

НПВП-колопатии: частота, клинические и эндоскопические проявления, возможности медикаментозной терапии

Балабанцева А.П.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
1295007, Симферополь, просп. Академика Вернадского, 4; 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
14, Academician Vernadsky Prosp. Simferopol 295007; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Contact: Andrey Karateev; aekarat@yandex.ru

Поступила 29.06.18

Поражение толстой кишки, вызванное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-колопатия), — серьезная, но плохо изученная патология.

Цель исследования — изучить частоту, клиническую и эндоскопическую характеристику НПВП-колопатии, а также эффективность сульфасалазина при этой патологии.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 260 больных ревматическими заболеваниями, регулярно принимавших НПВП. Проводилось клиническое, лабораторное и эндоскопическое исследование (видеоколоноскопия — ВКС). Больным (n=16) с выявленной НПВП-колопатией (эрозиями и язвами толстой кишки) был назначен сульфасалазин 4 г/сут. Контроль составили 16 больных с аналогичной патологией, не получавших лечение. У всех больных основной и контрольной групп прием НПВП был прекращен. Результат лечения оценивался по данным ВКС через 4 нед.

Результаты и обсуждение. НПВП-колопатия была выявлена у 12,3% обследованных больных. Она характеризовалась наличием эрозий и язв преимущественно правых отделов толстой кишки, болей в животе, метеоризма и диареи, а также положительным анализом кала на скрытую кровь. После курса сульфасалазина заживление эрозий и язв отмечалось более чем у 50% больных. У большинства пациентов были купированы субъективные проявления НПВП-колопатии. Динамика эндоскопических и клинических проявлений достоверно различалась в основной и контрольной группах.

Заключение. НПВП-колопатия — нередкая патология, возникающая у пациентов, получающих НПВП. Сульфасалазин может рассматриваться как возможное средство для лечения НПВП-колопатии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; осложнения; толстая кишка; НПВП-колопатия; лечение; сульфасалазин.

Для ссылки: Балабанцева АП, Каратеев АЕ. НПВП-колопатии: частота, клинические и эндоскопические проявления, возможности медикаментозной терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):564-568.

NSAID-INDUCED COLOPATHY: INCIDENCE, CLINICAL AND ENDOSCOPIC MANIFESTATIONS, POSSIBILITIES OF DRUG THERAPY

Balabantseva A.P.¹, Karateev A.E.²

Colon lesion induced by the intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (NSAID-induced colopathy) is a serious but poorly understood condition.

Objective: to investigate the incidence, clinical and endoscopic characteristics of NSAID-induced colopathy, as well as the efficacy of sulfasalazine in this pathology.

Subjects and methods. A study group consisted of 260 patients with rheumatic diseases who regularly took NSAIDs. Clinical, laboratory, and endoscopic (video colonoscopy (VCS)) examinations were carried out. Patients (n = 16) with identified NSAID-induced colopathy (erosions and ulcers of the colon) were prescribed sulfasalazine (4 g/day). A control group included 16 patients with this disease who did not receive treatment. All the patients in the study and control groups discontinued NSAIDs. The result of treatment was assessed according to VCS readings following 4 weeks.

Results and discussion. NSAID-induced colopathy was detected in 12.3% of the examined patients. It was characterized by the presence of erosions and ulcers mainly of the right colon, abdominal pain, flatulence, and diarrhea, as well as a positive fecal occult blood test. After a sulfasalazine treatment cycle, erosion and ulcer healing was noted in more than 50% of patients. The subjective manifestations of NSAID-induced colopathy were abolished in most patients. The time course of changes in endoscopic and clinical manifestations significantly differed in the study and control groups.

Conclusion. NSAID-induced colopathy is a common disease occurring in NSAD users. Sulfasalazine may be considered as a possible treatment for NSAID-induced colopathy.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; complications; colon; NSAID-induced colopathy; treatment; sulfasalazine

For reference: Balabantseva AP, Karateev DE. NSAID-induced colopathy: incidence, clinical and endoscopic manifestations, possibilities of drug therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):564-568 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-564-568

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в клинической практике при лечении внутренних болезней. Это эффективное и удобное средство для лечения боли и воспаления, особенно востребованное при ревматических заболеваниях (РЗ). К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные неблаго-

приятные реакции (НР), особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек. Поэтому перед клиницистами, назначающими НПВП, всегда стоит непростая задача: как добиться максимального эффекта от их использования, избежав при этом опасных осложнений [1, 2].

Наиболее частой НР, связанной с НПВП, является поражение органов ЖКТ, которое характеризуется широким спектром проявлений, от сравнительно безопасных диспепсии и изжоги до угрожающих жизни, таких как язва, кровотечения и перфорации. Практикующим врачам хорошо известна НПВП-гастропатия – патология верхних отделов ЖКТ, при которой возникают эрозии и язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Данная проблема изучается на протяжении длительного времени, в том числе отечественными специалистами. В последние годы разработаны соответствующие клинические рекомендации (как международные, так и отечественные) по диагностике, профилактике и лечению НПВП-гастропатии [1–3].

Однако НПВП могут оказывать негативное влияние не только на верхние, но и на дистальные отделы ЖКТ [1–4]. Так, осложнения со стороны тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), по мнению ряда исследователей, встречаются не реже, чем НПВП-гастропатия. При этом клиническое значение НПВП-энтеропатии как причины труднодиагностируемого кровотечения и развития железодефицитной анемии (ЖДА) часто недооценивается [1–4].

Еще меньше изучена проблема поражения толстой кишки (НПВП-колопатии). Первый случай этой патологии был описан в 1966 г. G. Debenham, сообщившим об изъязвлении слепой кишки у пациента с ревматоидным артритом (РА), принимавшего оксифенбутазон [5]. С тех пор связь между приемом НПВП и повреждением толстой кишки считается доказанной, хотя данная патология изучена в несравненно меньшей степени, чем НПВП-гастропатия или НПВП-энтеропатии. В мировой литературе на сегодняшний день имеется всего несколько десятков статей, посвященных данному вопросу, причем большая часть из них представляют собой описание клинических случаев [5–10].

Следует отметить, что, в отличие от НПВП-гастропатий, до настоящего времени отсутствует четко обозначенная стратегия лечения и предупреждения осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ. Хотя в литературе обсуждается возможность применения при этой патологии сульфасалазина (хорошо зарекомендовавшего себя при лечении воспалительных заболеваний кишечника – ВЗК), метронидазола и селективных кишечных антибиотиков (в частности, рифаксимины), пробиотиков и синтетических аналогов простагландинов, таких как ребамипид, однако эффективность этих средств в хорошо организованных исследованиях практически не изучалась [11–13].

Цель исследования – изучить частоту, клинические проявления и эндоскопическую картину НПВП-колопатии, а также оценить возможности использования сульфасалазина для лечения этой патологии.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 260 больных РЗ, регулярно, не менее 2 нед до включения в исследование, принимавших НПВП (табл. 1). Преобладали женщины среднего возраста, в основном больные остеоартритом (ОА) и РА. Подавляющее большинство больных (84,2%) принимали неселективные НПВП (н-НПВП), и лишь 15,8% – коксибы. Все пациенты находились на стационарном лечении в клинике Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского по поводу основного РЗ. В исследо-

вание не включались больные с ранее диагностированными ВЗК, кишечными инфекциями и с наличием в анамнезе онкологических заболеваний кишечника. В исследование были включены больные реактивными артритами (РеА), но развитие этого заболевания было связано с урогенитальной, а не кишечной инфекцией.

Проведено комплексное обследование состояния ЖКТ. Оценивалось наличие симптомов, которые могли быть связаны с патологией ЖКТ, выполнялись общеклинические и биохимические исследования. У больных с наличием кишечной симптоматики и подозрением на развитие НПВП-колопатии проводилась видеокколоноскопия (ВКС). Для исключения ВЗК (язвенного колита, болезни Крона, микроскопических колитов), ишемического колита, ассоциированного с *Clostridium difficile* колита и злокачественных новообразований толстой кишки проводилась биопсия слизистой оболочки (СО) с последующим морфологическим исследованием. Также проводился анализ кала на наличие патогенных микроорганизмов (в том числе *Cl. difficile*), гельминтов и на скрытую кровь.

Критерием диагноза НПВП-колопатии было выявление при ВКС эндоскопических изменений толстой кишки (эрозии, язвы), возникших на фоне приема НПВП, при отсутствии признаков других заболеваний, способных вызвать подобное поражение толстой кишки.

Все больные с установленным диагнозом НПВП-колопатии (n=32) после получения информированного согласия стали участниками открытого контролируемого исследования эффективности сульфасалазина при данной патологии. Препарат назначался в дозе, применяемой для лечения ВЗК (4 г/сут).

Больные были рандомизированы (простой слепой метод) на две группы. В первой (n=16) назначался сульфасалазин по 1,0 г 4 раза в день, вторая (n=16) была контрольной, активная терапия НПВП-колопатии в ней не проводилась. В обеих группах прием НПВП был прекращен. Срок наблюдения составил 4 нед.

Таблица 1 Клиническая характеристика исследуемой группы

Параметры	Число больных, n (%)
Пол, женщины/мужчины	82 (31,5) / 178 (68,5)
Возраст, годы, М±σ	58,2±14,6
Диагнозы, n (%):	
ОА	118 (45,4)
РА	85 (32,7)
анкилозирующий спондилит	20 (7,7)
РеА	13 (5,0)
подагра	24 (9,2)
НПВП, n (%):	
диклофенак	57 (21,9)
нимесулид	70 (26,9)
мелоксикам	54 (20,8)
кетопрофен	30 (11,5)
эторикоксиб	25 (9,6)
целекоксиб	16 (6,2)
другие	8 (3,1)
НДА, n (%)	35 (13,5)
ГК, n (%)	44 (16,9)
Цитотоксические препараты, n (%)*	27 (10,3)

Примечание. * Метотрексат (81,4%) и лефлуномид (18,6%). НДА – низкие дозы аспирина, ГК – глюкокортикоиды.

Всем больным через 1 мес была проведена повторная ВКС. Основным критерием эффективности терапии было уменьшение числа эрозий, геморрагий и/или язв толстой кишки. Дополнительным критерием эффективности была динамика клинических проявлений (устранение основных симптомов). Также оценивалась частота развития НР. Оценка субъективных ощущений больных, регистрация НР и учет приема сульфасалазина проводи-

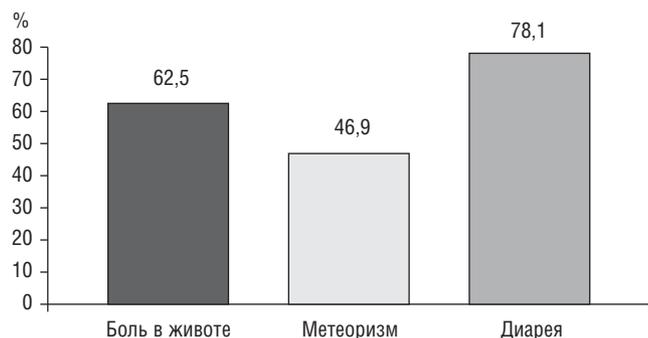


Рис. 1. Клинические проявления НПВП-колопатии

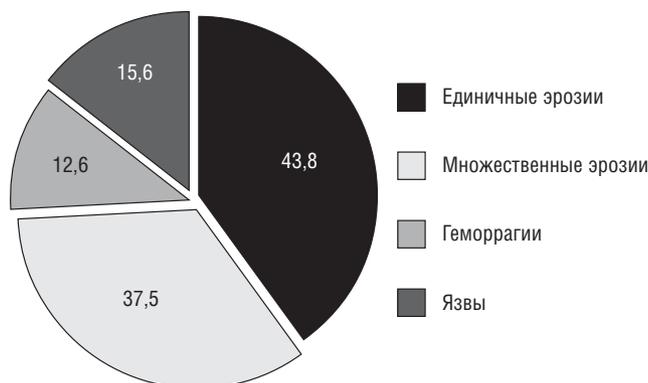


Рис. 2. Эндоскопические изменения СО толстой кишки при НПВП-колопатии, %

Таблица 2 Динамика клинических проявлений НПВП-колопатии на фоне приема сульфасалазина, n (%)

Изменения	Группа 1 (n=16)		Группа 2 (n=16)	
	исходно	через 1 мес	исходно	через 1 мес
Боль в животе	10 (62,5)	4 (25)*	9 (56,3)	7 (43,8)
Метеоризм	12 (75)	4 (25)*	12 (75)	9 (56,3)
Диарея	12 (75)	5 (31,3)*	10 (62,5)	7 (43,8)

Примечание. * – p<0,01 между группами 1 и 2 через 1 мес после начала лечения.

Таблица 3 Динамика изменений СО толстой кишки на фоне приема сульфасалазина, n (%)

Изменения	Группа 1 (n=16)		Группа 2 (n=16)	
	исходно	через 1 мес	исходно	через 1 мес
Единичные эрозии	14 (87,5)	4 (25)*	12 (75)	10 (62,5)
Множественные эрозии	6 (37,5)	3 (18,8)*	8 (50)	6 (37,5)
Геморрагии	7 (43,8)	1 (6,3)*	5 (31,3)	3 (18,8)
Язвы	2 (12,5)	0	2 (12,5)	1 (6,3)

Примечание. * Один пациент мог иметь различные изменения, например эрозии и язву. ** – p<0,01 между группами 1 и 2 через 1 мес после начала лечения.

лись с помощью специального дневника, который вели пациенты в ходе исследования.

Результаты

На основании комплексного обследования диагноз НПВП-колопатии был установлен в 32 случаях (12,3%). Наиболее часто эта патология определялась у больных РА (у 14 из 85; 16,5%), РеА (6 из 13; 46,1%) и анкилозирующим спондилитом (6 из 20; 30%).

Различные симптомы, свидетельствующие о патологии ЖКТ (боль в животе, диарея более трех раз в сутки и метеоризм), отмечались практически у всех больных с НПВП-колопатией (рис. 1).

У 2 больных (6,3%) при проведении ВКС были выявлены признаки кишечного кровотечения. Анализ кала на скрытую кровь оказался положительным у 22 из 32 больных (68,8%).

Изменения СО толстой кишки, выявленные при проведении ВКС, представлены на рис. 2. Преобладали единичные (<10) и множественные (≥10) эрозии СО. При этом у подавляющего большинства больных (n=27; 84,4%) эрозии, язвы и геморрагии локализовались в правых отделах толстой кишки (слепая, восходящая и поперечная ободочная кишка).

Наиболее часто НПВП-колопатия выявлялась у пациентов, принимавших н-НПВП – диклофенак (16,4%) и нимесулид (13,3%), значительно реже – у больных, получавших коксибы. Достоверно чаще (p<0,01) НПВП-колопатия развивалась на ранних сроках применения НПВП (до 1 мес; соответственно у 20,4% больных).

Как было отмечено выше, все больные с НПВП-колопатией стали участниками исследования эффективности сульфасалазина. Полностью курс лечения закончили 14 пациентов, двое больных преждевременно прекратили прием препарата (через 10 и 14 дней) из-за НР (изменения со стороны крови, головная боль, диспептические явления).

Результаты лечения НПВП-колопатии представлены в табл. 2 и 3. У пациентов, получавших сульфасалазин, был отмечен выраженный клинико-эндоскопический эффект. У большинства больных отмечалось купирование или значительное уменьшение выраженности боли в животе, диареи и метеоризма. Число больных с единичными эрозиями сократилось втрое, со множественными эрозиями – в два раза. Динамика эндоскопической картины в группе 1 особенно отчетлива в сравнении с динамикой изменений, которые наблюдались в группе 2.

НР различной степени выраженности, не приведшие к прекращению лечения сульфасалазином, были отмечены у большей части больных (у 12 из 16) и наблюдались в основном в течение первых 14 дней лечения.

Обсуждение

По всей видимости, настоящее исследование представляет собой первый отечественный опыт изуче-

ния поражения толстой кишки, возникающего на фоне приема НПВП. В доступной нам российской медицинской литературе, которую мы изучили с помощью базы e-LIBRARY.ru и русскоязычного сектора Google, нам не удалось найти публикаций российских авторов, посвященных данной проблеме.

Мы оценили частоту развития НПВП-колопатии на фоне приема различных НПВП у больных РЗ и определили клинико-эндоскопические проявления этой патологии. Данное осложнение отмечалось достаточно часто: более чем у 10% обследованных лиц. Следует отметить, что частота поражения толстой кишки была выше у больных АС и РеА. Хорошо известно, что бессимптомное поражение кишки с развитием хронического воспаления характерно для пациентов со спондилоартритами и связано с особенностями патогенеза данной группы РЗ. Несомненно, это существенно повышает риск развития НР при использовании НПВП [14]. Тем не менее НПВП-колопатия возникает (хотя и реже) и у пациентов с РА, ОА и подагрой.

Небольшое число наблюдений не позволяет в полной мере оценить клиническую значимость выявленной патологии. Тем не менее можно предположить, что НПВП-колопатия представляет серьезную проблему для здоровья больных. Хотя мы не зафиксировали случаев развития диафрагмо-подобных стриктур кишки (типичной связанной с НПВП патологии, способной вызвать кишечную непроходимость) [13, 15, 16], мы отметили признаки явного кишечного кровотечения небольшой интенсивности у двух пациентов, а также наличие положительного теста на скрытую кровь у большинства больных. Последний факт свидетельствует о персистирующей кишечной кровопотере, которая может приводить к развитию ЖДА. Кроме того, на фоне продолжения приема НПВП у больных с язвами и эрозиями не исключен риск развития клинически выраженного, угрожающего жизни кишечного кровотечения.

Как уже отмечалось выше, проблема НПВП-колопатии в мировой литературе освещена крайне недостаточно, хотя, согласно данным С. Sostres и соавт. [4], это нередкая 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 года), частота НР со стороны кишечника при использовании НПВП составляла 40% от общего числа ЖКТ-осложнений, связанных с приемом этих препаратов [17].

На сегодняшний день установлено, что НПВП могут индуцировать возникновение самых разнообразных поражений толстой кишки — от острого воспаления и эрозивно-язвенных изменений до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и стриктур. НПВП-колопатия может проявляться различными симптомами, такими как боль в животе, снижение массы тела, наличие явной или скрытой крови в кале, диарея или запоры, а также развитием ЖДА [2, 4, 13]. Иногда НПВП-колопатия может манифестировать остро и неожиданно профузным кровотечением, кишечной непроходимостью или перфорацией кишки. Так, по данным N. Nagata и соавт. [18], изучивших когорту из 319 больных, перенесших кишечное кровотечение, прием НПВП удваивает риск этого осложнения [отношение шансов (ОШ) 2,3], а совместный прием НПВП и низких доз аспирина увеличивает этот риск в 4 раза (ОШ

4,3). Обычно развитию поражения толстой кишки предшествует длительный прием одного или нескольких НПВП, хотя в ряде случаев эта патология возникает и после краткосрочного приема НПВП [4, 10, 19, 20]. Характерными морфологическими чертами НПВП-колопатии являются выраженный апоптоз эпителиоцитов и увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов [13, 21].

Некоторые авторы считают, что вариантами НПВП-колопатии являются коллагенозный и лимфоцитарный колит [22, 23]. Помимо этого, прием НПВП может осложнять течение дивертикулярной болезни толстой кишки, провоцируя развитие дивертикулита, кровотечения и перфорации кишки [24].

Изменения лабораторных показателей чаще всего неспецифичны, обзорная рентгеноскопия живота диагностической информации не дает, и даже абдоминальная компьютерная томография может оказаться недостаточной для идентификации диафрагмо-подобных стриктур толстой кишки. Диагноз НПВП-колопатии обычно ставят на основании появления кишечной симптоматики, признаков кишечной обструкции, скрытого или явного кишечного кровотечения, повышения уровня фекального кальпротектина и данных колоноскопии [1, 2, 13]. При этом требуется исключение сходных по эндоскопической картине заболеваний — ВЗК, ишемического колита и *Cl. difficile*-ассоциированного («псевдомембранозного») колита [13, 25, 26].

Патогенез НПВП-колопатии до конца не изучен. Очевидно, важнейшее значение здесь имеет снижение синтеза цитопротективных простагландинов, связанное с блокадой циклооксигеназы-1. Это повышает проницаемость и снижает устойчивость СО к повреждающему действию бактерий и токсичных продуктов, содержащихся в кишечном содержимом. Большинство авторов считают, что наряду с системным действием НПВП оказывают и прямой токсический эффект на СО толстой кишки. В пользу этого говорит то, что НПВП-колопатия чаще возникает после приема кишечнорастворимых препаратов или лекарственных форм с замедленным высвобождением действующего вещества, а также более частое поражение расположенных проксимальнее, правых отделов толстой кишки [6–8, 13, 19].

Как было отмечено выше, не разработаны четкие, подтвержденные в ходе клинических испытаний подходы для лечения и профилактики НПВП-колопатии. Наши данные показали, что отмена НПВП сама по себе не позволяет добиться заживления эрозий и язв: через 1 мес после прекращения приема этих препаратов эндоскопические изменения СО кишки сохранились у большей части больных контрольной группы. В качестве одного из перспективных препаратов для лечения НПВП-колопатии ряд экспертов предлагали сульфасалазин, который обладает способностью уменьшать кишечное воспаление и потерю крови, вызванную приемом НПВП [11–13]. Тем не менее нет хорошо организованных клинических исследований, подтверждающих эффективность этого препарата при НПВП-колопатии.

Выбор сульфасалазина для лечения НПВП-колопатии связан с эффективностью препаратов 5-аминосалициловой кислоты при ВЗК [27, 28]. Кроме того, сульфасалазин и месалазин предлагаются в качестве средств для лечения хронического кишечного воспаления при дивертикулите и синдроме раздраженной кишки [29, 30].

Проведенное нами исследование показало хороший терапевтический потенциал сульфасалазина. Прием этого препарата в течение 4 нед позволил достичь клинико-эндоскопического улучшения более чем у 50% больных с НПВП-колопатией. Однако наши результаты основаны на небольшом клиническом материале и получены в ходе открытого исследования. Несомненно, нужны более крупные рандомизированные клинические испытания для решения вопроса о целесообразности применения сульфасалазина для лечения данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
- Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):675-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204155. Epub 2013 Dec 18.
- Sostres C, Gargallo CJ, Lanasa 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.
- Debenham GP. Ulcer of the cecum during oxyphenbutazone (tandearil) therapy. *Can Med Assoc J*. 1966;94:1182-4.
- Aftab AR, Donnellan F, Zeb F, et al. NSAID-induced colopathy. A case series. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19:89-91.
- Aloysius MM, Kaye PV, Lobo DN. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced colonic strictures and perforation: a case report. *Dig Liver Dis*. 2006;38:276-8. doi: 10.1016/j.dld.2005.09.003
- Byrne MF, McGuinness J, Smyth CM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced diaphragms and ulceration in the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:1265-9. doi: 10.1097/00042737-200211000-00017
- El Hajj I, Hawchar M, Sharara A. NSAID-induced colopathy: case report and review of the literature. *J Med Liban*. 2009;57:274-6.
- 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
- Bjarnason I, Macpherson AJ. Intestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Ther*. 1994 Apr-May;62(1-2):145-57. doi: 10.1016/0163-7258(94)90008-6
- Schwake L, Schlenker T, Schwake S, et al. Ulcers of the colon in association with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) – a rare cause of gastrointestinal bleeding? Report of 3 cases. *Z Gastroenterol*. 2000 Dec;38(12):957-61. doi: 10.1055/s-2000-10024
- Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009 Jun;38(2):333-52. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007
- Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190-9 [Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199
- Munipalle PC, Garud T, Light D. Diaphragmatic disease of the colon: systematic review. *Colorectal Dis*. 2013 Sep;15(9):1063-9. doi: 10.1111/codi.12218
- Küttner Magalhaes R, Ferreira JM, Pedroto I. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced colopathy with diaphragm-like strictures. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014 Mar;23(1):9.
- Laine L, Curtis SP, 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
- Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc*. 2014 Dec;80(6):1124-31. doi: 10.1016/j.gie.2014.06.039. Epub 2014 Aug 1.
- Masannat YA, Harron M, Harinath G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated colopathy. *ANZ J Surg*. 2010 Jan;80(1-2):96-9. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.05180.x
- Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum*. 1995 Dec;38(12):1311-21. doi: 10.1007/BF02049158
- Kurahara K, Matsumoto T, Iida M. Characteristics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced colopathy. *Nihon Rinsho*. 2011 Jun;69(6):1098-103.
- Pardi DS. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):78-85. doi: 10.1038/ajg.2016.477. Epub 2016 Nov 29.
- Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 7;21(29):8804-10. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8804
- Tsuruoka N, Iwakiri R, Hara M, et al. NSAIDs are a significant risk factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: evaluation by a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;26(6):1047-52. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06610.x
- Kirsch M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug colopathy: mimicry of Crohn's disease and colon carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 1997 Mar;24(2):121-3. doi: 10.1097/00004836-199703000-00019
- Stolte M, Hartmann FO. Misinterpretation of NSAID-induced Colopathy as Crohn's disease. *Z Gastroenterol*. 2010 Apr;48(4):472-5. doi: 10.1055/s-0028-1109760. Epub 2010 Feb 5.
- Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Mar;23(3):461-72. doi: 10.1097/MIB.0000000000001023
- Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 3;7:CD008870. doi: 10.1002/14651858.CD008870.pub2.
- Cohen HD, Das KM. The metabolism of mesalamine and its possible use in colonic diverticulitis as an anti-inflammatory agent. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Aug;40 Suppl 3:S150-4. doi: 10.1097/01.mcj.0000212654.28527.d0
- Sinagra E, Morreale GC, 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

Прозрачность исследования

Исследование было выполнено без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за представленную статью.