

РАБОТЫ ЛАУРЕАТОВ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ В РАМКАХ КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

2-е МЕСТО

БАЗАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР НПВП-ГАСТРОПАТИИ

Ким В. А.

ГУ «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии», Москв

Ким Виктория Анатольевна

111123 Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8(495)303 17 71

E-mail: ZVOPT@yandex.ru

НПВП-гастропатия — одно из самых распространенных и серьезных осложнений терапии НПВП. Она представляет собой повреждение слизистой, сопровождающееся развитием эрозий, язв и угрожающих жизни осложнений (кровотечения, перфорация).

Наиболее важный механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простациклин, тромбоксан. Особенно большое значение имеет характер влияния НПВП на изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [6]. ЦОГ-1 является «конститутивной» («структурной») изоформой, которая экспрессируется в интактной слизистой желудка, обеспечивая продукцию простагландинов. Последние, в свою очередь, регулируют тонус сосудов и интенсивность микроциркуляции, секрецию слизи и бикарбонатов. Напротив, синтез ЦОГ-2 (индуцибельной изоформы) существенно увеличивается при воспалении или язвообразовании. ЦОГ-2 обеспечивает синтез простагландинов, влияющих на пролиферацию эпителия и адгезию лейкоцитов [1; 2; 3; 4]. Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, с ингибированием ЦОГ-1 и ослаблением физиологической роли простагландинов в основном связаны побочные эффекты НПВП, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. Они обусловлены устранением гастропротективной функции простагландина Е1, Е2, снижением пролиферативной способности клеток слизистой оболочки пищеварительного тракта,

ухудшением микроциркуляции в ней. Поэтому эффективность и токсичность «стандартных» НПВП связывают с их низкой селективностью. Все эти факты доказывают, что ключевая роль в патогенезе НПВП-ассоциированных повреждений слизистой гастродуоденальной зоны принадлежит простагландинам.

В экспериментах на животных хорошо изучено влияние экзогенных ПГ, ингибиторов протонной помпы (ИПП), НПВП, глюкокортикоидов, факторов роста на синтез эндогенных ПГ, экспрессию ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а следовательно, и на процессы заживления язвы. В экспериментах на крысах показано, что экзогенные простагландины, нанесенные на гастродуоденальные язвы в малых дозах, не влияют на их заживление, однако при аппликации более высоких доз, ингибирующих желудочную секрецию, происходит усиление экспрессии ЦОГ-2 и ПГ Е2 в области язвы, что приводит к ускорению заживления. Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 замедляют рубцевание язвы, в особенности, когда угнетены обе изоформы (например, индометацином). ИПП и аналоги простагландинов ускоряют процесс заживления благодаря антисекреторному действию, а также усилению экспрессии и активности ЦОГ-2 в области язвы. Эндогенные простагландины, синтезируемые в крае язвы под действием факторов роста и гастроинтестинальных гормонов (гастрина, холецистокинина, мелатонина), также ускоряют процесс заживления. Их действие опосредовано через индукцию ЦОГ-2. Экспериментальные данные указывают на то, что ПГ, производные ЦОГ-2, имеют важное значение в заживлении язв желудка, однако в мировой литературе встречается мало

данных о том, как эти наблюдения могут быть перенесены на людей [5].

До сих пор остается малоизученным влияние антисекреторных препаратов (ИПП, H_2 -блокаторов) на уровень ПГ у больных с язвой желудка. В одном из последних таких исследований японские ученые оценивали уровень ПГ E2, лейкотриена (ЛТ) В4, уровень экспрессии ЦОГ-1, ЦОГ-2 в слизистой оболочке у больных с язвой желудка на фоне терапии ИПП рабепразолом и H_2 -блокатором ранитидином в течение 8 недель по сравнению с контрольной группой. Содержание ПГ E2 и уровень экспрессии ЦОГ-2 был достоверно ниже, а уровень ЛТ В4 выше у больных с язвой желудка до терапии по сравнению с контролем. На фоне терапии как ИПП, так и H_2 -блокатором содержание ПГ E2 в слизистой оболочке повышалось, а ЛТ В4 понижалось. Однако в группе больных, получавших ИПП, отмечался достоверно более высокий уровень ПГ E2 и экспрессии ЦОГ-2 в процессе заживления язвы по сравнению с группой, получавшей H_2 -блокатор. Таким образом, был продемонстрирован гастропротективный эффект антисекреторных препаратов, а также преимущества ИПП при заживлении язвы, опосредованные через ЦОГ-2 и ПГ E2 [6].

По данным Е. В. Коломиец, В. Н. Дроздова, на возникновение НПВП-гастропатии влияет исходно низкий уровень ПГ E2 и ПГ F2 α в слизистой оболочке желудка. Было показано, что у больных с развившейся НПВП-гастропатией отмечался низкий уровень синтеза простагландинов еще до приема НПВП, а на фоне терапии как неселективными, так и селективными ЦОГ-2 ингибиторами у этих больных отмечалось дальнейшее снижение уровня простагландинов в слизистой оболочке желудка. При пониженном синтезе ПГ вероятность возникновения гастропатии была гораздо выше. Селективность НПВП по отношению к ЦОГ-1/2 была менее значима [7] (табл. 1).

Важнейшими факторами риска являются язвенный анамнез, пожилой возраст (старше 65 лет), прием высоких доз НПВП, двух или более препаратов этой группы (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), сопутствующий прием антикоагулянтов и глюкокортикоидов. Однако, учитывая результаты проведенной работы, можно выделить такой фактор риска, как сниженный базальный уровень ПГ в слизистой желудка.

Задачи исследования

1. Изучить влияние основных препаратов, используемых для профилактики и лечения НПВП-гастропатии, на уровень ПГ в слизистой оболочке желудка.
2. Оценить эффективность препаратов, используемых для профилактики и лечения НПВП-гастропатии (фамотидина, мизопростола, лансопразола, зинаксина с глюкозамином), в зависимости от уровня ПГ в слизистой оболочке желудка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе ЦНИИГ в условиях отделения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта обследовано 99 больных в возрасте от 35 до 70 лет ($54,7 \pm 16,1$), 30 мужчин (30%) и 69 женщин (70%) с болевым суставным синдромом по ВАШ ≥ 40 мм. Больные были разделены на следующие группы, в зависимости от назначенной терапии: I группа — диклофенак ($n=20$), II группа — диклофенак + фамотидин ($n=20$), III группа — диклофенак + мизопростол ($n=18$), IV группа — зинаксин с глюкозамином ($n=21$), V группа — лансопразол ($n=20$). Всем больным проводилось обследование до и после лечения, длительность терапии составляла 4 недели.

Методы исследования

- Общие:
 1. объективное обследование;
 2. визуально-аналоговая шкала (ВАШ) для оценки суставного синдрома;
 3. опросник SODA для оценки степени тяжести диспепсии;
 4. общий анализ крови, общий анализ мочи;
 5. биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, глюкоза);
 6. эзофагогастродуоденоскопия с биопсией антрального отдела желудка для определения уровня ПГ.
- Специальные:

исследование уровня ПГ E1, E2, F2 α , I2 в слизистой оболочке желудка.

Таблица 1

Случаи гастротоксичности по данным ЭГДС	Всего	Уровень ПГ E меньше 800 пкг/г ткани	Уровень ПГ E выше 800 пкг/г ткани
Больные, принимающие селективные ингибиторы ЦОГ ($n=166$)	18 (10,8%)	16 (88,8%)	2 (11,2%)
Больные, принимавшие неселективные ингибиторы ЦОГ ($n=94$)	36 (38,3%)	30 (83,3%)	6 (16,7%) $p<0,05$

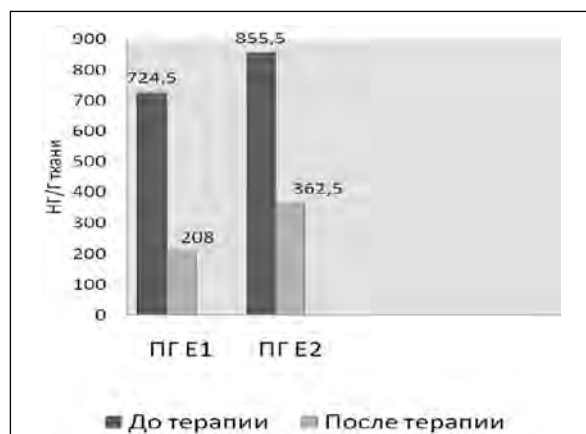


Рис. 1

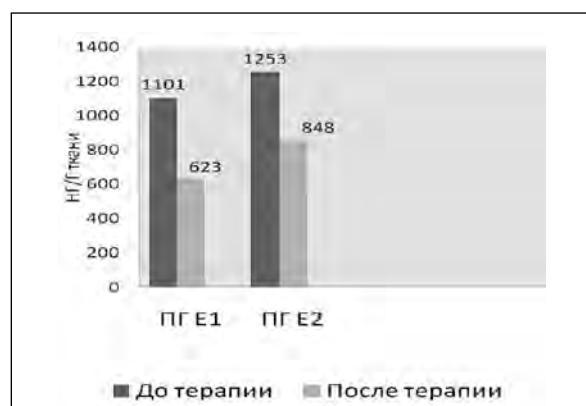
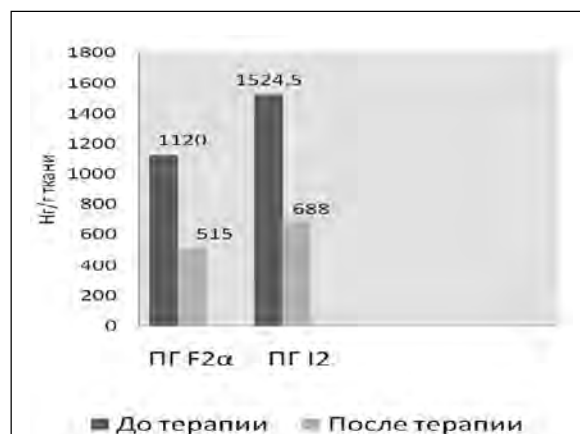


Рис. 2

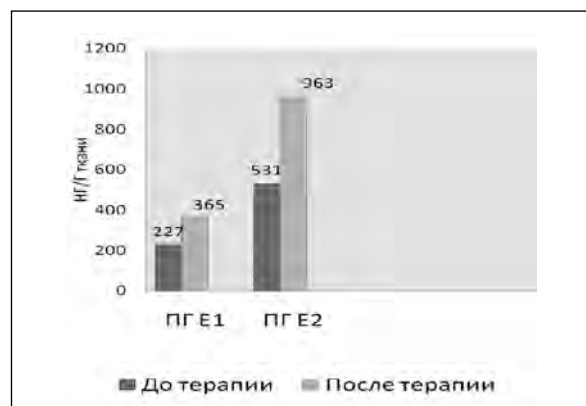
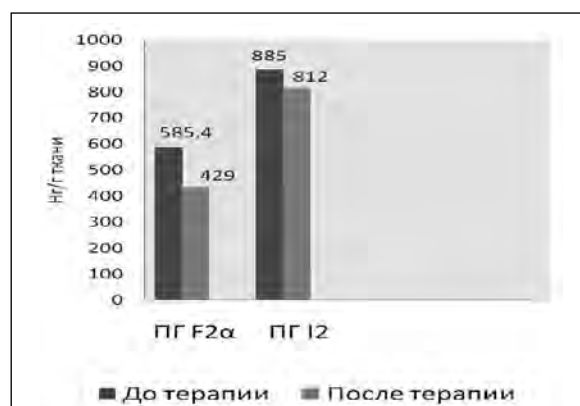


Рис. 3

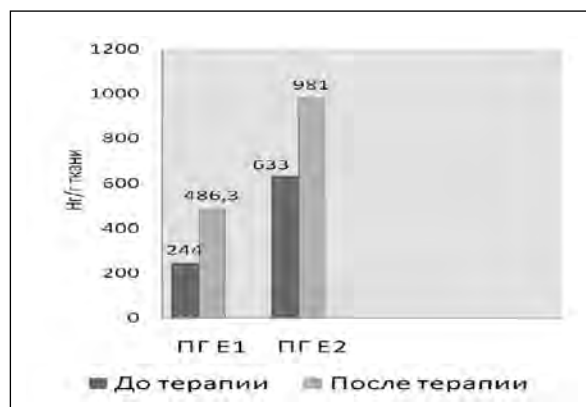
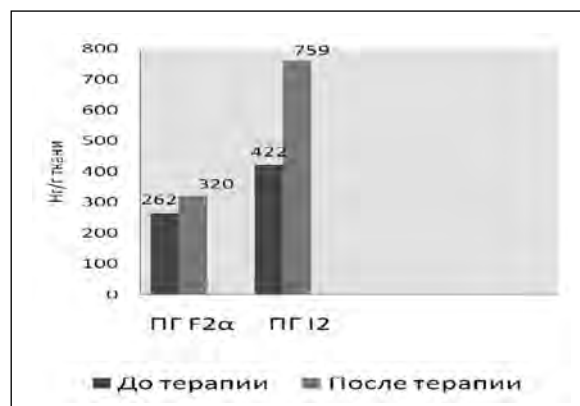
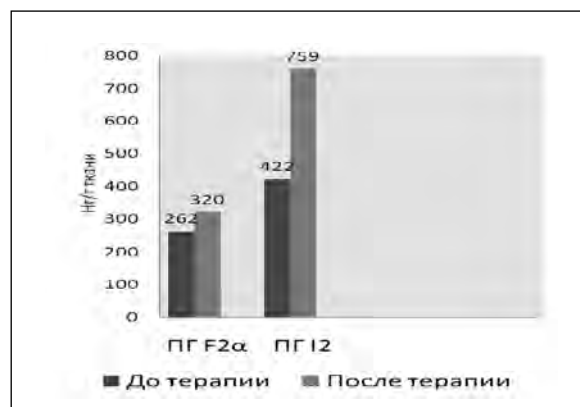


Рис. 4



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе I на фоне приема диклофенака в дозе 100 мг/сутки отмечалось достоверное снижение уровня ПГ E1, E2 в слизистой оболочке желудка. Содержание ПГЕ1 уменьшилось под действием НПВП к 4-й неделе терапии с 724,5 нг/г ткани до 208, ПГЕ2 с 855,5 до 362,5 нг/г ткани ($p < 0,05$), достоверного снижения ПГ F2α и ПГ I2 не было получено: ПГ F2α снизился с 1120 нг/г ткани до 515, ПГ I2 — с 1524,5 до 688 нг/г ($p = 0,2$).

В данной группе больных при контрольном эндоскопическом исследовании у 5 человек (25%) был выявлен эрозивный гастрит (более 5 эрозий преимущественно в антральном отделе желудка), явления диспепсии беспокоили 6 человек (30%) (рис. 1).

При совместном приеме диклофенака (100 мг/сут) с фамотидином (80 мг/сут) в группе II достоверного снижения содержания всех исследуемых ПГ в слизистой желудка не было получено: уровень ПГ E1 снизился с 1101 нг/г ткани до 623, ПГЕ2 — с 153 до 848 нг/г, ПГ F2α с 585,4 до 429 нг/г ткани, ПГ I2 — с 885 до 812 ($p = 0,35$).

Явления диспепсии отмечались у 3 человек (15%), при контрольной ЭГДС у 2 человек (10%) выявлен эрозивный гастрит, у 1 больного (5%) на фоне лечения отмечалась положительная динамика эндоскопической картины (эпителизация эрозий желудка) (рис. 2).

В группе III проводилась терапия диклофенаком (100 мг/сут) в сочетании с аналогом простагландина E — мизопростолом (400 мкг/сут). К 4-й неделе терапии наблюдалось достоверное увеличение содержания только ПГЕ2: уровень ПГ E1 увеличился с 227 нг/г ткани до 365 ($p = 0,08$), ПГ E2 — с 531 до 963 нг/г ($p < 0,05$), F2α — с 262 нг/г до 320 ($p = 0,1$), ПГ I2 — с 422 до 759 нг/г ткани ($p = 0,2$).

На фоне приема данной комбинации препаратов у 2 (11%) больных к концу первой недели терапии возникла диспепсия, у 1 больного (5,6%) развилось обострение хронического эрозивного гастрита, однако следует отметить, что у данного больного был язвенный анамнез (рис. 3).

В IV группе больные получали препарат «Зинаксин с глюкозамином» на основе экстракта имбиря. К концу терапии у всех больных отмечалось достоверное увеличение уровня ПГЕ1 с 244 до 486,3 нг/г кани, ПГЕ2 — с 633 нг/г до 981, ПГ F2α — с 262 до 320 нг/г ($p < 0,05$), однако прирост ПГ I2 — с 422 до 759 нг/г ткани был недостоверным ($p = 0,1$).

Ни у одного больного на фоне приема препарата не развилась НПВП-гастропатия, у одного больного (4,8%) развилась диспепсия к 30-му дню приема препарата (рис. 4).

В V группе, получавшей монотерапию ингибитором протонной помпы лансопризолом в дозе 60 мг/сут, наблюдалось достоверное повышение уровней ПГЕ1, и E2 было недостоверным: содержание ПГ E1 возросло к 4-й неделе терапии с 204 нг/г до 245, ПГ E2 — с 677 до 988 ($p > 0,1$), однако увеличение уровня ПГ F2α — с 409 до 741 нг/г и ПГ I2 — с 396 до 979 нг/г было достоверным ($p < 0,05$) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании было продемонстрировано угнетающее действие диклофенака на синтез ПГ в слизистой оболочке желудка: уровни ПГ E1, E2 достоверно снизились к концу терапии. Это объясняется тем, что диклофенак как представитель НПВП подавляет активность ЦОГ-1, отвечающего за синтез ПГ, участвующих в механизмах гастропротекции. В группе, получающей монотерапию диклофенаком, достоверно чаще, чем в других группах, отмечены случаи диспепсии (30%) и НПВП-гастропатии (25%). Однако частота диспепсии и НПВП-гастропатии не превышала данные, описанные в литературе: эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ отмечаются у 20–40% пациентов, регулярно

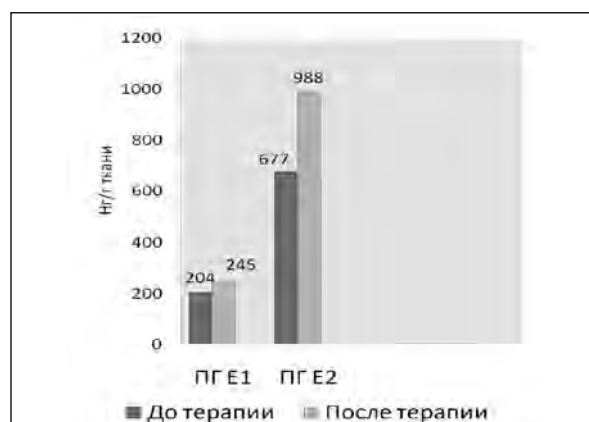
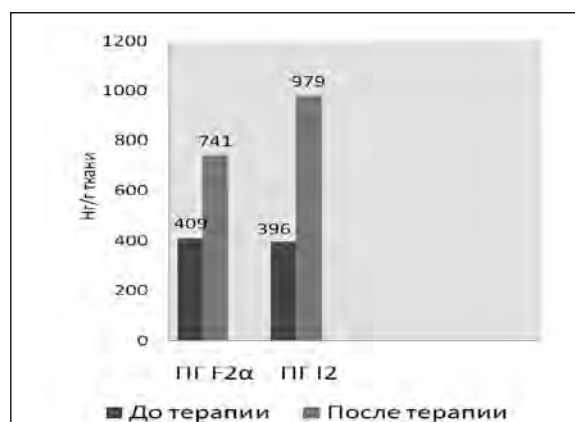


Рис. 5



принимающих НПВП, а диспепсия встречается примерно у 30–40% больных, получающих длительную (более 6 недель) терапию НПВП.

При анализе данных, полученных в группе II, можно заметить, что достоверного изменения уровней ПГ E1, E2, F2α и I2 не было получено. Кроме того, при сопоставлении данных с динамикой данных в группе I очевидно, что снижение ПГ менее выражено при сочетанном приеме диклофенака с фамотидином. В свою очередь, это отразилось на частоте НПВП-гастропатии и диспепсии. В группе II достоверно реже, чем в группе I, встречалась НПВП-гастропатия — в 10% случаев, диспепсия — в 15% случаев, кроме того, в 5% случаев на фоне проводимой терапии наступала ремиссия эрозивного гастрита ($p < 0,03$).

В группе III прием диклофенака в сочетании с мизопростолом привел к достоверному увеличению только ПГ E2, что не противоречит данным экспериментальных работ. При нанесении экзогенного ПГЕ на слизистую желудка крыс отмечалось повышение содержания ПГ E2 в слизистой желудка и ускорение процессов заживления язвы. В нашем исследовании также продемонстрирован значительный прирост ПГ E2 в слизистой желудка к 4-й неделе терапии. На фоне приема данной комбинации препаратов у 2 (11%) больных к концу первой недели терапии возникла диспепсия, у 1 больного (5,6%) развилось обострение хронического эрозивного гастрита, однако следует отметить, что у данного больного был серьезный фактор риска НПВП-гастропатии — язвенный анамнез, базальный уровень ПГ E1, E2, F2α, I2 у больного был достоверно ниже, по сравнению с пациентами без язвенного анамнеза.

IV группа получала терапию препаратом на основе экстракта имбиря в сочетании с глюкозамином, показанным больным с остеоартритом ввиду своего противовоспалительного действия. Известно, что имбирь селективно ингибирует ЦОГ-2, а следовательно, и синтез провоспалительных ПГ, цитокинов, играющих ключевую роль в патогенезе артрита. В нашем исследовании прием данного лекарства привел к достоверному увеличению ПГ E1, E2, F2α в слизистой оболочке желудка у всех

больных. Однако механизм данных изменений в настоящее время не известен и требует дальнейшего изучения. Учитывая отсутствие отрицательного воздействия на синтез ПГ в желудке, данный препарат не вызвал ни у одного больного НПВП-гастропатию, и лишь у одного больного (4,8%) развилась диспепсия к 30-му дню приема препарата, что, вероятнее всего, связано со стимулирующим влиянием имбиря на секреторную функцию желудка.

В нашем исследовании мы изучили влияние ингибитора протонной помпы на синтез ПГ, так как в настоящее время именно препаратам данной фармакологической группы отдано предпочтение в профилактике и лечении НПВП-гастропатии. В литературе представлено мало данных о том, как антисекреторные препараты влияют на уровень ПГ в желудке. Известно, что омепразол как у крыс, так и у людей достоверно повышает уровень ПГ. В работе продемонстрировано влияние лансопризола на синтез ПГ. Как видно из рис. 5, лансопризол достоверно повысил уровень ПГ F2α, I2, участвующих в процессах микроциркуляции, у всех больных группы V. Данные изменения можно объяснить гипергастринемией в ответ на повышение интрагастрального pH, а следовательно, и гастрин-опосредованным стимулирующим действием на синтез ПГ. Все вышесказанное позволяет по-новому взглянуть на проблему гастропротекции не только с позиции антисекреторного действия, но и с точки зрения влияния на обмен ПГ как защитного фактора слизистой оболочки желудка.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Изменение синтеза простагландинов является ключевым фактором развития НПВП-гастропатии.
2. Снижение базального синтеза простагландинов в слизистой желудка является фактором риска развития эрозивно-язвенных поражений при приеме НПВП.
3. Современные гастропротекторы повышают не только интрагастральный pH, но и уровень простагландинов, т. е. защитный потенциал слизистой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brzozowski T., Konturek P. C., Konturek S. J. et al. Classic NSAID and selective COX-1 and COX 2 inhibition in healing chronic gastric ulcers. *Microsc Res Tech*, 2001. — № 53. — P. 343–353.
2. Mizuno H., Sakamoto C., Matsuda K. et al. Induction of COX2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice // *Gastroenterology*, 1997. — № 112. — P. 387–397.
3. Takahashi S., Shigeta J., Inoue H. et al. Localization of COX-2 and regulation of its mRNA expression in gastric ulcers in rats. *Am J Pharmacol Gastrointest Liver Physiol*, 1998. — № 275. — P. 1137–1145.
4. Tatsuguchi A., Sakamoto C., Wada K. et al. Localization of COX — 1 and COX-2 H. pylori related gastritis and gastric ulcer tissues in humans. *Gut*, 2000. — 46: 782–789.
5. Brzozowski T., Konturek P. C., Konturek S. J. Prostaglandins and ulcer healing. *Journal of physiology and pharmacology*, 2005. — № 56, Supp. 5. — P. 5–31.
6. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M., Fujiwara S., Yamamoto H., Shiraishi T., Horie T., Iuchi A., Ito S. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine // *The Journal of medical investigation*, 2007. — № 54 (1-2). — P. 83–90.
7. Коломиец Е. В. Особенности патогенеза и факторы риска осложнений при лечении НПВП у больных остеоартрозом (клинико-экспериментальное исследование). Дис. канд. мед. наук. — М., 2005.