

УДК: 616.72-002.775-06:615.065

НПВП-ГАСТРОДУОДЕНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ

А.С. Свиницкий, О.Г. Пузанова

Национальный медицинский университет им.А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев

Резюме.

Цель. Совершенствование профилактики и лечения НПВП-ассоциированных гастродуоденопатий у больных остеоартрозом.

Материалы и методы. Обследованы 155 пациентов с остеоартрозом. НПВП-терапия включала ибупрофен, мелоксикам, препараты диклофенака. Гастродуоденоскопия выполнялась перед началом исследования, на 4-5-й день и на 3-ей неделе, с гистологическим исследованием гастробиоптатов (у 37). Исходно осуществлялась базальная внутрижелудочная топографическая рН-метрия (у 57), определялась базальная концентрация кортизола в крови – ИФА (у 124). Диагностика *Helicobacter pylori*-инфекции (у 88) – серологическим и биохимическим методами.

Результаты. Частота и клинико-морфологические особенности выявленных эрозивно-язвенных поражений описаны с учетом продолжительности и методик НПВП-терапии, наличия риск-факторов, *Helicobacter pylori*-статуса пациентов, состояния кортизолпродуцирующей функции коры надпочечников. Оценена эффективность монотерапии гастродуоденальных язв мизопростолом.

Заключение. Целесообразна последовательная гастропротекция от «местных» и простагландин-зависимых эффектов НПВП, в том числе и у Нр-инфицированных больных. Хеликобактериоз не влияет на 3-недельную переносимость НПВП. При обострении остеоартроза на фоне гиперкортизолемии следует избегать назначения НПВП. Назначение мизопростола целесообразно при язвенных гастродуоденопатиях.

Ключевые слова: остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гастродуоденопатия, *Helicobacter pylori*, кортизол.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обуславливают возникновение 46,5% всех осложнений фармакотерапии на Украине, причем преобладают поражения желудочно-кишечного тракта (92,6%) [4]. По данным разных авторов частота НПВП-ассоциированных гастродуоденальных эрозий и язв достигает 10-70% [5, 9, 21, 22, 24].

Среди всех ревматических заболеваний наиболее распространен остеоартроз (ОА), но именно пожилые пациенты с ОА наиболее чувствительны по отношению к гастротоксическому действию НПВП [7, 8, 10]. НПВП при ОА показаны в связи с персистенцией синовиита с самых ранних этапов болезни, особенно при неэффективности средств локальной терапии и парацетамола. Как правило, сроки приема препаратов ограничиваются – с учетом их возможного хондротоксического эффекта и опасности индукции эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, однако риск НПВП-гастропатий особенно высок в первый месяц лечения [19, 21, 24].

Анализ литературы свидетельствует о дискуссионности таких аспектов проблемы, как признание «собственно язваобразующих» свойств НПВП, соотношение местных и системных механизмов патогенеза гастропатий, роль сопутствующего хеликобактериоза и целесообразность эрадикации, значение эндокринно-иммунных особенностей пациента в плане переносимости лекарств. Вызывает интерес изучение взаимосвязи НПВП-ассоциированных эрозивно-язвенных (гастропатия) и воспалительных (гастрит) из-

менений слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны (ГДЗ), типичности локализации и значимости сроков возникновения повреждений, прогноза осложнений, целесообразности профилактического применения антисекреторных и антацидных средств; недостаточно изучен феномен адаптации СО желудка к НПВП [7, 12, 14, 20, 24, 25]. В связи с этим задачами нашего исследования были: 1) сравнительная оценка частоты, клинических проявлений и морфологических особенностей поражений СО ГДЗ, возникающих у больных ОА на протяжении курса НПВП-терапии при использовании препаратов разных групп; 2) оценка влияния сопутствующей инфекции *Helicobacter pylori* (Нр) на переносимость НПВП при ОА; 3) изучение особенностей НПВП-гастродуоденопатий в зависимости от состояния кортизолпродуцирующей функции коры надпочечников; 4) оценка эффективности мизопростола в лечении НПВП-гастродуоденопатий у больных ОА.

Материалы и методы.

Обследованы 155 пациентов, которые в 1996-2000 гг находились на лечении в Киевской Центральной бассейновой клинической больнице МЗ и Центральной госпитале МВД Украины. ОА диагностировали на основе критериев, разработанных в Институте ревматологии АМН СССР (1983), учитывая унифицированные критерии Американской Ревматологической Ассоциации [11]. Определяли клиническую форму, патогенетический вариант, вариант течения ОА [3]. Реактивный синовит характеризовали по общепринятой схеме [2], оценивали рентгенологическую стадию ОА [16] и степень функциональной недостаточности суставов (ФНС) [6]. Суставной синдром оценивали в динамике лечения с помощью клинических индексов [6].

Обследовано 102 женщины (65,8%) и 53 мужчины (34,2%) в возрасте от 30 до 72 лет (средний возраст 58,8 лет). При распределении пациентов по возрастным группам ру-

Адрес для переписки:
 А.С. Свиницкий,
 04053, Украина, Киев,
 ул. Ю. Коцюбинского, д. 9
 тел.: 216-49-80.

ководствовались возрастными периодами, рекомендованными комитетом экспертов ВОЗ. Длительность ОА колебалась от 2 лет до 31 года: более 10 лет болели 53,6% пациентов, 5-10 лет – 16,1%, до 5 лет – 30,3%. Преобладал полиостеоартроз (у 71,6% обследованных). Медленно прогрессирующее течение установлено у 53,6% пациентов, быстро прогрессирующее – в 28,4% случаев. Субклинический синовит диагностирован у 18,7%, незначительный – у 34,3%, умеренный – у 30,3%, значительный – у 16,7% обследованных. Частота I рентгенологической стадии – 22,6%, II – 49,7%, III – 27,7%. ФНС I ст. установлена у 43,2%, 2 ст. – 29,0%, 3 – 2,6%, без признаков ФНС – 25,2% пациентов.

По данным анамнеза и исходной эндоскопии (проведенной в один из дней недели, предшествующей началу данного исследования) сопутствующая язвенная болезнь (ЯБ) была диагностирована у 21,3% обследованных (33 пациента: 11 муж – 20,8% -, 22 жен – 21,6%). Все пациенты с ЯБ были пожилого (60,6%) и среднего (39,4%) возраста (средний возраст 61,6 лет). В 90,9% случаев была установлена дуоденальная локализация язвы, в 9,1% – язва желудка

эндоскопов “Olympus” GIF-K20 по стандартной методике. На 4-5-й день НПВП-терапии эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) проведена 142, на третьей неделе – 153 пациентам. Гистологическое исследование гастробиоптатов из тела и антрального отдела выполнено у 37 из них. Исходная кислотообразующая функция желудка оценена при проведении базальной внутрижелудочной топографической рН-метрии по длине желудка у 57 пациентов.

Для сравнения эффективности разных мер профилактики гастродуоденопатий и оценки роли местных и простагландин-зависимых механизмов в ulcerогенезе пациенты были разделены на 7 клинических групп в зависимости от методики НПВП-терапии: в I группу вошли 22 пациента, которым был назначен ибупрофен в дозе 800-1200 мг/сут, во II – 28 пациентов, получавших мелоксикам (7,5-15 мг/сут). Простую таблетированную форму диклофенака натрия в начальной дозе 75-150 мг/сут принимали 32 человека, составившие III группу. 18-ти пациентам IV группы диклофенак назначался парентерально (в/м); в V группу вошли 16 пациентов, леченных диклофенаком в кишечно-

Таблица 1

Частота эрозивно-язвенных гастродуоденопатий у больных остеоартрозом (n=142) на 4-5-й день лечения в зависимости от методики НПВП-терапии

| Группа больных (X) | Частота гастродуоденопатий, (M ± m) % | p | | | | | | |
|--------------------|---------------------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|
| | | X-I | X-II | X-III | X-IV | X-V | X-VI | X-VII |
| I | 31,8 ± 10,2 | – | >0,05 | >0,05 | <0,05 | <0,01 | >0,05 | <0,01 |
| II | 17,9 ± 7,4 | >0,05 | – | <0,01 | >0,05 | =0,05 | >0,05 | =0,05 |
| III | 52,6 ± 11,8 | >0,05 | <0,01 | – | <0,001 | <0,001 | <0,05 | <0,001 |
| IV | 5,6 ± 5,6 | <0,05 | >0,05 | <0,001 | – | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| V | 0 | <0,01 | =0,05 | <0,001 | >0,05 | – | >0,05 | >0,05 |
| VI | 19,1 ± 8,8 | >0,05 | >0,05 | <0,05 | >0,05 | >0,05 | – | <0,05 |
| VII | 0 | <0,01 | =0,05 | <0,001 | >0,05 | >0,05 | <0,05 | – |

p – степень достоверности отличий при сравнении показателей в группах.

ка. Длительность ЯБ составляла от 2 до 25 лет, при этом отмечалось преимущественно доброкачественное течение заболевания (93,9%). Т.н. “особые варианты” ЯБ (локализация язвы в пилорическом канале, субкардиальном отделе желудка, постбульбарная язва двенадцатиперстной кишки (ДПК), язвы двойной локализации, “гигантская” язва) не встречались. По данным анамнеза у всех пациентов язву впервые диагностировали до появления клинических признаков ОА и до начала приема НПВП. На момент обследования у всех отмечалась полная ремиссия ЯБ. Хронический гастродуоденит выявлен у 22,6%, в т.ч. у 8 пациентов - с единичными эрозиями в антральном отделе желудка и у 3 – в кардиальном. Диагностика Нр-инфекции и эрадикационная терапия у этих больных в прошлом не проводилась.

В исследование не включали пациентов с установленной гиперчувствительностью к НПВП, при наличии острых язв ГДЗ, сопутствующем или предшествующем лечении глюкокортикостероидами (ГКС), антикоагулянтами, препаратами висмута и антибиотиками, при нарушениях функций печени и почек, при цитопениях. Детально выяснялись особенности применения НПВП на догоспитальном этапе. Для включения в исследование требовалось обязательное добровольное согласие пациента.

Оценку состояния СО ГДЗ проводили с помощью

растворимой таблетированной форме. VI группа была сформирована из 21 пациента, принимавших диклофенак натрия (простая таблетированная форма) совместно с мизопростолом (800 мкг/сут). Наконец, VII группу составили 18 пациентов, начинавших лечение с приема кишечнорастворимых таблеток диклофенака с переходом через 4-5 дней на комбинацию простой таблетированной формы этого НПВП с мизопростолом. В III-VII группах препараты диклофенака применяли в эквивалентных дозах. Дозы лекарств титровали в динамике (снижение доз начинали с 4-5-го дня), причем отмечена сопоставимая противовоспалительная и анальгезирующая эффективность указанных методик НПВП-терапии. Группы были сопоставимы по наличию таких риск-факторов ятрогений, как возраст пациентов, наличие сопутствующей ЯБ в анамнезе и длительность курса НПВП-терапии (3 нед, за исключением IV группы, где в/м введение диклофенака в среднем длилось 11,6 дней).

Диагностика Нр-инфицированности проведена у 88 пациентов (25 муж, 63 жен; сопутствующая ЯБ – у 24) с применением серологического иммуноферментного анализа (ИФА) и биохимического методов. Концентрацию антигенов (IgG) к Нр в сыворотках крови определяли с использованием диагностического набора “UBI Magivel” (США) и полуавтоматического иммунологического анализатора

Stat Fax 303 ("Awareness Technology Inc.", США). Биохимический метод состоял в определении уреазной активности Hr в гастробиоптатах с использованием среды Закаса, приготовленной *ex tempore*, или диагностических наборов CUTest (Temmler Pharma, ФРГ).

Кортизолпродуцирующая функция коры надпочечников с применением ИФА (диагностический набор "EIAgen Cortisol Test" фирмы "UBI Magivel") и вышеуказанного анализатора оценена у 124 пациентов (34 муж, 90 жен; сопутствующая ЯБ – у 29) по показателю базальной концентрации кортизола в крови. Нормальным содержанием базального кортизола в плазме или сыворотке считали референтные величины 50-230 нг/мл. Первичный анализ выполнялся на минимальном медикаментозном фоне, до начала настоящего клинического испытания.

Статистическая обработка полученных количественных данных проводилась математико-статистическими методами на IBM PC "Pentium" (программный пакет "Statistics"). Достоверность отличий показателей между сформированными выборками анализировали по t -критерию Стьюдента с определением уровня статистической значимости.

Результаты и обсуждение.

В течение трехнедельного курса НПВП-терапии у всех обследованных отмечалась положительная динамика суставного синдрома (болевого индекса уменьшился с $2,06 \pm 0,17$ до $1,09 \pm 0,13$ баллов, $p < 0,001$; суставной – с $1,87 \pm 0,14$ до $0,97 \pm 0,13$, $p < 0,001$; воспалительный – с $1,35 \pm 0,14$ до $0,88 \pm 0,12$, $p < 0,05$). Эффективное лечение сопровождалось возникновением жалоб, присущих синдрому желудочной диспепсии, в 22,6%. Эти расстройства характеризовались незначительной или умеренной выраженностью (возможное объяснение – анальгезирующее действие препаратов или сосредоточенность пациентов на проявлениях ОА) и не обусловили ни одного случая отказа от дальнейшего приема НПВП. Как и следовало ожидать [5, 9, 21, 22, 24], субъективная оценка переносимости НПВП-терапии не была информативной: у 54,3% пациентов с НПВП-ассоциированными диспепсиями по данным ЭГДС визуальных дефектов СО не наблюдалось.

Диспепсия одинаково часто возникала у пожилых ($21,3 \pm 4,8$ %) и более молодых пациентов ($23,8 \pm 4,8$ %) ($p > 0,05$), при этом процент асимптоматических поражений достиг 77,3% и 65,6%, соответственно.

Женщины чаще отмечали плохую переносимость НПВП – в $28,4 \pm 4,5$ %, мужчины лишь в $11,3 \pm 4,4$ % случаев ($p < 0,05$); и хотя доля бессимптомных поражений была высокой (соответственно – 66,7% и 76,2%), но информативность жалоб у женщин оказалась ниже, чем у мужчин (частота диспепсий, "подтвержденных" эрозивно-язвенными поражениями, составила соответственно $37,9 \pm 9,2$ % и $83,3 \pm 16,7$ %, $p < 0,05$).

Пациенты без ЯБ в анамнезе отмечали неудовлетворительную субъективную переносимость НПВП не реже ($18,9 \pm 3,6$ %), чем при наличии язвенного анамнеза ($36,4 \pm 8,5$ %) ($p > 0,05$). Гастроуденальные эрозии и язвы сопровождалась желудочной диспепсией, соответственно у $66,7 \pm 14,2$ % и $34,8 \pm 10,2$ % больных ($p > 0,05$). Поражение СО ГДЗ протекало бессимптомно у 52,9% лиц с язвенным анамнезом и у 78,4% пациентов, не имевших ранее ЯБ. Возможно, женщины и больные с отягощенным язвенным анамнезом были внимательнее к своей реакции на НПВП.

Общая частота появления острых эрозивно-язвенных поражений ГДЗ на фоне лечения НПВП достигла 34,8%, а собственно язвенные дефекты наблюдались у 11,6%

обследованных. Даже при целенаправленном расспросе больных 70,4% эндоскопически подтвержденных эрозий и язв были асимптоматическими. Клиническая симптоматика не коррелировала с тяжестью поражений, но при локализации язв и эрозий в пилорическом канале болевой синдром был выраженным. Следует отметить, что 44,4% язв локализовались в луковице ДПК. Одинаково часто НПВП-гастроуденопатии возникли в следующих группах: у пожилых пациентов ($29,3 \pm 5,3$ %) и более молодых ($40,0 \pm 5,5$ %) ($p > 0,05$), в т.ч. язвы – у 12% и 11,3% ($p > 0,05$); у женщин ($32,4 \pm 4,7$ %, язвы – у 11,8%) и мужчин ($39,6 \pm 6,8$ %, язвы – у 11,3%) ($p > 0,05$). При наличии сопутствующей ЯБ частота НПВП-ассоциированных гастроуденопатий ($51,5 \pm 8,8$ %) превысила таковую у больных без язвы в анамнезе ($30,3 \pm 4,2$ %) ($p < 0,05$) за счет эрозивных поражений, а язвы отмечались у 21,2 % и 9%, соответственно ($p > 0,05$).

Среди обследованных больных ОА доля пациентов с исходной базальной гипоацидностью составила 31,5%, нормаацидность установлена у 40,4%, гиперацидность – у 28,1%. Зависимость частоты возникновения НПВП-ассоциированных гастроуденопатий от исходной кислотообразующей функции желудка не отмечалось – эрозивно-язвенные поражения выявлялись с одинаковой частотой при гипер- (43,8%), нормо- (43,5%) и гипоацидных (44,4%) состояниях ($p > 0,05$), что подтверждают и другие исследователи [21, 24]. Опасность нивелирующего влияния антацидных и антисекреторных средств на угрожающие симптомы НПВП-гастроуденопатий [22] обосновала наш отказ от их профилактического применения.

Одинаковая частота развития эрозивно-язвенных поражений, активно выявленных на 4-5-й день и на 3-ей неделе исследования (соответственно, 19% и 17,7%, $p > 0,05$), свидетельствует о том, что продолжительность НПВП-терапии не определяет риска развития побочных реакций со стороны ГДЗ. Частота собственно язв СО в указанные сроки применения НПВП также была сопоставимой (4,2% и 7,8%, $p > 0,05$).

Примечательно, что и эрозивно-язвенные, и неэрозивные повреждения (гиперемия и отек СО, часто с мелкими кровоизлияниями) в первые дни НПВП-терапии преимущественно размещались в проксимальных отделах желудка (55,6% и 69,7% находок соответственно). Объяснить такую локализацию поражений с позиций дефицита гастропротекторных простагландинов (Pg), обусловленного ятрогенным ингибированием ЦОГ-1, невозможно, поскольку основной зоной синтеза этих веществ и рецепторов к ним является антральный отдел желудка [1, 15, 23].

Результаты ЭГДС, проведенных в начальный период исследования в группах пациентов, сформированных в зависимости от методики фармакотерапии НПВП, представлены в табл. 1. Как применение мелоксикама, так и добавление к НПВП мизопростола на этом этапе НПВП-терапии переносилось лучше диклофенака ($p_{II-III} < 0,01$; $p_{III-VI} < 0,05$), однако не показало преимуществ перед ибупрофеном ($p_{I-II} > 0,05$; $p_{I-VI} > 0,05$). Подтверждена наилучшая превентивная эффективность применения кишечнорастворимых и парентеральных лекарственных форм диклофенака – по сравнению с простой таблетированной формой этого НПВП ($p_{III-IV} < 0,001$; $p_{III-V} < 0,001$) и ибупрофеном ($p_{I-IV} < 0,05$; $p_{I-V} < 0,01$).

При продолжении лечения НПВП мы наблюдали эпителизацию 76,2% ранее выявленных эрозий (преимущественно субкардиальной локализации), тогда как антральные эрозивные поражения СО либо не претерпевали существенных изменений (14,3% всех эрозий), либо трансфор-

мировались в язвы (9,5%). Вдвое, с 22,2% до 44,5%, увеличилась доля язв в структурах НПВП-гастроуденопатий.

Результаты ЭГДС, проведенных на третьей неделе НПВП-терапии, подтверждают наименьшую частоту гастроуденальных осложнений при применении мелоксикама и комбинировании диклофенака с мизопростолом (табл.2). Так, при приеме мелоксикама эрозивно-язвенные гастроуденопатии возникали достоверно реже, чем при применении ибупрофена ($p_{I-II} < 0,05$), диклофенака в простой таблетированной форме ($p_{II-III} < 0,01$), в кишечнорастворимой форме ($p_{II-V} < 0,05$) и при в/м его введении ($p_{II-IV} < 0,05$). Безопасность мелоксикама была сравнима с ме-

терных антител - от 51,5 до 109,9 ед/мл соответственно ($p < 0,05$). Концентрация IgG-антител к Hр у больных с сопутствующей ЯБ (124,9 ед/мл) превышала таковую у пациентов без ЯБ (89,4 ед/мл) ($p < 0,05$). Появление диспептических расстройств в ходе НПВП-терапии не зависело от Hр-статуса пациентов: при анализе переносимости НПВП пациентами без такого риск-фактора, как ЯБ в анамнезе, частота диспепсий составила $26,2 \pm 6,9\%$ у Hр(+) и $18,2 \pm 8,4\%$ у Hр(-) обследованных ($p > 0,05$). С одинаковой частотой в вышеуказанных двух группах больных выявлялись и НПВП-гастроуденопатии: в $40,5 \pm 7,7\%$ и $36,4 \pm 10,5\%$ ($p > 0,05$), причем частота язв СО составила 16,7% и 13,6%

Таблица 2

Частота эрозивно-язвенных гастроуденопатий у больных остеоартрозом (n=153) на 3-ей неделе лечения в зависимости от методики НПВП-терапии

| Группа больных (X) | Частота гастроуденопатий, (M ± m) % | p | | | | | |
|--------------------|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|
| | | X-I | X-II | X-III | X-IV | X-V | X-(VI+VII) |
| I | 25,0 ± 9,9 | - | <0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| II | 3,6 ± 3,6 | <0,05 | - | <0,01 | <0,05 | <0,05 | >0,05 |
| III | 28,1 ± 8,1 | >0,05 | <0,01 | - | >0,05 | >0,05 | =0,01 |
| IV | 27,8 ± 10,9 | >0,05 | <0,05 | >0,05 | - | >0,05 | <0,05 |
| V | 31,3 ± 12,0 | >0,05 | <0,05 | >0,05 | >0,05 | - | <0,05 |
| VI+VII | 5,1 ± 3,6 | >0,05 | >0,05 | =0,01 | <0,05 | <0,05 | - |

p – степень достоверности отличий при сравнении показателей в группах.

тодией “НПВП+мизопростол” ($p_{II-(VI+VII)} > 0,05$). Добавление к диклофенаку мизопростола сопровождалась достоверно меньшей частотой возникновения гастроуденопатий по сравнению с последствиями приема простой таблетированной формы этого НПВП ($p_{III-(VI+VII)} = 0,01$), кишечнорастворимой его формы ($p_{V-(VI+VII)} < 0,05$) и в/м применения ($p_{IV-(VI+VII)} < 0,05$).

Полученные данные о наиболее безопасном применении в первые дни НПВП-терапии кишечнорастворимых форм и парентерального введения диклофенака, а в дальнейшем – ЦОГ-2-селективных средств или приема мизопростола можно объяснить последовательностью доминирования в патогенезе гастроуденопатий сначала местных повреждающих воздействий лекарств, а позже – системных, P_g-зависимых механизмов. Предложенный нами способ профилактики гастроуденопатий (VII группа) учитывает специфику повреждающих эффектов НПВП на всех этапах их применения. Как представляется, кислотостойкое покрытие таблетки предупреждает проникновение диклофенака в эпителиоциты, дальнейшую ионизацию и местные повреждающие влияния. Одновременно, несмотря на отсутствие непосредственного контакта диклофенака и СО желудка, в ней происходят процессы адаптации, обусловленные усилением синтеза некоторых ростовых факторов [20]. Вследствие этого возникшие эрозии оказываются склонными к заживлению, а дальнейший прием НПВП в простой таблетированной форме не вызывает повреждений желудка (по крайней мере, проксимальных его отделов) благодаря локальным механизмам. С конца 1-ой недели гастропротекцию обеспечивает мизопростол или ЦОГ-2-селективность НПВП.

Процент Hр-инфицированных (Hр(+)) составлял от 42,9% в группе пациентов среднего возраста до 78,3% среди пожилых, а среднее содержание в крови антихеликобак-

($p > 0,05$). Информативность клинических симптомов оказалась низкой, а частота бессимптомных повреждений СО ГДЗ – высокой (70,6% и 75%) независимо от Hр-статуса. Т.о., негативный эффект сопутствующего хеликобактериоза на переносимость НПВП при их непродолжительном регулярном применении у пациентов с ОА нами не был подтвержден. Объяснить это можно возможным усилением синтеза P_g в Hр-инфицированной СО желудка, а также разнонаправленным влиянием лекарств и инфекции на процессы апоптоза и пролиферации в СО [1, 5, 24]. Сложность взаимодействия этих двух факторов гастроуденальной патологии требует дальнейшего изучения с учетом штаммов Hр, особенностей примененных НПВП и т.д.

Отсутствие новых повреждений проксимальных отделов желудка после 4-5-го дня НПВП-терапии у Hр(+) пациентов опровергает предположение о негативном влиянии сопутствующего хеликобактериоза на становление адаптации СО к местным повреждающим эффектам препаратов [17, 18]. При продолжении НПВП-терапии фовеолярная гиперплазия СО выявлялась и в неинфицированных (35,3%), и в инфицированных (10%) гастробиоптатах, а усиление воспалительно-клеточной инфильтрации СО установлено лишь в 10% случаев.

Обострение ОА на фоне гипокортизолемии отмечено в 26,6% случаев - как правило, при быстро прогрессирующем течении заболевания и при значительной его длительности. Такой гормональный фон мог быть конституциональной особенностью или мог связываться с прошлыми продолжительными (выраженными) холодовыми, стрессовыми, инфекционными воздействиями, частым (длительным) применением НПВП, а также мог быть обусловлен сложным регуляторным влиянием лекарств на рецепторы ГКС. Гиперкортизолемию (23,4% обследованных) чаще наблюдалась при непродолжительном анамнезе болезни и,

вероятно, отражала сохранность реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на гиперпродукцию медиаторов боли и воспаления при обострении ОА.

НПВП-гастроуденопатии выявлялись на фоне гиперкортизолемии ($79,3 \pm 7,7\%$) чаще, чем при нормальном содержании гормона ($16,1 \pm 4,7\%$) ($p < 0,001$) и гипокортизолемии ($27,3 \pm 7,9\%$) ($p < 0,05$). Больше была и частота развития язв СО у пациентов с повышенными значениями сывороточного кортизола: $47,8\%$ при гипер-, 40% при нормо- и $22,2\%$ при гипокортизолемии. Именно на фоне гиперкортизолемии отмечено снижение толерантности к НПВП у больных с ЯБ: частота гастроуденопатий при этом составила $66,7 \pm 14,2\%$ против $22,2 \pm 14,7\%$ ($p < 0,05$) и $25,0 \pm 16,4\%$ при гипо- и нормокортизолемии ($p > 0,05$). Среди известных патогенетических особенностей ulcerogenesis в ГДЗ при экзогенной гиперкортизолемии - усиление процессов свободнорадикального окисления, задержка регенераторных процессов в СО, уменьшение слизиобразования и содержания гликозаминогликанов и гликопротеинов в желудочном соке и СО. Поскольку и в начальный период НПВП-терапии при гиперкортизолемии преобладали поражения антродуоденальной локализации ($91,3\%$ находок), можно предположить большую роль P_g-механизма в ulcerogenesis на фоне повышенного уровня сывороточного кортизола.

Напротив, при гипокортизолемии доминировали поражения верхних отделов желудка - их доля в структуре гастроуденопатий достигла $77,7\%$. Большая сохранность "чувствительного" антрального отдела объясняется усиленным слизиобразованием при низком содержании ГКС в крови.

Кроме указанных факторов, усилить гастроуденальную чувствительность к НПВП при ОА могли такие связанные с основным ревматическим процессом структурные особенности СО желудка, как преобладание дистрофически-альтеративных изменений в покровном эпителии и микрососудах.

Контрольные ЭГДС, проведенные у 28 пациентов (18 с язвами, 10 с множественными эрозиями), показали высокую терапевтическую эффективность мизопростола. 4-недельный прием мизопростола в суточной дозе 800 мкг на фоне отмены НПВП сопровождался заживлением $88,9\%$ гастроуденальных язв СО. Гастроинтестинальные осложнения терапии мизопростолом (диарея, абдоминальные боли) возникли у $28,6\%$ пациентов, гинекологические (метроррагия) - у $11,1\%$. Выполнение пациентами рекомендаций по соблюдению лечебно-охранительного режима и

диеты оказалось достаточным для эффективного лечения антральных эрозий, в то время как заживление язв наблюдалось лишь в $66,7\%$ случаев.

Выводы и практические рекомендации.

1. У больных с обострением ОА курсовое применение даже таких "безопасных" НПВП, как ибупрофен, диклофенак и мелоксикам, требует эндоскопического контроля за состоянием гастроуденальной зоны независимо от наличия риск-факторов осложнений, длительности фармакотерапии и ее субъективной переносимости.

2. В начальный период применения НПВП поражаются преимущественно проксимальные отделы желудка, а в дальнейшем формируется типичная антральная локализация поражений слизистой оболочки, причем процент язв в структуре гастроуденопатий удваивается. Возникшие в первые 4-5 дней субкардиальные эрозии склонны к заживлению даже при продолжении НПВП-терапии вследствие возможного участия механизмов адаптации.

3. Непродолжительный (4-5 дней) курс лечения НПВП целесообразно проводить диклофенаком в кишечнорастворимой форме или избирать парентеральный путь введения этого препарата. При сохранении клинико-лабораторных признаков синовита для дальнейшего лечения рекомендуется комбинация простой таблетированной формы диклофенака с мизопростолом или применение ЦОГ-2-селективного мелоксикама.

4. Сопутствующий хеликобактериоз не повышает риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки в процессе трехнедельной НПВП-терапии, не отягощает их течение, а также не влияет на субъективную переносимость препаратов пациентами с ОА.

5. При применении НПВП у больных ОА на фоне гипокортизолемии НПВП-ассоциированные эрозии и язвы обычно возникают в проксимальных отделах желудка. Гастротоксичность НПВП существенно возрастает при гиперкортизолемии, причем доминируют антродуоденальные поражения. Выявление гиперкортизолемии, особенно у больных с язвенной болезнью в анамнезе, следует считать фактором риска развития гастроуденальных осложнений НПВП-терапии и, по возможности, избегать такого лечения.

6. Лечение эрозивных гастроуденопатий должно включать отмену НПВП, соблюдение больным лечебно-охранительного режима и диетического питания, а в случаях выявления язв СО целесообразно дополнять эти меры применением мизопростола.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., Триада-Х, 1998.
2. Астапенко М.Г., Копьева Т.Н., Дуляпин В.А. и др. Клинико-лабораторная характеристика синовита при деформирующем остеоартрозе. Ревматол., 1984, 4, 10-14.
3. Астапенко М.Г. и соавт. Клинические формы и варианты течения первичного деформирующего остеоартроза. Ревматол., 1986, 4, 10-13.
4. Вікторов О.П., Голопино Л.І., Рибак О.Т. Побічна дія нестероїдних протизапальних лікарських засобів. В: Мат. II Нац. Конгр. ревматол., України. - Київ, 1997, 10.
5. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами. Клини. медицина, 1997, 3, 69-71.
6. Зяболотных И.И. Первичный деформирующий остеоартроз: клиника, диагностика, лечение, экспертиза трудоспособности. Ленинград, Наука, 1988.
7. Каратеев А.Е., Насонова В.А., Муравьев Ю.В. Оценка влияния глюкокортикостероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта у больных с ревматическими заболеваниями. Тер. архив 1999, 2, 26-30.
8. Насонова В.А. Диагностика и лечение больных пожилого возраста, страдающих манифестным остеоартрозом. Рус. мед. журнал, 2001, 3-4, 157-160.
9. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. Рус. мед. журнал, 2001, 7-8, 265-270.
10. Хитров Н.А., Цурко В.В., Сильвестров В.П., Семочкина Е.Н. Патогенетическое лечение болевого синдрома при остеоартрозе. Рос. мед. журнал, 2001, 1, 45-49.
11. Altman R. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. Miami, Florida, USA. EULAR Bulletin, 1992, 3, 73-74.
12. Beejay U., Wolfe M.M. Cyclooxygenase 2-selective inhibitors: pan-

- acea or flash in the pan? (Editorial). *Gastroenterol.*, 1999, 117, 1002-1005.
13. Bianchi Porro G., Parente F., Imbesi V. et al. Role of Helicobacter pylori in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazol dual therapy. *Gut*, 1996, 39 (1), 22-26.
 14. Graham D.Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori and ulcers: where we stand. *Am.J.Gastroenterol.*, 1996, 91 (10), 2080-2086.
 15. Hawkey C.J., Swannell A.J., Yeomans N.D. et al. Site-specific ulcer relapse in nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) users: improved prognosis with Helicobacter pylori and with omeprazole compared with misoprostol. *Gut*, 1996, suppl.3, 842.
 16. Kellgren G.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann. Rheum.*, 1957, 16, 494-501.
 17. Konturek J.W., Konturek S.J., Stachura J., Domschke W. Helicobacter pylori positive duodenal ulcer patients do not adapt to aspirin. In: XIth International Workshop on Gastroduodenal Pathology and H.Pylori. Sept. 2-5, 1998, Budapest, abst. 13/367.
 18. Persico M., Suozzo R., Tussilo C. et al. Decreased gastroduodenal concentration of transforming growth factor alpha in Helicobacter pylori-infected dyspeptic patients. In: XIth International Workshop on Gastroduodenal Pathology and H.Pylori. Sept. 2-5, 1998, Budapest, abst. 02/63.
 19. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Arch. Intern. Med.*, 1986, 146 (10), 1075-1076.
 20. Skeljo M.V., Cook G.A., Elliott S.L. et al. Gastric mucosal adaptation to Diclofenac injury. *Dig. Dis. Sci.*, 1996, 41 (1), 32-39.
 21. Silverstein F.E. New strategies for prevention of serious upper GI complications from NSAIDs: lessons from the mucosa trial. *New Standarts Arthr. Care*, 1996, 5(1), 2-6.
 22. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J. Rheumatol.*, 1998, 26, 18-24.
 23. Waki S., Kinoshita Y., Fukui H. et al. Intra-gastric distribution of non-steroidal anti-inflammatory drugs-related ulcers in patients without collagen diseases. *J.Clin. Gastroenterol.*, 1997, 25, 592-594.
 24. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340 (24), 1888-1899.
 25. Yeomans N.D., Cook G.A., Giraud A.S. Selective COX-2 inhibitors: are they safe for the stomach? *Gastroenterol.*, 1998, 115 (1), 227-229.

Abstract.

Objective. To improve both prophylaxis and treatment of NSAID-associated gastroduodenopathies in osteoarthritic patients.

Material and methods. The study included 155 osteoarthritic pts., NSAID-therapy included ibuprofen, meloxicam or different forms of diclofenac. Endoscopy before investigation, on the 4-5th day and on the 3rd week (with gastrobiopsy in 37) was performed, as well as basal intra-gastric pH study (in 57), basal cortisolemia level - immunoassay (in 124). Diagnosis of Helicobacter pylori (in 88) by ELISA and biochemical methods.

Results. Taking into account both NSAID-therapy duration and its methods used, the risk-factors presented, patients' Helicobacter pylori-status and their adrenal glands' cortisol-productive function, it has been described the frequency of the revealed erosive-and-ulcerous lesions, as well as their clinical and endoscopic peculiarities. The efficacy of ulcers monotherapy with misoprostol has been evaluated.

Conclusion. It is expedient first local, then prostaglandin-dependent gastroprotection while taking NSAID, both in Hp-negative and positive pts. Concomitant Helicobacter pylori-infection does not worsen 3-week NSAID-therapy gastric tolerability, but hypercortisolemia does so. Misoprostol proved to be expedient in ulcerous gastroduodenopathy.

Key words: osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gastroduodenopathy, Helicobacter pylori, cortisol.

Поступила 8.01.02

www.medi.ru подробно о лекарствах
Профессиональная медицинская информация on-line

Архив журнала "Научно-практическая ревматология" в сети Интернет
<http://www.medi.ru/rheuma>