



Заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобиларной системы у пациентов с ревматоидным артритом

Адаменко Елена Ивановна

доцент, к.м.н., доцент 3-й кафедры внутренних болезней УО БГМУ, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Республики Беларусь по общей врачебной практике

Коморбидность при ревматоидном артрите

- 58% -72% пациентов с РА имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание
- четверть из них– несколько сопутствующих заболеваний

Symmons D., 2006



- обследовано 402 пациента (84,1% женщин) в среднем возрасте $49,6 \pm 0,58$ года, со средней продолжительностью болезни $52,3 \pm 3,15$ мес на базе го родского ревматологического центра и ревматологических отделений Александровской клинической больницы.
- Ранний РА (до 2 лет) наблюдался у 50,0%, 63,2% пациентов были серопозитивными по РФ, 75,2% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду.
- сопутствующая патология наблюдалась у 58,7% РА, из них 25% пациентов имели одновременно несколько коморбидных состояний.
- Среди сопутствующих заболеваний:
 - АГ - 83,1%,
 - патология ЩЖ - 63,4%,
 - СД - 29,3%,
 - остеоартроз - 66,7%,
 - хронический пиелонефрит - 61,9%,
 - Поражения желудочно-кишечного тракта - 24,4%,
 - патология печени 24,4%

Поражение ЖКТ и гепатобилиарной системы при ревматоидном артрите

- Связанные с активностью системного заболевания
- Связанные с лекарственными препаратами



Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП

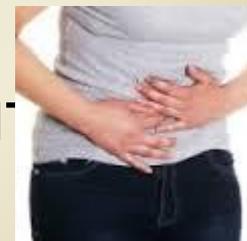
- согласно анализу, проведенному Комитетом по контролю за лекарственными препаратами (FDA), ежегодно поражение ЖКТ, связанное с приемом НПВП, является причиной 100000-200000 госпитализаций и 10000-20000 смертельных исходов .
- При этом у больных с ревматическими заболеваниями осложнения со стороны ЖКТ встречаются чаще, чем в общей популяции, примерно у 10% (или 2-4% пациентов в год), леченных высокими (противовоспалительными) дозами НПВП и имеющих соответствующие факторы риска.
- В целом у больных с ревматическими заболеваниями, принимающих НПВП, абсолютный риск гастроэнтерологических осложнений увеличивается в 7 раз, потребность в стационарном лечении — в 6 раз, а смертность в 2 раза выше, чем в популяции.
- В США только у больных РА серьезные ЖКТ- побочные эффекты, связанные с приемом НПВП, ежегодно приводят к 20000 госпитализаций и 2000 смертельных исходов.

Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП

- Симптоматические (диспепсия): тошнота, рвота, чувство тяжести в эпигастрии, изжога, боли в эпигастральной области, диарея, запоры
- у 30-40% больных, чаще при длительном приеме НПВП, и в 5-15% случаев могут являться причиной прерывания лечения уже в течение первых 6 мес. терапии
- Энтеропатия и воспаление кишечника.

Одна из причин развития железодефицитной анемии

- Поражение пищевода (эрозивный эзофагит, язвы, кровотечения, стриктуры)



НПВП-гастропатия (NSAID-induced gastropathy)

2-5% у пациентов, леченных НПВП в течение 1 года и более

субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы желудка, реже — двенадцатиперстной кишки, выявляемые при эндоскопическом исследовании, и характеризующиеся развитием ЖКТ кровотечений

у 40% больных с эрозивным гастритом отсутствуют какие-либо симптомы диспепсии, а у 50% больных с диспепсией при эндоскопии не обнаруживается патологических изменений



Рис. 1. Множественные эрозии слизистой оболочки тела желудка, обусловленные приемом НПВП

Поэтому одна из важнейших практических проблем
безопасного применения НПВП — оценка факторов,
ассоциирующихся с риском развития этой патологии
у конкретных пациентов

Факторы риска: определенные

Возраст старше 65 лет	
Патология ЖКТ в анамнезе	Особенно пептические язвы и желудочное кровотечение
Сопутствующие заболевания и их лечение	Застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, почечная и печеночная недостаточность. Диуретики, ИАПФ
Прием высоких доз НПВП	Относительный риск 2,5 у лиц, принимающих низкие дозы, и 8,6 у лиц, принимающих высокие дозы НПВП; 2,8 при лечении стандартными дозами НПВП и 8,0 при лечении высокими дозами
Одновременный прием нескольких НПВП (кроме низких доз аспирина)	Риск удваивается
Сочетанный прием НПВП и глюкокортикоидов	Относительный риск в 10,6 выше, чем при приеме только НПВП
Сочетанный прием НПВП и антикоагулянтов	
Лечение НПВП меньше 3 мес	Относительный риск 7,2 у леченных в течение менее 30 дней и 3,9 у леченных более 30 дней; риск 8,0 при лечении меньше

Тактика профилактики НПВП-гастропатий

- **Выбор НПВС** - селективность в отношении изоформ ЦОГ

- Ибупрофен
- Диклофенак
- Напроксен
- Индометацин
- Пироксикам



относительный
риск
тяжелых ЖКТ
осложнений

- **Нимесулид** по химической структуре относится к сульфонамидным производным и в этом отношении напоминает новые специфические ингибиторы ЦОГ-2.
- По данным литературы обладает примерно в 1,3-2,5 раз более высокой селективностью в отношении ЦОГ-2, чем ЦОГ-1.
- Согласно материалам, полученным при анализе результатов нескольких широкомасштабных открытых клинических испытаний (22939 пациентов с остеоартрозом, леченных нимесулидом в дозе 100-400 мг/сут в течение 5-21 дней), общая частота побочных эффектов, главным образом со стороны ЖКТ, составила только 8,2%.
- При этом развитие побочных эффектов явилось основанием для прерывания лечения только у 498 больных (0,2%), а серьезных анафилактических реакций или осложнений со стороны ЖКТ (язвы, кровотечение) зарегистрировано не было.

- высоко селективные в отношении ЦОГ-2
- **Мелоксикам**
- Оценка частоты побочных эффектов у 4175 больных, леченных мелоксикамом (7,5 и 15 мг/сут), и 1473 больных, леченных пироксикамом (20 мг/сут), напроксеном (750-1000 мг/сут) и вольтареном (100 мг/сут)
- применение мелоксикама по сравнению с другими НПВП позволяет снизить риск ЖКТ осложнений почти на 90%, тяжелых осложнений у пожилых больных зарегистрировано не было

- Первым специфическим ингибитором ЦОГ-2, внедренным в клиническую практику является препарат **целекоксиб**
- Безопасность лечения была оценена на 5000 больных с помощью серийных эндоскопических исследований верхних отделов ЖКТ.
- В процессе длительного (3-6 мес) динамического эндоскопического исследования больных ОА и РА было установлено, что частота образования язв в желудке и двенадцатиперстной кишке у больных, принимавших целекоксиб, не отличается от плацебо и существенно ниже, чем при приеме напроксена и диклофенака
- **использование целекоксиба позволяет примерно в 8 раз снизить частоту поражения ЖКТ**

Тактика профилактики НПВП-гастропатий

- В начале лечения (особенно у больных с факторами риска побочных эффектов) следует назначать менее токсичные НПВП с коротким периодом полувыведения, к которым относятся производные пропионовой кислоты (ибупрофен), диклофенак и особенно селективные ингибиторы ЦОГ-2.
- Дозу НПВП необходимо увеличивать постепенно, оценивать эффект в течение 5-10 дней и лишь при его отсутствии использовать более токсичный НПВП.
- При наличии факторов риска и развитии диспепсических симптомов показано проведение эндоскопического исследования.
- При обнаружении признаков НПВП-гастропатии необходимо решить вопрос о возможности отказаться от приема НПВП.

Тактика профилактики НПВП-гастропатий

- При невозможности прервать лечение - максимально уменьшить среднюю суточную дозу НПВС. В ряде случаев это достигается при использовании простых анальгетиков (парацетамол), а при ревматоидном артрите — назначением низких доз ГК.
- Необходимо помнить о том, что альтернативные пути введения НПВП (парентеральный, ректальный) не предохраняют от возможности развития гастроэнтерологических побочных эффектов.
- Монотерапия невсасывающимися антацидами (маалокс, альмагель) и сукральфатом (препарат, обладающий пленкообразующими, антипепсическими и цитопротективными свойствами), хотя и может быть использована для купирования симптомов диспепсии, неэффективна как в отношении лечения, так и профилактики НПВП-гастропатии.

профилактика и лечение НПВС-гастропатий

- Теоретически наиболее обосновано применение простагландинов, которые можно считать средствами заместительной терапии.
- В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, 6-месячном исследовании MUCOSA профилактический эффект мизопростола изучался у 8843 больных РА, получавших НПВС.
- Частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта снизилась на 26,6%, а частота серьезных подтвержденных осложнений - на 40%. Наиболее благоприятный эффект был у больных группы риска (у страдающих язвенной болезнью - риск кровотечения снизился на 50%).
- В этом же исследовании была проведена оценка эффективности профилактического приема омепразола в дозах 20 и 40мг и мезопростола в дозе 400мг/сутки. Профилактизирующий эффект оказался сходным

- Безопасность и эффективность различных гастропротективных мероприятий была оценена в обзоре 40 рандомизированных контролируемых исследований .
- Полученные результаты свидетельствуют, что доказанной следует считать эффективность двойной дозы блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, стандартной дозы ингибиторов протонной помпы и мизопростола

лечение

- При назначении ИПП на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов и лекарственного взаимодействия.
- Метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P450. В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидазной активности, которое лежит в основе лекарственного взаимодействия.
- Самую низкую афинность к системе цитосредств среди ИПП имеют пантопразол и эзомепразол.



Пантопразол – ИПП с наименьшей вероятностью взаимодействий

У пантопразола меньшее сродство к ферментной системе CYP₄₅₀ → **меньшая вероятность взаимодействий**

Нет необходимости менять дозу пантопразола при одновременном приёме других лекарств

	Pantoprazole	Omeprazole	Esomeprazole	Lansoprazole	Rabeprazole
Antipyrine	●	●	—	●	—
Caffeine	●	●	—	●	—
Carbamazepine	●	●	—	—	—
Contraceptive (oral)	●	—	—	●	—
Ciclosporin	●	●	—	—	—
Diazepam	●	●	●	●	●
Diclofenac	●	●	—	—	—
Digoxin	●	●	—	—	●
Ethanol	●	●	—	●	—
Glibenclamide	●	—	—	—	—
Metoprolol	●	●	—	—	—
Naproxen	●	●	—	—	—
Nifedipine	●	●	—	—	—
Phenytoin	●	●	●	●	●
Piroxicam	●	●	—	—	—
Tacrolimus	●	—	—	●	●
Theophylline	●	●	—	●	●

● Наличие взаимодействий
 ● Отсутствие взаимодействий
 ● Противоречивые результаты
 — Нет данных

КОГО ЛЕЧИТЬ: «целесообразно» Маастрих-2

- Поражения гастродуоденальной слизистой оболочки, обусловленной приемом НПВС

Эрадикация *H. pylori*:

- снижает частоту язвообразования, если проводится до начала курса лечения НПВС



Положения по НПВС:

Маастрих-4

- *Helicobacter pylori* ассоциируется с повышением риска осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв у пациентов, принимающих НПВП и низкие дозы аспирина (2a, B).
- Эрадикация *Helicobacter pylori* снижает риск осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв, связанных с приемом НПВС и низких доз аспирина (1b, A).
- Эрадикация *Helicobacter pylori* полезна перед началом терапии НПВП. **Эрадикация обязательна при язвенной болезни в анамнезе (1b, A).**

Положения по НПВС: Маастрих-4

- Одна эрадикация *Helicobacter pylori* не снижает частоты гастродуоденальных язв у пациентов, уже получающих длительно НПВП. В этом случае требуется продолжение лечения ИПП и эрадикация *Helicobacter pylori* (1b, A).
- Тест на *Helicobacter pylori* должен быть выполнен у пациентов с анамнезом гастродуоденальной язвы, принимающих НПВС. Долгосрочная частота язвенных кровотечений низкая у пациентов, получивших эрадикацию, даже при отсутствии гастропротективного лечения (2b, B).

Поражение печени при ревматоидном артрите

- в рамках внесуставных проявлений.
- При этом наблюдается гепатоспленомегалия, умеренное увеличение трансаминаз и сывороточного билирубина, снижение активности ПТИ до 50-60% от нормального уровня; гипергаммаглобулинемия, в происхождении которой трудно установить долю участия печени.
- Частота такого поражения печени остается неясной: 13% у детей и до 60% у взрослых.
- Гистология выявляет признаки неспецифического воспаления: перипортальная инфильтрация лимфомоноцитарными клетками, умеренную жировую инфильтрацию, очаговые некрозы, расширение синусоидов, иногда амилоидоз
- Вследствие инфильтрации синусоидов лимфоцитами и узловой регенераторной гиперплазии возможно развитие портальной гипертензии и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода
- Эти изменения печени чаще наблюдаются при системной форме с лихорадкой.

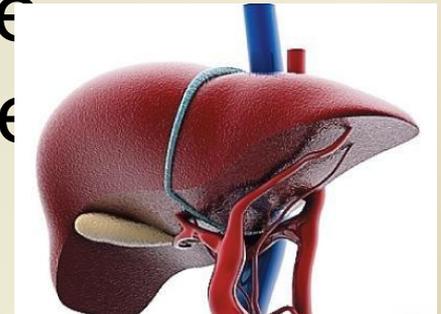
Проанализирована частота и причины дисфункции печени в 607 пациентах с ревматическими заболеваниями (РА, n = 220).

Поражение печени наблюдалось в 238 (39.2%):

- лекарственный гепатит -26.1%,
- НАЖБП - 7.6%,
- вирусный гепатит -1.3%,
- аутоиммунный гепатит -4.2%,
- ПБЦ -15.9%
- [Hepatology Res. 2010 Nov; 40\(11\): 1092-7. doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00707.x. Epub 2010 Sep 28.](#) сама болезнь коллагена -15.5%

Диагностика

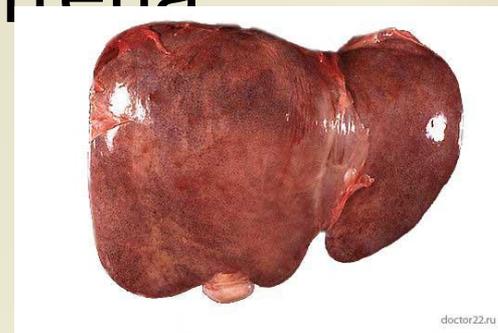
- основана на данных анамнеза, клинических проявлениях (желтуха); определении активности печеночных ферментов, билирубина, ЩФ, а также на результатах исследования биоптатов печени
- Особое значение – появление поражения печени на фоне л



Аутоиммунный гепатит

- Обычными иммуносерологическими маркерами являются антигладкомышечные (ASMA) и антиядерные (ANA) антитела.
- У 64 % пациентов обнаруживаются оба типа антител, в то время как у 22 % — только ASMA антитела, а у 14 % — только ANA антитела.
- Титр антител может колебаться; иногда они вообще исчезают, особенно во время лечения кортикостероидными гормонами.
- Минимального титра антител, на основании которого полученный результат относят к сероположительным, не существует, однако у взрослых пациентов титры должны быть $> 1:40$. Сывороточные титры $> 1:80$ подтверждают правильность диагноза.
- Без гипергаммаглобулинемии (особенно повышении уровня IgG) — отличительного признака заболевания — диагноз считается недостоверным.
- Аутоиммунный гепатит не сопровождается выраженным холестазом.

- повышение уровня ЩФ, зуд, гиперпигментация и повреждение желчных протоков, выявляемое при гистологическом исследовании, предполагает наличие ПБЦ, ПСХ или или аутоиммунного холангита
- РХПГ, КТ –холангиография
- Антимитохондриальные антитела



Диагностические критерии ПБЦ:

- 1) Интенсивный кожный зуд, внепеченочные проявления (сухой синдром, ревматоидный артрит и т. д.).
- 2) Повышение в 2-3 раза активности ферментов холестаза.
- 3) Отсутствие изменений со стороны внепеченочных желчных протоков
- 4) Наличие АМА в титре 1-40 и выше.
- 5) Повышение уровня IgM в сыворотке крови.
- 6) Характерные морфологические изменения в пунктате печени.

Диагноз ПБЦ вероятен при наличии 4-го и 6-го критериев или 3-4 указанных признаков.

Метотрексат-ассоциированное поражение печени

- Среди 978 пациентов Сингапура, получавших метотрексат, распространенность МТХ-ассоциированного поражения печени - 4,7% (46 больных).

[ScientificWorldJournal](#). 2014;2014:823763. doi: Epub 2014 May 28.
Methotrexate-associated nonalcoholic fatty liver disease with transaminitis in rheumatoid arthritis.

[Sakthiswary R¹](#), [Chan GY²](#), [Koh ET²](#), [Leong KP²](#), [Thong BY²](#).

Связано с накоплением полиглутаминированных метаболитов

Высокая кумулятивная

Риск увеличен у лиц с избыточной массой тела, пожилого возраста, злоупотребляющих алкоголем, носителей вируса гепатита В и С. При использовании др. гепатотоксичных лекарств

При увеличении активности печеночных ферментов (более чем в 3 раза) лечение МТ необходимо приостановить. При нормализации –

Практические рекомендации по лечению поражения печени при ревматоидном артрите



С современных позиций SAMe рассматривают не только как продукт метаболизма метионина, но и как клеточный «переключатель», регулирующий такие важные функции печени, как регенерация, дифференцировка и чувствительность к повреждению

- **Антидепрессивное действие SAMe**

связано со стимуляцией синтеза моноаминов – нейромедиаторов (в т.ч. серотонина), а также с метилированием фосфолипидов, являющихся важными структурными компонентами ЦНС

- **Аналгетическое действие**

- Применение при остеоартритах приводит к сравнимому с НПВС обезболиванию при полном отсутствии побочных эффектов, а также к стимуляции синтеза протеогликанов и частичной регенерации хрящевой ткани.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Рождественский Д.А., Сеткина С.Б.

Республиканская клинично-фармакологическая лаборатория

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Снижение продукции фактора некроза опухоли альфа

В исследованиях клеточных структур SAMe ингибировал ген,

ответствующий за продукцию фактора некроза опухоли альфа,

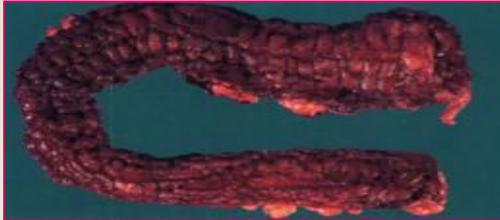
что имеет значение в развитии и прогрессировании РД исторической, неврологической и терапевтической практике

Richard P. Brown, MD, Patricia L. Gerbarg, MD, u Teodoro Bottiglieri



Воспалительные заболевания кишечника

язвенный колит



- это хроническое воспалительное заболевание неясного происхождения, которое характеризуется клинически рецидивирующим течением с периодами кровавой диареи и патоморфологически - диффузным воспалительным процессом в стенке толстой кишки. Воспаление распространяется проксимально от прямой кишки и ограничивается слизистой оболочкой прямой и толстой кишок

Болезнь Крона



- это хронический воспалительный процесс, который потенциально может поражать любую часть кишечной трубки от рта до ануса. Существенной специфической особенностью этого процесса является локальность, при этом пораженные сегменты чередуются с неизмененными. В процесс вовлекаются все слои кишечной стенки, то есть имеет место трансмуральное поражение. Типичной характеристикой заболевания является наличие лимфоидных гранул.

Отличия ЯК и БК: клиническая картина

ЯК

БК

умеренные боли

интенсивные боли

кровь и слизь в кале

нет крови в кале

стул до 20 раз/сут

стул 3-6 раз/сут

**Частота
выше**

**повышение температуры
перианальные поражения**

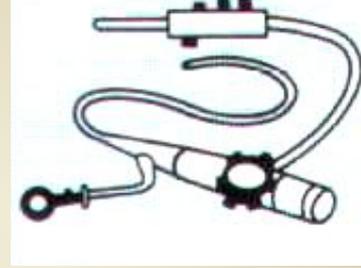
дефицит нутриентов

потеря веса

Лабораторная диагностика

- **признаки воспаления**
- **анемия (железодефицитная, В12-фолиево-дефицитная)**
- **гипоальбуминемия**
- **маркеры холестаза (БР, ЩФ, ГГТП)**
- **снижение уровня витаминов и микроэлементов в сыворотке крови**

Эндоскопия



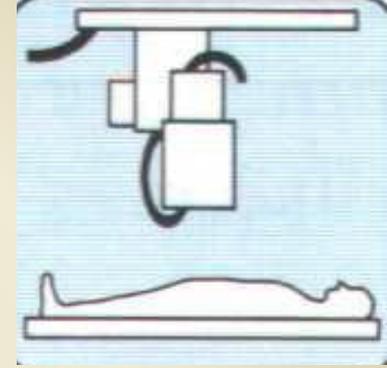
Язвенный колит:

- всегда поражена **rectum**
- отек
- гиперемия
- контактная **кровооточивость**
- **плоские язвы**
- **псевдополипы**

Болезнь Крона

- **rectum** поражается **редко**
- **афты**
- **щелевидные язвы**
- **плоские язвы**
- рельеф «**булыжной мостовой**»
- **псевдополипы редко**

Рентгенография



Язвенный колит

- зубчатость контура
- признаки псевдополипоза
- отсутствие гаустрации
- СИМПТОМ «водопроводной трубы»

Болезнь Крона

- глубокие язвы
- «бульжная мостовая»
- сегментарные стенозы
- СВИЦИ



Купирование обострения:
выбор препарата и его дозы
зависит от тяжести обострения

**тяжелое обострение или
неэффективность 5-АСК**

преднизолон 60-100 мг

1 мг/кг (в тяжелых случаях до 1,5-2 мг/кг)

Нет эффекта

Циклоспорин 4 мг/кг внутривенно

Поддержание ремиссии

сульфасалазин 2-4 г/сут

месалазин 1-1,5-2,0 г/сут

**Месалазин в клизмах,
суппозиториях**

Длительность лечения – 1-1,5 года

Поддержание ремиссии

При частых обострениях на фоне 5-АСК,
стероидозависимости, стероидорезистентности

препараты резерва:

азатиоприн (6-меркаптопурин) 2-2,5 мг/кг/сут

метотрексат 25 мг в/м 1 раз/нед

циклоsporин А 3,5-5 мг/кг/сут

инфликсимаб 5 мг/кг 1-3 инъекции (при БК)
(ремикейд)

- Анализ Национальной Базы данных Ревматических заболеваний в Японии с 2003 до 2012 (n=66953) выявил 553 случая развития рака (легких, желудка, молочной железы и лимфомы). Риск лимфомы был достоверно выше, чем в общей популяции (SIR 3.43, 95% CI 2.59-4.28). [J Rheumatol](#). 2015 Jan 15. pii: jrheum.140533. [Epub ahead of print] **Incidence of Malignancy and the Risk of Lymphoma in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Compared to the General Population.** [Hashimoto A](#)¹, [Chiba N](#)¹, [Tsuno H](#)¹, [Komiya A](#)¹, [Furukawa H](#)¹, [Matsui T](#)¹, [Nishino J](#)¹, [Tohma S](#)¹.

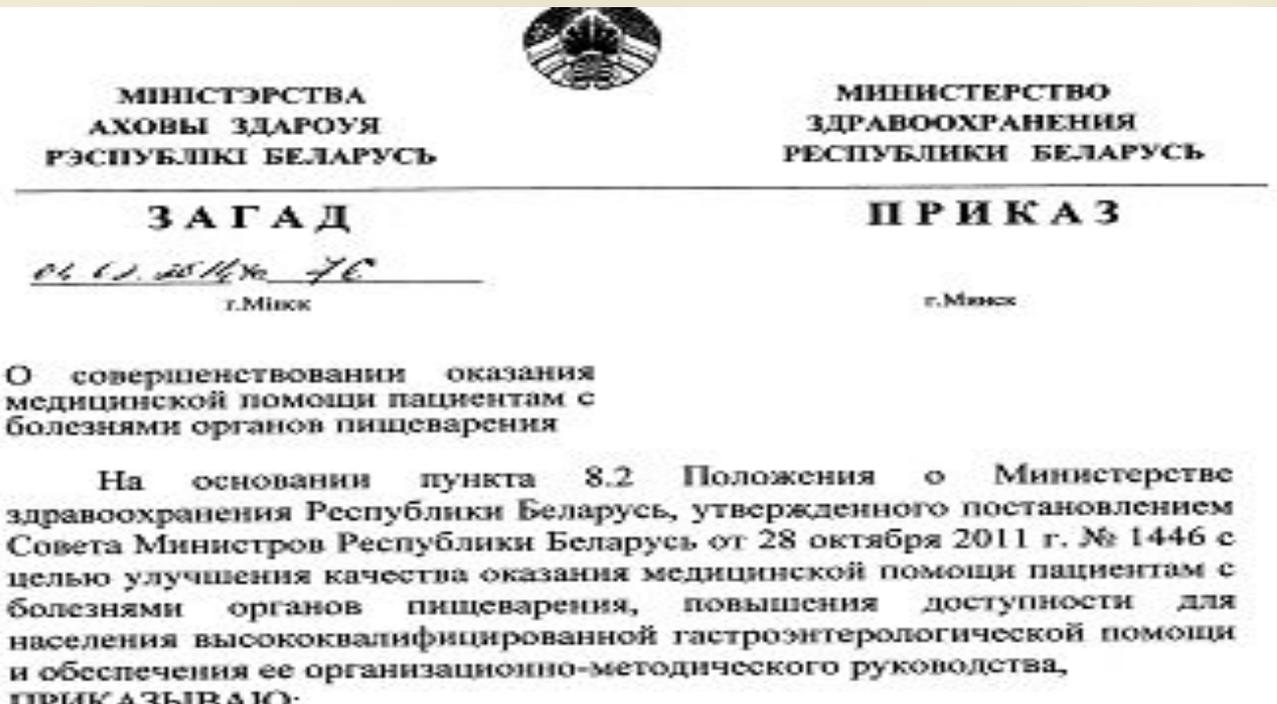
Воспаление, возникающее при РА, способствует развитию лимфомы. Этот риск связан с увеличением активности заболевания, но не с препаратами, применяющимися при лечении РА, утверждают исследователи из Королевского Каролинского института в Стокгольме.

<http://www.medinfo.ru/mednews/6963.html>

- В ходе исследования ученые под руководством Ларса Клареског (Lars Klareskog) проанализировали шведский национальный регистр, содержащий сведения почти о 75000 больных с ревматоидным артритом (РА), отобрав истории болезни 378 пациентов с РА, заболевших злокачественной лимфомой, и 378 пациентов со сходными характеристиками РА, но без лимфомы (контрольная группа).
- Риск развития лимфомы оценивался в группах больных с легкой, средней и тяжелой степенью активности РА. Кроме того, риск рака лимфатической системы оценивался в группах больных, получавших различные лекарственные препараты для лечения РА: аспирин, НПВС, стероидные гормоны в таблетках или инъекциях, цитостатики
- Результаты исследования показали, что у больных со средней степенью активности РА риск развития лимфомы возрастает в восемь раз по сравнению с больными, имеющими низкую активность РА.
- **При высокой степени активности РА риск развития лимфомы возрастает в 70 раз.**
- Риск лимфомы также заметно возрастал у больных с необратимыми деформациями суставов рук, ступней и коленей.
- Ни один лекарственный препарат, за исключением крайне редко назначаемого азатиоприна, не увеличивал риск развития лимфомы.
- Напротив, инъекции кортикостероидных гормонов в пораженные суставы способствовали снижению риска рака, то есть оказывали защитное действие.

Показаниями для направления в РЦГ являются:

- отсу
- заб
- пом
- неэ
- мед
- сло
- уча
- выс
- гаст
- вер
- так
- вед



ской
ания
ющие
а
актики

- аутоимм
- болезни
- гемохроматоз;
- генетически детерминированные заболевания с внутрипеченочным холестазом (доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаза, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза);
- дефицит альфа1-антитрипсина;
- первичный билиарный цирроз;
- первичный склерозирующий холангит;
- другие редкие генетически детерминированные БОП или нарушения обмена веществ с признаками поражения органов пищеварения.

Спасибо за внимание!

