

- Biochem 2002;269:5338–42.
 13. Laviano A., Meguid M.M., Inui A. et al. Role of leucine in regulating food intake. Science 2006;313:1236–8.
 14. Westwood O.M.R., Nelson P.N., Hay F.C. Rheumatoid factors: what's new? Rheumatology 2006;45:379–85.
 15. Garner E., Raj K. Protective mechanisms of p53-p21-pRb proteins against DNA damage-induced cell death. Cell Cycle 2008;7:277–82.
 16. Karouzakis E., Neidhart M., Gay R.E., Gay S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. Immunol Letters 2006;106:8–13.
 17. Van Oosterhout M., Bajema I., Levarht E.W. et al. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;58:53–60.
 18. Knowlton N., Jiang K., Frank M.B. et al. The meaning of clinical remission in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: gene expression profiling in peripheral blood mononuclear cells identifies distinct disease states. Arthr Rheum 2009;60:892–900.

Поступила 10.03.2011

А.Е. Каратеев, А.Г. Бочкова, О.А. Румянцева, Е.Ю. Тюхова, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ПРИМЕНЕНИЕ КАПСУЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ МЕЛОКСИКАМА И ДИКЛОФЕНАКА НА СЛИЗИстую ОБОЛОЧКУ ТОНКОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@yandex.ru

Поражение тонкой кишки (ТК) — нередкое осложнение, возникающее на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). По данным клинических исследований, селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 в этом плане более безопасны. Мелоксикам относится к селективным НПВП, однако его влияние на ТК изучено недостаточно.

Цель — сравнить влияние мелоксикама 15 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут на слизистую оболочку ТК.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 15 больных анкилозирующим спондилоартритом (АС): 6 мужчин и 9 женщин, средний возраст — 42,3±17,1 года; 7 из них не менее 1 мес принимали мелоксикам 15 мг/сут, а 8 — диклофенак 100–150 мг/сут. Состояние ТК оценивалось по данным капсульной эндоскопии (КЭ).

Результаты. Эрозии ТК (от 3 до 20 и более) были выявлены у 11 больных — у 5 (71,3%) принимавших мелоксикам и 6 (75,0%) — диклофенак ($p=0,82$). Среднее число эрозий у получавших мелоксикам ($6,2±4,7$) было меньше, чем у тех, кто принимал диклофенак ($9,4±7,3$; $p=0,13$). У одной пациентки, получавшей диклофенак, по данным КЭ была заподозрена болезнь Крона, впоследствии подтвержденная при колоноскопии.

Заключение. Мелоксикам демонстрировал меньшее негативное влияние на ТК в сравнении с диклофенаком, хотя это отличие было статистически недостоверно. Патология тонкой и толстой кишки часто возникает у больных АС и может быть связана не только с негативным действием лекарств, но и с коморбидными воспалительными заболеваниями кишечника. Требуются дальнейшие исследования состояния дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных АС, а также влияния НПВП на ТК.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, капсульная эндоскопия, энтеропатия

USE OF CAPSULE ENDOSCOPY TO EVALUATE THE EFFECTS OF MELOXICAM AND DICLOFENAC ON THE SMALL BOWEL MUCOSA IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: THE FIRST EXPERIENCE

A.E. Karateev, A.G. Bochkova, O.A. Rumyantseva, E.Yu. Tyukhova, E.L. Nasonov

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Andrei Evgenievich Karateev aekarateev@rambler.ru

Small bowel (SB) injury is a common complication from the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). According to clinical trials, selective cyclooxygenase-2 inhibitors are safer in this respect. Meloxicam belongs to selective NSAIDs; however, its effect on the SB has been inadequately investigated.

Objective: to compare the effects of meloxicam 15 mg/day and diclofenac 150 mg/day on the SB mucosa.

Subjects and methods. A study group comprised 15 patients, including 6 men and 9 women (mean age 42.3±17.1 years), with ankylosing spondyloarthritis (AS); 7 of them took meloxicam 15 mg/day for at least one month and 8 had diclofenac 100–150 mg/day. The SB was evaluated from capsule endoscopy (CE) readings.

Results. SB erosions ($n = 3$ to 20 or more) were found in 11 patients: 5 (71.3%) and 6 (75.0%) subjects taking meloxicam and diclofenac, respectively ($p = 0.82$). The average amount of erosions in those receiving meloxicam ($6.2±4.7$) was less than in those having diclofenac ($9.4±7.3$; $p = 0.13$). One patient taking diclofenac was suspected of having Crohn's disease shown by CE and then confirmed by colonoscopy.

Conclusion. Meloxicam has demonstrated a less negative effect than diclofenac on SB, although this difference was statistically insignificant. Small and bowel pathology frequently occurs in patients with AS and may be associated not only with the negative effect of the drugs, but also with comorbid inflammatory bowel diseases. There is a need for further studies of the distal gastrointestinal tract and for those of the effect of NSAIDs on the SB.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, capsule endoscopy, enteropathy

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – важнейшее симптоматическое средство, используемое в ревматологии для купирования симптомов, сопровождающих патологию суставов и позвоночника. НПВП эффективно подавляют боль, признаки воспаления и лихорадку, что делает их незаменимым компонентом комплексной терапии наиболее распространенных ревматических заболеваний – ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилоартрита (АС) и остеоартроза (ОА). Однако применение НПВП может сопровождаться развитием серьезных побочных эффектов, среди которых наибольшее клиническое значение имеет поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф [1, 2].

Патология ЖКТ, возникающая на фоне приема НПВП, всегда была объектом пристального внимания исследователей и практикующих врачей. При этом особый интерес уделялся состоянию верхних отделов пищеварительной трубки, желудку и двенадцатиперстной кишке (ДПК), специфическое поражение которых описывается термином «НПВП-гастропатия». К счастью, внедрение в клиническую практику эффективных методов профилактики: тщательного учета факторов риска, перехода к новым, более безопасным препаратам – селективным ингибиторам циклооксигеназы (ЦОГ) 2 (селективные НПВП, с-НПВП) и широкое использование «гастропротективных» средств (ингибиторы протонной помпы – ИПП) – позволило во многом решить проблему контроля этого осложнения.

Однако сегодня подходы к оценке состояния ЖКТ при использовании НПВП коренным образом меняются. Дело в том, что мы получаем все больше информации о негативном влиянии этих препаратов на нижележащие отделы ЖКТ. Специфическим осложнением НПВП является повышение проницаемости тонкой кишки (ТК) и развитие ее хронического воспаления. Такие нарушения проявляются субклиническими диапедезными кровотечениями и экссудацией белка, с последующим развитием железодефицитной анемии (ЖДА) – так называемая НПВП-энтеропатия. На этом фоне нередко отмечается появление множественных геморрагий, эрозий и язв. Кроме того, прием НПВП существенно повышает риск развития серьезных кровотечений и перфорации тонкой и толстой кишки, а также может приводить к формированию характерных структур («мембраны») [3–6].

Кишечные осложнения столь же клинически значимы, как и НПВП-гастропатия, и возникают с сопоставимой частотой [7]. Хорошим примером здесь может стать исследование MEDAL, в ходе которого 34 701 пациент с ОА и РА в среднем в течение 1,5 года непрерывно принимали эторикокиб 60–90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. При этом число эпизодов кровотечений и перфораций со стороны верхних отделов ЖКТ составило 0,3 и 0,32 на 100 пациенто-лет, а со стороны тонкой и толстой кишки – 0,19 и 0,23 на 100 пациенто-лет [8].

Поэтому современный подход к оценке «ЖКТ-безопасности» НПВП предусматривает оценку воздействия на весь пищеварительный тракт. Именно такая идея была заложена, в частности, в исследование CONDOR (Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis), в котором проводилось сравнение частоты всех осложнений со стороны ЖКТ (к которым была отнесена и ЖДА) у больных, получавших с-НПВП целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг + омепразол 20 мг [9].

Следует отметить, что НПВП-ассоциированная патология ТК до последнего времени редко диагностировалась, поскольку отсутствовали достаточно эффективные малоинвазивные методы визуализации этой области человеческого организма. В настоящее время диагностические возможности существенно расширились после появления методики капсульной эндоскопии (КЭ), позволяющей успешно выявлять патологию слизистой оболочки на всем протяжении ТК [10, 11]. В последние годы этот метод активно используется для изучения побочных эффектов НПВП [12, 13]. В частности, именно применение КЭ позволило доказать низкий риск тонкокишечных осложнений для таких представителей с-НПВП, как целекоксиб и лумирококсиб [14, 15].

Одним из наиболее популярных в России НПВП является мелоксикам. Это лекарство, относящееся к числу с-НПВП, хорошо зарекомендовало себя при лечении многих ревматических заболеваний, в том числе АС [2]. Мелоксикам в дозе 15 мг/сут рекомендован для лечения АС Международным обществом по изучению АС (ASAS) [16]. Одним из основных достоинств мелоксикама является хорошая переносимость со стороны ЖКТ, подтвержденная серией масштабных клинических испытаний [17]. Однако мало известно о влиянии этого препарата на состояние ТК.

АС представляется наиболее интересной моделью для оценки влияния НПВП на состояние ТК, поскольку при этом заболевании энтеропатия служит проявлением как системной висцеральной патологии, так и сопутствующих воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и отмечается, по всей видимости, достаточно часто [18, 19]. Несомненно, это может явиться серьезным фактором, способствующим развитию лекарственного поражения ТК.

Целью нашего исследования являлось изучение патологии ТК, возникающей на фоне приема мелоксикама 15 мг/сут и диклофенака 100–150 мг/сут у больных АС, с использованием методики КЭ.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 15 больных АС: 6 мужчин и 9 женщин, средний возраст $42,3 \pm 17,1$ года, 7 из которых не менее 1 мес принимали мелоксикам 15 мг/сут, а 8 – диклофенак 100–150 мг/сут. Клиническая характеристика больных представлена в таблице. Особенностью исследуемой группы стала большая доля женщин (что в целом не характерно для этого заболевания) достаточно молодого возраста, длительно страдавших АС. Больные испытывали выраженные боли и иные неприятные ощущения, связанные с поражением позвоночника (индекс BASDAI >50), а также серьезные нарушения функции опорно-двигательной системы (индекс BASFI >50), что являлось причиной длительного приема НПВП в средних и высоких дозах.

Хотя у части больных отмечались те или иные симптомы со стороны ЖКТ, никто из них не имел типичных клинических признаков ВЗК. У двух пациентов, получавших мелоксикам и диклофенак, была диагностирована ЖДА.

Всем больным была выполнена КЭ (система GIVEN®). Главным элементом этой системы является миниатюрная видеокамера, обеспечивающая запись изображения внутренней поверхности кишечника, снабженная источником питания и радиопередатчиком, заключенным в плотную химически и биологически инертную пластиковую оболочку. Одноразовая видеокапсула имеет размер около 2,0 × 0,5 см, ее поверхность гладкая, что обеспечивает ее легкое проглатывание и свободное продвижение по ЖКТ. Активация внутренней видеокамеры происходит автоматиче-

ски после извлечения капсулы из магнитного держателя (непосредственно перед проглатыванием), время работы элемента питания — около 8 ч. Этого обычно достаточно для обеспечения бесперебойной работы устройства во время прохождения всей тонкой и большей части толстой кишки.

Радиосигнал передается на специальное записывающее устройство, которое пациент носит на поясе в течение всего периода проведения процедуры. По завершении исследования информация с жесткого диска записывающего устройства переносится на специализированный компьютер (являющийся неотъемлемой частью системы КЭ) и расшифровывается при помощи специальной программы. Конечным результатом процедуры становится видеofilm — непрерывное изображение просвета всех отделов ЖКТ, через которые прошла видеокапсула. Компьютерное обеспечение при этом позволяет не только наблюдать внутренний просвет кишки в реальном времени, но и использовать различные программные инструменты, облегчающие анализ, в частности, систему регистрации кадров красного цвета (область кровотока).

Полученный в результате проведения КЭ видеofilm просматривался врачом-эндоскопистом, делавшим заключение о наличии или отсутствии патологии ТК. Учитывали выявление гиперемии и отека слизистой оболочки ТК, наличие и число геморрагий, эрозий и язв, а также признаки кишечного кровотечения. Сопоставление влияния мелоксикама и диклофенака на ТК проводилось путем сравнения числа больных, имевших какую-либо видимую патологию ТК, а также среднего числа эрозий слизистой оболочки ТК, выявленных у пациентов (метод, использованный J. Goldstein и соавт. [14]). Средние количественные значения в нашей работе представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью t-теста Стьюдента, а распределения ранговых переменных — точного теста Фишера.

Результаты

Видеоэндоскопическое исследование ТК оказалось успешным у всех наших пациентов. Оно позволило визуализировать ЖКТ на всем его протяжении — начиная от пищевода и заканчивая толстой кишкой. Однако, в соответствии с техническими характеристиками видеокапсулы и методикой проведения процедуры, наиболее информативным был именно осмотр ТК, который удалось провести у всех больных от уровня ДПК до илеоцекального клапана (баугиниевой заслонки). Осмотр проксимальных и дистальных отделов ЖКТ давал гораздо меньше информации: в первом случае — из-за невозможности расправить складки желудка, во втором — из-за наличия большого количества содержимого в просвете кишки (специальная подготовка пациентов перед процедурой не проводилась). Тем не менее в отдельных случаях КЭ позволила выявить патологию и в этих отделах пищеварительной системы. Так, у одного больного найдены язва и эрозия антрального отдела желудка. Еще у одной пациентки была обнаружена серьезная патология толстой кишки — явные признаки продолжающегося кровотечения невысокой интенсивности. Источник его при проведении

Демографические показатели и клинические особенности исследуемых групп

Параметры	Препараты	
	мелоксикам (n=7)	диклофенак (n=8)
Пол (мужчины : женщины), n	3 : 4	3 : 5
Средний возраст, годы ($M \pm m$)	41,4 \pm 18,6	43,8 \pm 19,3
BASDAI ($M \pm m$)	67,4 \pm 41,2	76,8 \pm 31,6
BASFI ($M \pm m$)	59,7 \pm 44,9	66,2 \pm 48,3
HLA-B27-позитивные, n (%)	6 (85,7)	8 (100)
Периферический артрит, n (%)	5 (71,4)	6 (75,0)
Боли внизу живота, n	0	1
Метеоризм, нарушение стула, n (%)	2 (28,6)	3(37,5)

КЭ выявить не удалось. Однако в дальнейшем, при проведении колоноскопии, у этой больной были замечены множественные язвы проксимальных отделов толстой кишки, что позволило диагностировать болезнь Крона.

Все больные благополучно перенесли процедуру и не имели каких-либо осложнений. Ни у кого из них не было отмечено никаких неприятных ощущений при проведении КЭ. Отработавшая свой ресурс капсула во всех случаях своевременно покидала организм пациентов естественным путем через 1–2 дня после проведения исследования.

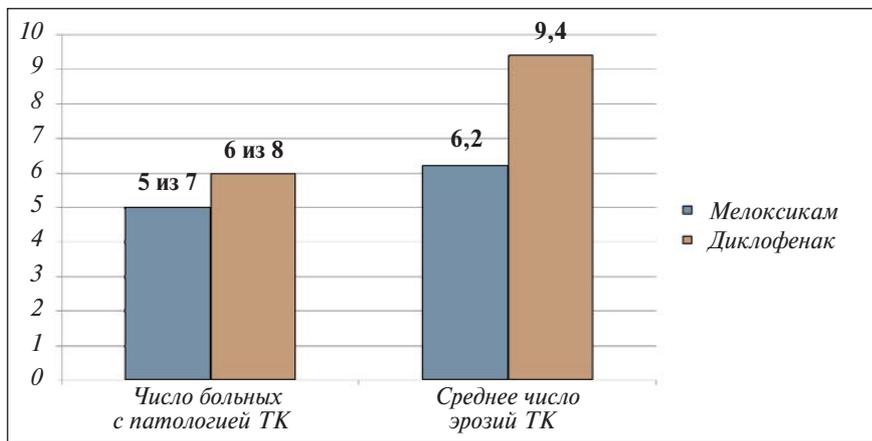
Различные изменения слизистой оболочки ТК были выявлены у подавляющего большинства обследованных пациентов. Отсутствие изменений было отмечено лишь у двух больных, получавших мелоксикам, и у двух — получавших диклофенак. Следует отметить, что один пациент, получавший диклофенак в свечах, у которого не было выявлено признаков патологии ТК, имел при этом язву и эрозии желудка.

Эрозии ТК (от 3 до 20 и более) были выявлены у 11 больных — у 5 получавших мелоксикам (71,3%) и 6 получавших диклофенак (75,0%; $p=0,82$). При этом среднее число эрозий было меньше у пациентов, получавших мелоксикам, — $6,2 \pm 4,7$, чем у получавших диклофенак — $9,4 \pm 7,3$. Однако небольшое число наблюдений сделало это отличие недостоверным ($p=0,13$) — см. рисунок.

Обсуждение

Наше исследование является первым опытом оценки воздействия мелоксикама на слизистую оболочку ТК. Следует признать, что мы не получили четких доказательств, что этот препарат более безопасен в отношении развития патологии дистальных отделов ЖКТ, в сравнении с диклофенаком. Правда, патология тощей и подвздошной кишки на фоне приема мелоксикама встречалась реже, чем при использовании препарата сравнения. Однако эта разница, хотя и достаточно явная, не была статистически достоверной.

Конечно, мы едва ли могли иметь иной результат при столь небольшом числе пациентов, включенных в нашу работу. Согласно зарубежным исследованиям, для получения достоверной разницы по числу больных, у которых на фоне сравниваемых НПВП были выявлены эндоскопические изменения ЖКТ, число участников исследования должно было составлять не менее 150–200 человек. Если же «конечной точкой» является оценка среднего числа патологических изменений (например, эрозий), то число участни-



Результаты капсульной эндоскопии: выявление изменений со стороны тонкой кишки

ков может быть меньшим, но никак не менее 30–40 (для получения статистически достоверного результата).

Поэтому основным результатом, который был получен при проведении нашего исследования, является возможность привлечь внимание к сложной проблеме патологии ТК у больных ревматическими заболеваниями.

Выявление эрозий и язв ТК – важнейший показатель негативного влияния НПВП на слизистую оболочку дистальных отделов ЖКТ. Хорошо известно, что с-НПВП вызывают эту патологию значительно реже, чем традиционные НПВП.

Наиболее крупным рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, подтверждающим этот факт, является работа J. Goldstein и соавт. [14]. Исследуемая группа была представлена 413 здоровыми добровольцами, давшими согласие на проведение КЭ, из которых были отобраны 356, не имевших какой-либо патологии ТК. Интересно, что у 13% при первом обследовании, несмотря на отсутствие жалоб и каких-либо признаков поражения ЖКТ, были выявлены изменения слизистой оболочки ТК. В дальнейшем, согласно намеченному плану, добровольцы составили три группы: в первой назначался целекоксиб 400 мг, во второй – napроксен 1000 мг + омега-3 20 мг, в третьей – плацебо. Повторная КЭ проводилась всем участникам через 14 дней.

Согласно полученным данным, изменения со стороны верхних отделов ЖКТ отмечались с одинаковой частотой. Однако в отношении патологии ТК ситуация оказалась совершенно иной. На фоне приема целекоксиба число больных с выявленным повреждением слизистой оболочки ТК было достоверно меньше, по сравнению с больными, получавшими napроксен, – 16 и 55% ($p < 0,001$). Тем не менее их число оказалось все же больше в сравнении с группой плацебо, где значимые изменения ТК были выявлены лишь у 7% ($p < 0,05$). Близким по построению, но меньшим по масштабу является исследование, проведенное С. Hawkey и соавт. В этом рандомизированном клиническом исследовании 152 здоровых добровольца, у которых при первой КЭ не было выявлено патологии ТК, в течение 16 дней принимали лумирококсиб 200 мг, или napроксен 1000 мг + омега-3 20 мг, или плацебо. Результаты этой работы оказались близки результатам J. Goldstein – изменения слизистой оболочки ТК достоверно реже выявлялись при использовании лумирококсиба, в сравнении с контрольной группой – 27,7 и 77,8% ($p < 0,001$). Удивительно, но частота эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки ТК у получавших

плацебо оказалась выше, чем в группе с-НПВП, – 40,4%.

Особенностью этой работы стало параллельное использование КЭ и косвенного метода диагностики патологии ТК – определения концентрации кальпротектина в кале. Этот показатель хорошо коррелировал с данными КЭ – изменение экскреции кальпротектина составило +96,8 мг/кг для napроксена, +14,5 мг/кг для плацебо и -5,7 мг/кг для лумирококсиба [15].

Мелоксикам – первый представитель группы с-НПВП – долго и тщательно проверялся в отношении риска развития осложнений со стороны ЖКТ. Общеизвестно, что этот

препарат обладает хорошей переносимостью, оказывая в целом меньшее негативное влияние на органы пищеварительной системы, в сравнении с «традиционными» НПВП. Однако, как было отмечено выше, влияние мелоксикама на состояние ТК не изучалось.

Необходимо отметить, что этот препарат прошел серьезную апробацию при АС, которой стало исследование, проведенное М. Dougados и соавт. [20]. В ходе этой работы 473 больных АС в течение 1 года получали мелоксикам в дозе 15 и 22,5 мг/сут, пироксикам 20 мг/сут или плацебо. В качестве дополнительного анальгетика пациенты могли использовать парацетамол «по требованию». Активная терапия показала четкое, статистически достоверное преимущество. Так, число ответивших на лечение – лиц, у которых отмечалось улучшение как минимум на 50% по сравнению с исходным уровнем, – было достоверно больше среди больных, получавших НПВП. В отношении уровня боли их число среди принимавших мелоксикам 15 мг/сут составило 50%, 22,5 мг/сут – 46%, пироксикам 20 мг/сут – 39%, плацебо – лишь 16%; в отношении функциональных нарушений – 30; 33; 24 и 13% соответственно.

Осложнения со стороны ЖКТ чаще возникали при приеме НПВП – 18; 20; 32 и 13% соответственно, однако серьезных проблем было мало, причем преимущественно у больных, принимавших пироксикам. Среди лиц, лечившихся этим препаратом, у трех возникли язвы желудка или ДПК, в одном случае с кровотечением. В подгруппах больных, получавших мелоксикам 15 и 22,5 мг/сут, было по одному эпизоду развития язв ДПК, в подгруппе плацебо – ни одного. Об осложнениях со стороны нижних отделов ЖКТ не сообщалось.

Важным итогом нашей работы можно считать то, что изменения ТК были выявлены у подавляющего большинства больных. Этот факт, по всей видимости, нельзя объяснить только негативным влиянием НПВП. Хорошо известно, что патология толстой и тонкой кишки является характерным висцеральным проявлением спондилоартритов (СпА), хотя зачастую протекает она бессимптомно и может быть выявлена лишь при проведении активных диагностических мероприятий.

Так, в классической работе Н. Mielants и соавт. [21, 22], среди 232 больных СпА, которым проводилась колоноскопия с биопсией слизистой оболочки, признаки воспаления дистальных отделов ЖКТ были выявлены у 65% пациентов с реактивным артритом и у 57% пациентов, страдающих АС. При проведении колоноскопии у 65 лиц,

не страдавших ревматическими заболеваниями (контрольная группа), ни в одном случае не было выявлено аналогичных изменений кишечника.

Принципиально важным представляется тот факт, что в ходе нашей работы у одной пациентки благодаря проведению КЭ удалось диагностировать болезнь Крона.

Ранее мы представляли наш небольшой опыт использования КЭ у пациентов с АС. На сегодняшний день среди 22 больных АС при помощи данной методики в трех случаях удалось диагностировать болезнь Крона, диагноз которой был впоследствии подтвержден данными колоноскопии и гистологического исследования биоптата слизистой оболочки подвздошной кишки.

Нередкое сочетание АС и ВЗК (прежде всего, болезни Крона – около 10%), которое отмечается многими авторами, несомненно, свидетельствует о патогенетическом единстве этих заболеваний. Это важный факт, поскольку ВЗК при отсутствии адекватной терапии способны быстро прогрессировать и имеют в этом случае весьма серьезный жизненный прогноз [23–25]. Очевидно, что выявление у больного АС подобной коморбидной па-

тологии требует полного изменения терапевтической концепции. Ведь лечение ВЗК опирается на использование глюкокортикоидов, цитостатиков и (в последние годы) генно-инженерных биологических препаратов. При этом прием «традиционных» НПВП, которые широко используются для лечения АС, у больных с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки кишечника абсолютно недопустим из-за реальной опасности вызвать тяжелое кишечное кровотечение.

Важно отметить, что у наших больных отсутствовали явно выраженные симптомы болезни Крона, и лишь проведение КЭ позволило заподозрить эту тяжелую патологию. Данный факт заставляет думать о необходимости проведения активного диагностического поиска ВЗК у всех больных АС с использованием как эндоскопического обследования, так и более дешевых неинвазивных методик (например, определение уровня кальпротектина).

Полученные результаты позволяют говорить о необходимости дальнейшего изучения патологии тонкой и толстой кишки у больных со СПА – проблемы, имеющей несомненно большое научное и практическое значение.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000; 142 с.
2. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009; 167 с.
3. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами. Тер арх 2003; 5:74–8.
4. Allison M., Howatson A., Torrance C. et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1992; 327:749–54.
5. Davies N., Saleh J., Skjoldt N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. J Pharm Pharm Sci 2000; 3:137–55.
6. Lang J., Price A., Levi A. et al. Diaphragm disease: the pathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal strictures. J Clin Pathol 1988; 41:516–26.
7. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? Postgrad Med J 2006; 82(965):186–91.
8. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2007; 369:465–73.
9. Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010; 376:173–9.
10. Delvaux M., Gay G. Capsule endoscopy: technique and indications. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22(5):813–37.
11. Qvigstad G., Hatlen-Rebhan P., Brenna E., Wåldum H. Capsule endoscopy in clinical routine in patients with suspected disease of the small intestine: a 2-year prospective study. Scand J Gastroenterol 2006; 41(5):614–8.
12. Imaeda H., Ogata H., Iwao Y. et al. Expectation of video capsule endoscopy for diagnosis of NSAID induced enteropathy. Nippon Rinsho 2007; 65(10):1896–901.
13. Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(9):1040–5.
14. Goldstein J., Eisen G., Lewis B. et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3:133–41.
15. Hawkey C., Ell C., Simon B. et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6(5):536–44.
16. Dougados M., Simon P., Braun J. et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70(2):249–51.
17. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am J Med 2004; 117:100–6.
18. Bernstein C., Blanchard J., Rawsthorne P., Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol 2001; 96(4):1116–22.
19. Larsen S., Bendtzen K., Nielsen O. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. Ann Med 2010; 42(2):97–114.
20. Dougados M., Gueguen A., Nakache J. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(3):235–44.
21. Mielants H., Veys E., Cuvelier C., de Vos M. Ileocolonoscopy findings in seronegative spondylarthropathies. Br J Rheumatol 1988; 27(Suppl. 2):95–105.
22. Mielants H., Veys E. Significance of intestinal inflammation in the pathogenesis of spondylarthropathies. Verh K Acad Geneesk Belg 1996; 58(2):93–116.
23. Grandbois L., Lomasney L., Demos T., Tehrani R. Radiologic case study. Seronegative spondyloarthritis associated with Crohn's disease. Orthopedics 2005; 28(11):1296; 1375–9.
24. Rudwaleit M., Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20(3):451–71.
25. Turcpar N., Toruner M., Soykan I. et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. Rheumatol Int 2006; 26(7):663–8.

Поступила 23.03.2011