



## ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИНИМАВШИХ НПВП

*Тухтаева Н. Х, Каримов М. Ш*  
*Ташкентская Медицинская Академия*

**Аннотация:** Одна из важнейших проблем современной ревматологии это гастродуоденальные побочные действия, связанные с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые способны приводить к тяжелым осложнениям. Наиболее часто нестероидные противовоспалительные препараты оказывают повреждающее действие на желудок и 12-перстную кишку, эта патология обозначается термином «гастропатия, индуцированная НПВП», или «синдром НПВП-гастродуоденопатии». Термин «НПВП-гастропатии» был предложен в 1986 г., чтобы отличить специфическое поражение слизистой оболочки желудка, возникающее при употреблении НПВП, от классических гастродуоденальных язв [19].

НПВП-гастропатия – это эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области, которые возникают при применении НПВП и имеют характерную клинико-эндоскопическую картину. Их особенности: множественный характер, малосимптомное течение и высокий риск манифестации желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), выявленная связь с приемом НПВП, локализация в антральном отделе (реже – в теле желудка и 12-перстной кишке), отсутствие воспалительного вала вокруг язвы; гистологический признак – фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки; относительно быстрое заживление после отмены нестероидных противовоспалительных препаратов. Исходы воздействия аспирина и НПВП на верхние отделы ЖКТ могут иметь драматические последствия, включая кровотечение и перфорацию, что определяет хирургический аспект рассматриваемой проблемы [10].

Нестероидные противовоспалительные препараты – наиболее часто используемые средства в лечебной практике. Ежедневно во всем мире эти препараты принимают около 30 млн человек. В год выписывается около 500 млн рецептов на НПВП. 10–20% лиц старше 65 лет принимают или принимали НПВП. Самостоятельный прием НПВП в 7 раз превышает рекомендуемый врачом. Предполагаемый прием НПВП будет только увеличиваться, что связано с ростом числа безрецептурных препаратов, старением популяции, ростом частоты назначения аспирина в качестве антиагреганта. Эрозии и язвы слизистой оболочки желудка возникают у 10–30% лиц, длительно принимающих НПВП [9, 13]. При длительном (более 6 недель) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов. Изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны нередко носят рецидивирующий характер с минимальными субъективными ощущениями или с полным отсутствием клинических проявлений, что часто становится причиной позднего обращения к врачу. У 1/3 больных, длительно принимающих НПВП и не имеющих какой-либо симптоматики со стороны гастродуоденальной зоны (в 34% случаев), по данным Е.Л. Насонова и А.Е. Каратеева (2000г.), при профилактическом



проведении эзофагогастродуоденоскопии выявляются характерные эндоскопические признаки НПВП-гастропатии [4, 6].

Значительный рост потребления НПВП привел к увеличению частоты развития системных токсических эффектов, связанных в первую очередь с поражением слизистой оболочки желудка (СОЖ) и слизистой оболочки 12-перстной кишки. Особенность НПВП-гастропатии – поражение верхнего отдела ЖКТ и развитие обычно у пожилых, а не у молодых больных.

Основной механизм лечебного действия НПВП связан с прерыванием циклооксигеназного (ЦОГ) пути метаболизма арахидоновой кислоты, в результате чего подавляется синтез простагландинов – важнейших продуктов воспаления. В настоящее время открыты и изучены две формы ЦОГ: структурная (ЦОГ-1) и индуцированная (ЦОГ-2). ЦОГ-1 защищает слизистую оболочку ЖКТ, а ЦОГ-2 участвует в образовании простагландинов в очаге воспаления. Спектр основных физиологических эффектов простагландинов включает стимуляцию секреции защитных гидрокарбонатов и слизи; усиление местного кровотока слизистой оболочки; активацию пролиферации клеток в процессах нормальной регенерации [1]. Угнетение активности ЦОГ-2 собственно и определяет противовоспалительное действие. В формировании как НПВП-гастропатии, так и гастродуоденальных пептических язв, существенное значение придается нарушению равновесия между факторами агрессии и защиты гастроинтестинальной слизистой, при этом НПВП влияют на все уровни защитного кишечного барьера – преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный [17, 18].

В качестве этиопатогенетических факторов в развитии НПВП-гастропатии рассматриваются следующие факторы: локальное раздражение СОЖ и последующее образование язвы; ингибирование синтеза простагландинов (ПГ) (ПГЕ<sub>2</sub>, ПГИ<sub>2</sub>) и их метаболитов простаглицина и тромбксана А<sub>2</sub> в СОЖ, выполняющих функцию цитопротекции; нарушение кровотока в слизистой оболочке на фоне предшествующего повреждения эндотелия сосудов после приема НПВП [14]. Топический повреждающий эффект нестероидных противовоспалительных препаратов проявляется тем, что спустя некоторое время после введения этих препаратов наблюдается повышение проникновения ионов водорода и натрия в слизистую оболочку. НПВП подавляют продукцию простагландинов не только в очагах воспаления, но и на системном уровне, поэтому развитие гастропатии – своеобразный запрограммированный фармакологический эффект этих препаратов [11, 24].

Предполагается, что нестероидные противовоспалительные препараты через провоспалительные цитокины могут вызывать апоптоз эпителиальных клеток. При применении этих препаратов поражается гидрофобный слой на поверхности слизистой оболочки желудка, обедняется состав фосфолипидов и снижается секреция компонентов желудочной слизи. В механизме ulcerогенного действия НПВП важную роль играет изменение перекисного окисления липидов. Образующиеся продукты свободнорадикального окисления обуславливают поражение слизистой оболочки желудка и разрушение мукополисахаридов. Кроме того, НПВП имеют определенное влияние на синтез лейкотриенов, снижение числа которых приводит к уменьшению количества слизи, обладающей цитопротективными свойствами. Снижение синтеза ПГ приводит к уменьшению синтеза слизи и бикарбонатов, являющихся основным защитным барьером СОЖ от агрессивных факторов желудочного сока [2, 5, 8].

При приеме НПВП снижается уровень простаглицина и оксида азота, что неблагоприятно сказывается на кровообращении в подслизистом слое ЖКТ и создает дополнительный риск повреждения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Изменение баланса защитных и агрессивных сред желудка приводит к формированию язв и развитию осложнений: кровотечений, перфорации, пенетрации [15,16]. До настоящего времени не совсем ясно значение *Helicobacter pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии. По всей видимости,



инфицирование *H. pylori* повышает вероятность развития НПВП-индуцированных язв, эрозий и ЖКК [3].

Симптоматика рассматриваемой патологии хорошо известна клиницистам. Это боли (чаще в эпигастральной области), связанные с приемом препарата (пациенты переходят на его прием после еды, чтобы снизить неприятные ощущения), диспептический синдром – ощущение тяжести после еды, чувство быстрого насыщения, вздутие в области эпигастрия, реже тошнота, рвота. Для болевого и диспептического синдромов не характерна сезонность в отличие от «классической» гастродуоденальной язвы [12]. Примерно у 30–40% обследуемых пациентов, получающих длительную (более 6 недель) терапию НПВП, отмечаются симптомы диспепсии, которые не коррелируют с данными, полученными при эзофаго-гастродуоденоскопии. НПВП-гастро-патии, как правило, возникают в течение первых 1–3 месяцев от начала лечения, именно поэтому больные, впервые начавшие прием НПВП, требуют повышенного внимания со стороны врача для проведения своевременной диагностики осложнений. Наибольшая вероятность возникновения эрозивно-язвенных поражений отмечается в первый месяц применения НПВП, затем она несколько снижается и остается стабильной на протяжении последующих нескольких лет приема.

Для НПВП-индуцированных гастропатий типично развитие эрозий (часто множественных) или язв, локализованных в антральном отделе желудка. НПВП-индуцированные язвы чаще единичные, относительно небольшого размера и неглубокие; множественные язвы, вопреки существующему мнению, встречаются относительно редко. В развитии НПВП-гастропатий имеют значение и индивидуальные фармакодинамические особенности НПВП. Лекарственные средства из этой группы оказывают различное действие на соотношение активности изоферментов ЦОГ. Согласно данной теории, чем меньшая концентрация препарата требуется для блокады ЦОГ-1 (т.е. чем меньше селективность препарата в отношении ЦОГ-2), тем чаще он вызывает развитие гастродуоденальных осложнений. Данные метаанализа популяционных исследований показывают, что опасность развития гастродуоденальных осложнений снижается в ряду индометацин – пироксикам – напроксен – диклофенак – ибупрофен [20,22].

Прогнозировать возможное развитие НПВП-гастропатии позволяет учет факторов риска, которые были выявлены эпидемиологами при анализе данных, полученных при ретроспективном исследовании больших групп пациентов, принимающих НПВП. Наличие подобных факторов ассоциируется со значимо более высоким относительным риском развития серьезных гастродуоденальных осложнений на популяционном уровне. Важнейшими среди факторов риска НПВП-индуцированных гастропатий следует считать наличие язвенного анамнеза и пожилой возраст больных (старше 65 лет). Дополнительные факторы риска: сопутствующий прием антикоагулянтов и высоких доз глюкокортикоидов, прием НПВП в высоких дозах, прием одновременно нескольких различных препаратов из этой группы, тяжелые сопутствующие заболевания, прежде всего сердечно-сосудистой системы [21].

Доза лекарственного препарата и продолжительность лечения также влияют на возникновение НПВП-гастропатии. Так, у больных в возрасте старше 60 лет при назначении доз, превышающих стандартные в 1,5 раза, риск ее развития возрастает в 2,8 раза, а при тройном превышении увеличивается уже в 8 раз. Вместе с тем было установлено, что эрозивно-язвенные поражения желудка возможны даже при лечении небольшими дозами ацетилсалициловой кислоты (150–300 мг/сут), нередко назначаемой с целью профилактики тромбозов при ишемической болезни сердца [23]. Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 снижает риск развития эрозивно-язвенных поражений, но не исключает их полностью.

Исходя из патогенеза, существенной связи между способом введения НПВП (перорально, парентерально или ректально) и частотой развития эрозивно-язвенных поражений не выявлено,



так как основной ulcerогенный эффект обусловлен системным токсическим действием НПВП. Лечение НПВП-гастропатии представляет собой трудную задачу, поскольку полная отмена НПВП без назначения кислотосупрессивных препаратов не приводит к заживлению язв и эрозий у 60% пациентов в течение ближайших 1–3 месяцев. Цели терапии: купирование клинических симптомов, эпителизация дефектов слизистой оболочки, профилактика осложнений, профилактика рецидивов, повышение качества жизни пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 12. – С. 57–61.
2. Каратеев А.Е., Насонова В.А. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 34–39.
3. Ким В.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 8. – С. 84–91.
4. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. // Клин. медицина. – 2000. – № 4. – С. 4–9.
5. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. // Клин. медицина. – 2000. – № 3. – С. 4–8.
6. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 3. – С. 4–10.
7. Пахомова И.Г. // Consilium Medicum. – 2009. – № 2. – С. 71–76.
8. Aalykke C., Lauritsen K. // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 15. – P. 705–722.
9. Farah D., Sturrock R.D., Rusell R. // Ann. Rheum. Dis. – 1988. – Vol. 47. – P. 478–480.
10. Hawkey C.J., Longman M.J. // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 600–608.
11. Hawkey C.J., Lanas A.I. // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 110. – P. 79–100.
12. Lanza F.I. // Am. J. Med. – 1984. – N 77. – P. 19–24.
13. Larkai E.N., Smith J.L., Lidskey M.D. // Am. J. Gastroenterol. – 1987. – Vol. 82. – P. 1153–1158.
14. Tokeuchi K., Tonoka A., Hoyoshi Y. et al. // Curr. Top. Med. Chem. – 2005. – Vol. 5, N 5. – P. 475–486.
15. Wallace J.L., Keenan C.M., Granger D.N. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 1990. – Vol. 259. – P. 462–467.
16. Wallace J.L., Arfors K.E., McKnight G.W. // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 100. – P. 878–883.
17. Wallace J.L., McKnight W., Miyasaka M. et al. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 1993. – Vol. 265. – P. 993–998.
18. Wallace J.L. // Physiol Rev. – 2008. – Vol. 88. – P. 1547–1565.
19. Tukhtaeva, N. K., & Karimov, M. S. (2023). Features of helicobacter pylori genes in NSAID gastropathy in patients with rheumatoid arthritis.
20. Khasanova, G. H., Tukhtaeva, N. K., Saidov, V. M., & Zhulkevych, I. V. (2019). Modern approaches to dietotherapy in hypertensive disease. Вісник наукових досліджень, (1), 11-14.
21. Tukhtaeva, N. K. (2023). The degree of damage to the gastroduodenal zone in patients with rheumatoid arthritis against the background of basic and anti-inflammatory therapy. Texas Journal of Medical Science, 25, 58-62.



22. Tukhtaeva, N. K. (2023). The degree of damage to the gastroduodenal zone in patients with rheumatoid arthritis against the background of basic and anti-inflammatory therapy. *Texas Journal of Medical Science*, 25, 58-62.
23. Тухтаева, Н. Х., Каримов, М. Ш., & Сибиркина, М. В. (2020). Изучение обсемененности *H. pylori* у больных ревматоидным артритом.
24. Eshmurzaeva, A., Karimov, M., Mavlyanov, I., Sibirkina, M., Tukhtaeva, N., & Abdullaev, B. (2016). The Incidence of Anemia in Patients with Rheumatoid Arthritis. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 13(11), 1-7.