

УДК 616.34-005.1

**НПВП-ЭНТЕРО- И КОЛОПАТИИ  
В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА**

Корочанская Наталья Всеволодовна – д.м.н.,  
профессор  
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия*

Нелипа Людмила Олеговна  
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия*

В статье представлен разбор клинического случая НПВП-колопатии у пациента, получающего препараты ацетилсалициловой кислоты в связи с гематологической патологией. Приводится обзор литературы, освещены вопросы диагностики и лечения заболевания.

Ключевые слова: НПВП-КОЛОПАТИЯ,  
ТРОМБОЦИТЕМИЯ, АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ  
КИСЛОТА, ЯЗВА ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ,  
МЕСАЛАЗИН

UDC 616.34-005.1

**NSADS-ENTERO AND COLOPATHY IN  
PRACTICE OF GASTROENTEROLOGIST**

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD,  
professor  
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia*

Nelipa Ludmila Olegovna  
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,  
Krasnodar, Russia*

The article presents a clinic case of NSAD-colopathy in patient who was treated by acetylsalicylic acid medicines in connection with hematologic pathology. The literature review, diagnostic problems and methods of treatment of the disease are discussed.

Keywords: NSADS – COLOPATHY,  
THROMBOCYTOPENIA, ACETYLSALICYLIC  
ACID, ILEAL ULCER, MESALYSIN

## Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – группа лекарственных препаратов, занимающих значительное место в современной фармакологии. Они используются в различных клинических дисциплинах – ревматологии, кардиологии, неврологии, хирургии и других. Их применение настолько широко распространено, что такая проблема, как НПВП-индуцированная патология пищеварительной системы также занимает существенное значение в практике гастроэнтеролога и терапевта. Наиболее изученным вопросом на сегодняшний день является НПВП-ассоциированное поражение гастродуоденального комплекса.

В 2014 г. выпущены клинические рекомендации по диагностике и лечению этой патологии [1], что является отражением увеличения числа таких пациентов в практике врача, как амбулаторного, так и госпитального звена. Однако НПВП могут вызвать эрозивно-язвенное поражение не только верхних отделов ЖКТ, но также тонкой и толстой кишок. В настоящее время эта проблема недостаточно изучена. Одна из причин заключается в трудности диагностики, прежде всего, эндоскопической визуализации кишечника на всём его протяжении. В периодической медицинской литературе встречается всё больше публикаций, посвящённых НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии. Одним из первых об этой проблеме сообщил G. Debenham в 1996 г. и описал случай изъязвления слепой кишки у пациента, страдающего ревматоидным артритом, который принимал оксифенбутазон [2].

НПВП – это большая группа препаратов, которые имеют широкий спектр применения за счёт противовоспалительного, обезболивающего,

антипиретического, антитромбоцитарного эффектов. Патогенетически повреждающее действие этих препаратов на слизистую оболочку ЖКТ связано с рядом механизмов. Прежде всего, способность препаратов этой группы блокировать изоформы фермента циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что было установлено в 1971 г. J. Vane.

Циклооксигеназа – фермент, ответственный за локальный синтез структурных простагландинов – физиологических защитных факторов слизистой оболочки ЖКТ. Блокада фермента ЦОГ-1 связана с нарушением синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и других отделов пищеварительной трубки, а угнетение активности фермента ЦОГ-2 определяет лечебное действие препаратов, так как эта изоформа фермента ответственна за синтез провоспалительных простагландинов. Кроме того, угнетение ЦОГ-1 тромбоцитов приводит к нарушению их функций, что является патогенетической причиной высокой частоты желудочно-кишечных кровотечений [3, 4].

В результате действия препаратов этой группы возникают: нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке всех отделов пищеварительной системы, коагуляционные нарушения, блокада фермента NO-синтазы, разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях эпителиоцитов, прогрессия клеточного апоптоза и десквамации эпителиоцитов, стимуляция провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли, повышение образования свободных радикалов, увеличение хемотаксиса нейтрофилов, нарушается гастроинтестинальная моторика, снижается защитное местное действие слизистого барьера.

Слизистая оболочка кишечника становится менее устойчивой к негативному действию химуса, насыщенного ферментами, бактериями и продуктами их жизнедеятельности и желчью. Ранее ключевым моментом повреждающего действия НПВП рассматривался местный раздражающий

эффект, так как все они являются слабыми кислотами, оказывающими негативное действие на слизистую оболочку ЖКТ. В связи с этими представлениями на фармацевтический рынок были выведены препараты с кишечнорастворимой формой. Однако именно с этим механизмом связано их негативное действие на всём протяжении кишечной трубки, потому что и нижележащие отделы тонкой и толстой кишок также подвергаются негативному действию этих препаратов.

Вышеописанные патогенетические звенья негативного влияния НПВП на ЖКТ основано также на системном действии препаратов, так как они проникают в системный кровоток. Поэтому кишечнорастворимые формы НПВП, ректальные суппозитории и инъекционные формы НПВП вызывают развитие язв и эрозий на всём протяжении ЖКТ, как и таблетированные традиционные формы. Ульцерогенное действие НПВП неодинаково. Выделяют две большие группы этих препаратов по способности влиять на ингибирование изоформ ЦОГ-2: селективные ЦОГ-2 и неселективные ЦОГ-2 ингибиторы. Согласно этой концепции, чем меньшая концентрация препарата требуется для блокады ЦОГ-1 (т. е. меньше селективность препарата в отношении ЦОГ-2), тем чаще он вызывает развитие осложнений со стороны ЖКТ. Несмотря на кажущуюся безопасность препаратов, избирательно блокирующих изоформу ЦОГ-2, по данным публикаций последних лет и с учетом текущей клинической практики, нежелательные явления в виде желудочно-кишечных кровотечений встречаются в случае приёма селективных и неселективных препаратов [5].

В последнее время чаще появляются описания случаев НПВП-энтеропатий и НПВП-колопатий, которые, по мнению экспертов, также распространены, как и НПВП-гастропатии. С учетом данных рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований, на

фоне приема неселективных НПВП частота развития эрозий и язв тонкой кишки составляет 15–25 %, а число желудочно-кишечных кровотечений с локализацией источника кровотечений в тонкой и толстой кишках – 0,2–0,3 эпизода на 100 пациенто-лет [6, 7].

Увеличение частоты гастроинтестинальных повреждений, в т. ч. НПВП-колопатий, связано не только с совершенствованием методов диагностики этих состояний, но и с тем, что на практике мы часто имеем дело с полиморбидными пациентами, которым в связи с сопутствующей патологией НПВП назначаются на длительный срок.

Согласно статистическим данным, среди потребителей НПВП 60 % – это лица пожилого и старческого возраста, имеющие полиморбидный фон и высокую частоту осложнений лекарственной терапии [8]. Высока доля лиц, использующих анальгетики без назначения врача, она составляет около 2/3 всех потребителей НПВП. Контроль за применением НПВП больными этой категории практически отсутствует, учитывая самостоятельный прием препаратов. Именно этот фактор имеет немаловажное значение в решении проблемы НПВП-гастро-, энтеро-, колопатий.

### **Патогенез и клинические проявления**

НПВП-колопатия – это поражения кишечника, проявляющиеся кишечными кровотечениями при длительном, более 6 месяцев, приёме НПВП. Такие состояния встречаются несколько реже, чем НПВП-энтеропатии. Эта проблема требует дальнейшего изучения. Как следствие, у этой категории пациентов может развиваться анемия, именно по этой причине в стандарт обследования при этой патологии входит эндоскопическое исследование толстой кишки, т.е. фиброколоноскопия. НПВП-колопатии характеризуются язвообразованием в кишечнике и

высоким риском кишечных кровотечений. При эндоскопическом исследовании язвы возникают чаще на фоне неизменённой кишечной стенки, что является важным отличительным критерием от других воспалительных заболеваний кишечника. Если НПВП применяются в виде ректальных свечей, то отмечается местное негативное действие лекарственных средств на слизистую оболочку прямой кишки и ануса, что также сопровождается возникновением язв и кровотечений. Необходимо проводить дифференциальную диагностику случаев с язвенным колитом; подтверждено наличие связи появления язв и выделений крови с приёмом НПВП. Купирование симптомов на фоне отмены этих препаратов указывает на связь этих поражений с приёмом лекарственных препаратов [9].

Дифференциальная диагностика в этом случае сложна, проводят дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, сопровождающимися подобными симптомами, такими как уже упомянутый выше язвенный колит, болезнь Крона, глютенная энтеропатия, болезнь Уиппла, ишемическая болезнь кишечника, туберкулёз и амилоидоз кишечника, аллергическое поражение и лимфома кишечника, псевдомембранозный колит и другие злокачественные поражения кишечника. Для того чтобы отличить НПВП-колопатию от других патологических состояний кишечника, необходимо ориентироваться на следующие признаки:

1. Факт приёма НПВП.
2. Развитие на фоне приёма НПВП расстройств стула, метеоризма, урчания и/или болей в животе (в анамнезе их никогда не было или они имели крайне редкий транзиторный характер при существенных погрешностях в диете).
3. Возникновение кровотечений из кишечника.

4. Изменения копрограммы в виде стеатореи, появления неперевариваемой клетчатки и мышечных волокон.

5. Обнаружение при рентгенологическом и/или эндоскопическом исследовании язв и стриктур кишечника.

6. Достаточно быстрый регресс симптомов после отмены НПВП.

При обследовании пациента, кроме общеклинических лабораторных обследований, важно также проведение фиброколоноскопии с обязательным взятием биопсии из поражённого участка кишки и последующим морфологическим исследованием.

### **Лечебная тактика**

Обозначенная проблема обсуждается на протяжении последнего десятилетия и имеет больше рекомендательный характер, так как отсутствуют чётко сформулированные стандарты и алгоритмы по лечению подобных состояний. В литературе встречаются данные о применении таких препаратов, как лоперамид, витамины группы В, препараты висмута, диоктаэдрический смектит, ребамипид, гемостатики и месалазин [14, 15], но отсутствует фундаментальная доказательная база как эффективности, так и безопасности применения этих препаратов, поэтому этот вопрос остаётся открытым. В контексте рассмотрим клинический случай, в котором освещена лечебная тактика.

Пациентка С., 58 лет, была направлена на консультацию гастроэнтеролога одной из районных поликлиник в феврале 2019 г. со следующей проблемой. В августе 2018 г. стала отмечать боли в прямой кишке как во время дефекации, так и вне её, выделение капелек крови из прямой кишки, стул при этом был регулярным и по консистенции оформленным, других симптомов со стороны органов ЖКТ не отмечала. Для того чтобы купировать боли, самостоятельно без рекомендации врача принимала нимесулид, но стойкого положительного эффекта не отметила.

Пациентка наблюдалась в онкодиспансере с 2015 г. у гематолога с диагнозом: эссенциальная тромбоцитемия, состояние на фоне постоянной дезагрегантной терапии, вторая клиническая группа; непереносимость терапии гидроксикарбамидом, интерферонами. По поводу этого состояния постоянно принимала ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой форме (в дозе 100 мг в день) на протяжении около трех лет.

Пациентке были проведены следующие обследования: фиброколоноскопия от 29.12.2018 – осмотрена вся толстая кишка до купола слепой кишки, слизистая оболочка баугиниевой заслонки отёчна, гиперемирована, с плоской изъязвленностью полигональной формы, под белым налётом фибрина, размерами до 6 мм, биопсия. Остальные участки толстой кишки были интактны, без эрозивно-язвенных поражений. На всём протяжении ободочной кишки, преимущественно в сигмовидной, определяются множественные дивертикулы округлой формы диаметром до 5–7 мм, слизистая оболочка в области дна и по краям без признаков воспаления. Результаты патогистологического исследования: хронический продуктивный воспалительный процесс с поствоспалительным фиброзом, деформацией желёз, хронический язвенный процесс слизистой оболочки баугиниевой заслонки.

Фиброгастродуоденоскопия 29.01.18: очаговый атрофический гастрит.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости 14.01.19: обеднённый сосудистый рисунок и гиперэхогенность паренхимы печени, холедох не расширен – 4,6 мм, желчный пузырь удалён, его ложе без особенностей, неоднородная эхоструктура поджелудочной железы, размеры её в норме, контуры неровные, селезенка нормальных размеров, эхоструктура без особенностей, дилатации воротной и селезеночной вен не отмечается.

Общий анализ крови от 11.01.19: лейкоциты – 11,1 тыс. кл., эритроциты – 5,06 млн кл., гемоглобин – 159 г/л, тромбоциты – 586 тыс. кл.

Биохимический анализ крови от 11.01.19.: амилаза, липаза, АСТ, АЛТ, билирубин общий и прямой в пределах нормы, СРБ – 2,4 г/л.

Анализ кала на яйца глистов от 11.01.19 – отрицателен.

Данные объективного осмотра. Повышенного питания. ИМТ – 32 кг/м<sup>2</sup>. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Глубокая пальпация органов брюшной полости также безболезненная. Печень и селезенка не пальпируются, не увеличены. Размеры печени по Курлову: 9×8×7 см.

Пациентке было рекомендовано дообследование в объёме: фиброколоноскопия в динамике на фоне лечения месалазином, сдать анализ кала на определение кальпротектина, отменить приём ацетилсалициловой кислоты, так как при анализе показателей тромбоцитов крови положительной тенденции к снижению их количества не было отмечено. В течение месяца она принимала месалазин, препараты ацетилсалициловой кислоты отменены, жалобы, предъявляемые ею ранее, купировались. Клинический диагноз был сформулирован следующий: НПВП-колопатия: эрозивный баугинит. Дивертикулярная болезнь толстой кишки с дивертикулёзом сигмовидной кишки. Хронический билиарнозависимый панкреатит с сохранённой внешнесекреторной функцией в фазе неполной ремиссии. ЖКБ. Лапароскопическая холецистэктомия была выполнена в 2009 г.

В марте 2019 г. пациентка приехала на контрольное обследование. Жалоб со стороны органов ЖКТ не предъявляла. Была проведена контрольная колоноскопия: колоноскоп проведён в купол слепой кишки, баугиниева заслонка губовидной формы, сомкнута. Аппарат заведён в

подвздошную кишку на расстояние 12 см: слизистая оболочка не изменена. Тонус толстой кишки не изменён, физиологические сфинктеры выражены. Складки слизистой средней высоты, их форма изменяется соответственно отделам, воздухом расправляются. Слизистая оболочка толстой кишки гиперемирована, гладкая, блестящая, подслизистый рисунок очагами смазан. Сигмовидная кишка петлистая, подвижная, с единичными дивертикулами диаметром до 7 мм. Прямая кишка без особенностей. Кальпротектин – 22 мкг/мл. Общий анализ крови от 26.03.19: лейкоциты – 10,7 тыс. кл., эритроциты – 5,35 млн кл., гемоглобин – 68 г/л, тромбоциты – 587 тыс. кл.

### **Обсуждение проблемы и выводы**

Проблема НПВП-колопатии в медицинской литературе недостаточно освещена. Как уже отмечалось, согласно данным С. Sostres и соавт. [10], это не такая редкая патология: частота серьезных осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ составляет примерно три случая на 10 тыс. пациентов в год. По данным исследования MEDAL ( $n = 34\,700$ , сравнение эторикоксиба и диклофенака в течение 1,5 лет), частота нежелательных реакций со стороны кишечника при использовании НПВП составляла 40 % от общего числа осложнений со стороны ЖКТ, связанных с приемом этих препаратов [11].

В связи с тем, что эта проблема недостаточно изучена, перед нами встаёт вопрос: чем и как лечить эту патологию? Как уже отмечалось выше, предлагается использовать различные лекарственные препараты, имеет патогенетическое обоснование применение производных 5-АСК (5-аминосалициловой кислоты): сульфасалазин и месалазин. Мы остановили выбор на месалазине, так как он лучше переносится пациентами, имеет меньше побочных эффектов. Месалазин применяется при воспалительных заболеваниях кишечника – язвенном колите и болезни Крона. Однако в

последнее время появились рекомендации использования этого препарата при синдроме раздражённого кишечника и дивертикулярной болезни на стадии дивертикулита [12, 13]. С учетом положительного опыта применения этого препарата при вышеописанных заболеваниях было принято решение назначить пациентке месалазин как основной препарат для лечения НПВП-колопатии [14, 15].

В результате мы добились клинико-эндоскопической ремиссии после 4-недельного приёма месалазина и полной отмены препаратов ацетилсалициловой кислоты, что доказывает хороший лечебный потенциал месалазина и возможность его дальнейшего использования при подобных проблемах. Вместе с тем необходимо дальнейшее изучение этой проблемы, проведение широкомасштабных рандомизированных клинических исследований применения месалазина у пациентов с представленной патологией.

### Список литературы

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В. Т. Ивашкин, А. А. Шентулин, И. В. Маев, Е. К. Баранская, А. С. Трухманов, Т. Л. Лапина, С. Г. Бурков, А. В. Калинин, А. В. Ткачев // РЖГГК. – 2016. – № 6, Т. 26. – С. 40–54.
2. *Debenham G. P.* Ulcer of the cecum during oxyphenbutazone(tandearil) therapy // *Can Med Assoc J.* – 1966; 94:1182–4.
3. *Каратеев А. Е.* Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике : клинические рекомендации / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, Н. Н. Яхно и др. // Современная ревматология. – 2015; 9(1).
4. *Пальгова Л. К.* Врачебная практика при сочетанной патологии: ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов поражения желудочно-кишечного тракта / Л. К. Пальгова, М. К. Прашинова, К. Л. Райхельсон, А. Ю. Барановский // Лечащий врач. – 2014. – № 3.
5. *Каратеев А. Е.* НПВП-ассоциированная патология верхних отделов ЖКТ: современные аспекты проблемы. – М.: ГУ Институт ревматологии РАМН, 2007. № 5. – С. 81–93.
6. *Вахрушев Я. М.* Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение) / Я. М. Вахрушев, Е. А. Загребина // Терапевтический архив. – 2012; (5):74–9.
7. *Klein M., Linnemann D., Rosenberg J.* Non-steroidal anti-inflammatory drug induced colopathy // *BMJ. Case Rep.* – 2011 Feb 8; 2011. pii: bcr1020103436. Doi: 10.1136/bcr.10.2010.3436.
8. *Лебедева В. В.* Нестероидные противовоспалительные препараты и барьерная функция кишечника (предварительные данные) / В. В. Лебедева, Ю. В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2000. – № 4. – С. 65.
9. *Калягин А. Н.* Поражения органов пищеварения нестероидными противовоспалительными препаратами: проблемы нозологической идентификации и терминологии / А. Н. Калягин // Современные проблемы гастроэнтерологии; III Геллеровские чтения. Приложение к журналу «Здравоохранение Дальнего Востока». – Иркутск, 2008 – 2002, № 1. – С. 133–140.
10. *Sostres C., Gargallo C. J., Lanas A.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage // *Arthritis Res Ther.* – 2013; 15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
11. *Laine L., Curtis S. P., Langman M. et al.* Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac // *Gastroenterology.* – 2008; 135:1517–25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067
12. *Cohen H. D., Das K. M.* The metabolism of mesalamine and its possible use in colonic diverticulitis as an antiinflammatory agent // *J Clin. Gastroenterol.* – 2006. Aug; 40 Suppl 3:S150-4. doi: 10.1097/01.mcg.0000212654.28527.d0.
13. *Sinagra E., Morreale G. C., Mohammadian G. et al.* New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine

- axis, motility, secretion and beyond // *World J Gastroenterol.* – 2017. Sep. 28; 23(36):6593–627. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6593.
14. *Балабанцева А. П.* Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений / А. П. Балабанцева, А. Е. Каратеев // *Современная ревматология.* – 2018; 12(4):95–100.
  15. *Балабанцева А. П.* НПВП-колопатии: частота, клинические и эндоскопические проявления, возможности медикаментозной терапии / А. П. Балабанцева, А. Е. Каратеев // *Научно-практическая ревматология.* – 2018; 56(5):564–568.