

## **ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ СОЧЕТАННОЙ НПВП АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРО- И ГЕПАТОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ**

**Наумова О.В.**

*БУЗОО «Городская поликлиника № 15», Омск, e-mail: olya.naumova.1981@mail.ru*

Проведен анализ факторов риска формирования сочетанной НПВП ассоциированной гастро и гепатопатии у больных остеоартрозом, которые были разделены на 2 группы – основную, 84 больных с сочетанной НПВП ассоциированной гастро- и гепатопатией, и группу сравнения – 30 пациентов с остеоартрозом, принимающие на протяжении 6 месяцев НПВП без развившейся патологии со стороны желудочно-кишечного тракта. На основании проведенного исследования статистически значимыми факторами риска формирования сочетанной гастро и гепатопатии оказались: возраст старше 56 лет, наличие ранее установленных заболеваний: гастрита, язвенной болезни желудка, токсического гепатита, ИМТ более 32, курение с индексом курильщика 200 и более. Результаты проведенного лечения с использованием различных схем показали, что применение комбинации неселективный НПВП (напроксен 500 мг) + эзомепразол (нексиум 40 мг 1/д) + урсodeоксихолевая кислота 10 мг на 1 кг веса у больных остеоартрозом является эффективной и безопасной схемой профилактической противорецидивной терапии у больных остеоартрозом с развившейся сочетанной НПВП-ассоциированной гастропатией и гепатопатией, и необходимостью продолжения длительной терапии остеоартроза.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, гастропатия, гепатопатия, остеоартроз.

## **RISK FACTORS FOR FORMATION OF CONCOMITANT NSAID ASSOCIATED GASTRITIS AND HEPATOPATHY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PREVENTIVE THERAPY**

**Naumova O.V.**

*Polyclinic number 15, Omsk, e-mail: olya.naumova.1981@mail.ru*

An analysis of risk factors for the formation of co-NSAID associated gastritis and hepatopathy at patients with osteoarthritis were made. Patients were divided into two groups – basic 84 patients with concomitant NSAIDs associated gastritis and hepatopathy and comparison group – 30 patients with osteoarthritis who take over the 6 month NSAIDs without developed pathology from the gastrointestinal tract. Based on the study the statistically significant risk factors for the formation of co-gastro and hepatopathy were: age over 56 years, the presence of previously established diseases: gastritis, stomach ulcers, toxic hepatitis, a BMI over 32, smoking, a smoker with an index of 200 or more. The results of treatment using various schemes have shown that the combination of non-selective NSAIDs (naproxen 500 mg) plus esomeprazole (Nexium 40 mg 1 / g) + ursodeoxycholic acid 10 mg per 1 kg of body weight in patients with osteoarthritis is a safe and effective scheme of preventive treatment in osteoarthritis patients with advanced concomitant NSAID-associated gastropathy and hepatopathy, and the need to continue the long-term treatment of osteoarthritis.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastropathy, hepatopathy, osteoarthritis.

Остеоартроз – самое частое заболевание суставов, которым страдают не менее 20 % населения земного шара [1]. В Российской Федерации только официально регистрируют более 12 млн человек с ревматическими болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани, большинство из которых склонны к хронизации и неуклонному прогрессированию, особенно в условиях поздней диагностики и неадекватной терапии, ежегодно впервые диагностируются до 700 тыс. новых случаев дегенеративных заболеваний суставов [2].

Поражение органов желудочно-кишечного тракта является частым патологическим процессом, возникающим у пациентов с патологией суставов на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами, что снижает качество жизни больных, обуславливает значительные финансовые потери, возникающие в связи с дорогостоящим лечением, и в конечном итоге способствует инвалидизации больных [3].

Неблагоприятной особенностью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является развитие, помимо поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, поражений печени, которые могут варьировать от выраженного холестаза до острого токсического гепатита [4]. Следует отметить, что разработка профилактики серьезных осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта у пациентов остеоартрозом, нуждающихся в длительном приеме НПВП, непростая задача, требующая индивидуального подхода, что послужило выбору цели исследования.

### **Цель исследования**

Оценить прогностические факторы формирования сочетанной НПВП ассоциированной гастропатии и гепатопатии у больных остеоартрозом и разработать оптимальную схему профилактической противорецидивной терапии пациентов с сочетанной патологией, нуждающихся в продолжении приема НПВП.

### **Материалы и методы**

Для достижения поставленной цели было обследовано 114 пациентов, которые были разделены на 2 группы – основную 84 больных с сочетанной НПВП ассоциированной гастро- и гепатопатией и группу сравнения – 30 пациентов с остеоартрозом, принимающие на протяжении 6 месяцев НПВП. Исследование проходило в два этапа.

На первом этапе для углубленного изучения причин и условий, способствующих формированию сочетанной НПВП ассоциированной гастропатии и гепатопатии, у больных остеоартрозом проводилось исследование методом «случай-контроль», с оценкой медико-биологических и социальных факторов, влияющих на формирование и течение сочетанной патологии.

Определение наличия у пациентов факторов риска формирования сочетанной НПВП ассоциированной гастропатии и гепатопатии проводилось путем заполнения опросника, включающего такие графы, как Ф.И.О, возраст, пол, масса тела, рост, дата постановки диагноза (остеоартроза), употребление табачных изделий (количество выкуриваемых сигарет за сутки), алкоголя, физическая активность, наличие в анамнезе таких симптомов, как: изжога, боли в пилородуоденальной зоне, в области правого подреберья, наличие ранее установленных заболеваний: гастрита, язвенной болезни желудка, токсического гепатита.

На втором этапе исследования проводилось когортное одноцентровое проспективное

исследование. На данном этапе были обследованы пациенты основной группы – 84 больных, возраст которых находился в пределах от 37 до 75 лет с медианой 56 [54; 63] года. Критериями включения в исследование явились: документированный диагноз первичного ОА, возраст пациентов – от 35 до 75 лет, регулярный прием НПВП, добровольное согласие на участие в исследовании, наличие эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по данным ФГДС, повышение АлАт, АсАт и/или ГГТП, ЩФ в биохимическом анализе крови.

Критерии исключения пациентов из исследовательской программы: *H. pylori* ассоциированные заболевания желудочно-кишечного тракта, наличие онкологических заболеваний, заболеваний соединительной ткани, наличие диффузных заболеваний печени в анамнезе вирусного, токсического, алкогольного, аутоиммунного генеза, наличие лекарственной непереносимости, наличие гемохроматоза, болезни Вильсона – Коновалова, отказ от участия в исследовании. Всем обследованным пациентам до начала лечения проводилось исследование ОАК, биохимического анализа крови (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, билирубин, исследование сывороточного Fe, ОЖСС, меди, церулоплазмина), исследование маркеров аутоиммунных гепатитов, липидный спектр крови, маркеров вирусного гепатита, ФГДС с биопсией на наличие *H. pylori*, УЗИ абдоминальное.

Далее все обследованные больные основной группы были рандомизированы на 3 подгруппы; первая группа (30 человек) – пациенты с остеоартрозом, принимающие эзомепразол (нексиум) 40 мг 1 раз/день + неселективный НПВП (напроксен 500 мг 1 раз/день) + эссенциале 3 месяца; вторая группа (26 человек) – пациенты с остеоартрозом, принимающие диклофенак 50 мг 2 раза/день + омепразол (омез 20 мг) 2 раза/день + карсил по 2 драже 3 раза/день 3 месяца, третья группа (28 человек) – пациенты с остеоартрозом, принимающие неселективный НПВП (напроксен 500 мг) + эзомепразол (нексиум 40 мг 1 раз/день) + урсодеоксихолевая кислота 10 мг на 1 кг веса больного вечером 3 месяца.

Для оценки клинической эффективности проводимой профилактической противорецидивной терапии в отношении оценки выраженности болей в суставах при наличии у больного ОА коленных и тазобедренных суставов определяли индекс WOMAC и Lequesne. Выраженность боли при иной локализации ОА оценивалась по 10-сантиметровой ВАШ. Дополнительные лабораторные исследования включали определение концентрации матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, проводилось стандартизованным методом твердофазного иммуноферментного анализа на тест системах "Human MMP-9 Platinum Elisa" и "Human IL-TIMP-1 Platinum Elisa" производства Bender Med System (Австралия).

Для статистической обработки полученных данных использовались методы описательной статистики. Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$ . Межгрупповые отличия оценивались по критерию Манна – Уитни. Для сравнения зависимых групп до и после лечения использовался критерий Вилкоксона. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «Epi info™».

### **Результаты исследования**

При проведении анализа принимаемых пациентами НПВП оказалось, что в структуре амбулаторно-поликлинической терапии пациентов остеоартрозом, у которых развилась сочетанная НПВП ассоциированная гастропатия и гепатопатия, преобладали следующие препараты (диклофенак (29 пациентов (34,5 %)), нимесулид (27 пациентов (32,1 %)), напроксен (7 пациентов (8,4 %)), ибупрофен (14 пациентов (16,6 %)), мелоксикам (7 пациентов (8,4 %)). При анализе принимаемых пациентами НПВП у группе сравнения наблюдалась сходная с основной группой тенденция по принимаемым препаратам – 12 пациентов принимали диклофенак (40 %), 13 (нимесулид (43,3 %)), 2 ибупрофен (6,6 %), 1 – (напроксен (3,5 %)), 2 – (мелоксикам (6,6 %)).

При проведении анализа дополнительной к приему НПВП терапии у пациентов основной группы было отмечено, что 29 пациентов (34,5 %) не принимали ИПП, так как не было рекомендаций, 25 (29,7 %) принимали омепразол 3 раза в неделю при рекомендации ежедневного приема, 21 (25 %) принимали омепразол 1 раз в неделю, при рекомендации ежедневного приема в цель экономии средств, а 9 (10,8%) не принимали ИПП, при рекомендации ежедневного приема, так как не было жалоб со стороны органов ЖКТ. При проведении анализа дополнительной к приему НПВП терапии у пациентов группы сравнения была отмечена аналогичная тенденция, 10 пациентов (33,3 %) не принимали ИПП, так как не было рекомендаций, 12 (40 %) принимали омепразол 3 раза в неделю при рекомендации ежедневного приема, 4 (13,35 %) принимали омепразол 1 раз в неделю, при рекомендации ежедневного приема в цель экономии средств, а 4 (13,35 %) не принимали ИПП, при рекомендации ежедневного приема, так как не было жалоб со стороны органов ЖКТ.

На основании вышеуказанных данных видно, что значительно реже проявления сочетанной НПВП ассоциированной гастро- и гепатопатии встречались на прием напроксена и мелоксикама. Вместе с тем при сходных условиях относительно принимаемых НПВП и терапии прикрытия у пациентов основной формировалась сочетанная гастро-гепатопатия, в связи с чем для более углубленного поиска факторов, ассоциированных с ее риском развития, было проведено следование случай-контроль.

Доля лиц старших возрастных групп (старше 56 лет) в группе пациентов

с остеоартрозом, принимающих на протяжении 6 месяцев НПВП без патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, составляла 39,4 % (95 % ДИ = 37,5–49,6), а среди пациентов с остеоартрозом, принимающих на протяжении 6 месяцев НПВП и имеющих ассоциированную гастропатию и гепатопатию – 65,4 % (95 % ДИ = 51,6–74,8). Показатель отношения шансов (ОШ) развития осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с остеоартрозом старших возрастных групп был статистически значимым ( $P < 0,001$ ) и свидетельствовал о двукратном увеличении риска развития НПВП ассоциированной гастропатии и гепатопатии по сравнению с пациентами более молодого возраста (ОШ – 2,0; 95 % ДИ = 1,4–3,6).

Наличие ранее установленных заболеваний: гастрита, язвенной болезни желудка, токсического гепатита было выявлено у 59,2 % (95 % ДИ = 51,5–65,4) больных с остеоартрозом, принимающих на протяжении 6 месяцев НПВП без патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, а среди больных с остеоартрозом, принимающих на протяжении 6 месяцев НПВП и имеющих ассоциированную гастропатию и гепатопатию, показатель достигал 96,5 % (95 % ДИ 87,6–100,0). ОШ развития осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с отягощенным анамнезом был статистически значимым ( $P < 0,001$ ) и свидетельствовал о более чем пятикратном увеличении риска развития НПВП ассоциированной гастропатии и гепатопатии в сравнении с больными без отягощенного анамнеза (ОШ – 6,2; 95% ДИ = 1,5–18,5).

Наличие в анамнезе курения с индексом курильщика 200 и более выявлялось у 35,3 % больных с остеоартрозом, принимающих на протяжении 6 месяцев НПВП без патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (95 % ДИ = 29,7–52,8), а среди больных с остеоартрозом, принимающих на протяжении 6 месяцев НПВП и имеющих ассоциированную гастропатию и гепатопатию – 59,6 % (95 % ДИ = 48,4–65,7). Показатель отношения шансов (ОШ) развития осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с наличием в анамнезе курения был статистически значимым ( $P < 0,05$ ) и свидетельствовал о более чем двукратном увеличении риска развития НПВП ассоциированной гастропатии и гепатопатии при наличии в анамнезе курения (ОШ – 2,4; 95% ДИ = 1,6–4,7).

Индекс массы тела более 32 кг/м<sup>2</sup> выявлялся у 25,3 % больных с остеоартрозом, принимающих на протяжении 6 месяцев НПВП, без патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (95 % ДИ = 21,7–32,7), а среди больных с остеоартрозом, принимающих на протяжении 6 месяцев НПВП и имеющих ассоциированную гастропатию и гепатопатию, – 70,2 % (95 % ДИ = 67,2–90,8). Показатель отношения шансов (ОШ) развития осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с ожирением был

статистически значимым ( $P < 0,05$ ) и свидетельствовал о более чем шестикратном увеличении риска развития НПВП ассоциированной гастропатии и гепатопатии (ОШ – 6,4; 95 % ДИ = 3,1- 19,8).

Следующим этапом исследования явилось проведение когортного одноцентрового проспективного исследования. Оценка результатов лечения проводилась через 3 месяца от начала терапии.

При проведении оценки различий по снижению выраженности болей в суставах статистически значимых различий между группами сравнения через 3 месяца наблюдения не было. При анализе клинических проявлений, указывающих на поражение органов желудочно-кишечного тракта, через 3 месяца терапии значимых отличий по наличию жалоб на боли в подложечной области, в области правого подреберья, диспепсических расстройств между сравниваемыми группами не отмечалось. По-видимому, данный факт мог быть обусловлен наличием анальгетического эффекта НПВП и добавлением в лечение препаратов из группы ингибиторов протонной помпы, и гепатопротекторов.

Обращало на себя внимание снижение уровня биохимических показателей крови (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП) во всех трех группах, но в большей степени статистически значимо у пациентов, принимающих комбинацию: неселективный НПВП (напроксен) + эзомепразол (нексиум) + урсодеоксихолевая кислота (таблица 1).

Таблица 1

Динамика изменений показателей биохимического анализа крови у больных остеоартрозом до и после лечения

Показатель	Первая группа (n = 30)			Вторая группа (n = 26)			Третья группа (n = 28)		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P
АлАТ, ммоль/л	95 (65; 110)	82 (67; 98)	0,12	87 (67; 110)	84 (65; 102)	0,17	98 (67; 115)	43 (35; 85)	0,001
АсАТ, ммоль/л	87 (56; 95)	78 (64; 92)	0,29	94 (68; 112)	92 (67; 108)	0,39	91 (63; 114)	37 (25; 79)	0,005
ЩФ, ед/л	160 (110; 180)	155 (109; 175)	0,21	161 (95; 174)	163 (99; 182)	0,41	158(98; 182)	110 (78;140)	0,001
ГГТП, ед/л	55 (34; 90)	52 (47;74)	0,75	62 (38; 100)	57 (46; 85)	0,02	64 (45; 112)	31 (26;43)	0,001

При проведении ФГДС оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта через 3 месяца у пациентов 1 группы отмечались изменения в виде наличия единичных эрозий антрального отдела желудка у 2 пациентов 6,6 %. У 2 группы пациентов единичные эрозии слизистой оболочки желудка в антральном отделе

выявлялись 4 у пациентов (15,3 %). В третьей группе характерные изменения слизистой оболочки желудка не выявлялись.

Оценивая иммунологические показатели, была выявлена следующая особенность – у больных первой, второй группы отмечалось статистически значимое снижение медианы ММП-9 при некотором повышении концентрации ТИМП-1; у больных третьей группы отмечалось статистически значимое снижение медианы ММП-9 в сравнении с исходным показателем до терапии ( $p = 0,001$ ), при одновременном статистически значимом повышении показателя ТИМП-1 (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменений активности ММП-9 и ТИМП-1 у больных остеоартрозом до и после лечения

Показатель	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 26)	Третья группа (n = 28)
До лечения			
ММП-9, нг/мл	98 (75;109)	101 (84; 124)	110 (95;135)
ТИМП-1, нг/мл	140 (97; 162)	125 (93; 147)	97 (70; 110)
После лечения			
ММП-9, нг/мл	87 (62;129)	89 (75; 113)	70 (27; 84)
ТИМП-1, нг/мл	142 (94; 162)	127 (94;150)	119 (75;130)
P (ММП-9)	0,14	0,05	0,001
P(ТИМП-1)	0,22	0,23	0,003

На основании данных, полученных в ходе обследования больных по окончании курса лечения в течение 3 месяцев, выполнен анализ ассоциаций путем оценки корреляций каждого зависимого с каждым из независимых признаков. При этом было выявлено, что снижение уровня ММП-9 у обследованных пациентов 3 группы на фоне проведенной терапии статистически значимо было связано с уменьшением концентрации АлАт ( $r_s = 0,51$ ,  $p = 0,0002$ ) и повышением уровня ее ингибитора ТИМП-1 ( $-r_s = 0,67$ ,  $p = 0,0007$ ) в сыворотке крови.

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что имеется целый ряд факторов риска, который может оказывать влияние на формирования сочетанной гастро- и гепатопатии у больных остеоартрозом, находящихся на длительной терапии НПВП. Характерной особенностью сочетанной патологии является преобладание у пациентов синдрома цитолиза. В литературе последних лет большое значение придается матриксным металлопротеиназам в развитии различных патологических процессов. Известно, что под действием ММП-9 запускаются процессы оксидативного стресса и воспаления в различных органах и системах, в том числе и в печени [5]. Исходя из этого вовлечение в процесс

печеночной паренхимы на фоне приема НПВП может быть связано с активацией металлопротеиназы, что подтверждается исходным увеличением уровня ММП-9 у всех 3 групп пациентов с сочетанной гастро- и гепатопатией. При оценке эффективности различных схем терапии пациентов с сочетанной патологией было отмечено, что у всех 3 групп отмечалось улучшение эндоскопической картины, при этом у пациентов 3 группы ни в одном случае не выявлялись эрозии через 3 месяца лечения. При анализе показателей биохимического анализа крови было отмечено снижение активности печеночных ферментов у пациентов всех 3 групп, однако статистически значимое снижение было выявлено только у пациентов 3 группы. Кроме того, отмечено, что после лечения у пациентов 3 группы снижение уровня ММП-9 в сыворотке крови достоверно сопровождалось снижением сывороточной концентрации АлАт и повышением ТИМП-1. Полученные данные, показавшие одновременное снижение ММП-9 на фоне повышения ТИМП-1, подтверждают мнение ряда исследований [6] о защитном эффекте ТИМП-1 в отношении прогрессирования поражения печеночной паренхимы.

### **Выводы**

1. У больных с остеоартрозом при длительном приеме НПВП отмечаются сочетанные поражения органов желудочно-кишечного тракта – гастро- и гепатопатия, факторами риска формирования которых являются (возраст старше 65 лет, ранее установленные в анамнезе заболевания: гастрит, язвенная болезнь желудка, токсический гепатит, ИМТ более 32 кг/м<sup>2</sup>, курение с индексом курильщика 200 и более).

2. В механизмах развития поражения печени у пациентов с остеоартрозом играет роль повышение содержания в сыворотке крови металлопротеиназы-9 и снижение тканевого ингибитора металлопротеиназы-1.

3. Применение комбинации неселективный НПВП (напроксен 500 мг)+ эзомепразол (нексиум 40 мг 1 раз/день) + урсодоксихолевая кислота 10 мг на 1 кг веса у больных остеоартрозом является эффективной и безопасной схемой профилактической противорецидивной терапии у больных остеоартрозом с развившейся сочетанной НПВП-ассоциированной гастропатией и гепатопатией, и необходимостью дальнейшего продолжения длительной терапии остеоартроза.

### **Список литературы**

1. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Гастропатия, индуцированная НПВП – современные представления о механизмах развития, лечении и профилактике // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22. – № 31. – С. 2214–2219.

2. Загашвили И.В., Януль А.Н. Некоторые варианты гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, и предложения по их профилактике // Военная медицина. – 2014. – № 2. – С. 129–130.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Лекарственные гепатиты: от патогенеза до лечения // Новости медицины и фармации. – 2011. – № Gastr\_3(375). – С. 23–26.
4. Казакова Р.В., Рожанский А.А., Аснер Т.В. Гастро- и гепатотоксичность на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов // Современные проблемы ревматологии. – 2012. – Т. 4. – № 4. – С. 134–136.
5. Duarte S. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis / S. Duarte, J. Baber, T. Fujii, A.J. Coito // Matrix. Biol. – 2015. – Vol. 44–46. – Pp. 147–156.
6. Okazaki I. Fibrogenesis and Carcinogenesis in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): Involvement of Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMPs) / I. Okazaki [et al.] // Cancers (Basel). – 2014. – Vol. 6. – No. 3. – Pp. 1220–1255.