

УДК: 616.33-002-053.2:615.276

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Р.Н. Хоха*, ассистент кафедры педиатрии №2, к.м.н.;
Т.Г. Мордовина**; Ю.А. Брагинская**; Ю.П. Мартинчик**
УО «Гродненский государственный медицинский университет»*
УЗ «ГОДКБ»**

Проведен ретроспективный анализ 50 историй болезни детей, получавших нестероидные противовоспалительные препараты по поводу респираторных и ревматических заболеваний. Полученные данные свидетельствуют, что длительный прием этой группы препаратов у детей способствует развитию воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. У 36% детей, получавших нестероидные противовоспалительные препараты по поводу ревматических заболеваний, развились эрозивно-язвенные изменения со стороны верхних отделов пищеварительного тракта. Причиной желудочно-кишечных кровотечений у 6% детей явился прием ацетилсалициловой кислоты.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, желудочно-кишечный тракт, дети.

The retrospective analysis of 50 cases of children who received nonsteroid uninflammatory drugs for rheumatic and respiratory infection was done. The data obtained affirm that prolonged intake of these medicines contributes to the development of inflammatory alterations in stomach and duodenum in children. In 36% of cases the erosive ulcer lesion of the upper part of gastrointestinal tract has developed. In 6% of children the administration of acetylsalicylic acid caused gastrointestinal bleeding.

Key words: nonsteroid uninflammatory drugs, gastrointestinal tract, children.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к лекарственным средствам, которые достаточно часто назначаются врачами различных специальностей как взрослым, так и детям. Ежедневно препараты этой группы принимают порядка 30 миллионов пациентов. Их широкое применение обусловлено значительной распространенностью ревматических болезней, возможностью безрецептурного их использования, широким спектром их действия. В связи с этим важным является вопрос о безопасности их применения, так как, несмотря на высокую эффективность этой группы препаратов, их использование ассоциируется с широким спектром побочных реакций с наиболее частым поражением печени, желудочно-кишечного тракта, почек, материальные затраты на лечение которых достаточно велики, а система ранней диагностики этих осложнений отсутствует [1, 4]. Гастроинтестинальные побочные эффекты составляют наибольшую часть всего спектра осложнений. Данная патология обозначается в отечественной и зарубежной литературе термином НПВП-ассоциированной (индуцированной) гастропатии [3].

Частота побочных явлений со стороны органов желудочно-кишечного тракта при лечении пироксикамом составляет 36%, индометацином - 31%, диклофенаком - 31%, напроксеном - 28%, ибупрофеном - 20%. По риску развития эрозивно-язвен-

ных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта все НПВП разделяют на 3 группы. К 1 группе с низкой степенью риска относятся роксикоксиб (целикоксиб), нимесулид, мелоксикам, ибупрофен, диклофенак; ко 2 группе со средней степенью риска - фенпрофен, ацетилсалициловая кислота, напроксен, сулиндак; к 3 группе с высокой степенью риска - индометацин, пироксикам, кетопрофен, кеторолак, бутадиян [6]. Действие НПВП на желудочно-кишечный тракт реализуется сочетанием их системного и местного эффектов. Системное действие обусловлено ингибированием синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка вследствие блокады циклооксигеназы (ЦОГ). Подавление активности этого фермента лежит в основе противовоспалительного, анальгетического, жаропонижающего действия. Выделяют 2 изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (возможно наличие и других). ЦОГ-1, являясь структурной или «строительной», постоянно присутствует в клетках, где катализируется образование протеогликанов, регулирующих физиологические функции в почках, слизистой оболочке желудка, бронхов. Простагландины в слизистой оболочке желудка обеспечивают антисекреторный и цитопротективный эффекты. Последний реализуется через сосудистый механизм, связанный с выработкой эндотелием микрососудов слизистой оболочкой желудка простаглицлина, способного расширять

микрососуды, подавлять агрегацию тромбоцитов, улучшать сосудистый кровоток [2, 5]. Кроме того, простагландины стимулируют секрецию бикарбоната, нейтрализуют ионы водорода [3]. Таким образом, простагландины обеспечивают образование защитного слизисто-гидрокарбонатного слоя и улучшают кровоток в слизистой оболочке желудка. НПВП являются слабыми органическими кислотами. Неионизированные при обычных кислотных значениях желудочного pH, они хорошо растворяются в липидах, диффундируют через мембрану клеток желудочного эпителия в их цитоплазму и накапливаются внутриклеточно в высоких концентрациях. Следствием всего этого является угнетение функций митохондрий, происходит аутолиз клеток, разрушаются гликопротеиды и мукополисахариды, и как результат – снижается барьерная функция слизистой оболочки желудка и обратная диффузия ионов водорода. С другой стороны, НПВП, тормозя агрегацию тромбоцитов, уменьшая образование протромбина в печени, оказывают антикоагулянтный эффект, результатом которого может явиться кровотечение. Блокада ЦОГ-2 не ведет к поражению слизистой оболочки желудка. Она в норме в большинстве тканей отсутствует и является индуцируемой формой. Ее содержание значительно увеличивается при воспалении [7, 8].

При приеме НПВП может поражаться любой отдел желудочно-кишечного тракта от полости рта до толстой кишки. Общими клиническими проявлениями НПВП - гастропатии являются тошнота, рвота, диспепсия, дискомфорт в области живота, тяжесть, изжога, боли в эпигастрии. В настоящее время выделены следующие нозологические формы осложнений терапии НПВП: нарушения пищеварения, гастроэзофагеальный рефлюкс, эрозии слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, гастрит, язвенные поражения желудка, тонкой и толстой кишки, геморрагии и кровотечения [3]. В полости рта применение НПВП ведет к развитию стоматитов. В пищеводе наиболее частыми являются развитие язв, стриктур. Из 26 различных лекарственных средств, вызывающих язвы пищевода, НПВП находятся в середине, т.е. занимают 13 место. Повреждающему действию способствует неправильное глотание таблеток, способствующее удлинению времени контакта лекарства со слизистой пищевода (без пищи или жидкости, непосредственно перед сном), послеоперационный период (горизонтальное положение), гастроэзофагеальный рефлюкс. Наибольшим повреждающим действием на слизистую пищевода обладают производные индолуксусной кислоты (индометацин). Стриктуры пищевода развиваются реже, чем язвы. В большинстве случаев они локализируются в среднем отделе пищевода.

Патологические изменения чаще локализуются в желудке в его антральном отделе. Эрозивно-язвенные поражения встречаются с одинаковой частотой как в желудке, так и в 12-перстной кишке. По литературным данным [1, 5, 8], их частота у пациентов, принимавших НПВП, практически равна частоте подобной патологии у больных гастроэнтерологического профиля. Особенностью НПВП ассоциированного язвообразования является бессимптомность его течения, что связано с анальгезирующим эффектом этих препаратов. Первым проявлением такой язвы нередко является кровотечение или перфорация.

Поражение тонкого кишечника у 60-70% пациентов проявляется бессимптомной энтеропатией, которая сопровождается незначительной диареей, потерей белка, что ведет к развитию железодефицитной анемии и гипоальбуминемии. Повреждение толстого кишечника проявляется колитом, перфорацией, кровотечением, дивертикулитами. Ректальное введение НПВП ассоциируется с проктитами, язвами, стриктурами. Применение этих препаратов способствует рецидивам или возникновению язвенного или коллагенового колита, болезни Крона [2, 6].

Целью нашего исследования явилось установление частоты поражения верхних отделов пищеварительного тракта у детей, получавших НПВП по поводу ревматологических и респираторных заболеваний.

Проведен ретроспективный анализ данных кабинета эндоскопических исследований Гродненской областной детской клинической больницы. Оценены данные всех эзофагогастродуоденоскопий, проведенных больным с ревматологическими заболеваниями с января 2000 года по декабрь 2004 включительно. В разработку включены 38 историй болезни. Кроме этого, проанализированы 12 историй болезни детей, поступивших в детскую больницу по поводу желудочно-кишечного кровотечения. Возраст детей от 11 месяцев до 14 лет. Мальчиков было 24, девочек - 26. Подавляющее число пациентов с ревматическими заболеваниями принимали диклофенак в среднетерапевтической дозе (0,075 мг/сут.), дети с респираторными заболеваниями принимали ацетилсалициловую кислоту в возрастной дозировке в течение 1-3 дней. Общая структура изменений слизистой оболочки (СО) желудка и 12-перстной кишки у детей с ревматическими заболеваниями представлена в табл. 1.

Таким образом, у детей, получавших НПВП по поводу лечения ревматологических заболеваний, изменения в желудке и 12-перстной кишке в основном носят воспалительный характер при преимущественном поражении СО желудка. 1/3 пациентов имеет сочетанное поражение СО верхних

отделов пищеварительного тракта в виде гастродуоденита. Эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки развились у 6 детей, получавших НПВП.

При анализе историй болезни детей, поступивших в детскую больницу с признаками желудочно-кишечного кровотечения, установлено, что 5 из 12 принимали ацетилсалициловую кислоту по поводу респираторного заболевания, один – парацетамол. У одного ребенка желудочно-кишечное кровотечение развилось после употребления недоброкачественных продуктов. У остальных детей причиной кровотечения явилась язвенная болезнь.

При поступлении дети и их родители предъявляли жалобы на боли в животе после еды, рвоту «кофейной гущей», «дегтеобразный» кашицеобразный стул, общую слабость, головокружение, обморочные состояния. У маленьких детей, кроме рвоты и стула, отмечалось повышение температуры тела, выраженные вялость и сонливость.

У 5 больных (возраст 10-13 лет) в течение нескольких лет отмечались рецидивирующие боли в животе, по поводу которых дети обследовались, и был выявлен хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией.

Наследственная отягощенность по язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки выявлена у 4 больных. Дети были госпитализированы в стационар от начала появления признаков кровотечения в следующие сроки: в первые 6 часов – 4 детей; в течение первых суток – 7 детей и в течение двух суток – 1 ребенок.

В общем анализе крови у всех больных регистрировалась постгеморрагическая анемия легкой и средней степени тяжести ($101,8 \pm 0,2$ г/л, $87,0 \pm 0,1$ г/л), лейкоцитоз со сдвигом влево ($11,8 \times 10^9/\text{л} \pm 0,1$), увеличение СОЭ ($23,5 \pm 0,1$ мм/ч), тромбоцитопения у 2 детей ($150,0 \times 10^9/\text{л} \pm 0,2$). В биохимическом анализе крови выявлена гипопроотеинемия (общий белок от 55 г/л до 62 г/л).

В течение первых часов после поступления всем детям проводилась диагностическая эзофагогастродуоденоскопия. У 8 выявлена язва луковицы 12-перстной кишки размерами $0,2 \times 0,2$ см – $0,5 \times 0,7$ см, у 4 – язвенное поражение луковицы 12-перстной кишки сочеталось с многочисленными эрози-

ями в ней и в антральном отделе желудка (это были дети раннего возраста).

Для определения степени кровопотери у 8 детей старшего возраста подсчитывали шоковый индекс Альговера – отношение частоты пульса к уровню систолического артериального давления – нормальные его значения 0,6-0,5.

У 6 детей шоковый индекс составил 0,7-1,0, что свидетельствует об объеме кровопотери 10-20% объема циркулирующей крови (ОЦК) и у других 2 детей шоковый индекс 1,4 – объем кровопотери у них составил 30% ОЦК.

Для уточнения степени тяжести кровотечения использовали следующие критерии по Брасову П.Г. (1986): общее состояние больного, величина артериального давления, частота пульса, величина гемоглобина и гематокрита. У всех госпитализированных детей степень тяжести кровопотери оценивалась как средняя.

Дети по показаниям получали терапию гемостатическую, антибактериальную, заместительную глюкозо-солевыми растворами, свежемороженой плазмой и эритроцитарной массой, антисекреторные препараты.

Полученные данные позволяют сделать следующие **выводы**:

1. У детей, получавших НПВП по поводу лечения ревматологических заболеваний изменения в верхних отделах пищеварительного тракта в основном носят воспалительный характер при преимущественном поражении СО желудка.
2. Сочетанное поражение СО желудка и 12-перстной кишки в виде гастродуоденита развиваются у 1/3 пациентов, эрозивно-язвенные – у 15% детей.
3. Одной из возможных причин желудочно-кишечного кровотечения у детей является прием ацетилсалициловой кислоты.

Литература

1. Васильев Ю.В. Нестероидная гастропатия// Лечащий врач. - №7. - 2004. - С. 6-10.
2. Каратеев А.Е. Рецидивирование гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов// Терапевтический архив. - №5. - 2003. - С. 74-78.
3. Мелешкина А.В., Жолобова Е.С. Некоторые аспекты патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ювенильных хронических артритах// Российский педиатрический журнал. - №2. - 2004. - С. 39-41.
4. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов// Клиническая медицина. - №4. - 2000. - С. 4-9.
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// Терапевтический архив. - №5. - 2003. - С. 70-73.
6. Чирко М.М. Нестероидные противовоспалительные средства и гастродуодениты// Рецепт. - №4. - 2004. - С. 33-39.
7. Bjorkman D.J.V., Kimmey M.B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention// Dig. Dis. - 1995. - Vol. 13. - P. 119-129.
8. Jiranek G.C., Kimmtly M.B., Saunders D.R. et al. misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin: an endoscopic study// Gastroenterology. - 1989. - Vol. 96. - P. 656-661.