

Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия

Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 01.04.16

Коморбидная патология пищеварительной системы – серьезная проблема, существенно отягощающая течение ревматических заболеваний. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и панкреато-билиарной системы могут создавать угрозу жизни и существенно ухудшать ее качество. Частота многих заболеваний пищеварительной системы, таких как язва желудка (в том числе ее осложненные формы), желчнокаменная болезнь, острый панкреатит, при ревматических заболеваниях (по крайней мере при ревматоидном артрите) существенно выше, чем в популяции. Наличие этой коморбидной патологии создает значительные проблемы при проведении активной противоревматической терапии. Ревматологи хорошо знакомы с вопросами профилактики осложнений со стороны ЖКТ, возникающих при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако новое время определяет новые проблемы. Широкое использование иммуносупрессивных средств и генно-инженерных биологических препаратов требует тщательного контроля осложнений, связанных с поражением печени и кишечника. В настоящем обзоре рассмотрена взаимосвязь ревматологической патологии и противоревматической терапии с такими коморбидными заболеваниями, как желчнокаменная болезнь, острый панкреатит, вирусные гепатиты В и С, дивертикулы кишечника.

Ключевые слова: ревматические заболевания; коморбидность; генно-инженерные биологические препараты; желудочно-кишечный тракт; желчнокаменная болезнь; панкреатит; вирусный гепатит; вирус гепатита В; вирус гепатита С; дивертикулы кишечника.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ. Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):382-389.

DIGESTIVE COMORBIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES: NOT ONLY NSAID-INDUCED GASTROPATHY Karateev A.E., Gontarenko N.V., Tsurgan A.V.

Digestive comorbidity is a serious problem that significantly aggravates the course of rheumatic diseases. Diseases of the gastrointestinal tract (GIT), liver, and pancreatobiliary system may present a threat to life and substantially worsen its quality. The incidence of many digestive diseases, such as gastric ulcer (including its complicated forms), cholelithiasis, and acute pancreatitis, in patients with rheumatic diseases (at least in those with rheumatoid arthritis) is considerably higher than in the population. The presence of this comorbidity poses substantial challenges during active anti-rheumatic therapy. Rheumatologists are very familiar with issues in the prevention of GIT complications due to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. However, new time presents new challenges. The widespread use of immunosuppressive agents and biologic agents requires careful monitoring of complications associated with liver and bowel diseases. This review considers a relationship of rheumatic diseases and anti-rheumatic therapy to comorbidities, such as cholelithiasis, acute pancreatitis, viral hepatitis B and C, and intestinal diverticula.

Key words: rheumatic diseases; comorbidity; biologic agents; gastrointestinal tract; cholelithiasis; pancreatitis; viral hepatitis; hepatitis B virus; hepatitis C virus; intestinal diverticula.

For reference: Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV. Digestive comorbidity in patients with rheumatic diseases: Not only NSAID-induced gastropathy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):382-389 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-382-389>

Целенаправленная индивидуализированная терапия – основной принцип качественной медицинской помощи. Общеизвестное положение «лечить не болезнь, а больного» обосновывает назначение препаратов и терапевтических методов с учетом особенностей каждого клинического случая и конкретного пациента. Очевидно, что лечащий врач всегда должен тщательно оценивать варианты течения основного заболевания, его активность и возможные осложнения, поскольку без этого невозможно подобрать адекватную патогенетическую терапию. Но при

этом не меньшее значение имеет тщательный анализ общего состояния пациента, которое во многом определяется наличием сопутствующих болезней [1].

Среди коморбидных заболеваний, существенно осложняющих ведение ревматологических больных, важное место занимает патология пищеварительной системы (ПС). Необходимо отметить, что сочетание ревматических заболеваний (РЗ) с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и органов панкреатодуоденальной зоны представляется вполне закономерным. Их взаимо-

связь определяется несколькими путями. Так, вовлечение ПС может возникать вследствие характерного для конкретной нозологической формы иммуновоспалительного процесса – правда, в данном случае следует говорить не о коморбидности, а о висцеральном проявлении основного РЗ. Примерами такой патологии являются поражение ЖКТ при системной склеродермии [2], болезни Бехчета [3–5] и системных васкулитах [6, 7], панкреатит при синдроме Шегрена [8, 9], нарушение функции пищевода при дермато/полимиозите [10]. Иной вариант сочетания РЗ и заболеваний ПС реализуется через общую генетическую предрасположенность и близкий патогенез, что определяет, в частности, типичную связь между спондилоартритами (СпА) и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [11]. Но наиболее часто основным связующим звеном между РЗ и гастроэнтерологической патологией становится противоревматическая терапия, которая может вызывать серьезные неблагоприятные реакции (НР) со стороны ЖКТ и печени.

Частоту патологии ПС при РЗ можно оценить по данным недавнего исследования COMORA. В нем приняли участие ученые из 17 стран, целью было изучение распространенности коморбидных заболеваний при ревматоидном артрите (РА). Всего было обследовано 3920 больных РА, из которых 11% имели язвенный анамнез, 2% были инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ) и 3% – вирусом гепатита С (ВГС) [12].

Важный материал по данному вопросу дает исследование КОРОНА-2, в котором проводился анализ частоты факторов риска НР, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) у лиц, которые нуждаются в активной обезболивающей терапии. В ходе этой работы в России и 8 странах СНГ были опрошены 21 185 больных, преимущественно с неспецифической болью в спине и остеоартрозом (ОА). Согласно полученным данным, существенная часть из них имели различную патологию ПС: желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе – 1,7%, язву желудка – 6,7%, язву двенадцатиперстной кишки (ДПК) – 6,3% (общее число больных с язвенным анамнезом – 11,3%), диспепсию – 25,3%, симптомы гастроэзофагеального рефлюкса – 23,3% [13].

Недавно были опубликованы результаты исследования РОКАДА, в котором оценивались эффективность и безопасность комплексной обезболивающей терапии, включавшей диацереин, у 3479 пациентов с ОА и неспецифической болью в спине. Аналогично данным КОРОНА-2, существенная часть пациентов имели патологию ПС: наличие желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе было отмечено у 1,9%, язвенный анамнез – у 11,3%, гастралгии/диспепсия – у 31,6%, заболевания печени – у 2,5%, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – у 13,4% [14].

Имеются данные, что ряд заболеваний ПС у пациентов с РЗ могут встречаться существенно чаще, чем в популяции. Такая закономерность была отмечена в отношении выявления ЖКБ у больных РА. Так, японские ученые изучали частоту этого заболевания у 224 больных РА: у пациенток женского пола она оказалась почти в 3 раза выше, чем в популяции, – 15,4 и 5,2% соответственно ($p < 0,01$). У мужчин с РА частота ЖКБ тоже была выше, но статистически недостоверно – 9,5 и 3,8% соответственно [15]. Аналогичные данные были получены турецкими исследовате-

лями, которые оценивали частоту ЖКБ у 113 больных РА: она была явно выше у женщин, в сравнении с популяцией, – 22,8 и 11,7% ($p < 0,01$), но у мужчин также не отличалась от популяционной – 4,8 и 5,6% соответственно [16] (рис. 1).

Совсем недавно были представлены данные, показывающие более высокую частоту развития у больных РА еще одного опасного гастроэнтерологического заболевания – острого панкреатита (ОПН). Это работа С. Chang и соавт. [17], которые сравнили частоту ОПН у 29 755 пациентов с РА и 119 020 лиц без РА в качестве соответствующего контроля, используя базу данных национальной системы здравоохранения Тайваня. Согласно полученным данным, частота ОПН составила соответственно 185,7 и 119,0 случая на 100 тыс. пациенто-лет, т. е. риск развития этой патологии был более чем на 60% выше у больных РА: отношение шансов (ОШ) составило 1,62 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,43–1,83]. Важно отметить, что базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и глюкокортикоиды (ГК), которые широко используются при лечении РА, не ассоциировались с большей частотой развития ОПН.

Конечно, в общей структуре причин смерти больных РА патология органов пищеварения занимает далеко не первое место. Это отчетливо показывают результаты исследования А. Young и соавт. [18], изучивших причины летальных исходов у 459 больных РА. Самыми частыми причинами гибели больных были кардио- и цереброваскулярные катастрофы (суммарно 41%), онкологические (24%) и бронхолегочные заболевания (22%). Патология ПС приводила к летальному исходу лишь в 3% случаев – чуть больше, чем осложнения со стороны почек (2%).

Тем не менее больные РЗ имеют более высокий риск гибели от патологии ЖКТ, чем в общей популяции, что однозначно указывает на негативное взаимодействие ревматических и гастроэнтерологических заболеваний. Так, S. Sihvonen и соавт. [19] в течение более чем 10 лет (с 1988 по 1999 г.) наблюдали когорту, представленную 1038 больными РА. За период наблюдения умерло 384 (37%) пациента; согласно проведенному анализу, смертность среди больных РА была достоверно выше в сравнении с общей популяцией (более чем в 2 раза). При этом отмечалась достоверно более высокая частота гибели от патологии ЖКТ, так же как от кардиоваскулярных, инфекционных и онкологических заболеваний.

Весьма показательны данные С. Куо и соавт. [20], которые изучили частоту и причины летальных исходов

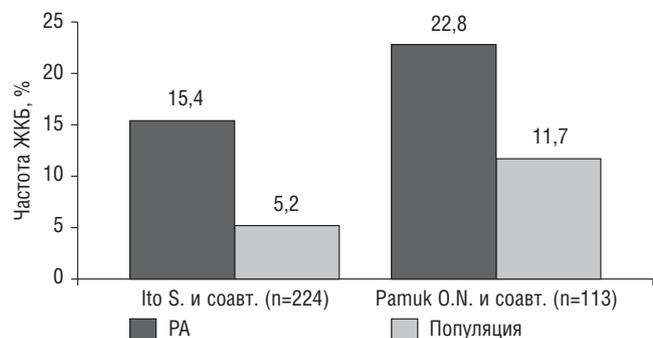


Рис. 1. Частота ЖКБ у больных РА (женщины) по данным двух когортных исследований [15, 16]

у 15 967 больных РА, проживавших на Тайване. В период с 2002 по 2007 г. среди них было зафиксировано 985 смертей (14,7 случая на 1000 пациенто-лет). В сравнении с общей популяцией, больные РА значительно чаще погибали от инфекционных и гастроэнтерологических заболеваний: стандартизированное соотношение летальности составило 1,76 и 2,49 соответственно.

Очень важно, что патология ПС (например, ЖКБ и ОПН), о которой говорилось выше, может стать источником угрожающих жизни инфекционных осложнений. Эта опасность особенно велика у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. В мировой медицинской литературе имеются описания тяжелых деструктивных форм холецистита, развивающегося у больных РА [21–23]. При этом хорошо известно, что инфекционные осложнения являются одной из наиболее частых причин гибели пациентов с этим заболеванием.

Это наглядно демонстрирует, в частности, германский регистр RABBIT, суммирующий информацию о 12 097 больных РА, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в 2001–2013 гг. Почти каждый десятый из них ($n=1017$) имел хотя бы один эпизод серьезных инфекций. Суммарно было отмечено 135 случаев сепсиса, ставшего причиной гибели 85 (65%) больных [24].

Весьма интересны данные американских ученых, проследивших судьбу когорты из 609 больных РА, включенных в исследование в 1955–1994 гг. В сравнении с контролем, соответствующим по полу и возрасту (также 609 лиц), больные РА имели достоверно более высокий уровень всех инфекционных осложнений: ОШ = 1,7. При этом интраабдоминальные инфекционные осложнения возникали при РА почти в 3 раза чаще, чем в контроле, – 0,22 и 0,088 на 100 пациенто-лет соответственно, ОШ составило 2,76 [25].

Таким образом, наличие коморбидных гастроэнтерологических заболеваний может существенно ухудшать состояние больных РЗ, повышая риск гибели и оказывая дополнительное негативное влияние на качество жизни. Однако, вероятно, наибольшее значение для ревматологов патология ПС имеет в качестве фактора риска лекарственных осложнений, в значительной степени затрудняющего подбор адекватной противоревматической терапии.

Ярким примером негативного влияния коморбидной патологии ПС на безопасность противоревматических средств является, несомненно, НПВП-гастропатия. Хорошо известно, что гастроэнтерологические заболевания – пептическая язва в анамнезе, диспепсия и инфекция *H. pylori* – значительно повышают риск развития НПВП-индуцированных язв и кровотечения [26].

НПВП остаются незаменимым средством для купирования основных симптомов РЗ, а при СпА считаются важнейшим компонентом современной патогенетической терапии. Поэтому тема безопасности НПВП, которая в значительной степени определяется риском НР со стороны ПС, традиционно рассматривается ревматологами как важная и актуальная [26].

В развитых странах мира именно прием НПВП оказался в настоящее время важнейшим этиологическим фактором возникновения язвы желудка и кровотечения из органов ЖКТ. Активно обсуждается тема повреждающего действия НПВП на тонкую кишку (НПВП-энтеро-

патия), основное проявление которого – хроническая малозаметная кровопотеря, приводящая к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии. Хорошо известна способность НПВП вызывать обострение ВЗК, что нашло отражение в инструкциях по применению практически всех современных препаратов – представителей этой лекарственной группы. И, наконец, российские врачи хорошо осведомлены о негативном действии НПВП на печень. Хотя серьезные гепатотоксические реакции при использовании НПВП отмечаются крайне редко, эта тема совсем недавно стала предметом широкой дискуссии – прежде всего, из-за обвинений (на наш взгляд, совершенно несправедливых), выдвинутых некоторыми экспертами против весьма популярного в России нимесулида [26].

Однако все эти вопросы постоянно рассматриваются в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях, поэтому в настоящем обзоре мы хотели бы уделить больше внимания другим, менее знакомым российским ревматологам аспектам взаимодействия гастроэнтерологической и ревматологической патологий.

Например, недостаточно освещено влияние приема НПВП на развитие острого воспаления поджелудочной железы, хотя эта патология, в общем, не менее опасна, чем желудочно-кишечное кровотечение. Роль НПВП в качестве «провокатора» ОПН была доказана в масштабном исследовании Н. Sorensen и соавт. [27]. Они сопоставили использование различных НПВП у 3083 пациентов с этим заболеванием и 30 830 лиц в качестве соответствующего по полу и возрасту контроля. В целом, прием НПВП однозначно повышал вероятность развития ОПН: ОШ=2,7 (95% ДИ 2,4–3,0). Риск был максимальным при использовании диклофенака – ОШ=5,0 (95% ДИ 4,2–5,9) и существенно ниже при лечении целекоксибом – ОШ=1,4 (95% ДИ 0,8–2,3). Использование напроксена практически не повышало риск развития панкреатита: ОШ=1,1 (95% ДИ 0,7–1,7) [27].

Любопытно, что более позднее исследование S. Hung и соавт. [28], проведенное по аналогичному плану – сравнение частоты приема НПВП у 5095 пациентов с эпизодом ОПН и 20 380 лиц в качестве контроля, – показало для целекоксиба иной результат. По результатам этой работы, целекоксиб однозначно повышал риск развития ОПН: ОШ=5,62 (95% ДИ 3,33–9,46).

Интересно отметить, что НПВП, которые, как было представлено выше, выступают в роли серьезного фактора риска развития ОПН, достаточно широко применяются в качестве анальгетического средства при хроническом панкреатите. Более того, НПВП активно используются в качестве эффективного средства для профилактики одной из форм ОПН, возникающей как осложнение при эндоскопических манипуляциях на области большого дуоденального (фатерова) сосочка и контрастировании желчных и панкреатического (вирсунгова) протоков [29].

Следует отметить, что НПВП – не единственный класс противоревматических лекарств, которые могут вызывать повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Серьезное клиническое значение имеют осложнения, связанные с приемом бисфосфонатов – наиболее популярного средства для лечения постменопаузального остеопороза. Речь идет, прежде всего, о развитии эрозивно-язвенных изменений со стороны пищевода, вызванных приемом алендроната [30–32].

Взаимосвязь между приемом антиостеопоротических средств и поражением ЖКТ подтвердило масштабное исследование случай – контроль, проведенное в Дании. Исследуемую группу составили 103 562 больных, получавших антиостеопоротическую терапию, соответствующий по возрасту и полу контроль (в соотношении 1 : 3) – 310 683 лиц, не получавших эти лекарства. После оценки влияния иных потенциально «агрессивных» для ЖКТ препаратов (НПВП, ГК и др.) повышение риска серьезного поражения пищевода показано для алендроната, этидроната и ралоксифена [33].

Прием алендроната может вызывать поражение не только пищевода, но и нижележащих отделов ЖКТ. Так, F. Lanza и соавт. [34] оценили эндоскопическую картину верхних отделов ЖКТ у 515 больных, которые в течение 2 нед получали алендронат и ризедронат. Поражение слизистой оболочки на фоне приема алендроната возникало достаточно часто: язвы желудка появились у 13,2%, язвы пищевода – у 1,3% больных (в группе ризедроната – у 4,1 и 0% соответственно).

По данным J. Knopp-Sihota и соавт. [35], среди 26 223 больных, получавших бисфосфонаты, развитие кровотечения из органов ЖКТ было отмечено у 117 человек. Факторами риска этого осложнения были пожилой возраст, язвенный анамнез и мужской пол. Любопытно отметить, что бисфосфонаты в данном случае выступали в роли самостоятельного этиологического фактора серьезных осложнений: так, прием НПВП в группе больных с желудочно-кишечным кровотечением встречался достоверно реже, чем в общей группе (ОШ=0,41; 95% ДИ 0,21–0,80).

В последние годы, после широкого внедрения в клиническую практику ГИБП, ревматологи вынуждены уделять самое серьезное внимание другой коморбидной патологии ПС – вирусным гепатитам [36–38]. Вообще ВГВ и ВГС относятся к числу наиболее распространенных инфекций. На сегодняшний день, в соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 350 млн лиц, инфицированных ВГВ, и 130–150 млн инфицированных ВГС, что суммарно составляет не менее 7% современной популяции. Хронический вирусный гепатит (ХВГ) развивается у каждого 10-го больного, инфицированного ВГВ. Осложнениями этого заболевания становятся цирроз, печеночная недостаточность, варикозные кровотечения и аденокарцинома печени, которые приводят к гибели более 750 тыс. человек ежегодно. Инфекция ВГС в остром периоде у подавляющего большинства больных протекает практически бессимптомно. Однако ее хронизация отмечается у 80% пациентов, а осложнения ХВГ типа С приводят к ежегодной гибели свыше полумиллиона больных. Известна связь ВГС и широкого спектра аутоиммунных заболеваний, таких как криоглобулинемия, синдром Шегрена, поздняя кожная порфирия, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит и др., а также лимфопролиферативных заболеваний, прежде всего В-клеточных лимфом [39].

К сожалению, многие противоревматические препараты – ГК, цитотоксические средства и ГИБП – могут в определенной степени снижать противовирусный иммунитет и способствовать обострению или реактивации инфекционного процесса [36–38]. В отношении ВГВ и ВГС опасность связана не только с быстрым прогрессировани-

ем ХВГ, но и с существенным повышением контагиозности, что определяется активной репликацией вируса и повышением концентрации жизнеспособных вирусов в тканях и биологических жидкостях. При этом многие препараты, широко используемые в ревматологии (в частности, метотрексат – МТ – и НПВП), способны оказывать негативное влияние на функцию печени и способствовать развитию опасных осложнений, таких как печеночная недостаточность, у пациентов с активным ХВГ и циррозом.

Влияние ГИБП – ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и CD20 – на прогрессирование ХВГ типа В четко доказано (рис. 2). Так, R. Perez-Alvarez и соавт. [40] провели систематический анализ случаев назначения ингибиторов ФНО α 257 больным с НВс-антигеном или антителами к сог-антигену (анти-НВс), т. е. пациентам с ХВГ, носителям ВГВ или перенесшим эту инфекцию. Всего было отмечено 44 эпизода обострений ХВГ, причем 4 больных умерли от острой печеночной недостаточности. Следует отметить, что профилактическая противовирусная терапия значительно снижала число рецидивов: у пациентов, получавших и не получавших такое лечение, оно составило 23 и 62% соответственно ($p=0,003$). Наибольшее число случаев обострения было зафиксировано при использовании инфликсимаба, минимальное – при лечении этанерцептом (ЭЦ).

A. Evens и соавт. [41] провели метаанализ данных использования ритуксимаба (РТМ) у пациентов с анти-НВс и обзор случаев обострения ХВГ типа В при использовании этого препарата (всего 697 больных; рис. 3). Оказалось, что риск реактивации инфекции у больных с анти-НВс при использовании РТМ был почти в 6 раз выше, в сравнении со схемами лечения, где этот препарат не использовался: 8,2 и 0,6% соответственно, ОШ=5,73 (95% ДИ 2,01–16,33).

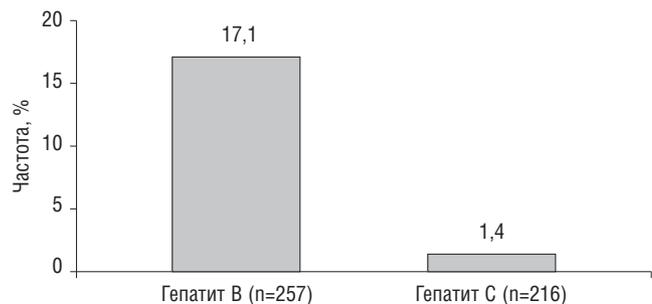


Рис. 2. Частота реактивации вирусных гепатитов В и С на фоне терапии ингибиторами ФНО α (данные двух систематических обзоров) [40, 45]

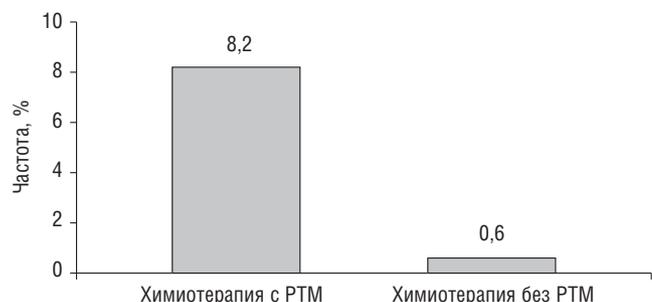


Рис. 3. Частота реактивации гепатита В при использовании РТМ (систематический обзор; n=697) [41]

Вызывает тревогу тот факт, что на фоне противоревматической терапии могут возникать эпизоды реактивации ВГВ даже в тех случаях, когда эта инфекция представляется «вылеченной». Речь идет о больных с отсутствием HBsAg, отрицательной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и наличием анти-HBc, что говорит о формировании противовирусного иммунитета. S. Mori и соавт. [42] провели анализ частоты реактивации ВГВ у 712 таких больных, получавших ГИБП, и 327 больных, получавших синтетические БПВП. Число рецидивов ВГВ составило 12 при использовании ГИБП (из них 7 – на фоне терапии ЭТЦ и 3 – тоцилизумабом) и 10 – при лечении БПВП (4 – на фоне приема МТ и 4 – циклофосфида), всего 1,7 и 3,2%.

Совсем недавно были опубликованы рекомендации по профилактике реактивации ВГВ у больных, которым требуется назначение иммуносупрессивных препаратов. Главным элементом контроля в этой ситуации представляется тщательное обследование пациентов перед началом лечения и градация риска. Наличие HBsAg, даже в отсутствие признаков репликации (ПЦР) или при низкой вирусной нагрузке, указывает на очень большую вероятность рецидива ХВГ. Назначение ГИБП или иммуносупрессивных средств, особенно в комбинации с ГК, ассоциируется с высоким, а только иммуносупрессоров или ГК – с умеренным риском реактивации ВГВ. С точки зрения наших западных коллег, при наличии HBsAg (даже в отсутствие вирусной нагрузки) назначение ГИБП, иммуносупрессивных средств в комбинации с ГК возможно только на фоне противовирусного лечения (ламивудин, тенофовир или энтекавир). Если HBsAg не определяется и ПЦР отрицательна, но есть лишь анти-HBc, допустимо ограничиться наблюдением, включающим обязательный динамический контроль вирусной нагрузки. Если же ПЦР положительна, т. е. несмотря на отсутствие «поверхностного антигена» ВГВ жизнеспособен, относительно безопасное лечение ГИБП, иммуносупрессивными препаратами и ГК возможно лишь на фоне противовирусной терапии [43, 44].

Риск реактивации ВГС на фоне использования противоревматических средств значительно меньше. В соответствии с данными M. Rompril и соавт. [45], использование ингибиторов ФНОα у 216 больных с ВГС всего в трех случаях (1,4%) привело к развитию поражения печени, потребовавшего отмены ГИБП (см. рис. 2). Было проведено небольшое рандомизированное контролируемое исследование, в котором 29 больных с «легким» ХВГ типа С в течение 54 нед получали МТ или ком-

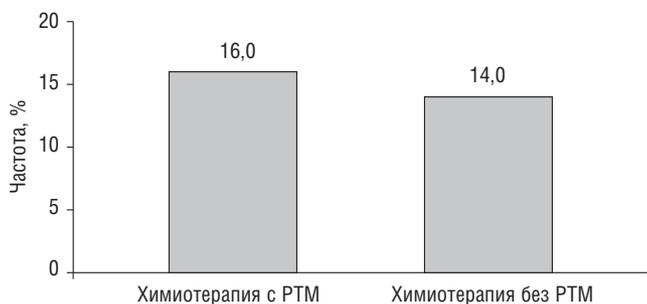


Рис. 4. Суммарная частота осложнений со стороны печени при использовании РТМ у больных с В-клеточными лимфомами, инфицированных ВГС (n=535) [47]

бинацию МТ и ЭТЦ. За период наблюдения не было отмечено ни одного случая обострения ХВГ; также не было значимой динамики показателей вирусной нагрузки, уровней аланинаминотрансферазы и аспартатамино-трансферазы [46].

Для оценки риска рецидивов ХВГ типа С при использовании ингибиторов CD20 очень важны данные M. Merli и соавт. [47], представивших результаты наблюдения 535 больных с В-клеточными лимфомами, инфицированных ВГС. Все пациенты получали активную химиотерапию, причем 255 – РТМ (252 – в режиме R-CHOP и трое – как монотерапию). Средний срок наблюдения за больными составил 2 года. За этот период не было отмечено достоверной разницы в частоте гепатотоксических реакций у пациентов, получавших и не получавших РТМ: 16 и 14% соответственно (рис. 4).

Как видно, имеющиеся данные не подтверждают значительного риска реактивации ВГС при использовании ГИБП. Тем не менее ревматологи должны соблюдать крайнюю осторожность при назначении этих лекарств. Так, создатели рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению РА четко указывают, что не следует использовать ингибиторы ФНОα у лиц с ХВГ типа С, не получающих противовирусную терапию [48].

Еще одной «старой» темой, связанной с поражением ПС у больных РЗ и получившей новое звучание в эпоху таргетной терапии, стала перфорация кишечника. Известно, что это редкое, но очень опасное осложнение чаще наблюдается у ревматологических пациентов, в сравнении с популяцией. Основной причиной его развития является дивертикулит – воспаление слизистой оболочки в области углубления в стенке кишки. Следует отметить, что дивертикулит считается типичной «возрастной» патологией: дивертикулы толстой кишки (преимущественно сигмовидной) выявляются лишь у 13,5% пациентов в возрасте до 50 лет, у 30% – 50–70 лет и более чем у 50% – старше 70 лет. Сами по себе дивертикулы, появление которых прочно связано с хроническими запорами, не несет значительной угрозы жизни больных. Однако дивертикулит может представлять серьезную опасность, особенно у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. По данным статистики, от 8 до 24% больных, у которых дивертикулит возникает на фоне лечения цитостатиками и/или ГК, погибают вследствие перфорации стенки кишки, приводящей к развитию перитонита и сепсиса [49].

J. Curtis и соавт. [50], проведя анализ электронных баз данных, оценили частоту перфораций ЖКТ у 143 433 больных РА за период с 2001 по 2009 г. Общее число перфораций составило 696 (1,7 случая на 1000 пациенто-лет). Как и ожидалось, большинство (83%) эпизодов были связаны с поражением толстой кишки и прочно ассоциировались с дивертикулитом (ОШ=14,5; 95% ДИ 11,8–17,7). Любопытно отметить, что риск развития перфорации отчетливо повышался на фоне приема ГК (более чем в 2 раза, ОШ=2,2), но не повышался при использовании МТ и ГИБП без ГК (рис. 5).

Тем не менее связь между развитием перфорации и терапией отдельными представителями класса ГИБП все же просматривается. Речь идет об ингибиторе интерлейкина 6 (ИЛ6) ТЦЗ. T. Gout и соавт. [51] провели метаанализ данных серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых этот препарат срав-

нивался с плацебо. Всего при лечении ТЦЗ было отмечено 18 случаев перфорации, из которых подавляющее большинство ($n=16$) возникло на фоне дивертикулита. ОШ для развития перфорации при использовании ТЦЗ составило 1,9. Это выше, чем при назначении ингибиторов ФНО α (ОШ=1,3), но заметно ниже в сравнении с ГК (ОШ=3,9).

Наращение числа перфораций кишки было отмечено и японскими учеными при анализе национальной когорты больных РА, получавших ТЦЗ ($n=4527$; срок наблюдения 3 года). За этот период было зафиксировано 36 перфораций (0,24 на 100 пациенто-лет). Эта частота отчетливо превышает популяционную. В то же время в общей структуре НР, связанных с ТЦЗ, перфорации имеют минимальный удельный вес. Так, в японской когорте на фоне применения этого ГИБП частота онкологических заболеваний составила 0,83, а серьезных инфекций – 4,07 на 100 пациенто-лет [52].

С чем связано увеличение риска перфораций толстой кишки при использовании ТЦЗ, пока не ясно. Можно предположить, что он нарушает механизмы специфической или неспецифической иммунной защиты макроорганизма в отношении некоторых форм условно-патогенной флоры, находящейся в просвете дивертикула. Это особенно важно, поскольку имеются данные о нарушении микробного равновесия толстой кишки (в частности, отчетливое преобладание пропионобактера) при развитии дивертикулита [53]. Активация условно-патогенной флоры, вероятно, может приводить к повреждению слизистой оболочки с развитием локального воспаления, последующим нарушением целостности кишечной стенки и ее перфорацией.

Роль снижения иммунного ответа на условно-патогенную флору при развитии дивертикулита подтверждается нарастанием частоты перфораций кишки при использовании другого БПВП – селективного ингибитора JAK-киназы тофацитиниба. Механизм действия этой «малой молекулы» близок фармакологическим эффектам ингибиторов ИЛ6. Вероятно, именно из-за этого применение тофацитиниба может осложняться перфорацией ЖКТ. Это демонстрирует анализ данных двух наблюда-

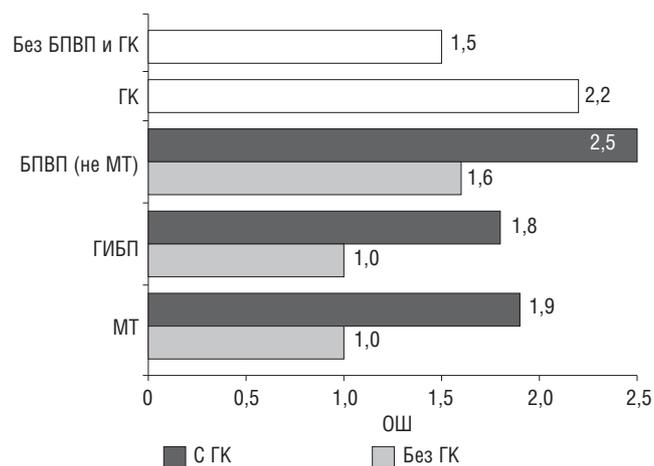


Рис. 5. Анализ электронных баз данных: риск развития перфораций ЖКТ у 143 433 больных РА на фоне приема различных противоревматических препаратов (2001–2009 гг., 696 перфораций) [50]

тельных исследований ($n=4120$; 5963 пациенто-лет), в которых сравнивались эффективность и безопасность тофацитиниба и плацебо при РА. Суммарно было зафиксировано 11 случаев перфорации, из которых 6 связаны с дивертикулами. Следует отметить, правда, что подавляющее большинство этих эпизодов (10 из 11) развились на фоне сопутствующего приема МТ и ГК, а также НПВП, т. е. препаратов, которые сами по себе могут вызывать поражение ЖКТ [54].

С другой стороны, перфорация кишечника на фоне приема НПВП – достаточно редкое осложнение. В этом можно убедиться на основании результатов исследования MEDAL, в ходе которого 34 700 больных ОА и РА в течение не менее 1,5 года принимали диклофенак или эторикоксиб. Среди более чем 17 тыс. пациентов, длительно принимавших диклофенак в дозе 150 мг/сут, было отмечено лишь 10 эпизодов перфорации ЖКТ (0,06%) [55]. Очевидно, что частота этого опасного осложнения на фоне приема неселективного НПВП существенно ниже, чем при использовании ТЦЗ и тофацитиниба.

К сожалению, не существует общепризнанных методов профилактики перфорации кишки при лечении ГИБП. Основное значение здесь имеют оценка анамнеза (наличие стойких запоров, выявление дивертикулов при использовании рентгенологических или эндоскопических методов исследования толстой кишки, подтвержденные эпизоды дивертикулита) и тщательный контроль состояния больных. Активная профилактика дивертикулита заключается в борьбе с запорами – назначении пищевых волокон, осмотических слабительных (лактолоза), а также регулярном приеме пробиотиков. Лечение дивертикулита проводится с использованием спазмолитиков (дюспаталин) и антибактериальных средств [56]. Особое значение здесь имеет применение рифаксимина – невсасывающегося антибиотика широкого спектра, доказавшего свою эффективность в качестве средства для уменьшения выраженности симптомов и предотвращения осложнений дивертикулита [57].

Завершая наш краткий обзор, следует заключить, что патология пищеварительной системы – серьезная коморбидная проблема при РЗ: она влияет на качество и продолжительность жизни, а также безопасность противоревматической терапии. При назначении НПВП, ГК, БПВП (как синтетических, так и биологических) следует учитывать необходимость ранней диагностики и профилактики патологии гепатобилиарной системы и кишечника. Несомненно, потребуются дальнейшие исследования, направленные на создание удобных для клинической работы алгоритмов выбора противоревматической терапии при наличии таких коморбидных заболеваний, как ЖКБ, хронический панкреатит, ХВГ и дивертикулит.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
- Каратеев АЕ, Мовсисян ММ, Ананьева ЛП, Раденска-Лоповок СГ. Клинические, эндоскопические и морфологические проявления поражения пищевода при системной склеродермии. Клиническая медицина. 2014;92(6):67-74 [Karateev AE, Movsisjan MM, Anan'eva LP, Radenska-Lopovok SG. Clinical, endoscopic and morphological manifestations of oesophageal lesion in systemic scleroderma. *Klinicheskaja Medicina*. 2014;92(6):67-74 (In Russ.)].
- Zou J, Shen Y, Ji DN, et al. Endoscopic findings of gastrointestinal involvement in Chinese patients with Behcet's disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):17171-8. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.17171
- Köklü S, Yüksel O, Onur I, et al. Ileocolonic involvement in Behcet's disease: endoscopic and histological evaluation. *Digestion*. 2010;81(4):214-7. doi: 10.1159/000264643. Epub 2010 Jan 21.
- Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int*. 2014 Jun;34(6):851-6. doi: 10.1007/s00296-013-2838-5. Epub 2013 Aug 10.
- Hokama A, Kishimoto K, Ihama Y, et al. Endoscopic and radiographic features of gastrointestinal involvement in vasculitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2012 Mar 16;4(3):50-6. doi: 10.4253/wjge.v4.i3.50
- Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Mar;84(2):115-28. doi: 10.1097/01.md.0000158825.87055.0b
- Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Jan;46(1):25-30. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182329d9c
- Terzin V, Földesi I, Kovacs L, et al. Association between autoimmune pancreatitis and systemic autoimmune diseases. *World J Gastroenterol*. 2012 Jun 7;18(21):2649-53. doi: 10.3748/wjg.v18.i21.2649
- Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc*. 2007 Apr;82(4):441-7. doi: 10.4065/82.4.441
- 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
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600-6 [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the cis population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):600-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-600-606
- Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диациреина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):169-74 [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoArthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):169-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-169-174
- Ito S, Hasegawa H, Nozawa S, et al. Gallstones in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Jul;26(7):1458-66.
- Pamuk ON, Umit H, Unlü E, et al. An increased frequency of gallbladder stones in rheumatoid arthritis patients. Factors related to gallbladder stone formation. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 May-Jun;24(3):317-20.
- Chang CC, Chiou CS, Lin HL, et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2015 Aug 11;10(8):e0135187. doi: 10.1371/journal.pone.0135187. eCollection 2015.
- Young A, Koduri G, Batley M, et al. Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS) group. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):350-7. doi: 10.1093/rheumatology/kei253. Epub 2006 Aug 14.
- Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, et al. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):221-7. doi: 10.1080/03009740410005845
- Kuo CF, Luo SF, See LC, et al. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):355-60. doi: 10.1007/s00296-012-2411-7. Epub 2012 Mar 27.
- Sandhu SK, Choy G. Vasculitis of the gallbladder in early rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*. 2013 Aug 23;2013. doi: 10.1136/bcr-2012-008228
- Vijendren A, Cattle K, Obichere M. Spontaneous haemorrhagic perforation of gallbladder in acute cholecystitis as a complication of antiplatelet, immunosuppressant and corticosteroid therapy. *BMJ Case Rep*. 2012 Jul 9;2012. doi: 10.1136/bcr.12.2011.5427
- Miwa W, Toyama K, Kitamura Y, et al. Multiseptate gallbladder with cholelithiasis diagnosed incidentally in an elderly patient. *Intern Med*. 2000 Dec;39(12):1054-9. doi: 10.2169/internalmedicine.39.1054
- Richter A, Listing J, Schneider M, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015, Nov.13. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207838 [Epub ahead of print].
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2287-93. doi: 10.1002/art.10524
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaja Revmatologija = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23

27. Sorensen HT, Jacobsen J, Norgaard M, et al. Newer cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors, other non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jul 1;24(1):111-6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02959.x
28. Hung SC, Hung SR, Lin CL, et al. Use of celecoxib correlates with increased relative risk of acute pancreatitis: a case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol.* 2015 Oct;110(10):1490-6. doi: 10.1038/ajg.2015.259. Epub 2015 Sep 1.
29. Мороз ЕВ, Соколов АА, Артемкин ЭН. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов для профилактики острого панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (обзор литературы). Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2015;2(102):115-21 [Moroz EV, Sokolov AA, Artemkin EN. Use of non-steroid anti-inflammatory preparations for prevention of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (literature review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2015;2(102):115-21 (In Russ.)].
30. De Groen P, Lubbe D, Hirsch Ch, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Eng Med. J.* 1996;335:1016-21.
31. Graham DY. What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. *Dig Dis Sci.* 2002;47(8):1665-78. doi: 10.1023/A:1016495221567
32. Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D, et al. Drug-induced esophagitis. *Dis Esophagus.* 2009;22(8):633-7. doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.00972.x. Epub 2009 Apr 15.
33. Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt E, et al. Gastric and esophagus events before and during treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(2):110-5. doi: 10.1007/s00223-009-9323-x
34. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology.* 2000;119(3):631-8. doi: 10.1053/gast.2000.16517
35. Knopp-Sihota JA, Cummings GG, Homik J, Voaklander D. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. *BMC Geriatr.* 2013 Apr 20;13:36. doi: 10.1186/1471-2318-13-36
36. Белов БС, Лопаткина ТН, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы и перспективы. Российский медицинский журнал. 2012;30:1493-8 [Belov BS, Lopatkina TN, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and chronic viral hepatitis: problems and prospects. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal.* 2012;30:1493-8 (In Russ.)].
37. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:348-57. doi: 10.1038/nrrheum.2012.63
38. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis.* 2013 May;33(2):167-77. doi: 10.1055/s-0033-1345722. Epub 2013 Jun 8.
39. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
40. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:359-71. doi: 10.1097/MD.0b013e3182380a76
41. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2011;22:1170-80. doi: 10.1093/annonc/mdq583
42. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol.* 2015 Sept 28;21(36):10274-89. doi: 10.3748/wjg.v21.i36.10274
43. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:209-19. doi: 10.1038/nrgastro.2013.216
44. Lim R, Holt A. Hepatitis B and C prophylaxis in patients receiving chemotherapy. *Viral Hepat Pract.* 2014 Jul 1;6(1):10-3.
45. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7867-73. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7867
46. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, et al. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol.* 2014;41:286-92. doi: 10.3899/jrheum.130658
47. Merli M, Visco C, Spina M, et al. Outcome prediction of diffuse large B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica.* 2014;99:489-96. doi: 10.3324/haematol.2013.094318
48. Singh J, Saag K, Bridges S, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/acr.22783. Epub 2015 Nov 6.
49. Schreyer A, Layer G. Guidelines for diverticular disease and diverticulitis: diagnosis, classification, and therapy for the radiologist. *Fortschr Röntgenstr.* 2015;187:676-84. doi: 10.1055/s-0034-1399526
50. Curtis J, Lanis A, Ani J, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Dec;64(12):1819-28. doi: 10.1002/acr.21764
51. Gout T, Ostör AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2011 Nov;30(11):1471-4. doi: 10.1007/s10067-011-1827-x
52. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, et al. Longterm safety of tocilizumab: Results from 3 years of followup postmarketing surveillance of 5573 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2015 Aug;42(8):1368-75. doi: 10.3899/jrheum.141210
53. Daniels L, Budding A, de Korte N, et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Nov;33(11):1927-36. doi: 10.1007/s10096-014-2162-3
54. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee E, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label longterm extension studies. *J Rheumatol.* 2014;41:837-52. doi: 10.3899/jrheum.130683
55. Laine L, Curtis S, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7
56. Elisei W, Tursi A. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis. *Ann Gastroenterol.* 2016 Jan-Mar;29(1):24-32.
57. Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Apr;33(8):902-10. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x. Epub 2011 Mar 2.