

В. А. Ахмедов¹, О. В. Наумова², В. В. Пьянников¹, Т. И. Долгих¹

¹ Омская государственная медицинская академия
ул. Ленина, 12, Омск, 644043, Россия

² Городская клиническая больница № 4
ул. Пермонтова, 41, Омск, 644099, Россия

E-mail: v_akhmedov@mail. ru

ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ТРАНСФЕРРИНА В КАЛЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

Оценена возможность применения исследования содержания трансферрина в кале как метода косвенной диагностики НПВП-энтеропатии. Проведен анализ содержания трансферрина в кале у 30 пациентов с остеоартрозами, длительно и регулярно принимающих НПВП (основная группа), и у 20 лиц, принимающих НПВП изредка (группа сравнения), при исключении источников кровопотери из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. У пациентов основной группы в 83,8 % случаев отмечено увеличение трансферрина в кале выше установленной нормы по сравнению с 5 % пациентами, изредка принимающими НПВП ($p = 0,001$). Таким образом, исследование содержания трансферрина в кале является безопасным неинвазивным косвенным методом диагностики НПВП-энтеропатии.

Ключевые слова: остеоартроз, НПВП-энтеропатия, трансферрин в кале.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой класс медикаментов, активно используемый в клинической практике [1]. Вместе с тем, помимо анальгетического и противовоспалительного эффектов, их прием ассоциируется с развитием как слабовыраженных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия), так и более серьезных осложнений в виде повреждения слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) с формированием язв, кровотечений, перфорации [2]. Большинство врачей осведомлены о негативном влиянии НПВП на слизистую оболочку желудка и ДПК, однако об их токсическом воздействии на слизистую оболочку тонкой кишки известно значительно меньше. При этом, по данным литературы, около двух третей пациентов, регулярно принимающих НПВП, имеют признаки энтеропатии [3; 4].

НПВП-энтеропатия является патологией тонкой кишки, возникающей в связи с приемом описываемых препаратов, и характеризуется нарушением проницаемости

стенки кишки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов, приводящих к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии, а также повреждению СО с развитием эрозий, язв и их осложнений (кровотечение и перфорация), появлением циркулярных стриктур и нарушением проходимости кишечника [5]. С учетом результатов энтероскопии и капсульной эндоскопии у больных, длительно принимающих НПВП, видимое повреждение СО тонкой кишки отмечалось более чем в 40 %, косвенные признаки воспаления в 40–70 % случаев [6]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что НПВП-энтеропатия даже превосходит по распространенности НПВП-ассоциированную патологию верхних отделов пищеварительного тракта [1; 2].

К сожалению, вопросы ранней диагностики и профилактики НПВП-энтеропатии не разработаны. Диагностика затруднена из-за малой доступности тонкой кишки для исследования, а также недостаточной распространенностью высокотехнологических методов исследования кишечника в амбула-

торных и стационарных учреждениях. Одним из наиболее сложных вопросов является методология выявления поражения кишечника, особенно тонкой кишки, у пациентов, длительно принимающих НПВП. Одним из решений этого вопроса является метод капсульной видеоскопии кишечника, который позволяет с высокой информативностью и безопасностью для пациентов проводить визуализацию характера поражения слизистой оболочки тонкой кишки [7]. Для повышения качества диагностики НПВП-энтеропатии и упрощения диагностики предложен простой метод исследования в кале калпротектина [8], который является нейтрофильным цитозольным белком, не разрушающимся в процессе пищеварения в кишечнике. Использование этого теста позволяет с высокой степенью достоверности выявлять как НПВП-энтеропатию, так и воспалительные заболевания в кишечнике любого генеза. Вместе с тем калпротектин является маркером любого воспалительного заболевания кишечника. В связи с этим важен вопрос поиска новых высокоинформативных методов косвенной диагностики НПВП-энтеропатий у пациентов, находящихся на длительной терапии НПВП. В последние годы появились обнадеживающие результаты исследований трансферрина в кале у пациентов с энтеропатией, ассоциированной с потерей белка и железодефицитной анемией [9; 10]. Поскольку у пациентов, длительно принимающих НПВП, часто наблюдается потеря как белка, так и железа [11], представляет интерес оценка возможности применения исследования трансферрина в кале в диагностике энтеропатии.

Цель исследования – оценить возможность исследования количественного содержания трансферрина в кале в качестве косвенного метода диагностики НПВП-энтеропатии у больных с остеоартрозом, находящихся на длительной терапии противовоспалительными средствами.

Материал и методы

Обследовано 50 пациентов с остеоартрозом, средний возраст которых составил $49,7 \pm 3,6$ лет. Пациенты разделены на две группы: 1-я группа – 30 человек, ежедневно принимавших НПВП; 2-я – 20 больных,

принимавших НПВП не более одного раза в неделю. Средняя продолжительность приема препаратов у пациентов 1-й и 2-й групп составила $5,6 \pm 2,6$ и $4,3 \pm 3,1$ лет соответственно. Подразделение пациентов на эти группы обусловлено имеющимися в литературе данными о влиянии длительности приема и дозы НПВП на частоту формирования энтеропатии [12].

Критериями включения в исследование явились: длительный прием НПВП, отсутствие эрозий и язв СО желудка и ДПК, а также злокачественных новообразований, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения послужили: наличие глистных инвазий, декомпенсированных стадий дисбактериоза кишечника, оперативные вмешательства на кишечнике, наличие десневых и носовых кровотечений, эрозивно-язвенных процессов в верхних отделах ЖКТ и толстой кишке.

Всем пациентам для исключения возможных источников кровопотери из тех или иных отделов пищеварительной системы проводились фиброгастроудено- и колоноскопия. Больным осуществлялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и исследование кала на дисбактериоз.

Для определения содержания трансферрина в кале применялся дискретный анализатор клинической химии NS-Plus C 15 («Otsuka Electronics Co Ltd», Япония), предназначенный для исследования внутри индивидуального контейнера. Действие прибора основано на реакции коллоидного золота от распределения образца до измерения и расчета единиц оптической плотности через 1 и 7 мин после реакции для получения количественного результата. Исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории при Омской государственной медицинской академии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 6.0. При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, асимметрии и эксцесса. Для определения статистической значимости использовали точный критерий Фишера.

Результаты исследования и обсуждение

При оценке клинических параметров у больных обеих групп отмечены следующие особенности (см. таблицу). Так, по диспепсическим проявлениям со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта достоверных отличий между группами пациентов не выявлено. Вместе с тем обращало на себя внимание наличие статистически значимого преобладания у пациентов 1-й группы признаков сидеропении в виде слабости ($p = 0,001$), ломкости волос ($p = 0,001$), извращения вкуса ($p = 0,001$), бледности кожных покровов и слизистых оболочек ($p = 0,001$). Именно данные жалобы приводили к наибольшему субъективному дискомфорту у больных 1-й группы.

При оценке содержания трансферрина в кале у пациентов 1-й группы в 83,8 % случаев выявлено увеличение данного белка выше установленной нормы по сравнению с 5 % случаев у лиц 2-й группы, изредка принимавших НПВП ($p = 0,001$).

Таким образом, у пациентов с остеоартрозами на фоне длительного приема НПВП частота симптомов со стороны верхних от-

делов желудочно-кишечного тракта статистически значимо не отличалась у пациентов 1-й и 2-й групп. Данный факт может быть объяснен анальгетическим эффектом НПВП, снижающим чувствительность и, как следствие, подавляющим болевой синдром в эпигастральной области. Кроме того, таким пациентам довольно часто назначались ингибиторы протонной помпы. Данная группа препаратов при хорошем профилактическом действии на слизистую СО верхнего отдела пищеварительного тракта не обладает аналогичным действием в отношении формирования НПВП-энтеропатии [12].

По результатам исследования показано, что заподозрить формирование НПВП-энтеропатии следует по клиническим и лабораторным проявлениям железодефицитной анемии, при отсутствии у пациентов других причин ее возникновения. Для подтверждения НПВП-энтеропатии можно применять количественную оценку содержания трансферрина в кале, так как у лиц двух исследованных групп установлено достоверное отличие по содержанию белка. Метод является неинвазивным, безопасным и открывает перспективы для профилактической деятельности. В настоящее время ведутся

Основные клинико-лабораторные признаки у обследованных больных

Признак	Группы больных				p
	1-я (n = 30)		2-я (n = 20)		
	абс.	%	абс.	%	
Изжога	16	53,3	12	60,0	н/д
Боль в подложечной области	14	46,6	9	45,0	н/д
Горечь во рту	21	70,0	11	55,0	н/д
Тошнота	11	36,6	8	40,0	н/д
Боль в околопупочной области	8	26,7	4	20,0	н/д
Болезненность в подложечной области при пальпации	11	36,6	8	40,0	н/д
Слабость	27	90,0	2	10,0	0,001
Ломкость волос	24	80,0	1	5,0	0,001
Извращение вкуса	25	83,3	1	5,0	0,001
Бледность кожных покровов и слизистых	24	80,0	1	5,0	0,001
Снижение гемоглобина и эритроцитов в крови	27	90,0	2	10,0	0,001
Снижение сывороточного железа крови	23	76,6	3	15,0	0,001

испытания клинической эффективности использования сульфасалазина, трихопола и мизопростола для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии [12], что в будущем позволит их рационально применять при высоком риске формирования данного вида патологии.

Итак, проведенное исследование продемонстрировало необходимость устанавливать уровень трансферрина в кале у пациентов, находящихся на длительном лечении НПВП по поводу той или иной патологии (в нашем случае – при остеоартрозе), с целью неинвазивного косвенного метода диагностики энтеропатии.

Список литературы

1. Ахмедов В. А., Винжегина В. А., Судакова А. Н., Розенблит Е. И. Гастропатия, обусловленная нестероидными противовоспалительными препаратами: от понимания механизмов развития к разработке стратегии лечения и профилактики // Тер. архив. 2007. № 2. С. 81–85.
2. Ахмедов В. А., Остапенко В. А., Винжегина В. А., Судакова А. Н., Ражева Н. Г. Влияние селективных и неселективных нестероидных противовоспалительных средств на кишечник и гепатобилиарную систему // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 3. С. 72–75.
3. Каратеев А. Е., Насонова В. А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер. архив. 2004. № 2. С. 79–82.
4. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Лебедева Е. Г. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006. № 6. С. 16–23.
5. Шостак Н. А., Рябкова А. А., Савельев В. С., Малярова Л. П. Желудочно-кишечные кровотечения как осложнения гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Тер. архив. 2003. № 5. С. 70–73.
6. Goldstein J., Eisen G., Lewis B. Video Capsule Endoscopy to Prospectively Assess Small Bowel Injury with Celecoxib, Naproxen plus Omeprazole, and placebo // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 14. P. 3–13.
7. Chutkan R., Toubia N. Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Gastrointestinal Tract: Diagnosis by Wireless Capsule Endoscopy // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2004. Vol. 14, № 1. P. 67–85.
8. Tibble J. A., Sigthorsson G., Foster R. High Prevalence of NSAID Enteropathy as Shown by a Simple Faecal Test // Gut. 1999. Vol. 45, № 3. P. 362–366.
9. Simonsen J. A. Protein-Losing Enteropathy – a New Alternative of Diagnosing and Monitoring // Ugeskr. Laeger. 2003. Vol. 165, № 26. P. 2650–2653.
10. Hunt J. R., Zamzam K. Roughead Nonheme-Iron Absorption, Fecal Ferritin Excretion, and Blood Indexes of Iron Status in Women Consuming Controlled Lactoovovegetarian Diets for 8 wk1-3 // Am. J. Clin. Nutr. 1999. Vol. 69. P. 944–952.
11. Saitoh O., Kojima K., Kayazawa M., Sugi K., Tanaka S., Nakagawa K., Teranishi T., Matsuse R., Uchida K., Morikawa H., Hirata I., Katsu K. Comparison of Tests for Fecal Lactoferrin and Fecal Occult Blood for Colorectal Diseases: A Prospective Pilot Study // Int. Med. 2000. Vol. 39, № 10. P. 778–782.
12. Saleh J. Y., Skjodt N. M. Detection and Prevention of NSAID-Induced Enteropathy // J. Pharm. Sci. 2000. Vol. 3, № 1. P. 137–155.

Материал поступил в редколлегию 14.06.2011

V. A. Akhmedov, O. V. Naumova, V. V. Pyannikov, T. I. Dolgikh

THE POSSIBILITIES OF FAECAL TRANSFERRIN INVESTIGATION IN DIAGNOSTIC OF NSAID-INDUCED ENTEROPATHY

The aim of investigation was to estimate the diagnostic possibilities of faecal transferrin as indirect method or NSAID-induced enteropathy diagnostic. We were analyzed the transferrin level in faecus of 30 patients with osteoarthritis with long anamnesis of treatment with NSAID (main group) and 20 patients with osteoarthritis with occasional use of NSAID (comparative group). The sources of bleeding from upper and lower gastrointestinal tract were excluded. In patients of main group in 83,3 % the increase of faecal transferrin was estimated compared with only 5 % in comparative group ($p = 0,001$). The estimation of faecal transferrin is noninvasive safety method of indirect diagnostic of NSAID enteropathy.

Keywords: osteoarthritis, NSAID-induced enteropathy, faecal transferrin.