

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Вахрушев Я.М., Загребина Е.А.

Ижевская государственная медицинская академия

Загребина Екатерина Александровна

426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Тел.: 8 (3412) 45 20 56

E-mail: zagrebina-katja@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Проведена сравнительная оценка изменений функционального состояния тонкой кишки при использовании неселективных и селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при остеоартрозе с продолжительностью лечения до 3 лет и более 3 лет. В результате комплексных исследований 92 больных показано, что при использовании НПВП нарушение всасывания возникает первоначально в проксимальном отделе тонкой кишки, однако с увеличением продолжительности приема препаратов нарушение кишечного пищеварения наблюдается на уровне как мембранного, так и полостного этапа гидролиза. При приеме селективных НПВП энтеропатия развивается в меньшей степени выраженности в сравнении с неселективными НПВП. Выявлены новые патогенетические закономерности относительно роли гормонов в нарушении функций тонкой кишки на фоне приема НПВП.

Ключевые слова: НПВП-энтеропатия; мембранное пищеварение; полостное пищеварение; резорбция в тонкой кишке; гормоны.

SUMMARY

Comparative evaluation of changing in functional conditions of the small intestine in using non-selective and selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) was estimated. The treatment of osteoarthritis with NSAID lasted up to 3 years and longer then 3 years. As a result of integrated investigations of 92 patients it was revealed that NSAID damage the absorption primarily in proximal area of the small intestine, however the more prolonged period of using the drugs the more severe damage to intestinal digestion both of cavitory and membranous stages of hydrolysis occur. Enteropathy develops in a less extend of expression in comparison with non-selective NSAID in using selective NSAID. New pathogenic appropriateness concerning the role of hormones in functional disturbances of the small intestine in using NSAID was proved.

Keywords: NSAID enteropathy; membranous digestion; cavitory digestion; resorption in the small intestine; hormones.

Неблагоприятное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) хорошо известно, поскольку связано с высокой частотой осложнений [1; 2]. Однако изменения в более дистальных отделах ЖКТ, возникающие под влиянием НПВП, изучены значительно меньше, в частности, это касается поражения тонкой кишки [3; 4]. В тонкой кишке происходит всасывание большей части НПВП при пероральном приеме, что создает

предпосылки для локального повреждающего воздействия препаратов [4]. Между тем механизмы и характер поражения тонкой кишки при использовании НПВП остаются недостаточно изученными и требуют специальных исследований.

Целью нашей работы являлось изучение особенностей поражения тонкой кишки в зависимости от продолжительности применения неселективных н-НПВП и селективных с-НПВП в лечении больных остеоартрозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинических условиях проведено комплексное обследование 92 больных, принимавших НПВП по поводу остеоартроза, из них 29 мужчин и 63 женщины в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил $67,3 \pm 6,5$ года). Длительность приема НПВП составила у 44 пациентов менее 3 лет, из них 20 пациентов принимали н-НПВП (диклофенак) и 24 пациента — с-НПВП (нимесулид, мелоксикам). 48 пациентов лечились НПВП больше 3 лет, из них 26 принимали н-НПВП и 22 — с-НПВП.

При обследовании больных, помимо клинических данных, использованы результаты комплексного исследования функционального состояния тонкой кишки. Состояние пристеночного пищеварения оценивалось по результатам усвоения в тонкой кишке дисахарида сахарозы. Для характеристики полостного пищеварения в тонкой кишке использована проба с растворимым крахмалом. Для изолированного исследования резорбционной функции тонкой кишки использовались нагрузочные пробы с глюкозой и D-ксилозой. Концентрацию глюкозы в крови натошак и прирост ее в течение двух часов после нагрузки углеводами определяли глюкооксидантным энзиматическим методом. Содержание D-ксилозы определяли по методу Roe и Rice в пятичасовой порции мочи (первая — за 2, вторая — за 3 последующих часа) после приема ее внутрь в количестве 5 г. У всех обследованных проводили изучение копрограммы.

В оценке морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки использованы результаты эндоскопического и гистологического исследования слизистой ДПК. По данным А. И. Парфенова [5; 6], патологические изменения в тощей кишке и постбульбарном отделе ДПК у большинства больных с синдромом нарушенного всасывания бывают однонаправленными. При эндоскопическом исследовании осуществлялась прицельная биопсия 3–5 кусочков из луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК). Биоптаты слизистой оболочки фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине и заливались в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция).

Изучение базального уровня гормонов (гастрина, инсулина, кортизола, тироксина — T_4 , тиреотропного гормона — ТТГ) проведено методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа.

Результаты специальных лабораторно-инструментальных исследований сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 20 практически здоровых лиц.

Достоверность различий средних величин сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными клиническими симптомами при использовании НПВП со стороны кишечника были метеоризм, нарушение стула, вздутие и урчание в животе. Нарушение стула в виде запора, диареи, чередования запоров и поносов выявлено при приеме НПВП до 3 лет в 27,3, 18,2 и 6,8% случаев, при использовании НПВП свыше 3 лет — в 35,4, 25,0 и 10,4% случаев соответственно. Среди больных с диареей у 90,0% она была систематической, обильной, кал при этом имел особенно неприятный запах и плохо смывался со стенок унитаза. 10,0% больных отметили частый кашицеобразный стул. Метеоризм отметили 13,6% больных, принимающих НПВП менее 3 лет, при приеме НПВП более 3 лет — 31,3%. Боли в околопупочной области появились у 4,5 и 14,6% больных, спастические боли в правой подвздошной области — у 2,3 и у 10,4% больных при приеме НПВП до 3 лет и свыше 3 лет соответственно.

При физикальном обследовании выявлены симптомы трофических расстройств (сухость, шелушение, снижение тургора и эластичности кожи, ломкие ногти, легко выпадающие волосы) на фоне приема НПВП до 3 лет в 11,4% случаев, на фоне более продолжительного приема НПВП — в 20,8% случаев. Обложенность языка серовато-белым налетом выявлена на фоне приема НПВП менее 3 лет в 18,2% случаев, на фоне приема НПВП более 3 лет — в 56,3% случаев; болезненность в точке Поргеса — в 4,5 и 14,6% случаев соответственно.

Концентрация D-ксилозы в моче в первые два часа при пятичасовой пробе, характеризующая состояние всасывания в проксимальном отделе тонкой кишки, в сравнении с контролем ($1,29 \pm 0,09$ г/л) была достоверно ниже у больных с приемом НПВП до 3 лет ($0,95 \pm 0,06$ г/л, $p < 0,01$). Менее выраженное снижение резорбции D-ксилозы было у больных, принимавших НПВП более 3 лет ($0,99 \pm 0,08$ г/л, $p < 0,05$). В последующие 3 часа выявлено незначительное снижение всасывания D-ксилозы в сравнении с контролем ($0,96 \pm 0,07$ г/л): у больных, принимавших НПВП менее 3 лет, уровень ее составил $0,85 \pm 0,06$ г/л ($p > 0,05$), больше 3 лет — $0,93 \pm 0,06$ г/л ($p > 0,05$). Нарушения всасывания D-ксилозы в тонкой кишке как при использовании н-НПВП, так и с-НПВП носили однонаправленный характер, а отмеченные при этом различия были несущественными ($p > 0,05$). Следовательно, при приеме НПВП существенное нарушение всасывания наблюдается в начальном отделе тонкой кишки и в первые годы их применения.

Прирост уровня гликемии при проведении нагрузочной пробы с глюкозой в течение первого часа у больных, принимавших НПВП как до 3 лет, так и более 3 лет, существенно не отличался ($1,32 \pm 0,12$



и $1,25 \pm 0,16$ ммоль/л соответственно) и был достоверно ниже контроля ($2,70 \pm 0,21$ ммоль/л, $p < 0,05$). В целом нарушение всасывания глюкозы выявлено у 58,7% больных на фоне приема н-НПВП и у 41,3% больных на фоне приема с-НПВП.

При проведении нагрузочной пробы с сахарозой у больных, принимавших НПВП до 3 лет, прирост уровня глюкозы в течение первого часа в сравнении с контролем ($2,60 \pm 0,22$ ммоль/л) существенно не отличался ($2,23 \pm 0,19$ ммоль/л, $p > 0,05$). У больных, принимающих НПВП больше 3 лет, в приросте глюкозы ($1,89 \pm 0,17$ ммоль/л) отмечено достоверное его снижение ($p < 0,05$). Прирост гликемии после нагрузки сахарозой при применении н-НПВП и с-НПВП был ниже ($1,83 \pm 0,21$ ммоль/л, $p < 0,05$; $2,38 \pm 0,18$ ммоль/л, $p > 0,05$ соответственно), чем в группе контроля.

Прирост уровня глюкозы через 1 час после приема крахмала в сравнении с контролем ($1,54 \pm 0,31$ ммоль/л) был ниже как до 3 лет приема НПВП ($1,22 \pm 0,19$, $p > 0,05$), так и больше 3 лет приема НПВП ($0,82 \pm 0,17$, $p < 0,05$). Прирост гликемии после нагрузки крахмалом составил на фоне

приема н-НПВП $0,73 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,05$), при использовании с-НПВП — $1,29 \pm 0,20$ ммоль/л ($p > 0,05$). Различия в нарушении полостного этапа пищеварения между н-НПВП и с-НПВП были достоверными ($p < 0,05$).

Динамика изменений гормонального статуса в ходе терапии НПВП приведена в табл. 1. У больных, принимавших НПВП менее и более 3 лет, наблюдаются повышение уровня гастрина и тенденция к снижению инсулина. Значительное повышение секреции кортизола наблюдается в первые годы применения НПВП. При использовании НПВП менее 3 лет выявлено незначительное повышение уровня ТТГ и существенное снижение T_4 , тогда как на фоне приема НПВП больше 3 лет наблюдается уже выраженное повышение ТТГ и менее выраженное снижение T_4 в сравнении с контролем.

Для выяснения роли гормональных факторов в развитии мальдигестии и мальабсорбции проведены корреляционные исследования между отдельными гормонами и показателями функционального состояния тонкой кишки. При этом, как показано в табл. 2, наблюдается прямая связь средней силы

Таблица 1

ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БАЗАЛЬНОГО УРОВНЯ ГОРМОНОВ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ НПВП					
Обследуемые группы	Гастрин (нг/л)	Кортизол (нмоль/л)	ТТГ (мМЕ/л)	T_4 (пмоль/л)	Инсулин (мМЕ/мл)
До 3 лет приема НПВП	$68,9 \pm 6,8$ $n = 19$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$503,9 \pm 40,3$ $n = 20$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$2,42 \pm 0,13$ $n = 20$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$16,97 \pm 0,48$ $n = 20$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$9,82 \pm 0,31$ $n = 16$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Больше 3 лет приема НПВП	$77,2 \pm 5,4$ $n = 19$ $p_2 < 0,001$	$425,6 \pm 23,7$ $n = 21$ $p_2 > 0,05$	$2,91 \pm 0,24$ $n = 20$ $p_2 < 0,01$	$18,02 \pm 0,33$ $n = 24$ $p_2 > 0,05$	$9,03 \pm 0,51$ $n = 14$ $p_2 > 0,05$
Контрольная группа	$52,7 \pm 3,9$ $n = 15$	$364,8 \pm 22,3$ $n = 18$	$2,09 \pm 0,13$ $n = 15$	$18,90 \pm 0,34$ $n = 19$	$10,46 \pm 0,66$ $n = 15$

Примечания: n — число наблюдений;

p_1 — достоверность по отношению к группе больных, принимавших НПВП более 3 лет;

p_2 — достоверность по отношению к контрольной группе.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ГОРМОНОВ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНО-ВСАСЫВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ТОНКОЙ КИШКИ					
Функциональные пробы	Гастрин	Кортизол	ТТГ	T_4	Инсулин
Прирост гликемии после нагрузки глюкозой	-0,34	-0,63	-0,37	+0,26	+0,32
Прирост гликемии после нагрузки сахарозой	+0,13	+0,16	-0,19	+0,31	+0,31
Прирост гликемии после нагрузки крахмалом	+0,39	+0,42	+0,08	+0,36	+0,45



между полостным пищеварением и уровнями гастрина, кортизола, T_4 и инсулина; то есть на фоне повышения уровня гастрина и кортизола наблюдается усиление процессов полостного пищеварения в кишечнике. С другой стороны, на фоне снижения уровня T_4 и инсулина наблюдается угнетение кишечного пищеварения. Умеренная прямая зависимость установлена между мембранным пищеварением и уровнями T_4 и инсулина крови, то есть отмечено однонаправленное снижение мембранного пищеварения и уровней T_4 и инсулина. Выявлена отрицательная корреляция средней силы между приростом гликемии после нагрузки глюкозой с уровнями гастрина, кортизола и ТТГ. Между инсулином и всасывательной функцией тонкой кишки выявлена, напротив, умеренная прямая зависимость. Таким образом, при повышении секреции гастрина, кортизола и ТТГ снижается резорбционная функция тонкой кишки на фоне активизации полостного пищеварения. При снижении секреции инсулина наблюдается угнетение пристеночного гидролиза и всасывания.

По данным копрологического исследования, у больных, принимавших НПВП менее 3 лет амилорея диагностирована в 40,9% случаев, креаторея — в 36,4% случаев, стеаторея — в 38,6% случаев, тогда как у больных, принимавших НПВП свыше 3 лет, — соответственно в 62,5, 25,0 и 41,7% случаев. Йодофильная флора выявлена на фоне приема НПВП до 3 лет у 18,2% больных, на фоне более длительного приема — у 31,3% больных.

В результате эндоскопического и гистологического исследований слизистой оболочки ДПК среди больных, принимавших НПВП менее 3 лет, дуоденит без атрофии выявлен у 19 (43,2%), эрозивное поражение слизистой оболочки ДПК — у 6 (13,6%), язва ДПК — у 5 (11,4%). Среди больных, принимавших НПВП более 3 лет, дуоденит без атрофии выявлен у 18 (37,5%), атрофический дуоденит — в 37,5% случаев, эрозии ДПК — у 1 (2,1%), язва ДПК — у 2 (4,2%). При использовании н-НПВП дуоденит без атрофии установлен у 26 больных (56,5%), атрофический дуоденит — у 12 (26,1%), эрозии ДПК — у 6 (13,0%), язва ДПК — у 6 (13,0%). При приеме с-НПВП дуоденит без атрофии выявлен у 11 больных (23,9%), атрофический дуоденит — у 6 (13,0%), эрозии ДПК — у 1 (2,2%), язва ДПК — у 1 (2,2%). У больных с явлениями дуоденита без атрофии слизистой отмечено булавовидное утолщение ворсинок, в ряде случаев выявлялись ворсинки, сросшиеся у основания, увеличение числа бокаловидных клеток и распространение их на апикальный конец ворсинок. Во всех случаях в дне крипт повышалось число клеток Панета с эозинофильными гранулами в цитоплазме. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечалась воспалительная инфильтрация с преобладанием в инфильтрате лимфоцитов; присутствовали также эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты, гистиоциты и плазматические клетки в различных количествах. У некоторых больных

обнаруживались оголенные в апикальной части ворсинки. У больных с атрофическим дуоденитом наблюдалось выраженное укорочение, утолщение и деформация ворсинок, снижение числа бокаловидных клеток, снижение высоты энтероцитов и утрата ими исчерченной каймы. Собственная пластинка слизистой оболочки ДПК местами была инфильтрирована плазмócитами, лимфоцитами, эозинофилами. Можно полагать, что выявленные морфологические изменения слизистой оболочки ДПК, являющейся начальным отделом тонкой кишки, являются основой клинко-функциональных проявлений НПВП-энтеропатии.

Одним из механизмов развития НПВП-индуцированной энтеропатии является подавление активности циклооксигеназы — фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин и тромбоксан [1; 2; 4]. Роль блокады ЦОГ-1 подтверждается достоверно меньшей частотой развития признаков НПВП-ассоциированной энтеропатии на фоне использования с-НПВП в сравнении с н-НПВП, что подтверждают и результаты наших исследований. Однако, по данным L. Maiden и соавт. [7], использовавших для изучения поражений тонкой кишки капсульную энтероскопию, изменения на фоне приема с-НПВП (гиперемия складок, эрозированные участки и надрывы слизистой оболочки) достоверно не отличались от группы н-НПВП. Поэтому авторы делают вывод, что ЦОГ-2 также играет важную роль в поддержании целостности тонкой кишки. Кроме того, н-НПВП-повреждение слизистой оболочки тонкой кишки вызывает путем активации различных изоформ NO-синтазы. Окись азота, являющаяся одним из ведущих местных регуляторов микроциркуляторного гомеостаза, при воспалении играет роль фактора, усиливающего сосудистую проницаемость и способствующего миграции лейкоцитов в межклеточное пространство [2; 4; 8]. С другой стороны, известно, что слизистая оболочка тонкой кишки в силу активных метаболических процессов и высокой степени клеточной регенерации чрезвычайно чувствительна к воздействию эндогенных и экзогенных факторов агрессии [4; 5]. Вероятно, активное всасывание НПВП в проксимальном отделе тонкой кишки ведет к выраженным нарушениям абсорбции в этом отделе. Это может быть связано с негативным воздействием НПВП на ферментные системы митохондрий эпителиоцитов, в результате чего блокируется процесс окислительного фосфорилирования и провоцируется каскад некробиотических изменений. Влияние н-НПВП на субклеточные структуры подтверждено *in vivo* и *in vitro* данными электронной микроскопии [2; 4; 9]. Кроме того, наши данные позволяют отметить, что развитие синдрома мальдигестии и мальабсорбции связано не только с негативным

действием НПВП на тонкую кишку, но и с изменением гормональных факторов, контролирующих функции желудочно-кишечного тракта [10; 11].

ВЫВОДЫ

1. У больных остеоартрозом на фоне приема НПВП в 64,1% случаев выявляются те или иные клиничко-функциональные симптомы поражения тонкой кишки. Основными клиническими симптомами поражения кишечника при использовании НПВП были метеоризм, нарушение стула, вздутие и урчание в животе, боли в околопупочной области, которые нарастали по мере увеличения продолжительности приема НПВП.

2. При использовании НПВП нарушение всасывания возникает первоначально в проксимальном отделе тонкой кишки, однако с увеличением продолжительности приема препаратов нарушение кишечного пищеварения наблюдается на уровне как мембранного, так и полостного этапа гидролиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев А. Е. НПВП-индуцированные гастропатии: методические рекомендации. — М., 2003. — 8 с.
2. Насонов Е. Л., Лазебник Л. Б., Беленков Ю. Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. — М.: Алмаз, 2006. — 88 с.
3. Ахмедов В. А., Остапенко В. А., Винжегина В. А. и др. Влияние селективных и неселективных нестероидных противовоспалительных средств на кишечник и гепатобилиарную систему // Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. — 2008. — № 3. — С. 72–75.
4. Каратеев А. Е., Насонова В. А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер. арх. — 2004. — № 2. — С. 79–82.
5. Парфенов А. И. Энтерология. — М.: Триада-Х, 2002. — 744 с.
6. Логинов А. С., Парфенов А. И., Васильев Ю. В. и др. Возможности интестиноскопии и прицельной биопсии в диагностике болезней тонкой кишки // Тер. арх. — 1999. — № 2 — С. 31–37.
7. Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A. et al. Long-term effects of non-steroidal 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.
8. Evans S., Laszlo F., Whittle B. Site-specific lesion formation, inflammation and inducible nitric oxide synthase expression by indomethacin in the rat intestine // Eur. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 388 — P. 281–285.
9. Mahmud T., Somasundaram S., Sigthorsson G. et al. Enantiomers of flurbiprofen can distinguish key pathophysiological steps of NSAID enteropathy in the rat // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 775–782.
10. Вахрушев Я. М. Клиническое значение гормональных показателей при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Клини. мед. — 1986. — № 3. — С. 72–76.
11. Вахрушев Я. М. Специфическое динамическое действие пищи: монография. — Ижевск: Экспертиза, 1996. — 116 с.