

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НПЗП-ЕНТЕРОПАТІЙ: ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА, ЛІКУВАННЯ

В статті представлені новітні дані, щодо патогенезу, діагностики, клініки та лікування уражень тонкої кишки що викликані довготривалим вживанням НПЗП. Наведено результати власного дослідження частоти та перебігу НПЗП-ентеропатій у пацієнтів на остеоартроз. Доведена необхідність проведення наступних діагностичних заходів для раннього виявлення НПЗП-ентеропатій, а саме визначення залізодефіцитної анемії, гіпоальбумінемії та підвищення рівня кальпротектину у пацієнтів даної категорії.

Ключові слова: ентеропатія, НПЗП, остеоартроз, кальпротектин

Біль є головною причиною звернення до лікаря, який у більшості випадків рекомендує пацієнту доступні та безрецептурні препарати, а саме НПЗП. Через наявний протизапальний, анальгезуючий та жарознижувальний ефекти НПЗП широко використовується у лікуванні больового синдрому і лихоманки різного генезу, ревматологічних, неврологічних та ряді захворювань серцево-судинної системи. За останні роки все більше з'являється даних, що використання НПЗП є профілактичним заходом розвитку ракових захворювань, зокрема колоректального раку [1,2,3,4,5]. Проте, добре відомі побічні ефекти НПЗП, особливо при тривалому та безконтрольному застосуванні: ураження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (НПЗП-гастропатії, езофагіти), що можуть ускладнюватись кровотечею, перфорацією, ураження печінки (медикаментозний гепатит) та нирок з розвитком ниркової недостатності, підвищення ризику серцево-судинних захворювань та інсульту [6,7]. Останні досягнення в діагностиці захворювань кишківника дали можливість більш детально вивчити ураження тонкої кишки при застосуванні НПЗП.

Так, Graham D.Y. і Orekun A.R.[8] зазначають, що 71% пацієнтів, що тривало отримували НПЗП мали uszkodження тонкої кишки. Крім того, найчастіше НПЗП-ентеропатії на відміну від НПЗП-гастропатій преребігають безсимптомно, що значно ускладнює раннє їх виявлення [9]. Останні дослідження показали, що uszkodження тонкої кишки можуть виникати так само часто, як і uszkodження верхніх відділів шлункового тракту [10].

Так, наприклад, Maiden L. в своєму дослідженні виявив ураження тонкої кишки у 81,3% пацієнтів на ревматоїдний артрит, що отримували НПЗП, та у 33,3%, що отримували лікування без застосування НПЗП [11]. Allison et al. застосовуючи відеокапсульну ендоскопію встановили виразкування тонкої кишки у 8,4 % пацієнтів що отримували НПЗП та 0,6%, що не приймали НПЗП [13]. За даними ендоскопії, і капсульної ендоскопії, видиме пошкодження слизової оболонки тонкої кишки було виявлено більш ніж у 40% хворих [12,13].

Ключ до розробки методів лікування та профілактики НПЗП-ентеропатії полягає у кращому розумінні патогенезу цієї проблеми. На сьогоднішній день етіопатогенез розвитку НПЗП-ентеропатій достатньо не вивчений та є дискусійним. Приділяється увага ролі дефіциту простагландинів, жовчних кислот, стану кишкової мікробіоти, а також оксидативного стресу на розвиток НПЗП-ентеропатії [6,14,15].

Vjarnason et al. в розвитку НПЗП-ентеропатії запропонували гіпотезу трьох ударів. Перший удар – це безпосереднє uszkodження фосфоліпідів у клітинній мембрані з наступним порушенням ферментних властивостей мітохондрій. Другий удар полягає у зменшенні енергетичного синтезу, вивільненні іонів кальцію та вільних радикалів, порушенні міжклітинних зв'язків. Третій удар криється у транслокації кишкової мікробіоти, протеолітичних ферментів, жовчних кислот та токсинів у просвіт слизової оболонки кишки, спричинюючи розвиток запалення [16]. Рівень простагландинів також відіграє важливу роль у розвитку запалення у просвіті кишки. Зниження рівня простагландину E2 призводить навіть до незначних змін слизової оболонки. ЦОГ-1 стимулює синтез простагландинів і відіграє важливу роль в гомеостазі слизової оболонки. Раніше вважали, що лише інгібування ЦОГ-1 може викликати uszkodження слизової оболонки. Але, проведені дослідження на тваринах, показали, що uszkodження можливе лише при інгібуванні обох ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Це свідчить про те, що ЦОГ-2 також відіграє важливу роль в розвитку пошкодження слизової оболонки кишки та запалення [17,18]. Одне з проведених досліджень

показало, що ушкодження тонкої кишки селективними та неселективними НПЗП у пацієнтів що тривало отримували терапію НПЗП значно не відрізнялось, 50% та 62% , відповідно [16].

Важливим у розвитку НПЗП-ентеропатії є стан кишкової мікробіоти. В дослідженні, що були проведені на щурах та мишах було доведено, що у тих тварин, які були колонізовані грам-негативними бактеріями тонка кишка була сприятлива до ушкоджень НПЗП. Так, ліпополісахарид грам-негативних бактерій активує Toll-подібний рецептор 4, який стимулює прозапальну реакцію, активацію цитокінів та фактору некрозу пухлин α , в результаті чого відбувається вивільнення оксид азоту, одержаного з індукованої NO синтази та активація нейтрофілів, що призводить до розвитку травматизації слизової оболонки тонкої кишки. Отже, застосування пробіотиків може суттєво знизити важкість перебігу НПЗП-ентеропатій [19,20,21]. Крім того, антибіотики, які застосовують проти грам-негативних бактерій також мають позитивний ефект у лікуванні НПЗП-ентеропатій [22,23].

Найважливішою причиною недооцінки клінічного значення НПЗП-індукованої ентеропатії є складність у постановці діагнозу. Впровадження у практику відеокапсульної ендоскопії дало змогу діагностувати ушкодження слизової оболонки тонкої кишки на фоні прийому НПЗП, але цей метод залишається дороговартісним та маловживаним [9,12,13].

Маніфестацією НПЗП-ентеропатії може бути залізо-дефіцитна анемія, дефіцит вітаміну B12, зниження рівня білку, порушення всмоктування, закрепи, діарея та абдомінальний біль. У ряді досліджень доведено, що НПЗП-ентеропатія асоціюється з розвитком дивертикулярної хвороби, а також порушенням всмоктування жовчних кислот [17].

В діагностиці запальних змін у просвіті кишківника широко використовується визначення рівня фекального кальпротектину, специфічного білка, що міститься у нейтрофілах і не руйнується кишковими бактеріями. Насьогодні це найбільш чутливий маркер запальних змін кишківника. Для визначення проникності стінки тонкої кишки використовують неінвазивні, але високо специфічні тести, що проводяться шляхом виявлення в сечі різних речовин після їх перорального застосування. До них відносять поліетиленгліколь 400, ступінь екскреції з сечею ді/моносахариду та етилендіаминтетрацетат, мічений ^{51}Cr [^{51}Cr -EDTA]. А також, визначення мічених ^{111}In нейтрофілів у калі. Виділення з калом ^{111}In у хворих, що отримують НПЗП, під-

тверджує у них низьку активність запалення кишечника порівняно з класичним запальним захворюванням кишечника. У хворих, які не лікувалися НПЗП, ^{111}In виділяється з калом в межах нормальних величин, але у 60-70% пацієнтів, які приймають НПЗП, цей показник підвищений, що є певною ознакою викликаної НПЗП ентеропатії. Також в дослідженнях було доведено, що у ревматологічних хворих, які отримують НПЗП часто спостерігається гіпоальбумінемія та анемія. На сьогоднішній день питання профілактики та лікування НПЗП-ентеропатій залишається недостатньо вивченим. Відміна НПЗП препаратів зменшує ризик розвитку ускладнень, а також покращує стан шлунково-кишкового тракту, проте не призводить до регресу всіх проявів НПЗП-ентеропатії [6, 10, 18]. В літературі приведені численні дані про можливість застосування мізопростолу, сульфасалазину, метронідазолу та пробіотиків при лікуванні НПЗП-ентеропатії, проте доказова база ефективності цих препаратів до теперішнього часу не є достатньою [22].

Профілактика НПЗП-ентеропатії на сьогоднішній день зводиться до раціонального застосування НПЗП, насамперед селективних, у хворих з такими факторами ризику, як літній вік, супутнім прийомом ГК, низьких доз ацетилсаліцилової кислоти або антикоагулянтів; наявність хронічних запальних захворювань кишечника, зокрема хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту.

Мета роботи. Метою нашої роботи було вивчити наявність та перебіг НПЗП-ентеропатії у пацієнтів з остеоартрозом на тлі довготривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів для подальшої оптимізації підходів до лікування та профілактики НПЗП-ентеропатій у даної категорії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В ході проведення дослідження обстежено 72 пацієнта, які регулярно більше 1 місяця приймали НПЗП з терапевтичною метою, серед них 30 чоловіків (41,7%) та 42 жінки (58,3%) у віці від 42 до 76 років (середній вік $62,1 \pm 0,63$ років). Контрольну групу склали 20 пацієнтів, які не приймали НПЗП, та у яких в анамнезі не спостерігались ураження ШКТ. В дослідження не включались пацієнти які на момент дослідження і/або в анамнезі мали органічну патологію кишківника, гематологічні захворювання, загострення захворювань шлункового тракту.

Верифікація клінічного діагнозу проводилась за оцінкою скарг, анамнестичних даних, клінічної картини, лабораторних показників (загального

аналізу крові, білкових фракцій, аналізу калу на приховану кров, аналізу калу на кальпротектин).

Отримані у процесі дослідження числові дані обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх величин (M), та стандартного відхилення (SD). Отримані дані піддавали варіаційному статистичному аналізу з використанням параметричного t-критерія Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження НПЗП-ентеропатія була виявлена у 26 пацієнтів (36,1%) на остеоартроз. Основні клінічні прояви НПЗП-ентеропатії – залізодефіцитна анемія і гіпоальбумінемія були виявлені у 29,2% і 19,4% досліджуваних хворих, аналіз калу на кальпротектин виявився позитивним у 24 досліджуваних (33,3%). Больовий синдром зустрічався у 6 хворих (23,1%) з діагностованою НПЗП-ентеропатією. Закрепи виявлено у 2-х жінок старшого віку (7,7%), проноси у 4-х хворих (15,4%), переважно з хронічною недостатністю підшлункової залози. Необхідно зазначити що вираженість больового синдрому у кишечнику не корелювала з частотою виникнення та інтенсивністю проносів або закрепів, а також із вираженістю залізодефіцитної анемії і гіпоальбумінемії. Виявлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем підвищення кальпротектину в калі та ступенем залізодефіцитної анемії, достовірної кореляції цих показників з гіпоальбумінемією не виявлено. Частота кишкових кровотеч серед хворих на НПЗП-ентеропатію склала 3,8% (1 чоловік, 62 років, курець, у якого больовий синдром був відсутнім, поносів і закрепів не було, позитивними виявилися аналізи калу на приховану кров та кальпротектин). У групі порівняння аналіз калу на приховану кров у всіх досліджуваних був негативним. 2 пацієнта скаржились на періодичний незначний біль у животі, у одного з яких у загальному аналізі крові виявлено залізодефіцитну анемію легкого ступеню та позитивний аналіз калу на кальпротектин. Гіпоальбумінемію виявлено у трьох пацієнтів.

Отже, враховуючи результати проведеного нами дослідження, всім хворим, що довготривало приймають нестероїдні протизапальні засоби за відсутності НПЗП-гастропатії та ураження товстої кишки, а також клінічних проявів патології кишечника, доцільним є проведення в динаміці діагностичних заходів, що дозволять виявити патологію тонкої кишки, а саме наявність залізодефіцитної анемії, гіпоальбумінемії, позитивних результатів аналізів калу на кальпротектин та приховану кров з наступним застосуванням при потребі ендоскопічного дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chen J., Stark L. Aspirin prevention of colorectal cancer: focus on NF- κ B signalling and the nucleolus / Chen J., Stark L. // *Biomedicines*. – 2017. – Vol.5(3). – P.1-13
2. Veettil S.K., Lim K.G. Effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials / Veettil S.K., Lim K.G. // *BMC Cancer*. – 2017. – Vol.17. – P.763.
3. Wang Y., Zhang F., Wang Y. The efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in preventing the recurrence of colorectal adenoma: a meta-analysis and systematic review of randomized trials / Wang Y., Zhang F., Wang Y. // *Colorectal diseases of Journal Association Coloproctology*. – 2015. – Vol. 17. – P.188–196.
4. Tougeron D., Sha D., Manthravadi S., Sinicrope F.A. Aspirin and colorectal cancer: back to the future / Tougeron D., Sha D., Manthravadi S., Sinicrope F.A. // *Clinical Cancer Research*. – 2014. – Vol. 20. – P. 1087–1094.
5. Patrignani P., Patrono C. Aspirin and Cancer / Patrignani P., Patrono C. // *Journal American Colleges Cardiology*. – 2016. – Vol. 68. – P. 967–976.
6. Shin S.J., Noh C.K. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy / Shin S.J., Noh C.K. et al. // *Intestinal Research*. – 2017. – Vol.15(4) . – P. 446-455.
7. Fries J.F., Williams C.A., Bloch D.A., Michel B.A. Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models / Fries J.F., Williams C.A., Bloch D.A., Michel B.A. // *American Journal Medicine*. – 1991. – Vol. 91. – P. 213–222.
8. Graham D.Y., Opekun A.R. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users / Graham D.Y., Opekun A.R. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2005. – Vol.3. – P. 55-59.
9. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? / Adebayo D., Bjarnason I. // *Postgraduate Medical Journal*. – 2006. – Vol. 82. – P. 186-191.
10. Lanas A., Sopeña F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. / Lanas A., Sopeña F. // *Gastroenterol Clinical North America*. – 2009. – Vol. 38. – P. 333-352.
11. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy / Maiden L. // *Journal of Gastroenterology*. – 2009 . – Vol. 44 (19). – P. 64-71 .
12. Goldstein J.L., Eisen G.M. et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo / Goldstein J.L., Eisen G.M. et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology* . – 2005. – Vol. 3 – P.133-141.
13. Endo H., Sakai et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin

- as evaluated by capsule endoscopy / Endo H., Sakai et al. // *Digestive Liver Disease*. – 2012. – Vol. 44. – P. 833–838.
14. Sostres C., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage / Sostres C., et al. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2013. – Vol. 15(3). – P.3.
 15. Park S.C., Chun H.J., Kang C.D., Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury / Park S.C., Chun H.J., Kang C.D., Sul D. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 17(42). – P. 4647–4653.
 16. Bjarnason I., Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy / Bjarnason I., Takeuchi K. // *Journal Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 44(19). – P.23–29.
 17. Utzeri E., Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease / Utzeri E., Usai P. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23(22). – P. 3954–3963.
 18. Scarpignato C., Hunt R.H. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention / Scarpignato C., Hunt R.H. // *Gastroenterology Clinical North America*. – 2010. – Vol. 39. – P.433–464.
 19. Watanabe T., Higuchi K. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent / Watanabe T., Higuchi K. et al. // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 181–187.
 20. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P. MyD88 is an adaptor protein in the hToll/IL-1 receptor family signaling pathways / Medzhitov R., Preston-Hurlburt P. et al. // *Molecular Cell*. – 1998. – Vol. 2. – P. 253–258.
 21. Hobbs S.S., Goettel J.A. TNF transactivation of EGFR stimulates cytoprotective COX-2 expression in gastrointestinal epithelial cells / Hobbs S.S., Goettel J.A. // *American Journal Physiology Gastrointestinal Liver Physiology*. – 2011. – Vol.301. – P.220–229.
 22. Montalto M., Gallo A., Gasbarrini A., Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? / Montalto M., Gallo A., Gasbarrini A., Landolfi R. // *Journal Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 48. – P. 689–697.
 23. Choung R.S., Ruff K.C. et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture / Choung R.S., Ruff K.C. et al. // *Alimentary Pharmacology*. – 2011. – Vol. 33. – P. 1059–1067.

Свиницкий А.С., Козак Н.П., Барабанчик Е.В.
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Современные аспекты НПЗП-энтеропатий:
 диагностика, профилактика, лечение**

В статье представлены новые данные о патогенезе, диагностике, клинике и лечении поражений тонкой кишки, которые вызваны длительным употреблением НПЗП. Представлены результаты собственного исследования частоты и течения НПЗП-энтеропатий у пациентов с остеоартрозом. Доказана необходимость проведения следующих диагностических исследований для раннего выявления НПЗП-энтеропатий, а именно определение железодефицитной анемии, гипоальбуминемии, повышение уровня калпротектина у данной категории пациентов.

Ключевые слова: энтеропатия, НПЗП, остеоартроз, кальпротектин

Svintsitskyi A.S., Kozak N.P., Barabanchyk O.V.
Bogomolet's national medical university, Kyiv, Ukraine

**Modern aspects of NSAID enteropathy: diagnosis,
 prevention, treatment**

Summary. The article presents recent data on pathogenesis, diagnosis, clinical features and treatment of small intestine injuries caused by NSAID use. Presents self-study results of frequency and flow of NSAIDs-enteropathy in patients with osteoarthritis. The necessity of carrying out the following diagnostic measures for early detection has been proved, such as iron deficiency anemia, hypoalbuminemia, increase calprotectin levels in this category of patients.

Key words: enteropathy, NSAID, osteoarthritis, calprotectin