

## НПВП-индуцированная энтеропатия: современное состояние проблемы

А.А. СВИСТУНОВ, М.А. ОСАДЧУК, Н.В. КИРЕЕВА, А.А. ХУДАРОВА, Е.Е. АЧКАСОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

### Аннотация

В обзоре анализируются основные этиологические и патогенетические механизмы развития НПВП-энтеропатии. Особое внимание уделено роли микробиоты кишечника в манифестации и прогрессировании НПВП-энтеропатии. Рассмотрена особая роль пробиотиков в профилактике и лечении НПВП-энтеропатии

*Ключевые слова:* НПВП-энтеропатия, ацетилсалициловая кислота, антибиотики, микробиота кишечника, ингибиторы протонной помпы, Линекс® Форте.

## NSAID-induced enteropathy: the current state of the problem

A.A. SVISTUNOV, M.A. OSADCHUK, N.V. KIREEVA, A.A. HUDAROVA, E.E. ACHKASOV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

The review analyzes the main etiological and pathogenetic mechanisms of the development of NSAID-enteropathy. Particular attention is paid to the role of intestinal microbiota in the manifestation and progression of NSAID-enteropathy. The special role of probiotics in the prevention and treatment of NSAIDs enteropathy is considered.

*Keywords:* NSAID-enteropathy, acetylsalicylic acid, antibiotics, intestinal microbiota, proton pump inhibitors, Linex® Forte.

АСК – ацетилсалициловая кислота

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активная форма кислорода

ДХФ – дихлорфлуоресцин

ИЛ – интерлейкин

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КОМ1 – комплекс-1 (НАДН-дегидрогеназный комплекс, или

НАДН-убихинооксидоредуктаза)

ЛПС – липополисахариды

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

СНОР – С/ЕВР-гомологичный протеин (энхансер-связывающий белок)

DAMPs – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями

NF-κB – ядерный фактор каппа В

PGE2 – простагландин E2

TLR-4 – Toll-like рецептор 4

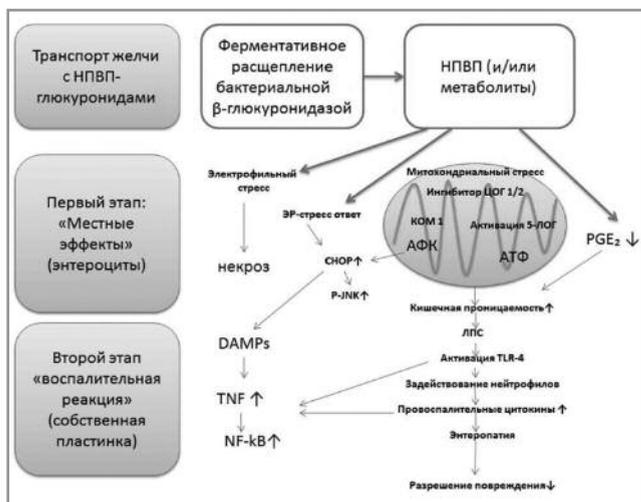
Энтеропатия, вызванная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), является значительной клинической проблемой из-за широкого использования этого класса препаратов, особенно среди пожилых людей, у которых отмечается повышенная склонность к развитию эрозивно-язвенных поражений [1]. Так, частота повреждения тонкой кишки при приеме ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кишечнорастворимой форме в суточной дозе 100 мг на протяжении 14 дней, по данным капсульной эндоскопии, достигает 50%, а субклинические формы энтеропатии верифицируются у 2/3 больных [2, 3]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что НПВП всех типов, у большинства пользователей даже в небольших дозах, часто вызывают повреждения тонкой кишки как при коротком (в течение 2 нед), так и при длительном употреблении [2, 4, 5]. При этом выявленные эрозивно-язвенные поражения могут сохраняться на протяжении нескольких месяцев и даже лет [6]. Однако клиническая значимость ассоциированного с приемом НПВП повреждения тонкой кишки по-прежнему недооценивается. При этом следует подчеркнуть, что НПВП-энтеропатия встречается с большей частотой, чем НПВП-гастропатия, но верифицируется значительно реже из-за трудности диагностики и малосимптомного течения заболевания [7]. Положение усугубляет отсутствие корреляции между клинической картиной, обширностью поражения и глубиной повреждения (см. таблицу) [1, 4, 8, 9]. Особого внимания

заслуживают работы большинства исследователей, подчеркивающих, что эрозивно-язвенные поражения тонкой кишки встречаются почти с одинаковой частотой при применении как неселективных, так и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что подтверждено капсульной эндоскопией [2, 10]. При этом токсичностью обладают как высокие, так и низкие дозы АСК [4]. Учитывая высокую стоимость капсульной эндоскопии и достаточно частое поражение терминального отдела подвздошной кишки, больным с подозрением на наличие НПВП-энтеропатии должна проводиться колоноскопия с илеоскопией [6, 11, 12].

НПВП-энтеропатия – это многоступенчатый процесс, включающий в себя непосредственную токсичность лекарственных средств для слизистой оболочки, который приводит к повреждению митохондрий, отключению митохондриального окислительного фосфорилирования, что инициирует биохимические изменения, ухудшающие функцию желудочно-кишечного барьера, разрушение межклеточной целостности, энтерогепатическую рециркуляцию, активацию внутрипросветных нейтрофилов и изменение микрофлоры тонкой кишки (рис. 1) [3, 7, 13]. Для всех звеньев патогенеза НПВП-энтеропатии характерна их тесная взаимозависимость в реализации единой цепи патологического процесса. Так, бактериальные ферменты могут влиять на цитотоксичность желчи и в то же время необходимы для энтерогепатической циркуляции НПВП (рис. 2). Грамотрицательные бактерии, продуцируя эндо-

**Побочные эффекты при приеме НПВП, характерные для энтеропатии [9]**

Негативное влияние	Частота встречаемости, %
Повышенная проницаемость кишечника	44–70
Воспаление кишечника	60–70
Потеря крови и анемия	30
Мальабсорбции	40–70
Изъязвление слизистой оболочки	30–40
Потеря белка	10
Осложнения, требующие госпитализации	0,3–0,9
Мембранозные изменения тонкой кишки	<1



**Рис. 1.** Первый и второй этапы развития НПВП-индуцированной энтеропатии [7].

АФК – активная форма кислорода, АТФ – аденозинтрифосфат, КОМ1 – комплекс-1 (НАДН-дегидрогеназный комплекс, или НАДН-убихинооксидоредуктаза), СНОР – С/ЕВР-гомологичный протеин (энхансер-связывающийся белок), DAMPs – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями, PGE<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub>, ФНО – фактор некроза опухоли, NF-κB – ядерный фактор каппа В, TLR-4 – Toll-like рецептор 4, ЛПС – липополисахариды

токсины, способствуют манифестации НПВП-энтеропатии. При этом ингибиторы секреции желудочной кислоты значительно усугубляют течение НПВП-энтеропатии, и этот эффект, в первую очередь, ассоциирован с изменениями в микробиоте кишечника [14].

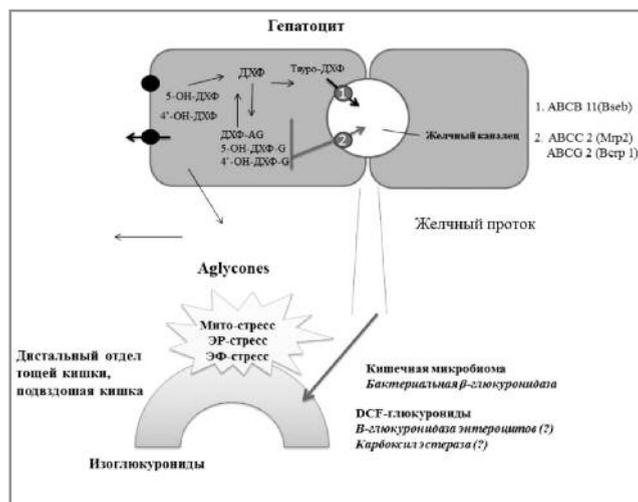
*Сведения об авторах:*

Свистунов Андрей Алексеевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(495)622-98-08; e-mail: svistunov@sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-1592-5703

Киреева Наталья Викторовна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(916)283-37-87; e-mail: kireeva\_nat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3467-886X

Хударова Анастасия Аркадьевна – клинический врач-ординатор каф. поликлинической терапии лечебного фак-та Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(926)457-43-45; ORCID: 0000-0002-0689-7934

Ачкасов Евгений Евгеньевич – д.м.н., профессор, зав. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации лечебного фак-та Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(903)733-07-76; ORCID: 0000-0001-9964-5199



**Рис. 2.** Энтерогапатическая циркуляция НПВП [7].

ABCB 11 (Bsep), ABCG 2 (Mdr2), ABCG2 (Bcrp1) – белок-связывающие кассетные белки, мито-стресс – митохондриальный стресс, ЭР-стресс – стресс эндоплазматического ретикулума, ЭФ-стресс – электрофильный стресс, ДХФ – дихлорфлуоресцин

В отличие от НПВП-гастропатии, патогенетические механизмы, опосредованные ЦОГ, вероятно, менее важны для развития повреждения тонкой кишки [9]. Однако нельзя не учитывать тот факт, что ингибирование синтеза простагландинов в слизистой оболочке тонкой кишки вследствие действия НПВП делает ее более чувствительной к повреждениям и менее способной к репарации [15]. Как и в желудке, подавление активности ЦОГ-1 сопровождается быстрым компенсаторным увеличением экспрессии ЦОГ-2, а угнетение активности обоих ферментов приводит к обострению тканевого повреждения за счет снижения синтеза простагландинов. В то же время в ряде работ продемонстрировано, что применение АСК в виде жевательных таблеток или в микрокристаллической форме несколько уменьшает частоту развития НПВП-энтеропатии [11, 16].

Известно, что наиболее распространенный подход к уменьшению частоты развития НПВП-гастропатии заключается в снижении секреции желудочной кислоты, обычно путем назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [17]. Однако их профилактический эффект, с точки зрения

*Контактная информация:*

Осадчук Михаил Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, каб. 106, отдел делопроизводства; тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

уменьшения повреждения или частоты кровотечения, не распространяется дистальнее связки Трейтца (т. е. проксимальнее двенадцатиперстной кишки). Напротив, появляются новые свидетельства того, что ИПП и блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов усугубляют степень повреждения слизистой оболочки кишечника [8, 14, 18–20]. Проведенное Т. Watanabe и соавт. исследование [21] обозначило эту проблему, подчеркнув, что использование ИПП выступает независимым фактором риска развития тяжелой язвы и кровотечения у пациентов с ревматоидным артритом, которые лечились НПВП. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что обострение НПВП-энтеропатии при приеме ИПП обусловлено значительным сдвигом в кишечной микробиоте с заметным уменьшением колонизации кишечника бактериями рода *Bifidobacterium* [14]. Так, заслуживают внимания данные ряда авторов, отметивших, что после одновременного приема НПВП и ИПП в течение 2 нед более чем у 50% пациентов верифицированы повреждения тонкой кишки [22].

В последние годы получены доказательства важной роли сульфида водорода ( $H_2S$ ) в качестве посредника защиты слизистой оболочки по всему пищеварительному тракту. Синтез эндогенного  $H_2S$  регулируется в местах повреждения слизистой оболочки и в значительной степени способствует заживлению эрозий и язв [23, 24]. Показано, что введение донаторов  $H_2S$  ускоряет заживление язв желудка и кишки и уменьшает воспаление слизистой оболочки [23, 25]. Подавление эндогенного синтеза  $H_2S$  приводит к значительному обострению вызванных napроксеном кишечных изъязвлений и кровотечений. Последнее ясно из доказательств того, что НПВП, которые не подвергаются энтерогепатической рециркуляции, не вызывают существенных повреждений кишечника [26, 27].

После абсорбции НПВП могут быть глюкуронированы в печени, а затем выделены в желчь. Следует подчеркнуть, что желчь, содержащая НПВП или НПВП-глюкурониды, более опасна для эпителиальных клеток кишечника, чем желчь от крыс, которая обработана НПВП. Этот феномен может найти объяснение, по крайней мере, на основании вызванных НПВП изменений кишечной флоры, что приводит к увеличению концентрации более цитотоксичных вторичных желчных кислот [28, 29]. Повторное всасывание НПВП в подвздошной кишке может произойти только в том случае, если НПВП деконъюгированы с глюкуронидом, что требует активности бактериальной  $\beta$ -глюкуронидазы. В более поздних работах продемонстрировано, что ингибитор бактериальной  $\beta$ -глюкуронидазы предотвращает индуцированное НПВП кишечное повреждение у мышей [30], что согласуется с наблюдениями, которые свидетельствуют о том, что предотвращение энтерогепатической циркуляции НПВП приводит к нивелированию поражения кишечника [31].

Таким образом, бактерии могут способствовать манифестации НПВП-энтеропатии через их решающую роль в энтерогепатической циркуляции, а также в превращении первичных желчных кислот во вторичные. Третий механизм, посредством которого бактерии могут инициировать НПВП-энтеропатию, заключается в колонизации ими начальных отделов тонкой кишки на фоне введения НПВП [32], а в случае увеличения числа грамотрицательных бактерий – посредством активации TLR-4. Т. Watanabe и соавт. [4] показали, что активация TLR-4 в значительной степени способствовала повреждению кишечника, которое развилось у мышей и крыс после введения индометацина. Исследования, связанные с предварительной обработкой антибиотиками, менее информативны в определении вкла-

да кишечных бактерий в НПВП-энтеропатию, так как трудно отделить первичный (профилактический) эффект от вторичного эффекта, такого как ускорение заживления после травмы [33].

Микробиота кишечника может способствовать энтеропатии, связанной с использованием НПВП. С. Scarpignato и соавт. [13] провели плацебо-контролируемое исследование, чтобы определить, уменьшает ли рифаксимин развитие поражений кишечника у пациентов, принимающих ежедневно НПВП. Шестьдесят здоровых добровольцев (средний возраст – 26 лет, 42% – женщины) получали диклофенак по 75 мг 2 раза в день в комбинации с омепразолом (20 мг 1 раз в день), либо рифаксимином (400 мг), либо с плацебо 2 раза в день в течение 14 дней. Контроль осуществляли с помощью видеокапсульной эндоскопии в начале исследования и после 2 нед лечения. Первичной точкой отсчета стала доля субъектов, у которых регистрировался хотя бы один разрыв слизистой оболочки тонкой кишки на 2-й неделе. В качестве вторичной точки отсчета выступали обнаруженные изменения более серьезного характера, включая большие эрозии и/или язвы, через 14 дней воздействия. Авторы обнаружили дефекты слизистой оболочки у 20% пациентов, которым назначался рифаксимин, и у 43% пациентов, получавших плацебо ( $p=0,05$  в постфокусной чувствительности). Ни у одного из участников группы с рифаксимином не диагностировано крупных поражений, по сравнению с 9 пациентами в группе плацебо ( $p<0,001$ ). Проведенные исследования показывают, что кишечные грамотрицательные бактерии способствуют развитию энтеропатии, ассоциированной с приемом НПВП [13].

Наиболее активную роль в иммунном гомеостазе кишечника играют комменсальные виды *Lactobacillus* [34, 35]. *Lactobacillus* регулируют иммунные клетки посредством взаимодействия компонентов бактериальной клеточной стенки или секреторируемых бактериальных продуктов с иммунными или эпителиальными клетками в слизистой оболочке кишечника человека [36]. Как показано в нескольких исследованиях, вакцинация *Lactobacillus* оказывает положительное влияние на иммунные ответы [37] и активирование толерогенных клеточных путей в клетках слизистой оболочки кишечника человека [38].

В ряде работ особенно подчеркивается, что *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*) относится к молочнокислым бактериям с «общепризнанным безопасным» статусом [39], оказывают существенное влияние на мононуклеарные клетки периферической крови человека [38]. Используя сравнительную геномную гибридизацию, авторы идентифицировали ряд бактериоцинов и компонентов клеточной стенки, участвующих в гликозилировании теихоиноновых кислот клеточной стенки [36]. Дифференциальная экспрессия генов *L. plantarum* может способствовать наблюдаемым особенностям в активации TLR-2–4 и CD14 у пациента [38]. Вследствие различий TLR-связывающих рецепторов дендритных клеток штаммы *L. plantarum* индуцируют изменения в секреции провоспалительного цитокина интерлейкина-12 (ИЛ-12) и регуляторного цитокина ИЛ-10 [38]. Иммуномодулирующие эффекты *L. plantarum* могут способствовать гомеостазу кишечника человека, в частности, в случае воздействия патогенного или фармакологически индуцированного стресса кишечника, вызванного приемом НПВП. Показано, что эти эффекты также модулируются микробиотой кишечника через другие сигналы TLR-4 [40].

Таким образом, НПВП-энтеропатия ассоциирована со значительными осложнениями, нередко представляющими опасность для жизни человека. Однако в настоящее время

не выработана эффективная стратегия профилактики или лечения этого клинического состояния. В то же время убедительные доказательства того, что кишечные бактерии играют основную патогенетическую роль в манифестации НПВП-энтеропатии, диктуют необходимость использования лекарственных средств, направленных на нормализацию микробиоты кишечника и нивелирование действия провоспалительных грамотрицательных бактерий [41]. Поэтому, спустя почти 40 лет, с развитием знаний о патогенной роли микробиоты кишечника в манифестации НПВП-энтеропатии, настало время для проведения хорошо продуманных, крупных, рандомизированных клинических испытаний, направленных на защиту микробиоты тонкой кишки от повреждающего воздействия НПВП и для внедрения в клиническую практику более безопасной противовоспалительной терапии.

Лечение пробиотиками, в частности *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Faecalibacterium prausnitzii*, продемонстрировало многообещающий эффект на экспериментальных животных. Проведенные исследования показывают, что защитные эффекты обусловлены колонизацией бактериями, а не продуктами их метаболизма [42]. Так, результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования продемонстрировали иммуномодулирующие эффекты при оральном назначении штаммов *L. plantarum*, посредством направленного ответа на бактериальные компоненты, а также прямую стимуляцию специфического иммунитета в кишечнике [43]. Авторами обозначены четыре интервала вмешательства у здоровых лиц при назначении НПВП, которые включали 7-дневный прием штаммов *L. plantarum* WCFS1 (WCFS), CIP104448 (CIP48), TIFN101 или плацебо. До и после вмешательства образцы крови брали для изучения влияния приема *L. plantarum* на поляризацию Т-клеток. Кроме того, на 7-й день проводилась биопсия двенадцатиперстной кишки с определением экспрессии цельного генома. Никаких побочных эффектов или осложнений не отмечалось. Полученные результаты свидетельствуют о том, что *L. plantarum* TIFN101 оказывает положительное влияние на иммунитет пациента, тогда как протективный эффект CIP48 и WCFS1 выражен в меньшей степени. На основании полученных данных P. de Vos и соавт. [43] делают вывод о том, что при выборе полезных бактерий следует учитывать их возможно разные иммуномодулирующие свойства. При этом некоторые бактерии способны усилить определенные популяции клеток памяти, которые могут быть полезными для определения предполагаемых иммуноактивных бактериальных штаммов. Кроме того, текущее сравнительное исследование геномики определяет последующее направление экспериментальной работы по выявлению генов, которые отвечают за различия в иммунных эффектах у людей.

Достаточно высокую эффективность пробиотиков в терапии НПВП-индуцированной энтеропатии в эксперименте продемонстрировали S.J. Вуш и соавт. [44]. Так, авторы протестировали профилактическое действие пантопразола и пробиотиков на слизистую оболочку кишечника у крыс, получающих в течение 2 нед индометацин. Авторы учитывали массу тела, потребление пищи, тяжесть повреждения тонкой кишки, уровень гемоглобина, воспалительных цитокинов в кишечнике и несколько групп фекальных бактерий. Установлено, что лечение пробиотиками разной концентрации уменьшало степень и частоту повреждения кишечника и сохраняло уровень гемоглобина на контрольных цифрах, в то время как назначение пантопразола не

уменьшало степень повреждения кишечника, по сравнению с группой экспериментальных животных, находящихся на терапии только индометацином. На основании вышеизложенного авторы делают вывод, что использование пробиотиков может быть полезным для предотвращения повреждения слизистой оболочки тонкой кишки НПВП [44].

В последнее время концепция дисбактериоза, развивающегося на фоне приема НПВП-препаратов, ИПП, заняла важное место в различных биомедицинских областях. С 60-х годов прошлого века слово «дисбактериоз» используется в исследованиях флоры кишечных бактерий у детей грудного возраста и постгастрэктомического синдрома в Германии. Термин «дисбиоз» впервые использован в рукописи, написанной на английском языке в 1985 г. [45]. Впоследствии этот термин использован в исследовании 1987 г. у пациентов с язвенным колитом и с увеличением числа бактерий рода *Proteus* и грамотрицательных *Proteobacteria* [46]. С тех пор термин «дисбактериоз» получил признание и стал широко использоваться в публикациях, написанных на английском языке, но в тот период оценивалось примерно 10 видов бактерий, насколько это было возможным при существующей в то время технологии [47]. Вначале термин «дисбактериоз» в основном применялся при исследовании воспалительных заболеваний кишечника [48]. Однако недавно установлено, что кишечная бактериальная флора изменяется при многих заболеваниях, таких как сахарный диабет [49], ожирение, неалкогольная жирная болезнь печени [50], аутоиммунные заболевания [51], и при приеме ряда лекарственных препаратов (ИПП, НПВП, антибиотики и т. д.) [40, 43]. Приведенные данные характеризуют и нарастающую частоту публикаций, выполненных в данном научном направлении. Так, в период с 1960 по 2009 г. в PubMed опубликовано 150 работ, в которых использовался термин «дисбактериоз», а с 2010 по 2014 г. опубликовано уже 800 статей, посвященных данной теме. С этих позиций становится понятно, что область изучения дисбактериоза привлекает в последние годы особое внимание.

Известно, что основную роль в поддержании нормобиоценоза человека играют представители 4 родов микроорганизмов – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* и *Escherichia*. Линекс® Форте содержит живые лиофилизованные бактерии, относящиеся к двум из перечисленных родов: *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). Штаммы LA-5 и BB-12 характеризуются высокой устойчивостью к желудочной кислоте и желчи [52–54], что обуславливает высокую степень выживания бактерий при прохождении через желудок и двенадцатиперстную кишку. Наличие матрикса Пробиотек АБ Бленд 64 (Probio-tec® АБ Blend 64) делает бактерии наиболее устойчивыми к действию соляной кислоты и желчи. Процесс растворения матрикса происходит в тонкой кишке, где в благоприятной среде активируются пробиотические бактерии [55, 56]. Обе молочнокислые бактерии ингибируют рост патогенных бактерий посредством нижеуказанных механизмов:

- снижают pH в кишечнике (LA-5 продуцируют молочную кислоту, а BB-12 синтезируют молочную, уксусную и янтарную кислоты);
- вырабатывают метаболиты, токсичные для патогенных бактерий (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>);
- синтезируют антибактериальные вещества и бактериоцины (LA-5 за счет продукции ацидоцина и бактериоцина ингибируют рост бактерий и грибов);
- конкурируют с патогенными бактериями за продукты питания;

• заполняют адгезивные рецепторы и тем самым ингибируют возможную колонизацию других, потенциально опасных микроорганизмов.

В исследованиях *in vitro* показано, что *B. animalis* ВВ-12 усиливает плотность контактов между энтероцитами, что способствует усилению барьерных свойств слизистой оболочки кишечника и снижению ее проницаемости [57].

Под действием лекарства Линекс® Форте происходит стимуляция иммунитета, как специфического, так и неспецифического. Изучен фено- и генотип пробиотических бактерий LA-5 и ВВ-12 (бактерии имеют так называемый «паспорт» штамма). В состав пробиотика Линекс® Форте в суточной дозировке входят бактерии в высокой концентрации, при этом бактерии потенцируют эффекты друг друга, что позволяет назначать прием препарата один раз в день.

Препарат может быть назначен пациентам любого возраста, в том числе новорожденным. В целях профилактики и лечения нарушения кишечного микробиоценоза, связанным с приемом НПВП, Линекс® Форте следует принимать взрослым и детям в возрасте старше 12 лет по 1 капсуле 1 раз в сутки на протяжении месяца. При необходимости доза препарата может быть увеличена до 2–3 капсул в сутки.

Терапия Линекс® Форте продемонстрировала высокую степень эффективности и безопасности при различных заболеваниях, ассоциированных с дисбактериозом кишечника, а присутствие в нем LA-5 и ВВ-12 дает возможность рассматривать данный препарат в качестве перспективного средства для коррекции микробиоценоза кишечника и, как следствие, снижения риска негативного влияния НПВП на кишечник.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 28;19(12):1861-1876. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861
- Smecuol E, Sanchez M, Suarez A, et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;7(5):524-529. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.019
- Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007 Mar;23(2):134-141.
- Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostal: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov;6(11):1279-1282. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
- Endo H, Hosono K, Inamori M, Kato S, Nozaki Y, Yoneda K, Akiyama T, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Matsuhashi N, Nakajima A. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. *Digestion*. 2009;79(1):44-51. doi: 10.1159/000204465
- Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*. 1993;104:1832-1847.
- Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 14;23(22):3954-3963. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.3954
- Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009 Jun;38(2):333-352. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007
- Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol*. 2012 Jan;165(1):67-74. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:133-141.
- Lengeling R, Mitros F, Brennan J, et al. Ulcerative enteritis encountered at ileo-colonoscopy: likely role of nonsteroidal agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(3):1160-1169. doi: 10.1016/S1542-3565(03)70031-7
- Nagar AB, Proctor DD. NSAID-induced ulceration of the small intestine: diagnosis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. P. 2590.
- Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M, Zeitlinger M, Bjarnason I. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):980-982.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.007
- Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141:1314-1322, 1322.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075
- Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Takeuchi K. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300:754-761.
- Bayer Quick Release Crystals. (Accessed August 24, 2009). Available from: [http://www.wonderdrug.com/products/es/es\\_crystals.htm](http://www.wonderdrug.com/products/es/es_crystals.htm)
- Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, VAKIL N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:701-710.
- Zhao Y, Encinosa W. Hospitalizations for Gastrointestinal Bleeding in 1998 and 2006: Statistical Brief #65. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb.-2008 Dec.
- Blackler R, Syer S, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PLoS One*. 2012;7(4):e35196. doi: 10.1371/journal.pone.0035196. Epub 2012 Apr 9.
- Satoh H, Amagase K, Takeuchi K. Exacerbation of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal lesions by antisecretory drugs in rats: the role of intestinal motility. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Nov;343(2):270-277. doi: 10.1124/jpet.112.197475
- Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y, Nagami Y, Sugimori S, Okazaki H, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Koike T, Arakawa T. Risk factors for severe nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Dig Liver Dis*. 2013 May;45(5):390-395. doi: 10.1016/j.dld.2012.12.005
- Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 14;21(22):6817-6819. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6817
- Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G, Fiorucci S. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulphide-releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology*. 2007;132:261-271 doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.042
- Flannigan KL, Ferraz JG, Wang R, Wallace JL. Enhanced synthesis and diminished degradation of hydrogen sulfide in experimental colitis: a site-specific, pro-resolution mechanism. *PLoS One*. 2013 Aug 5;8(8):e71962. doi: 10.1371/journal.pone.0071962. Print 2013.
- Fiorucci S, Orlandi S, Mencarelli A, Caliendo G, Santagada V, Distrutti E, Santucci L, Cirino G, Wallace JL. Enhanced activity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of mesalamine (ATB-429) in a mouse model of colitis. *Br J Pharmacol*. 2007 Apr;150(8):996-1002. Epub 2007 Mar 5.

26. Somasundaram S, Rafi S, Hayllar J, Sigthorsson G, Jacob M, Price AB, et al. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the 'topical' phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut*. 1997;41:344-353.
27. Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology*. 1997;112:109-117.
28. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med*. 1999;159:2647-2658.
29. Martinez-Augustin O, Sanchez de Medina F. Intestinal bile acid physiology and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5630-5640. doi: 10.3748/wjg.14.5630
30. Saitta KS, Zhang C, Lee KK, Fujimoto K, Redinbo MR, Boelsterli UA. Bacterial  $\beta$ -glucuronidase inhibition protects mice against enteropathy induced by indomethacin, ketoprofen or diclofenac: mode of action and pharmacokinetics. *Xenobiotica*. 2014;44:28-35. doi: 10.3109/00498254.2013.811314
31. Wax J, Clinger WA, Varner P, Bass P, Winder CV. Relationship of the enterohepatic cycle to ulcerogenesis in the rat small bowel with flufenamic acid. *Gastroenterology*. 1970;58:772-780.
32. Elliott SN, Buret A, McKnight W, Miller MJ, Wallace JL. Bacteria rapidly colonize and modulate healing of gastric ulcers in rats. *Am J Physiol*. 1998 Sep;275(3 Pt 1):G425-G432.
33. Yamada T, Deitch E, Specian RD, Perry MA, Sartor RB, Grisham MB. Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. *Inflammation*. 1993 Dec;17(6):641-662.
34. Mujagic Z, de Vos P, Boekschoten MV, Govers C, Pieters HH, de Wit NJ, et al. The effects of *Lactobacillus plantarum* on small intestinal barrier function and mucosal gene transcription; a randomized double-blind placebo controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7:40128. doi: 10.1038/srep40128
35. Kim HJ, Kim YJ, Lee SH, Yu J, Jeong SK, Hong SJ. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* on allergic march model by suppressing Th2, Th17, and TSLP responses via CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) Tregs. *Clin Immunol*. 2014;153(1):178-186. doi: 10.1016/j.clim.2014.04.008
36. Smelt MJ, de Haan BJ, Bron PA, van Swam I, Meijerink M, Wells JM, et al. The impact of *Lactobacillus plantarum* WCFS1 teichoic acid D-alanylation on the generation of effector and regulatory T-cells in healthy mice. *PLoS One*. 2013;8(4):e63099. doi: 10.1371/journal.pone.0063099
37. Yaqoob P. Ageing, immunity and influenza: a role for probiotics. *Proc Nutr Soc*. 2014;73(2):309-317. doi: 10.1017/S0029665113003777
38. Meijerink M, van Hemert S, Taverne N, Wels M, de Vos P, Bron PA, et al. Identification of genetic loci in *Lactobacillus plantarum* that modulate the immune response of dendritic cells using comparative genome hybridization. *PLoS One*. 2010;5(5):e10632. doi: 10.1371/journal.pone.0010632
39. Seddik HA, Bendali F, Gancel F, Fliss I, Spano G, Drider D. *Lactobacillus plantarum* and its probiotic and food potentialities. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017;9:111-122. doi: 10.1007/s12602-017-9264-z
40. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion*. 2017;95(1):22-28. doi: 10.1159/000452356
41. Scarpignato C, Lanas A, Bjarnason I. Reply. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):612-613. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.047
42. Syer SD, Blackler RW, Martin R, de Palma G, Rossi L, Verdu E, Bercik P, Surette MG, Aucouturier A, Langella P, Wallace JL. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol*. 2015 Apr;50(4):387-393. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1
43. De Vos P, Mujagic Z, de Haan BJ, Siezen RJ, Bron PA, Meijerink M, Wells JM, Masclee AAM, Boekschoten MV, Faas MM, Troost FJ. *Lactobacillus plantarum* Strains Can Enhance Human Mucosal and Systemic Immunity and Prevent Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Induced Reduction in T Regulatory Cells. *Front Immunol*. 2017 Aug 23;8:1000. doi: 10.3389/fimmu.2017.01000. eCollection 2017.
44. Byun SJ, Lim TJ, Lim YJ, Seo JG, Chung MJ. In vivo effects of s-pantoprazole, polaprenzinc, and probiotic blend on chronic small intestinal injury induced by indomethacin. *Benef Microbes*. 2016 Nov 30;7(5):731-737. doi: 10.3920/BM2016.0029. Epub 2016 Nov 8.
45. Bai K. On the mechanism of cereobiogen readjustment to dysbiosis. *Prog Clin Biol Res*. 1985;181:169-170.
46. Kanareykina SK, Misautova AA, Zlatkina AR, Levina EN. Proteus dysbioses in patients with ulcerative colitis. *Nahrung*. 1987;31:557-561.
47. Knoke M, Bernhardt H. Clinical significance of changes of flora in the upper digestive tract. *Infection*. 1989;17:255-258.
48. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53:1-4.
49. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513-1521. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928
50. Henaoui-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaïss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482:179-185. doi: 10.1038/nature10809
51. McLean MH, Dieguez D, Miller LM, Young HA. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut*. 2015;64:332-341. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308514
52. Vernazza CL, Gibson GR, Rastall RA. Carbohydrate preference, acid tolerance and bile tolerance in five strains of *Bifidobacterium*. *J Appl Microbiol*. 2006;100:846-853. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02832.x
53. Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. H<sup>+</sup>-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol*. 2004;93:109-113. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2003.10.009
54. De Vrese M. The probiotic effects of LA-5 and BB-12 – an overview. Chr Hansen Monograph, June 2003.
55. Осадчук М.А., Осадчук М.М. Синдром раздраженного кишечника и микробиота: пути оптимизации терапии. *Врач*. 2015;(5):47-51 [Osadchuk MA, Osadchuk MM. Irritable Bowel Syndrome and microbiota: ways to optimize therapy. *Vrach*. 2015;(5):47-51 (In Russ.)].
56. Осадчук М.А., Осадчук М.М. Синдром перекреста функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: оптимизация терапии. *Русский медицинский журнал*. 2015;23(28):1690-1692 [Osadchuk MA, Osadchuk MM. Syndrome of the intersection of functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: optimization of therapy. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2015;23(28):1690-1692 (In Russ.)].
57. Commane DM, Shortt CT, Silvi S, Cresci A, Hughes RM, Rowland IR. Effects of fermentation products of pro- and prebiotics on trans-epithelial electrical resistance in an in vitro model of the colon. *Nutr Cancer*. 2005;51:102-109. doi: 10.1207/s15327914nc5101\_14

Поступила 14.02.2018

RU1807862754