

© Коллектив авторов, 2020

СОЧЕТАННЫЕ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ЧАСТОТА, КЛИНИКО- ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

А.П. Балабанцева¹, И.Л. Кляритская¹, А.И. Остапенко²

¹Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»,

Симферополь, Крым

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Крым

Цель: изучить частоту поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у НПВП-пользователей (нестероидных противовоспалительных препаратов) при ревматологических заболеваниях, а также сравнить эффективность лечебных и профилактических стратегий. **Материалы и методы:** обследовано 112 больных (50 мужчин, 62 женщины) с различными ревматическими заболеваниями, длительно принимающих НПВП. Всем больным проводилась верхняя и нижняя эндоскопия, у части больных также проведена видеокапсулальная эндоскопия тонкой кишки. **Результаты:** проведенные исследования показали, что наиболее частым НПВП-индуцированным поражением ЖКТ были НПВП-гастропатии, которые диагностировались у 43,4 % всех НПВП-пользователей. Кроме того, у 68,6 % больных НПВП-гастропатии сочетались с НПВП-энтеропатиями, а у 9 % больных — с НПВП-колопатиями, которые достоверно чаще отмечались у пациентов, получавших неселективные НПВП. Сочетанное поражение проксимальных и дистальных отделов ЖКТ, то есть, гастро- и энтероколопатии были диагностированы в 27 % случаев, чаще всего — у больных, принимавших неселективные НПВП. Обобщение имеющегося опыта лечения больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ показало, что в случае сочетания НПВП-гастропатий и НПВП-энтеропатий преимущественными превентивными стратегиями должны быть эрадикация *H. pylori*, применение ребамицида и использование селективных ингибиторов ЦОГ-2. При сочетании НПВП-энтеропатий с сопутствующим синдромом избыточного бактериального роста и НПВП-колопатий эффективны рифаксимин, ребамицид и сульфасалазин. **Заключение:** полученные данные подтверждают высокую распространенность сочетанного поражения проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у ревматологических больных, что может свидетельствовать об универсальном повреждающем влиянии НПВП на весь ЖКТ.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии, НПВП-колопатии, ревматические заболевания.

Для цитирования: Балабанцева А.П., Кляритская И.Л., Остапенко А.И. Сочетанные НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: частота, клинико-эндоскопические особенности, тактика лечения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):64-69.

Контактное лицо: Балабанцева Анна Павловна, anna-anna888@inbox.ru.

COMBINED NSAID-INDUCED LESIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: FREQUENCY, CLINICAL AND ENDOSCOPIC FEATURES, TREATMENT

A.P. Balabantseva¹, I.L. Klyaryts`kaya¹, A.I. Ostapenko²

¹S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia

Purpose: to study the frequency of lesions of the gastrointestinal tract in NSAIDs users with rheumatoid diseases, as well as to increase the effectiveness of therapeutic and preventive strategies. **Matherials and methods:** 112 patients (50 men, 62 women) with various rheumatic diseases and long-term NSAIDs were examined. All patients underwent upper and lower endoscopy, in some patients video capsule endoscopy of the small intestine was also performed. **Results:** according to the data obtained, the most common NSAID-induced gastrointestinal damage was NSAID-gastropathy, observed in 43 % of all NSAID users. 68.6 % of patients with NSAID gastropathy during video capsule endoscopy were additionally diagnosed with NSAID enteropathy, and 9 % of patients with NSAID gastropathy were also diagnosed with NSAID colopathy, which were significantly more common in patients receiving non-selective NSAIDs. Combined

lesions of all sections of the gastrointestinal tract, the gastroduodenal zone, small and large intestine, were observed in a significant number of patients — in 27 % of cases, most often in patients with rheumatic diseases who took non-selective NSAIDs. A generalization of the existing experience in the treatment of patients with NSAID-induced gastrointestinal lesions showed that in the case of a combination of NSAID-gastropathy and NSAID-enteropathy, the preferred preventive strategies should be *H. pylori* eradication, the use of rebamipide and the use of selective COX-2 inhibitors. With the combination of NSAIDs with concomitant excess bacterial growth syndrome and NSAIDs-colopathy, rifaximin, rebamipid and sulfalazine are effective. **Conclusions:** the data obtained confirm the high prevalence of combined lesions of the proximal and distal gastrointestinal tract in rheumatological patients, which may indicate a universal damaging effect of NSAIDs on the entire gastrointestinal tract.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs-gastropathies, NSAIDs-enteropathies, NSAIDs-colopathies, rheumatic diseases.

For citation: Balabantseva A.P., Klyaryts'kaya I.L., Ostapenko A.I. Combined NSAID-induced lesions of the gastrointestinal tract: frequency, clinical and endoscopic features, treatment. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):64-69.

Corresponding author: Anna P. Balabantseva, anna-anna888@inbox.ru.

Введение

Как известно, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются очень эффективными и широко применяющимися препаратами, использующимися в клинике внутренней медицины. К сожалению, их применение достаточно часто связано с неблагоприятными системными побочными эффектами (ПЭ), наиболее распространенными из которых являются гастроинтестинальные, способные затрагивать практически любой отдел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1,2,3,4]. Они включают в себя как сравнительно неопасные диспепсию и абдоминальный дискомфорт, так и серьезные ПЭ, представляющие угрозу для жизни пациентов, такие как осложненные пептические язвы и гастроинтестинальные кровотечения (ГИК) [1-3,5,6-8].

Традиционно считается, что наиболее частым НПВП-поражением ЖКТ являются НПВП-гастрапатии, связанные с угнетением протективных свойств слизистой гастроуденальной зоны вследствие блокады продукции цитопротективных простаноидов, опосредованных ЦОГ-1, таких как простагландин E_2 и простациклин [7,5,9]. Тем не менее, исследования последних лет свидетельствуют о том, что НПВП не только негативно влияют на гастроуденальную зону, но и способны повреждать дистальные отделы кишечной трубки, тонкую и толстую кишку, проявляясь, соответственно, в виде НПВП-энтеропатий и НПВП-колопатий. Осложнения, связанные с эрозивно-язвенными поражениями тонкой кишки в 50 % проявлялись кровотечением, в 33 % — перфорацией и в 17 % случаев — кишечной обструкцией на фоне развившихся структур [5,10,11,12]. НПВП-индуцированные поражения толстой кишки, так называемые НПВП-колопатии, к сожалению, изучены недостаточно. Считается, что они могут проявляться в виде разнообразных поражений толстой кишки, от острого воспаления и эрозивно-язвенных поражений до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и структур кишки [13,14]. По-видимому, патогенетические механизмы развития НПВП-энтеропатий и НПВП-колопатий сходны с таковыми для НПВП-гастрапатий, хотя этот вопрос изучен недостаточно. В связи с тем, что практически отсутствуют официальные клинические рекомендации по профилактике и

лечению этих патологических состояний, данная проблема требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — изучить частоту и клинико-эндоскопические особенности сочетанного поражения проксимальных и дистальных отделов ЖКТ, а также эффективность некоторых превентивных стратегий у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материалы и методы

В условиях ревматологического и гастроэнтерологического стационаров обследовано 122 больных (55 мужчин, 67 женщин) с различными РЗ в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст — $57,1 \pm 12,6$ лет), регулярно принимавших НПВП по поводу различных РЗ (не менее 2 недель до включения в исследование). Среди больных преобладали женщины среднего и пожилого возраста, в основном страдающие остеоартритом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). Характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

У всех больных для оценки состояния ЖКТ проводилось клинико-анамнестическое обследование, выполнялись общеклинические и биохимические исследования, анализ кала на наличие патогенных микроорганизмов (в т.ч. *C. difficile*), гельминтов и скрытую кровь, видеоэндоскопия (ВЭГДС) и колоноскопия. Всем больным проводилось исследование на наличие инфекции *H. pylori* при помощи ^{13}C -мочевинного дыхательного теста (Wagner, Germany), а также на наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при помощи H_2 -лактулозного дыхательного теста. У части больных с подозрением на НПВП-энтеропатию (35 пациентов) была проведена также видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) тонкой кишки (система GIVEN IMAGING, Израиль), при которой визуализировалась тонкая кишка (от уровня двенадцатиперстной кишки до баугиниевой заслонки).

Результаты

Распределение больных с НПВП-индуцированными поражениями проксимальных и дистальных отделов ЖКТ в зависимости от демографических факторов представлено в табл. 2.

Таблица 1
Характеристика обследованных больных

Показатели		Число больных	% от общего числа больных
Пол (Ж/М)		67/55	54,9/45,2
Возраст, лет		57,1 ± 12,6	
Больные с диагнозом	Остеоартрит	53	43,4
	Ревматоидный артрит	43	35,2
	Анкилозирующий спондилоартрит	12	9,8
	Реактивный артрит	4	3,3
	Подагрический артрит	8	6,6
Применение НПВП	Диклофенак	55	45,1
	Нимесулид	17	13,9
	Мелоксикам	6	4,9
	Кетопрофен	7	5,7
	Эторикоксиб	13	10,6
	Целекоксиб	18	14,8
	Другие	6	4,9
Применение НПВП+НДА		25	20,5
Применение ГК		13	10,7
Применение Метотрексата		39	31,4
Применение ИПП		85	69,7

Примечание: НДА — низкие дозы аспирина, ГК — глюкокортикоиды, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

Таблица 2
Распределение больных в зависимости от демографических показателей и типа НПВП-поражения

Нозология	Пол		Возраст					
	Муж	Жен	До 20	20-30	30-40	40-50	50-60	≥60
НПВП-гастропатии, n=49	23	26	-	3	4	13	12	17
НПВП-энтеропатии, n=24	10	14	-	3	5	5	5	6
НПВП-колопатии, n=10	8	2	-	-	4	4	-	-

При проведении ВЭГДС у 53 из 122 больных (43,4 %) были диагностированы НПВП-гастропатии, проявляющиеся в виде единичных или множественных эрозивных изменений слизистой оболочки (38 больных, 71,7 %) либо пептических язв желудка или 12-перстной кишки (15 пациентов, 28,3 %). У 35 больных с эндоскопически подтвержденными НПВП-гастропатиями проводилась видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ), при которой НПВП-энтеропатии были выявлены у 24 пациентов (68,6 %). При этом эрозии тонкой кишки выявлялись у 18 больных: у 14 больных, получавших диклофенак (70 %), и 4 больных, получавших целекоксиб (26,6 %; $p<0,005$). Следует отметить, что среднее число эрозий тонкой кишки при применении целекоксиба ($6,1 \pm 4,2$) было меньше, чем при применении диклофенака ($9,5 \pm 7,2$).

НПВП-колопатия при проведении колоноскопии с биопсией была диагностирована у 11 больных (9 %), причем в 10 случаях (91 %) она была ассоциирована с наличием НПВП-гастро- и энтеропатии. При этом в 66,6 % случаях у этих больных выявлялись эрозивные изменения, а в 33,3 % случаях — геморрагии в слизистую оболочку кишки.

Таким образом, сочетанное эндоскопически подтвержденное поражение гастродуodenальной зоны и тонкой кишки (НПВП-гастропатия + НПВП-энтеропатия были отмечены у 24 больных (68,6 %), гастродуodenальной зоны и толстой кишки (НПВП-гастропатия + НПВП-колопатия) — у 11 больных (9 %), а дистальных и проксимальных отделов ЖКТ (НПВП-гастроэнтероколопатии) — у 33 больных (27 %).

НПВП-индуцированные поражения ЖКТ в большинстве случаев развивались у пациентов в возрасте старше 50 лет (72 больных, 59 %), при этом преобладали женщины (70 больных, 57,4 %), больные остеоартритом (55 больных, 45,1 %) и ревматоидным артритом (33 больных, 33,6 %). НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии также чаще фиксировались в возрасте свыше 50 лет, соответственно, у 40 (75,4 %) и 13 больных (54,2 %). НПВП-колопатия чаще отмечали среди мужчин в возрасте 30 – 40 лет (9 больных, 81,8 %).

Наиболее часто НПВП-гастропатия развивалась при приеме пролонгированных форм диклофенака (40 больных, 71,6 %), что было достоверно выше, чем при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2. При этом большая часть

НПВП-гастропатий развивалась в течение первых 3-х месяцев (40 больных, 75,5%). Аналогичная картина наблюдалась и при развитии НПВП-энтеро- и колопатий.

У большинства больных с НПВП-энтеропатиями (16 пациентов, 66,6 %) жалобы отсутствовали или были минимальными, проявляясь только метеоризмом. Абдоминальная боль отмечалась только у 4 больных (16,6 %), а диарейный синдром — у 8 больных (33,3 %). НПВП-колопатии чаще наблюдались у больных с реактивным артритом и анкилозирующим спондилоартритом, а также у пациентов, принимавших пролонгированные формы НПВП продолжительностью до 3 месяцев. НПВП-колопатии чаще проявлялись диарейным и болевым синдромами, а также метеоризмом.

Таким образом, наиболее частым НПВП-индуцированным повреждением ЖКТ были НПВП-гастропатии, наблюдавшиеся у 43,4 % всех НПВП-пользователей. У 68,6 % больных с НПВП-гастропатиями при проведении ВКЭ диагностировались также НПВП-энтеропатии, а у 9 % — НПВП-колопатии, которые достоверно чаще встречались у пациентов, получавших неселективные НПВП.

Обобщен собственный опыт сравнительного изучения эффективности различных стратегий профилактики НПВП-гастро-, энtero-, колопатий, которые ранее освещались в литературе [2-5,7,8,15,16].

При сравнительном исследовании эффективности пантопразола и ребамипиды в профилактике сочетанных НПВП-гастро- и энтеропатий было установлено, что частота эндоскопически видимых повреждений гастродуоденальной зоны (пептические язвы, эрозии) в течение 1 месяца на фоне непрерывного приема диклофенака у больных, принимавших пантопразол и ребамипид, в среднем, составила 16 % и 19 % соответственно ($p = 0,685$), что было статистически значимо ниже таковой в контрольной группе, где данные препараты не использовались (46,6 %; $p = 0,0336$). При непрерывном приеме селективного ингибитора ЦОГ-2 (целекоксив) в течение 1 месяца эрозивно-язвенные гастродуоденопатии фиксировались в среднем у 11 % больных, что было достоверно меньше, чем в группе нимесулида (19 %) и в контрольной группе (46,6 %; $p = 0,0316$). При проведении предшествующей эрадикации *H. Pylori* и последующем приеме диклофенака в течение 1 месяца пептические язвы и эрозии развивались, в среднем, у 10,5 % и 15,8 % соответственно, в то время как при отсутствии эрадикационной терапии у *H. Pylori*-позитивных больных соответствующие изменения фиксировались достоверно чаще (у 26,3 % и 42,1 % соответственно, $p = 0,0024$). Таким образом, все изученные превентивные стратегии при сочетании НПВП-гастро и энтеропатии оказались эффективными, что полностью согласуется с имеющимися в литературе данными [1,4, 6-8,16]. В то же время, учитывая имеющиеся данные о потенциальном риске на фоне длительного приема ИПП развития СИБР в тонкой кишке, являющегося фактором риска развития НПВП-энтеропатий [12], эрадикация *H. Pylori* и применение ребамипипида, также как и применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, в случае сочетания НПВП-гастропатий и НПВП-энтеропатий должны являться преимущественными стратегиями.

Как известно, общепринятых и эффективных в доказательном отношении методов лечения НПВП-энтеропатий

и НПВП-колопатий в настоящее время нет. В связи с этим проведено собственное сравнительное исследование эффективности различных препаратов у больных с НПВП-энтеро- и колопатиями, сопровождающимися и не сопровождающимися СИБР. При наличии НПВП-энтеропатий, сопровождающихся СИБР, больным назначали селективный кишечный антибиотик рифаксимин (1200 мг в сутки в течение 14 дней), а при отсутствии СИБР соответственно — ребамипид (100 мг 3 раза в день в течение 1 месяца). Эффективность лечения НПВП-энтеропатий и колопатий оценивали по положительной динамике клинических проявлений, частоте эрадикации СИБР (по данным H_2 -лактулозного дыхательного теста), снижению уровня калпротектина и исчезновению крови в кале. Кроме того, оценивали продолжительность ремиссии и частоту рецидивов после возобновления приема НПВП.

У больных с НПВП-энтеропатиями эрадикация СИБР при приеме рифаксимина была достигнута у подавляющего большинства больных (89 %), а клиническое улучшение наблюдалось в 76,8 % случаев. Клиническая эффективность ребамипипида оказалась несколько ниже (73,3 %), однако различия были не значимыми ($p > 0,05$). Сделан вывод, что рифаксимин и ребамипид можно рассматривать как достаточно эффективные препараты для лечения НПВП-энтеропатий.

Кроме того, у 32 больных с НПВП-колопатиями, развившимися у больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом, изучалась эффективность сульфасалазина (2 г/сутки в течение 1 мес.). По данным исследования, клинический эффект был зафиксирован более чем у 50 % больных (уменьшилась выраженность болевого и диарейного синдромов), что сопровождалось улучшением эндоскопической картины (у большей части больных эрозивно-язвенные изменения в слизистой кишечника исчезли или значительно уменьшились). Таким образом, сульфасалазин также можно рассматривать как эффективный препарат для лечения НПВП-колопатий, особенно развившихся на фоне ревматоидного артрита.

Обсуждение

Высокая частота сочетания поражений желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки (НПВП-гастро-энтеро-колопатия) свидетельствует об общности патогенетических механизмов, реализующих негативное влияние НПВП на все отделы ЖКТ. Это также может свидетельствовать о наличии общей предрасположенности к развитию НПВП-индуцированного поражения разных отделов ЖКТ, которая может определяться генетическими факторами, а также системным влиянием ряда факторов риска (например, при приеме антитромботических средств). Следует отметить, что вопрос сочетания патологии разных отделов ЖКТ на фоне приема НПВП рассматривается лишь в единичных зарубежных работах и практически не обсуждается в отечественных источниках.

Наличие сопутствующей кардиоваскулярной патологии значительно повышало риск развития НПВП-гастропатий. Это еще раз подтверждает представленное выше положение, что коморбидные состояния, влияющие на трофику ткани, повышают риск развития НПВП-индуцированного поражения слизистой оболочки ЖКТ.

Наиболее частым НПВП-индуцированным повреждением ЖКТ были НПВП-гастропатии, наблюдавшиеся у 43,8 % всех НПВП-пользователей. У 68,6 % больных с НПВП-гастропатиями при проведении ВКЭ дополнительно выявлялись НПВП-энтеропатии, а у 8 % больных с НПВП-гастропатиями также диагностировались и НПВП-колопатии, причем они достоверно чаще встречались у пациентов, получавших неселективные НПВП. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, показавших, что НПВП-индуцированные поражения средних отделов ЖКТ (НПВП-энтеропатии) встречаются очень часто, по крайне мере, не реже, чем НПВП-гастропатии [6,3]. К сожалению, их клиническое значение явно недооценивается или игнорируется, им традиционно уделяется значительно меньше внимания, поскольку НПВП-энтеропатии часто протекают малосимптомно или асимптомно, а их диагностика существенно затруднена [10]. Негативное воздействие НПВП на тонкую кишку реализуется за счет трех основных патогенетических механизмов: 1) местного контактного воздействия препарата на слизистую оболочку после его перорального приема; 2) системного побочного эффекта после абсорбции препарата из просвета кишки (ингибирование ЦОГ-1); 3) повторного местного проявления токсических свойств препарата на эпителиоциты после прохождения его метаболитов через энтерогепатический путь рециркуляции [4]. Тем не менее вклад каждого механизма в цельную картину повреждения кишечной стенки до сих пор пока остается до конца невыясненным.

Считается, что патогенетические механизмы развития НПВП-колопатий сходны с таковыми для НПВП-энтеропатий. Очевидно, важнейшее значение здесь имеет снижение синтеза цитопротективных простагландинов, связанное с блокадой ЦОГ-1. Это повышает проницаемость и снижает устойчивость слизистой оболочки к повреждающему действию бактерий и токсических продуктов, содержащихся в кишечном содержимом. Большинство авторов считает, что наряду с системным действием НПВП оказывают и прямой токсический эффект на слизистую 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 более проксимальных, правых отделов толстой кишки [12].

При рассмотрении эффективности лечения уже развившихся НПВП-гастропатий мы сравнивали 4 стратегии — монотерапию пантопразолом, ребамипидом или коллоидным висмутом после отмены НПВП, а также продолжение приема целеоксиба в сочетании с пантопра-

золом. Исследования показали, что в течение 1 месяца лечения абсолютное количество гастродуodenальных язв зарубцевалось, что сопровождалось выраженным улучшением состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Наилучшие результаты продемонстрировала монотерапия пантопразолом, при которой отмечалась существенная положительная динамика состояния слизистой оболочки желудка (совокупная частота язв и эрозий) по сравнению с тремя другими группами (9,8 % против 28,6 %, 25 % и 24,2 % в группах ребамипида, висмута и пантопразола в сочетании с целеоксибом, соответственно $p < 0,05$). Результаты применения ребамипида и препарата коллоидного висмута оказались примерно сопоставимыми с применением комбинации целеоксиб + пантопразол, при которой зажили 8 из 9 гастродуоденальных язв, несмотря на продолжающийся прием селективного ингибитора ЦОГ-2 [17-20].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что наиболее частым НПВП-индуцированным поражением ЖКТ были НПВП-гастропатии, которые диагностировались у 43,4 % всех НПВП-пользователей. Кроме того, у 68,6 % больных НПВП-гастропатии сочетались с НПВП-энтеропатиями, а у 9 % больных с НПВП-колопатиями, которые достоверно чаще отмечались у пациентов, получавших неселективные НПВП. Сочетанное поражение проксимальных и дистальных отделов ЖКТ, то есть гастро-энтеро-колопатии у больных с ревматическими заболеваниями были диагностированы в 27 % случаев, чаще всего у больных, принимавших неселективные НПВП.

С целью профилактики НПВП-гастропатии у пациентов с высоким и умеренным риском рекомендуется назначение ИПП или ребамипида или висмута трикалиядицитрат. При развитии НПВП-энтеропатии и синдрома избыточного бактериального роста показано применение рифаксамина (по 400 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней), при отсутствии синдрома избыточного бактериального роста следует использовать ребамипид (по 100 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца). При развитии НПВП-колопатии рекомендуется назначение сульфасалазина (по 1,0 г 3-4 раза в сутки в течение 1 месяца) под контролем общего и биохимического анализов крови (1 раз в 2 недели).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами РЖГК. 2014; 6: 89-94. eLIBRARY ID: 22801145
2. Карапеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
3. Conaghan, PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International*. 2011;32(6):1491–1502. DOI:10.1007/s00296-011-2263-6
4. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine, L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton

- pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004;19(2):197–208. DOI: 10.1111/j.0269-2813.2004.01834.x
5. Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, Liu Y, Hsieh W-H, Doros G., et al. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(14):1661–1671. DOI:10.1016/j.jacc.2015.12.068
 6. Koffeman AR, Valkhoff VE, Çelik S, Jong GW. 't, Sturkenboom MC, et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *British Journal of General Practice*. 2014;64(621):e191–e198. DOI: 10.3399/bjgp14x677815
 7. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;74(4):675–681. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204155
 8. Lanas A, Sopeña F. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Lower Gastrointestinal Complications. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2009;38(2):333–352. DOI: 10.1016/j.gtc.2009.03.007
 9. Marcelo P, Lazdin CF. Drug-induced bleeding gastroenteropathy. *EC Gastroenterology and Digestive System*. 2017;2:459–462.
 10. Adebayo D. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgraduate Medical Journal*. 2006;82(965):186–191. DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586
 11. Chan FKL. NSAID-Induced Peptic Ulcers and Helicobacter pylori Infection. *Drug Safety*. 2005;28(4):287–300. DOI: 10.2165/00002018-200528040-00002
 12. Chan FKL, Graham DY. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications - review and recommendations based on risk assessment. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004;19(10):1051–1061. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.01935.x
 13. Smale S, Tibble J, Sigthorsson, G, Bjarnason, I. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2001;15(5), 723–738. DOI: 10.1053/bega.2001.0231
 14. Sugimori S, Watanabe T, Tabuchi M, Kameda N, Machida H, Okazaki H., et al. Evaluation of Small Bowel Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis by Capsule Endoscopy: Effects of Anti-Rheumatoid Arthritis Drugs. *Digestion*. 2008;78(4):208–213. DOI: 10.1159/000190403
 15. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(11):2890–2907. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.02216.x
 16. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(3):728–738. DOI:10.14309/00000434-200903000-00035
 17. Suyata S, Bustami E, Bardiman S, Bakry F. A Comparison of Efficacy between Rebamipide and Omeprazole in the Treatment of NSAIDs Gastropathy. *Indonesian J. Gastroenterol. Hepatol. Dig. Endoscopy*. 2004;5:89–94. <https://doi.org/10.24871/53200489-94>
 18. Fujimori S, Gudis K, Takahashi Y, Seo T, Yamada Y, Ehara A. et al. Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration. *European Journal of Clinical Investigation*. 2010;40(6):504–510. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02290.x
 19. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *European Journal of Clinical Investigation*. 2010;41(4):380–386. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02419.x
 20. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2007;23:134–141. DOI:10.1097/mog.0b013e328020045a

Информация об авторах

Балабанцева Анна Павловна, к.м.н., доцент кафедры Внутренней медицины №1. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Крым. ORCID: 0000-0003-2572-7209. E-mail: anna-anna888@inbox.ru.

Кляритская Ирина Львовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины). Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Крым. ORCID: 0000-0002-3914-1463. E-mail: klira3@yandex.ua.

Остапенко Александр Иванович, д.м.н., Главный врач, ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Крым. ORCID:0000-0003-0628-5791. E-mail: a_ost777@mail.ru.

Information about the authors

Anna P.Balabantseva, Cand. Sci. (Med.), S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-2572-7209. E-mail: anna-anna888@inbox.ru.

Irina L. Klyaryts'kaya, Dr.Sci. (Med.), Prof., S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-3914-1463. E-mail: klira3@yandex.ua.

Alexander I. Ostapenko, Dr.Sci. (Med.), N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia. ORCID:0000-0003-0628-5791. E-mail: a_ost777@mail.ru.