому хворими НПЗП. Однак цей метод дуже вартісний і його складно використовувати в клінічній практиці. Для виявлення кишкового запалення, спричиненого НПЗП, значно частіше використовують визначення рівня калпротектину в калі, зокрема запалення СО кишечника виявлено у 44–70 % пацієнтів, які приймали НПЗП протягом тривалого часу. Діагностична цінність визначення рівня калопротектину у калі порівнянна з визначенням  $^{111}\text{In}$  у калі, але не є специфічною для виявлення НПЗП-ентеропатії, тому що підвищення рівня калпротектину, на відміну від тесту на кишкову проникність, також спостерігають у хворих із ЗЗК та раком товстої кишки [1, 6].

*Ендоскопія.* За допомогою ВКЕ та подвійної балонної або спіральної ентероскопії можна ефективно діагностувати ділянки ураження тонкої кишки, викликане прийомом НПЗП, такі як запалення, ерозії, виразка, а також кровотеча і стеноз [28]. Зокрема, ВКЕ як неінвазивний метод дослідження відіграє значну роль. За її допомогою невеликі вогнища кишкових уражень діагностують у 70 % пацієнтів, які приймають НПЗП. При вимірюванні кишкового запалення за допомогою ендоскопії також можна визначити високий ступінь кореляції з тестом оцінки рівня калпротектину в калі. Однак слід зазначити, що ерозія та виразка як ендоскопічні знахідки при НПЗП-ентеропатії можуть бути також викликані іншими факторами, крім НПЗП, а за результатами гістологічного дослідження не

можна точно диференціювати причину таких ушкоджень. Диференціальну діагностику слід проводити з такими захворюваннями, як кишкова інфекція, ЗЗК, ішемічне ураження кишки, радіаційний ентерит, васкуліт та застосування інших лікарських засобів, зокрема хлористого калію. Як відомо, для діагностики НПЗП-ентеропатії необхідне підтвердження прийому НПЗП в анамнезі, дані біопсії СО кишки та зменшення клінічних симптомів після припинення прийому НПЗП. Для НПЗП-ентеропатії характерні також такі знахідки, як діафрагмоподібне звуження тонкої та товстої кишки, що є вторинною рубцевою реакцією на виразкове ушкодження, при цьому запалення СО немає [15,16]. L. Maiden та співавт. [22] класифікували знахідки, виявлені при ВКЕ, на п'ять груп: почервонілі складки, оголена зона, червоні плями, слизові прориви та кров. Graham [27] розподіляє знахідки при ВКЕ на червоні плями, невелику ерозію, велику ерозію та виразку. Подвійна балонна ендоскопія порівняно з ВКЕ має такі переваги, як можливість прямого розгляду вогнища кровотечі та її зупинки, а також взяття біоптатів. Однак ендоскопія складне та інвазивне дослідження, при якому необхідний наркоз та тривалий час [16]. На жаль, і ВКЕ, і ендоскопія потребують відносно великих затрат, тому їх широке використання у клінічній практиці обмежене.

#### **Клінічні прояви захворювання**

У 60–70 % хворих НПЗП-ентеропатія на ранній стадії перебігає субклінічно. Розлади, що виникають, характеризуються неспецифічними симптомами, такими як залізодефіцитна анемія, гіпоальбумінемія, порушення всмоктування вітаміну В<sub>12</sub> або жовчних кислот, діарея та черевний біль [29]. Існує також ризик виникнення таких ускладнень, як шлунково-кишкова кровотеча, обструкція і перфорація. Ці ускладнення розвиваються рідко, але можуть бути фатальними.

*Шлунково-кишкова кровотеча.* Невелике кишкове ушкодження, викликане НПЗП, навіть тяжке, може зумовити постійну кровотечу та залізодефіцитну анемію. У хворих з НПЗП-ентеропатією ділянки запалення та кровотечу виявляють при сцинтиграфії відповідно з <sup>111</sup>In-міченими і <sup>99</sup>Tc-міченими еритроцитами. Серед пацієнтів, які приймали НПЗП для лікування ревматоїдного артриту із супутньою тяжкою анемією без виявлених вогнищ кровотечі при гастро- та колоноскопії, при ендоскопії у 47 % спостерігали невелику кишкову виразку. Загалом ці пацієнти щодня втрачали по 2–10 мл крові [1, 33]. Видима гостра шлунково-кишкова кровотеча виникала відносно рідко і була викликана виразками та значними ерозіями.

*Втрата білка.* Втрата білка через запалену СО кишки, викликана тривалим використанням НПЗП, може призвести до гіпоальбумінемії [1,33]. Раніше вважали, що втрата білка відбувається через хронічну крововтрату, але це спостерігалось і без анемії. Слід зазначити, що навіть великі вогнища кровотечі в тонкій кишці хворого з ендеропатією, що супроводжується втратою білка, можна і не виявити [29]. Нині вважають, що втрата білка, пов'язана з ендеропатією, може відбутися без видимих макроскопічних ушкоджень кишки, таких як запалення, ерозія або виразка.

*Перфорація та обструкція.* Перфорація, пов'язана з використанням НПЗП, не є типовим ускладненням та має такий самий ризик, що й при кровотечі. Випадки перфорації визначали, зокрема, у хворих, яким призначали високі дози індометацину [1, 33]. Хронічна виразка, спричинена НПЗП, може призводити до фіброзу та звужень кишки діафрагмоподібної форми. Численні перегородки у формі діафрагм товщиною 1–4 мм зазвичай формуються у середній частині тонкої кишки. Якщо шлунково-кишковий просвіт звужується, то у 17 % хворих з виразкою тонкої кишки через прийом НПЗП виникає обструкція тонкої кишки [1]. Це пов'язане з дозуванням та тривалістю прийому НПЗП, може супроводжуватись діареєю, втратою маси тіла, залізодефіцитною анемією і втратою білка [33].

#### **Профілактика та лікування**

Дотепер не існує загальноприйнятого методу запобігання або лікування пошкоджень тонкої кишки внаслідок дії НПЗП. Найпростішим методом є припинення їх прийому. НПЗП у формі проліків та кишковорозчинній формі, а також НПЗП з підконтрольним звільненням нині тільки розробляють, але й вони не запобігають по-

шкодженню тонкої кишки. Крім того, інгібітори протонної помпи (ІПП),  $H_2$ -гістаміноблокатори та сукральфат, що позитивно впливають на верхні ділянки ТК, не мають ефекту і не запобігають порушенням тонкої кишки, викликаним прийомом НПЗП [41].

*Селективні інгібітори ЦОГ-2.* Розробка селективного інгібітора ЦОГ-2, як очікувалось, повинна була значно знизити шлунково-кишкові ускладнення, викликані НПЗП. Селективні інгібітори ЦОГ-2 зменшують рівень ускладнень з боку верхніх відділів ТК, викликаних НПЗП, але їх вплив на ушкодження тонкої кишки ще потрібно підтвердити. При короткотривалому лікуванні селективними інгібіторами ЦОГ-2 не виявлено впливу на проникність тонкої кишки [2]. Є дослідження, в яких симптоми НПЗП-ентеропатії не спостерігали у хворих, які протягом короткого терміну приймали селективні інгібітори ЦОГ-2 [2, 10, 11]. Однак у звітах цих досліджень також було визначено, що симптоми у хворих, які протягом понад 3 міс приймали селективні інгібітори ЦОГ-2, не відрізнялися від симптомів пацієнтів, яких лікували звичайними НПЗП [23, 32]. За результатами цього спостереження можна припустити, що селективні інгібітори ЦОГ-2 також мають деякий інгібуєчий вплив на ЦОГ-1, а ЦОГ-2 відіграють роль у регуляції кровотоку СО у деяких тканинах. Крім того, інгібування за допомогою ЦОГ-2 підвищує лейкоцитарну адгезію без змін у кровотоку. ЦОГ-2 може відігравати протизапальну роль у судинній системі, проте його недоліком є вплив на виникнення небажаних серцево-судинних прямих.

*НПЗП, що звільняють NO, сульфід водню або цинк.* У деяких дослідженнях було визначено, що ЦОГ-інгібуєчий донатор NO,  $H_2S$  та цинк, звільняючи НПЗП, запобігають шлунково-кишковим ушкодженням, викликаним НПЗП, за допомогою вазодилатації, протизапальної та певної цитопротекторної дії [20, 39]. Екзогенний NO відіграє роль у підтриманні цілісності СО ТК за допомогою модуляції її кровотоку і слизової секреції. Поєднання донатора NO з напроксеном або аспірином захищає від НПЗП-пошкоджень [14]. Сульфід водню також має вазодилатуючий, протиокислювальний і протизапальний вплив [5, 35]. Поки ці лікарські засоби знаходяться на стадії клінічних випробувань.

*Метронідазол* – антибактеріальний препарат, який використовують для лікування анаеробних патогенних інфекцій. При прийомі метронідазолу в дозі 800 мг/доба зменшуються кишкове запалення та втрата крові, викликані НПЗП, але не змінюється підвищена кишкова проникність [2]. Мікроби, чутливі до метронідазолу, є головними хемоатрактантами НГ при НПЗП-ентеропатії. Однак інші антибіотики, за винятком метронідазолу, не впливають на результати лікування порушень тонкої кишки, викликаних НПЗП. Вважають, що ефективність метронідазолу пов'язана не стільки з впливом на кишкові бактерії, скільки з інгібуванням окислювального фосфорилування у мітохондріях кишкових клітин [6].

*Сульфасалазин* також зменшує запалення та втрату крові, викликану НПЗП [20, 21]. Позитивний вплив сульфасалазину при ревматоїдному артриті можуть викликати молекули сульфапіридину, а не аміносаліцилової кислоти [21]. Однак його роль при НПЗП-ентеропатії ще чітко не визначена. Він ефективний при ілеїті та хворобі Штрюмпеля–Марі–Бехтерева і лікуванні хворих на ревматоїдний артрит, які приймали НПЗП тривалий час [21, 36]. Однак щодо ефективності сульфасалазину при НПЗП-ентеропатії потрібні додаткові дослідження.

*Ребаміпід* підвищує рівень слизу, стимулює продукування простагландинів та має протизапальну властивість [26]. Ребаміпід також є уловлювачем вільних радикалів, його ефективність може бути пов'язана з інгібуванням продукування супероксидів та активності мієлопероксидази [36]. Можливо ребаміпід впливатиме на кишкове запалення та може поліпшувати перебіг НПЗП-ентеропатії. У недавньому проведеному дослідженні ребаміпід запобігав ушкодженням тонкої кишки, викликаним диклофенаком натрію порівняно з плацебо [26].

*Мізопростол* – аналог синтетичного простагландину ( $PGE_1$ ). Він має захисний вплив на СО та ефективно пригнічує побічні дії НПЗП на ТК [7]. Однак дані про

позитивний вплив на пошкодження тонкої кишки суперечливі. В деяких дослідженнях мізопростол інгібував зміни кишкової проникності, пов'язані з НПЗП, та значно впливав на ентеропатію [7, 8]. Також виявлено, що він ефективний при лікуванні ентеропатії, викликаній низькими дозами аспірину [38]. Однак у рандомізованих контрольованих дослідженнях мізопростолу не виявлено значного його впливу на кишкову проникність у хворих, які приймали індометацин [36]. Але низькі дози мізопростолу призначали лише протягом 1 тиж, тому необхідне додаткове дослідження для підтвердження цих результатів. Мізопростол також має такі побічні дії, такі як діарея, шлунковий та головний біль, запор [1, 6].

*Еупатилін.* Н. J. Song та співавт. [31] відмічають, що eupatилін захищає культивовані клубові гладеньком'язові клітини від пошкодження, викликаних індометацином. Ці захисні функції реалізуються шляхом eupatилінопосередкованого індукування ГО-1 через позаклітинну регулюючу сигнали кіназу і NF-E2-пов'язаний фактор-2. Тому вважають, що eupatилін завдяки захисним властивостям може знижувати ризик виникнення ускладнень, таких як виразка, кровотеча та обструкція, але при цьому необхідне систематичне дослідження.

*Харчові впливи.* Відомо, що для профілактичного використання лікарського засобу необхідний тривалий його прийом та певний проміжок часу. Тому, безумовно, для превенції слід використовувати такі засоби, як фармаконутрієнти, які мають відносно низький фармакологічний ризик порівняно із звичайними лікарськими засобами з побічними ефектами. Зокрема, рекомбінантний людський лактоферин має бактерицидний, протизапальний та протіокислювальний ефект і його можна приймати орально як харчову добавку [34]. Білковий гідролізат промислової риби є ферментованим рибним продуктом, що має переваги для тонкої кишки [25]. Як рекомбінантний людський лактоферин, так і рибний гідролізат зменшують кишкову проникність, пов'язану з НПЗП, порівняно з плацебо. Глютамін є незамінною амінокислотою і його використовують як джерело енергії клітинами СО тонкої та товстої кишок. У деяких дослідженнях відмічено, що після короткотривалого прийому НПЗП глютамін ефективний для запобігання підвищеній проникності СО тонкої та товстої кишок. У молозиві бика є багато факторів росту, таких як інсуліноподібний фактор, різні імуноглобуліни та антимікробні пептиди. Прийом молозива бика з глютаміном ефективний щодо зменшення пошкодження кишки і транслокації бактерій, викликаних короткотривалим прийомом НПЗП [18].

*Інші лікарські засоби.* У деяких дослідженнях було відмічено, що 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA)-редуктазний інгібітор флювастатин виявляє антиокислювальну дію та пригнічує формування виразок клубової кишки, спричинених НПЗП у пацюків [13]. Для інших HMG-CoA редуктазних інгібіторів, зокрема правастатину та аторвастатину, не характерні такі впливи [13]. Крім того, виявлено, що імуносупресивний лікарський засіб такролімус (FK506) запобігає виникненню виразок тонкої кишки, спричинених індометацином, у пацюків. Це може бути викликано такролімусіндукованим інгібуванням iNOS [17].

Оскільки ВКЕ та ентероскопія нині більш доступні у клінічній практиці, НПЗП-індуковані пошкодження тонкої кишки набули важливого клінічного значення. Проведено багато досліджень, присвячених лікуванню та запобіганню цій патології, а також зниженню ризику таких ускладнень, як виразка, кровотеча та кишкова обструкція, що досить часто виникають у хворих, які приймають НПЗП. В експериментальних та клінічних дослідженнях вивчали ефективність таких препаратів, як метронідазол, сульфасалазин, інгібітори ЦОГ-2, мізопростол, ребаміпід, людський лактоферин та рибний протеїн-гідролізат. На жаль, поки не отримано результатів при їх тривалому використанні. Таким чином, методів ефективного лікування та запобігання ушкодженням тонкої кишки, спричиненим НПЗП, нині немає. Отже, для вирішення цієї проблеми потрібні подальші довготривалі рандомізовані дослідження серед хворих, які постійно приймають НПЗП; для зниження ризику розвитку ентеропатії необхідно проводити ретельне моніторингування та звертати особливу увагу на показання до призначення НПЗП.

## Список літератури

1. *Adebayo D., Bjarnason I.* Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // *Postgrad. Med. J.* – 2006. – Vol. 82. – P. 186–191.
2. *Bjarnason I., Takeuchi K.* Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy // *J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44 (Suppl. 19). – P. 23–29.
3. *Boelsterli U. A., Ramirez-Alcantara V.* NSAID acyl glucuronides and enteropathy // *Curr. Drug. Metab.* – 2011. – Vol. 12. – P. 245–252.
4. *Endo H., Hosono K., Inamori M.* et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers // *Digestion.* – 2009. – Vol. 79. – P. 44–51.
5. *Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J. L.* The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131. – P. 259–271.
6. *Fortun P. J., Hawkey C. J.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 134–141.
7. *Fujimori S., Seo T., Gudis K.* et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – Vol. 69. – P. 1339–1346.
8. *Fujimori S., Takahashi Y., Seo T.* et al. Prevention of traditional NSAID-induced small intestinal injury: recent preliminary studies using capsule endoscopy // *Digestion.* – 2010. – Vol. 82. – P. 167–172.
9. *Gay G., Delvaux M., Frederic M.* Capsule endoscopy in non-steroidal anti-inflammatory drugs-enteropathy and miscellaneous, rare intestinal diseases // *World. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 5237–5244.
10. *Goldstein J. L., Eisen G. M., Lewis B.* et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 133–141.
11. *Goldstein J. L., Eisen G. M., Lewis B.* et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1211–1222.
12. *Hagiwara M., Kataoka K., Arimochi H.* et al. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug // *J. Med. Invest.* – 2004. – Vol. 51. – P. 43–51.
13. *Hagiwara M., Kataoka K., Arimochi H.* et al. Inhibitory effect of fluvastatin on ileal ulcer formation in rats induced by nonsteroidal antiinflammatory drug // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1040–1043.
14. *Hawkey C. J., Jones J. I., Atherton C. T.* et al. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donator: proof of concept study in humans // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1537–1542.
15. *Hayashi Y., Yamamoto H., Kita H.* et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 4861–4864.
16. *Hayashi Y., Yamamoto H., Taguchi H.* et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions identified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease // *J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44 (Suppl. 19). – P. 57–63.
17. *Kato S., Nishio H., Ogura M., Takeuchi K.* Tacrolimus (FK506), an immunosuppressive agent, prevents indomethacin-induced small intestinal ulceration in the rat: inhibition of inducible nitric oxide synthase expression // *J. Pharmacol. Sci.* – 2007. – Vol. 103. – P. 40–47.
18. *Kim J. W., Jeon W. K., Kim E. J.* Combined effects of bovine colostrum and glutamine in diclofenac-induced bacterial translocation in rat // *Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 24. – P. 785–793.
19. *Lanza F. L., Chan F. K., Quigley E. M.* Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 728–738.
20. *Lim Y. J., Lee J. S., Ku Y. S., Hahm K. B.* Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1169–1178.
21. *Lim Y. J., Chun H. J.* Recent Advances in NSAIDs-Induced Enteropathy Therapeutics: New Options, New Challenges // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2013. – Article ID 761060.
22. *Maiden L., Thjodleifsson B., Theodors A.* et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 1172–1178.



23. Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1040–1045.
24. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy // *J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44 (Suppl. 19). – P. 64–71.
25. Marchbank T., Limdi J. K., Mahmood A. et al. Clinical trial: protective effect of a commercial fish protein hydrolysate against indomethacin (NSAID)-induced small intestinal injury // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P. 799–804.
26. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study // *J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 270–276.
27. Park S. Cl., Chun H. J., Kang C. D., Sul D. Prevention and management of non-steroidal antiinflammatory drugs-induced small intestinal injury // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, N 42. – P. 4647–4653.
28. Saurin J. C. Capsule endoscopy // *Endoscopy.* – 2007. – Vol. 39. – P. 986–991.
29. Scarpignato C., Hunt R. H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 39. – P. 433–464.
30. Sigthorsson G., Simpson R. J., Walley M. et al. COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1913–1923.
31. Song H. J., Shin C. Y., Oh T. Y., Sohn U. D. The protective effect of eupatilin on indomethacin-induced cell damage in cultured feline ileal smooth muscle cells: involvement of HO-1 and ERK // *J. Ethnopharmacol.* – 2008. – Vol. 118. – P. 94–101.
32. Sugimori S., Watanabe T., Tabuchi M. et al. Evaluation of small bowel injury in patients with rheumatoid arthritis by capsule endoscopy: effects of anti-rheumatoid arthritis drugs // *Digestion.* – 2008. – Vol. 78. – P. 208–213.
33. Thiéfin G., Beaugerie L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum // *Joint Bone Spine.* – 2005. – Vol. 72. – P. 286–294.
34. Troost F. J., Saris W. H., Brummer R. J. Recombinant human lactoferrin ingestion attenuates indomethacin-induced enteropathy in vivo in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 57. – P. 1579–1585.
35. Wallace J. L., Caliendo G., Santagada V. et al. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 261–271.
36. Wallace J. L., Ferraz J. G. New pharmacological therapies in gastrointestinal disease // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 39. – P. 709–720.
37. Wallace J. L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies // *The British J. of Pharmacology.* – 2012. – Vol. 165, N 1. – P. 67–74.
38. Watanabe T., Higuchi K., Kobata A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent // *Gut.* – 2008. – Vol. 57. – P. 181–187.
39. Whittle B. J. Nitric oxide and the gut injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Inflammopharmacology.* – 2003. – Vol. 11. – P. 415–422.
40. Yoda Y., Amagase K., Kato S. Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin-induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1 // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 61. – P. 287–294.
41. Yoda Y., Takeuchi M., Kato S. Search for prophylactic drugs against NSAID-induced small intestinal lesions in rats // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – A 528–531.

#### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ТОНКОЙ КИШКИ

С. М. Ткач, А. П. Балабанцева, А. Р. Левченко (Киев, Симферополь)

В статье рассмотрены частота, патогенез, клинические проявления и современные методы профилактики и лечения больных с НПВП-индуцированными поражениями дистальных отделов тонкой кишки. Описаны различные стратегии ведения больных с НПВП-энтеропатией, в частности применение ингибиторов протонной помпы, ингибиторов ЦОГ-2, простагландинов и их синтетических аналогов, антибактериальных средств и пробиотиков, новых комбиниро-

ванных препаратов НПВП с фосфатидилхолином, оксидом азота и сульфидом водорода, пищевых добавок и др.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, НПЗП-энтеропатия, стратегия профилактики и лечения.

#### THE UP-TO-DATE METHODS OF MANAGEMENT OF NSAIDS-INDUCED INJURIES OF SMALL INTESTINE

S. Tkach<sup>1</sup>, A. Balabanceva<sup>2</sup>, A. Levchenko<sup>1</sup>(Kiev, Simferopol)

<sup>1</sup>National medical university named after O. O. Bogomolets; <sup>2</sup>Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky

In the article the incidence, pathogenesis, clinical features, diagnostic, prevention and treatment of NSAIDs-induced injuries of small intestine are presented. The different strategies of management of NSAID-induced enteropathy, such as use of PPI, COX-2-inhibitors, prostaglandins, antibiotics and probiotics, new combination of NSAIDs with phosphatidylcholine, NO or H<sub>2</sub>S, food supplements and other drugs are discussed.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs-enteropathy, strategies of prevention and treatment.

УДК 54-17:575.113:577.15:616-092

Поступила 23.01.2013

Е. И. СТЕПАНОВА, Е. А. СКВАРСКАЯ (Киев)

### РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ NO-СИНТАЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГУ «ННЦРМ НАМН Украины» <olena\_skvarskaya@mail.ru>

*Приведен обзор данных литературы о результатах изучения вклада 4a/b VNTR-полиморфизма гена eNOS в патофизиологию различных состояний организма. Показано, что эти данные неоднозначны, а иногда противоречивы. Изучение вклада кандидатных генов в реализацию мультифакториальной патологии может повысить точность прогноза множества факторов риска и способствовать ранней диагностике и адекватной терапии мультифакториальных заболеваний.*

**Ключевые слова:** VNTR-полиморфизм, eNOS, интрон, мультифакториальные болезни.

Молекулярная генетика наиболее перспективная и динамично развивающаяся область биологических знаний. На современном этапе выделяют уже не только анатомию генома, но и функциональную геномику, патологическую анатомию генома человека и ещё более узкое направление – генетику многофакторных заболеваний (МФЗ). В патогенетике МФЗ изучают не только унаследованные гены предрасположенности, но и соматический мутагенез, и эпимутации, приобретённые в процессе индивидуального развития. Благодаря достижениям в области генетики человека стало очевидным, что генетическая составляющая является основой развития всех МФЗ [17, 22, 23], при этом высказана гипотеза о том, что судьба возникающих мутаций\эпимутаций, их пенетрантность определяются отбором, происходящим вследствие многообразных изменений в соответствующих тканях [23]. Как отмечает В. П. Пузырёв [21], доказательство разнообразия мутаций и полиморфных вариаций является одной из основных задач исследования генетических основ патологии.

В настоящее время стратегия определения генов предрасположенности к МФЗ характеризуется поиском возможных генов-кандидатов и изучением их вклада в развитие патологии человека. Полагают, что возникновение злокачественных но-