

Дудаева Н.Г.

Клинико-морфологическая характеристика энтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра терапии ФПК и ППС

Резюме

По результатам анкетирования определена частота встречаемости клинических симптомов кишечной диспепсии у пациентов с хроническим болевым синдромом (остеоартроз, дорсопатии), принимающих неселективный нестероидный противовоспалительный препарат. Показано, что НПВП-энтеропатия проявляется в 28,3% случаев эрозивным дуоденитом, в 71,7% - воспалительными и атрофическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки. Выраженность атрофии нарастает по мере длительности приема препаратов. Изменение экспрессии эпителиоцитов двенадцатиперстной кишки, иммунопозитивных к эндотелину-1 и синтазе оксида азота, являются дополнительными механизмами развития НПВП-энтеропатии.

Ключевые слова: энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, эндотелин-1, синтаза оксида азота, пролиферация.

Введение

Одной из наиболее сложных задач, стоящих перед клиницистом, является выбор эффективного и безопасного лечения пациентов с хроническими заболеваниями суставов, протекающих с выраженным болевым синдромом. При этом по-прежнему широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), серьезным недостатком которых становится развитие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2,3]. Воздействие НПВП на верхние отделы ЖКТ хорошо известно, поскольку связано с высокой частотой осложнений [5]. Однако, изменения, в более дистальных отделах пищеварительного тракта, возникающие под влиянием НПВП, изучены в значительно меньшей степени, в частности, это касается поражения тонкой кишки [7]. В тонкой кишке происходит всасывание большей части НПВП при пероральном приеме, что создает предпосылки для локального повреждающего воздействия препаратов [6].

Ранняя диагностика и профилактика энтеропатий, индуцированных приемом этих препаратов, - одна из актуальных проблем клинической медицины, значимость которой определяется частым развитием этой патологии, осложнениями, в первую очередь, - тяжелой мальабсорбцией и кишечными кровотечениями, часто фатальными для пациентов [2,4].

Остается актуальным изучение особенностей нарушений функционального состояния кишечника для разработки лечебно-профилактических мероприятий при НПВП-индуцированной энтеропатии. В современных концепциях патогенеза эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, в том числе индуцированных НПВП, большое значение придают структурным изменениям компонентов диффузной нейроэндокринной системы пищеварительного тракта [2]. Представляет интерес изучение эндотелина-1, синтазы оксида азота как регуляторов микроциркуляции, тонуса гладкой мускулатуры, репарации и клеточного обновления эпителиоцитов.

Цель: выявление частоты встречаемости энтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами, у пациентов с хроническим болевым синдромом (остеоартроз, дорсопатии) и анализ новых механизмов возникновения этой патологии.

Материал и методы

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе для выяснения частоты встречаемости симптомов желудочной диспепсии проведено анкетирование 300 пациентов с хроническим болевым синдромом (остеоартроз, дорсопатии), систематически (более восьми недель) принимающих неселективный НПВП (диклофенак в дозе 75 мг в сутки, или напроксен в дозе 500 мг в сутки). Опрошенные пациенты обследованы эндоскопически.

На втором этапе проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование 40 пациентов с хроническим болевым синдромом (остеоартроз, дорсопатии), принимающих диклофенак в дозе 75 мг в сутки (более 8 недель), имеющих клинические и эндоскопические признаки энтеропатии. Группу сравнения составили 30 пациентов с остеоартрозом, систематически не получавших НПВП, контрольную группу - 25 практически здоровых лиц. Возраст обследованных колебался в пределах от 34 до 67 лет. Средний возраст пациентов с основной группы и группы сравнения - 52,97±0,64 года, в контрольной группе - 45,68±1,38 года.

Критерии исключения из исследования: сопутствующие заболевания органов пищеварения (язвенная болезнь, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, острые и хронические диффузные заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника); нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, недостаточность кровообращения; сахарный диабет; опухоли любой локализации; острое нарушение мозгового кровообращения; травматическое поражение опорно-двигательного аппарата давностью менее 6 месяцев; аллергические реакции на НПВП; пероральный прием глюкокортикоидов в течение ближайших 3 месяцев; отказ больного от обследования.

НПВП-энтеропатия верифицирована эндоскопически и морфологически [1]. Материал для общеморфологического и иммуногистохимического анализа получали при гастроскопии из дистальных отделов двенадцатиперстной кишки. В ходе общеморфологических исследований гастробиоптатов применяли окраску гематоксилином-эозином.

Для идентификации эпителиоцитов тонкой кишки, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, использовали иммуногистохимический метод, применяли моноклональные мышиные антитела к NO-синтазе (1:150, Novocastra), эндотелину-1 (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200). Пролиферативную активность эпителиоцитов тонкой кишки изучали иммуногистохимическим методом с применением моноклональных мышиных антител к Ki-67 (1:100, Novocastra), к белку AFAF-1 (LabVision, 1:100). Морфометрический анализ проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Использовали два количественных показателя - относительную площадь и оптическую плотность экспрессии.

Полученные материалы обрабатывали с использованием статистического пакета «Statistical Package for Social Science» (SPSS) version 14.0, применяли критерии достоверности Стьюдента и Манна-Уитни.

Результаты

При анкетировании 300 пациентов, принимающих неселективный НПВП, выявлены реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в эпигастрии (36%) или в околопупочной области (42%), изжога (42%), тошнота (84%), метеоризм (68%), нарушение стула в виде запоров (18%) или поносов (36%). Указанные симптомы развивались в течение первого года лечения, а у 40% пациентов имели рецидивирующее течение с нарастанием симптоматики по мере увеличения продолжительности приема препарата. У 6% пациентов, наряду с проявлениями кишечной диспепсии, выявляли признаки мальабсорбции: похудание, гипоальбуминемию, анемию. Более 50% больных по поводу диспепсии не обращались к врачу, но самостоятельно корректировали диету (36%) или эпизодически принимали невсасывающиеся антациды (32%). 52% опрошенных не связывали появление симптомов с приемом НПВП и не были предупреждены врачом о возможности их появления.

По результатам эзофагогастродуоденоскопии, проведенной на первом этапе исследований, у 74% больных обнаружен дуоденит, из них у 63 (28,4%) пациентов, принимающих неселективный НПВП, выявлены эрозивно-язвенные поражения двенадцатиперстной кишки. Эрозивно-язвенные дефекты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в большинстве случаев (23,3%) регистрировались в течение первых 3 месяцев приема препарата.

На втором этапе нами обследования в группе сравнения – пациентов с ОА, не принимавших НПВП, в 30% случаев выявлен поверхностный дуоденит, тесно связанный с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом. У 37,5% обследованных пациентов с НПВП-энтеропатией выявлен эрозивный дуоденит, у 62,5% - атрофические изменения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Хеликобактерная инфекция обнаружена в антральном отделе желудка 32,5% пациентов основной группы.

Гистологическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при НПВП-энтеропатии характеризовалась полнокровием, наличием клиновидных эрозий, фовеолярной гиперплазией поверхностного эпителия, отеком и пролиферацией гладкомышечных клеток в собственной пластинке, где отмечали также обилие расширенных капилляров с утолщенными стенками, стаз эритроцитов. У 62,5% пациентов наблюдали атрофические изменения слизистой, различной степени выраженности, что коррелировало с длительностью приема НПВП ($r = 0,578$, $p < 0,01$).

У пациентов с НПВП-энтеропатией отмечено повышение площади экспрессии маркера пролиферации эпителия Ki-67 и белка, инициирующего апоптоз, APAF-1. Площадь экспрессии APAF-1 коррелировала с длительностью приема НПВП ($r = 0,611$, $p < 0,001$). Полученные нами данные позволяют заключать, что в формировании НПВП-энтеропатии имеет значение нарастание апоптоза эпителиоцитов тонкой кишки, а пролиферативные процессы активируются компенсаторно.

В ходе иммуногистохимических и морфометрических исследований установлено, что НПВП-энтеропатия с эрозивно-язвенными изменениями тонкой кишки развивалась только у больных, имеющих повышенную экспрессию эпителиоцитов, иммунопозитивных к эндотелину-1 и NO-синтазе, тогда как атрофическому дуодениту соответствовала гиперэкспрессия клеток, иммунопозитивных к синтазе оксида азота при уменьшении плотности клеток, продуцирующих эндотелин-1 (таблица).

Таблица. Показатели клеточного обновления и характеристика экспрессии клеток двенадцатиперстной кишки, иммунопозитивных к эндотелину-1 и синтазе оксида у пациентов с НПВП-энтеропатией

Показатель		Пациенты с остеоартрозом и дорсопатией, не принимавшие регулярно НПВП, n=30	Пациенты с НПВП-энтеропатией (эрозии 12-перстной кишки), n=15	Пациенты с НПВП-энтеропатией (атрофия 12-перстной кишки), n=25
Ki-67	площадь экспрессии, %	4,60±0,35	7,62±0,38*	11,56±0,77*#
	оптич.плотность экспрессии, опт.ед.	0,30±0,02	0,29±0,03	0,48±0,02*#
APAF-1	площадь экспрессии, %	1,57±0,14	2,25±0,54	9,45±0,80*#
	оптич.плотность экспрессии, опт.ед.	0,24±0,02	0,30±0,03	0,42±0,03*#
End-1-иммунопозитивные клетки	площадь экспрессии, %	2,37±0,43	9,37±0,72*	0,87±0,13*#
	оптич.плотность экспрессии, опт.ед.	0,32±0,02	0,45±0,03*	0,14±0,02*#
NO-синтаз-иммунопозитивные клетки	площадь экспрессии, %	3,15±0,27	8,66±0,69*	13,44±0,68*#
	оптич.плотность экспрессии, опт.ед.	0,26±0,02	0,40±0,02*	0,52±0,02*#

Примечание: * - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с остеоартрозом и дорсопатией, не принимавших регулярно НПВП ($p < 0,05$); # - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с НПВП-энтеропатией (эрозии 12-перстной кишки) ($p < 0,05$).

Обсуждение

Среди пациентов с хроническим болевым синдромом (остеоартроз, дорсопатии), регулярно принимающих НПВП, в 68% случаев выявлены клинико-функциональные симптомы кишечной диспепсии: метеоризм, нарушение стула, боль в околопупочной области. Эндоскопически и морфологически НПВП-энтеропатия проявляется в 28,3% случаев эрозивным дуоденитом, в 71,7% - воспалительными и атрофическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки. Выраженность атрофии нарастает по мере длительности приема препаратов.

Проведенные нами исследования позволяют дополнить представления о механизмах развития НПВП-энтеропатии. Очевидно, НПВП становится триггером, который на фоне генетически детерминированного дисбаланса эндокринных факторов регуляции

(изменений количественной плотности эпителиоцитов, продуцирующих эндотелин-1 и синтазу оксида азота), реализует предрасположенность индивида к развитию эрозивно-язвенного или атрофического повреждения тонкой кишки.

Нарушение продукции эндотелина-1 на фоне повышения количественной плотности соответствующих эпителиоцитов тонкой кишки может рассматриваться как один из механизмов развития НПВП-ассоциированной энтеропатии. Известно, что эндотелин-1 инициирует микроциркуляторные нарушения (повышение сосудистой проницаемости, вазоконстрикцию, дисфункцию эндотелия), регулирует апоптоз [9]. Оксид азота, продуцируемый изоформами NO-синтазы, полифункционален в отношении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и сосудистой стенки. Под влиянием оксида азота, продуцируемого индуцибельной NO-синтазой, при приеме НПВП происходит изменение сосудистого тонуса, усиление сосудистой проницаемости, формируются отек, развитие воспалительной реакции и повреждение слизистой оболочки тонкой кишки [8].

Полученные результаты позволяют отнести изменение экспрессии эпителиоцитов двенадцатиперстной кишки, иммунопозитивных к эндотелину-1 и синтазе оксида азота, к дополнительным механизмам развития НПВП-энтеропатии. Морфометрический анализ показателей пролиферации и клеток двенадцатиперстной кишки, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу, могут быть использованы для ранней диагностики НПВП-энтеропатии. Результаты исследования могут стать основанием для разработки программы диспансерного наблюдения за пациентами с хроническим болевым синдромом, длительно принимающих НПВП.

Заключение

1. Симптомы кишечной диспепсии выявляются при анкетировании у 68% пациентов с хроническим болевым синдромом (остеоартроз, дорсопатии), систематически принимающих неселективный противовоспалительный препарат. Эндоскопически и морфологически НПВП-энтеропатия проявляется в 28,3% случаев эрозивным дуоденитом, в 71,7% - воспалительными и атрофическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки. Выраженность атрофии нарастает по мере длительности приема препаратов.

2. Энтеропатии, индуцированные НПВП, характеризуются нарастанием апоптоза эпителиоцитов тонкой кишки. НПВП-энтеропатия с эрозивно-язвенными изменениями тонкой кишки развивается на фоне повышенной экспрессии эпителиоцитов, иммунопозитивных к эндотелину-1 и NO-синтазе, а атрофическому дуодениту соответствует гиперэкспрессия клеток, иммунопозитивных к синтазе оксида азота при уменьшении плотности клеток, продуцирующих эндотелин-1.

Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков А.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 483с.
2. Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение) // Тер.архив. – 2012. - №5. – С.74-79.
3. Веселова Е.В. Нестероидные противовоспалительные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (клинико-эндоскопическое исследование): Автореф. ... дис.канд.мед.наук. М., 1997. – 22с.
4. Крайер Б. Нестероидные противовоспалительные препараты и поражения желудочно-кишечного тракта / Б. Крайер, Билхарц Л. // Российский журнал гастроэнтерологии- гепатологии, колопроктологии. 1998. - № 5. - С.77-88.
5. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть 1) // Клин. медицина. - 2000.- №3. - С.4-10.
6. Chan F.K, Graham D.Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol.19,№10. - P.1051-1061.
7. Miedany Y. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel disease / Y. Miedany, S. Youssef, I. Ahmed et al. // Am. J. Gastroenterol. 2006. - Vol. 101. -P. 311-317.
8. Shah V., Lyford G., Gores G. et al. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease // Gastroenterology. – 2004. – Vol.126, №3. – P. 903-913.
9. Slomiany B.L., Piotrowski J., Slomiany A. Endothelin-1, interleukin-4 and nitric oxide synthase modulators of gastric mucosal injury by indomethacin: effect of antiulcer agents // J. Physiol. Pharmacol. – 1999. – Vol.50, №2. – P.197-210.