



УДК 616.329+541.124:616-08

СТЕПАНОВ Ю.М., БРЕСЛАВЕЦЬ Ю.С.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦОГ-2 В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Резюме. Приведены результаты иммуногистохимического исследования уровня содержания циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) у 120 пациентов с воспалительными и эрозивными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) до и после лечения поражений гастродуоденальной области. Средний уровень ЦОГ-2 у больных с поражением гастродуоденальной зоны, вызванным приемом НПВП, снизился в 1,5 раза и составил $(2,02 \pm 0,11)$ усл.ед. до лечения и $(1,27 \pm 0,09)$ усл.ед. после его проведения по схеме № 1, а также уменьшился в 2 раза и составил $(2,00 \pm 0,16)$ усл.ед. и $(0,95 \pm 0,09)$ усл.ед. до и после лечения соответственно при схеме терапии № 2. Данные показатели свидетельствуют о снижении защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном приеме НПВП.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, циклооксигеназа 2-го типа (ЦОГ-2), иммуногистохимические реакции, культура *H. pylori*.

Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в лечении разных заболеваний в современной практической медицине не вызывает сомнений. Однако, несмотря на неоспоримые положительные лечебные качества данной группы медицинских препаратов, доказано их отрицательное действие, в частности на слизистую оболочку (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно Анатомической терапевтической химической классификации (АТХ), НПВП занимают вторую позицию по частоте зарегистрированных в Украине побочных эффектов, уступая лишь группе J: «Антибактериальные средства для системного применения». Так, НПВП обуславливают 48,7 % всех побочных эффектов фармакотерапии, причем более 90,0 % из них относятся к осложнениям со стороны ЖКТ. Согласно другим источникам, доля побочных действий стандартных НПВП составляет 20–25 % от всех препаратов, среди них 52,5 % являются гастроинтестинальными [1–3].

Как известно, термин «НПВП-гастропатия» впервые предложили S. Roth и Bennet в 1987 г., по другим данным — в 1986 году для определения патологии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, которая возникает на фоне применения НПВП и характеризуется развитием эрозий и язв [4, 5]. Механизмы повреждения СО гастродуоденальной области НПВП до конца не изучены и имеют несколько направлений. Считается, что опосредованное

повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ) возникает за счет ингибирования локальной продукции слизи и простагландинов, которые играют важную роль в защитных механизмах СОЖ, что было представлено в научных работах Джоном Вейном еще в 1987 году. Взаимодействуя практически со всеми митохондриальными ферментами, НПВП оказывают значительное влияние на фермент циклооксигеназу (ЦОГ), резко угнетая ее активность [6, 7].

На данном этапе выделяют две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 (конституциональная) и ЦОГ-2 (индуцибельная). По современным представлениям, ЦОГ-1 регулирует синтез простагландинов, что, в свою очередь, обеспечивает физиологическую активность желудочной слизи, тромбоцитов, почечного эпителия. ЦОГ-2 принимает участие в продукции простагландинов непосредственно в участке воспаления. Таким образом, ингибируя ЦОГ-1, НПВП провоцируют дефицит простагландинов I₂ и тромбоксана A₂, что, в свою очередь, ведет к нарушению кровотока в стенке желудка, снижению синтеза простагландинов E₂, вызывает снижение секреции бикарбонатов и слизи, повышение кислотопродукции, за счет чего усиливается дисбаланс факторов агрессии и резистентности и, как следствие, ulcerogenesis. Также данной группе препаратов свойст-

© Степанов Ю.М., Бреславец Ю.С., 2013

© «Гастроэнтерология», 2013

венно «переключать» метаболизм арахидоновой кислоты с простагландинового на липооксигеназный путь, что ведет к синтезу лейкотриенов, которые стимулируют адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов, токсически влияют на СО ЖКТ, индуцируют локальное воспаление [8–12]. Однако и сегодня остается много нерешенных вопросов в изучении патогенеза НПВП-гастропатий.

Диагностические особенности НПВП-ассоциированных гастропатий разработаны сотрудниками Московского НИИ ревматологии (В.А. Насонова, 1991), согласно которым в отличие от язвенной болезни (пептической язвы) доминирующей локализацией НПВП-ассоциированных язв является желудок, а не луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК), в соотношении 1 : 2. Типичной локализацией НПВП-индуцированных язв и эрозий является антральный отдел желудка, при этом язвы чаще одиночные, относительно небольших размеров, неглубокие, а эрозии преимущественно множественные. Морфологическая картина неспецифическая [13–15].

На данном этапе наиболее эффективной терапией этой патологии считается применение антисекреторных препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые снижают повреждающее действие кислотно-пептического фактора — основного агрессивного фактора в патогенезе эрозивно-язвенного поражения СО ЖКТ, в том числе при приеме НПВП. Однако многие исследователи в своих работах акцентируют внимание на необходимости применения цитопротекторов у таких больных с целью стимулирования защитных свойств СОЖ [13, 17–19]. Впервые явление цитопротекции описал Андре Роберт, который доказал эффективность простагландинов в защитных механизмах восстановления СО после ее повреждения. Основным простагландином цитопротекции считается простагландин Е1, который образуется из простагландина Н2. Современной науке точный механизм действия цитопротекторных простагландинов недостаточно ясен, но для понимания этого явления были предложены следующие варианты: стимулирующее действие данных веществ на выработку желудочной слизи, секрецию бикарбонатов, усиление микроциркуляции, увеличение сульфидрильных соединений СОЖ [8, 10].

Цель работы состояла в изучении и оценке содержания фермента ЦОГ-2 в слизистой оболочке гастродуоденальной области у больных с НПВП-гастропатиями до и после их лечения, в зависимости от селективности НПВП и инфицирования *H. pylori*.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 140 человек, из них 120 пациентов с воспалительными и эрозивными поражениями гастродуоденальной области, подтвержденными эндоскопически, которые длительное время принимали НПВП с терапевтической целью (64 женщины и 56 мужчин, средний возраст

(49,9 ± 1,6) года), — основная группа и 20 человек без эндоскопически верифицированной патологии ЖКТ, которые не принимали НПВП (7 женщин и 13 мужчин, средний возраст 22,5 ± 1,1 года), — контрольная группа. Для участия в исследовании выбирались больные, которые амбулаторно или стационарно лечились по поводу основного заболевания и длительно принимали НПВП (более 1 месяца). Среди обследованных основной группы у 81 (67,5 %) больного диагностирован остеохондроз с выраженным болевым синдромом; остеоартроз с НФС зафиксирован у 12 (10,0 %) человек; инфаркт миокарда — у 14 (11,6 %); у 12 (10,0 %) пациентов верифицирован ревматоидный артрит и у 1 больного (0,9 %) — болезнь Бехтерева. Большая часть обследованных — 101 (84,0 %) пациент — предъявляла жалобы со стороны органов ЖКТ, им была проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) в плановом порядке; 19 (16,0 %) больных на момент осмотра жалоб не предъявляли, однако с учетом основного диагноза, жалоб в анамнезе и длительного приема НПВП этим больным также проведена ФГДС. В зависимости от степени селективности НПВП все больные были разделены на две группы: пациенты I группы (67 человек) принимали неселективные НПВП (аспирин, диклофенак), больные II группы (53 пациента) — селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, модалис).

Эндоскопическое исследование проводилось с помощью фиброгастроскопа Pentax FG-29; рН-метрия — по методу В.Н. Чернобрового. Морфологические исследования проводились согласно принятым стандартам. Световая микроскопия осуществлялась с помощью светового микроскопа Leica DMLS (объективы × 10, × 20, × 40, × 100).

При иммуногистохимических исследованиях в качестве первичных антител использовали спектр антител, который включал маркер ЦОГ-2 (клон SP21, LabVision, США). Содержание ЦОГ-2 оценивали по совокупному показателю интенсивности окрашивания и площади положительных меток, согласно рекомендациям Mrena et al. (2005). Интенсивность определялась критериями от 0 до 3 баллов (0 — отрицательная реакция, 1 — слабое диффузное окрашивание, 2 — умеренно гранулярное окрашивание, 3 — интенсивное гранулярное), а площадь — процентом окрашенных клеток по отношению ко всей площади ткани (< 10, 10–89, > 90 %). Таким образом, получали совокупный показатель 1(+) (интенсивность 1 и площадь 10–100 % окрашенных клеток или интенсивность 2–3 и до 10 % окрашенных клеток), 2(++) (диапазон интенсивности 2 и более 10 % окрашенных клеток, интенсивность 3 и менее 90 % окрашенных клеток) и 3(+++) (интенсивность 3 и более 90 % окрашенных клеток).

Статистическая обработка материалов исследований проводилась с использованием пакета программ Statistica® v.6.1. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам эндоскопического обследования, язвенные поражения ДПК среди больных основных групп чаще диагностировались среди пациентов, которые применяли селективные НПВП, и в меньшей степени среди пациентов, использующих в качестве основной терапии неселективные НПВП (в соотношении 1,7 : 1). Разительных отличий в выявлении катаральных изменений не обнаружено среди пациентов I и II групп. Эрозивные изменения верифицированы у 22 (34,9 %) пациентов I группы и в меньшем количестве у больных II группы — 15 (28,1 %) пациентов (рис. 1).

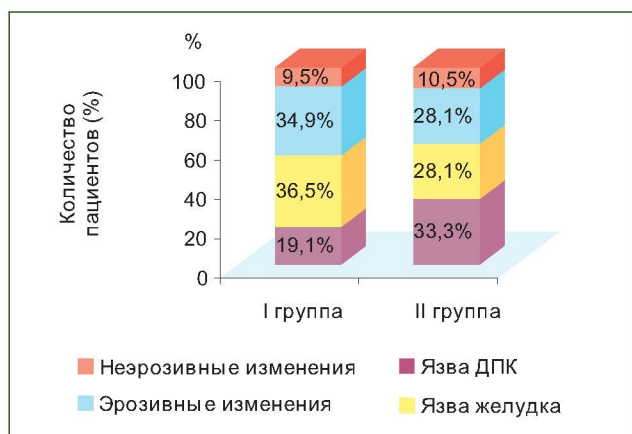


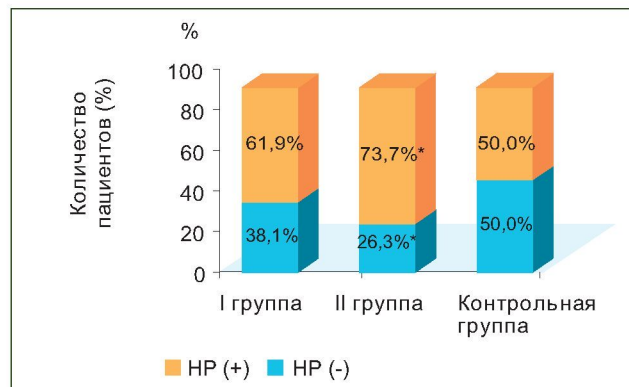
Рисунок 1 — Структура характера повреждений гастроуденальной области у больных с НПВП-гастропатиями в зависимости от селективности НПВП

Большинство исследователей обращают внимание на наличие хронического активного гастрита у преимущественной части пациентов, которые принимают НПВП, в частности у больных с артритом, в то же время реактивный гастрит (НПВП-индуцированный) описан лишь в отдельных случаях, что, вероятно, подтверждает наличие многих открытых вопросов в патогенезе данной патологии [13, 20]. В нашем исследовании при морфологической оценке биоптатов слизистой оболочки гастроуденальной области также зафиксированы неспецифические изменения атрофически-гиперпластического характера различной активности, в ряде случаев с эрозиванием и нейтрофильной инфильтрацией.

На современном этапе данные о взаимодействии НПВП и *H.pylori* неоднозначны. Так, в некоторых научных работах установлено повышение риска повреждения СО ЖКТ, а результаты других свидетельствуют о снижении риска развития осложнений со стороны ЖКТ при приеме НПВП у людей, инфицированных *H.pylori*. Кроме того, авторы некоторых научных работ акцентируют внимание на специфических морфологических изменениях у больных НПВП-гастропатиями с наличием хеликобактериоза. Однако большинство исследователей считают невозможным сегодня четко

дифференцировать повреждения, обусловленные *H.pylori* и НПВП [15, 21, 22].

В нашей работе среди обследованных инфекцию *H.pylori* выявили у 41 (61,9 %) больного I группы и 39 (73,7 %) пациентов II группы. В контрольной группе хеликобактериоз зафиксирован у 10 человек (50,0 %) (рис. 2).



Примечание. * — $P < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Рисунок 2 — Инфицирование *H.pylori* по результатам быстрого уреазного теста (до лечения)

Результаты иммуногистохимических исследований продемонстрировали повышение уровня содержания ЦОГ-2 в СО гастродуоденальной области у больных I и II групп в сравнении с контрольной группой: $(2,68 \pm 0,07)$ усл.ед. и $(2,02 \pm 0,09)$ усл.ед. против $(0,70 \pm 0,13)$ усл.ед. соответственно (рис. 3).

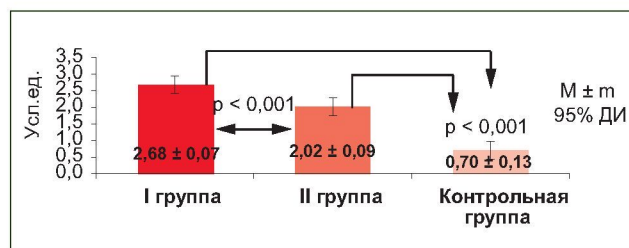


Рисунок 3 — Средние показатели содержания ЦОГ-2 в слизистой оболочке гастродуоденальной области у больных с НПВП-гастропатиями (до лечения)

Важно отметить, что более высокий уровень иммунореактивности ЦОГ-2 зафиксирован среди больных, которые принимали неселективные формы НПВП.

Корреляционный анализ взаимосвязи между содержанием ЦОГ-2 в СО желудка и ДПК и степенью селективности НПВП продемонстрировал наличие выраженной отрицательной связи ($r = -0,49$, $p < 0,001$).

После обследований всем больным основной группы назначена терапия с учетом выявленных изменений СО гастродуоденальной области на фоне приема НПВП. Схемы лечения назначались соответственно стандартам и протоколам оказания медицинской помощи (приказ № 271 МЗ Украины от 2005 г.)

С учетом наличия инфекции *H. pylori* 80 больным проведена терапия по схеме № 1:

1. Стол питания № 1.
2. Пантопразол 40 мг 2 раза в сутки.
3. Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки.
4. Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки.
5. Бифиформ по 1 капсуле 2 раза в сутки.

Терапия проводилась на протяжении 14 дней, затем пациенты продолжили прием пантопразола: 40 мг 1 раз в сутки, утром, в течение 1 месяца.

У 60 больных с отрицательным результатом уреазного теста лечение проводилось по схеме № 2:

1. Стол питания № 1.
2. Пантопразол 40 мг 2 раза в сутки.
3. Ребамипид 100 мг 3 раза в сутки.

Данный курс терапии проводился на протяжении 14 дней, затем пациенты принимали только ребамипид по 100 мг 3 раза в день 1 месяц.

Все обследуемые контрольной группы с положительным уреазным тестом отказались от проведения эрадикационной терапии.

Повторные результаты обследований, которые были проведены всем больным спустя 1,5 месяца после лечения, продемонстрировали более выраженную эффективность схемы № 2.

Полученные результаты эндоскопического исследования свидетельствуют о достоверно положительной динамике состояния СО желудка и ДПК после проведенного лечения у всех больных. Так, органических изменений среди всех пациентов не было выявлено у 25 (30,0 %) обследуемых, в частности у 21 (33,3 %) пациента I группы и у 15 (26,3 %) — II. Катаральные изменения СО гастродуоденальной области зафиксированы в большей мере среди пациентов, которые принимали селективные формы НПВП, — 20 (35,1 %) человек — в сравнении с обследуемыми I группы, среди которых они обнаружены у 13 (20,7 %) человек (рис. 4).

Сравнительный анализ динамики органических изменений СО желудка и ДПК после лечения в зависимости от степени селективности НПВП продемонстрировал следующее: постязвенный дефект

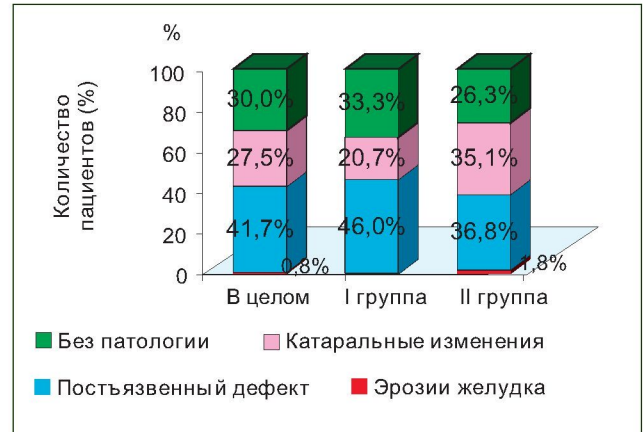


Рисунок 4 — Состояние слизистой оболочки гастродуоденальной области после лечения у больных с НПВП-гастропатиями

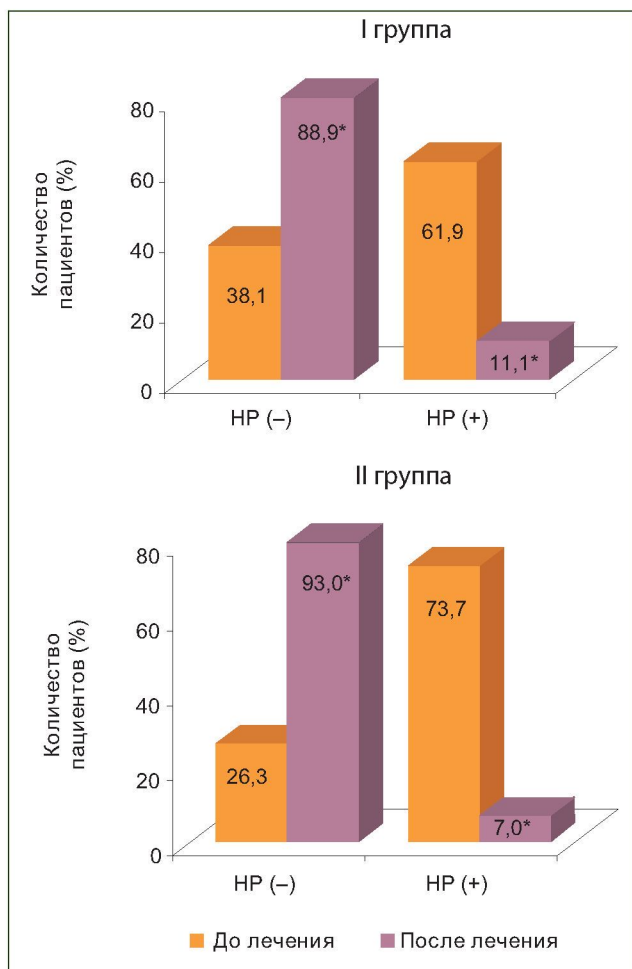
при язве после лечения чаще определялся среди пациентов I группы — 11 (91,7 %) человек — в сравнении с обследуемыми II группы — 15 (78,9 %) человек. Аналогичная тенденция отмечалась и при лечении язвенных поражений желудка, постязвенный дефект в таких случаях зафиксирован у 18 (78,3 %) и 6 (37,5 %) человек соответственно I и II основных групп ($p < 0,05$) (табл. 1).

На основании результатов быстрого уреазного теста после эрадикационной терапии больных с НПВП-гастропатиями нами получены следующие данные: отрицательный результат на хеликобактериоз зафиксирован чаще у больных, которые принимали селективные НПВП, в сравнении с аналогичным показателем среди пациентов I группы. В частности, если до лечения у больных, которые принимали селективные формы НПВП, тест на *H. pylori* был положительным в 43 (73,7 %) случаях, то после лечения положительный результат зафиксирован лишь у 4 (7,0 %) человек. Среди пациентов I группы до лечения инфицированность *H. pylori* определялась у 39 (61,9 %) обследуемых, а после терапии *H. pylori* (+) выявлен у 7 (11,1 %) человек (рис. 5).

Таблица 1 — Динамика изменений слизистой желудка и ДПК после лечения больных с НПВП-гастропатией

До лечения	Группа	Кол-во больных	После лечения (абс. число, %)			
			Эрозии желудка	Постязвенный дефект	Катаральные изменения	Без патологии
Язва ДПК	I	12	—	11 (91,7)	1 (8,3)	—
	II	19	—	15 (78,9)	4 (21,1)	—
Язва желудка	I	23	—	18 (78,3)	5 (21,7)	—
	II	16	1 (6,2)	6 (37,5)*	9 (56,3)*	—
Эрозии желудка	I	22	—	—	5 (22,7)	17 (77,3)
	II	16	—	—	6 (37,5)	10 (62,5)
Неэрозивные повреждения	I	6	—	—	2 (33,3)	4 (66,7)
	II	6	—	—	1 (16,7)	5 (83,3)

Примечание. * — $P < 0,05$ в сравнении с I группой.



Примечание. * — $P < 0,001$ в сравнении с исходным уровнем до лечения.

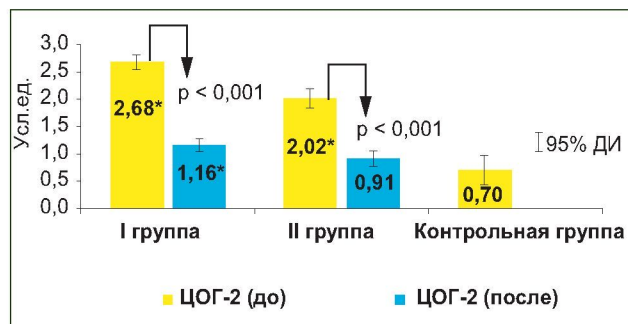
Рисунок 5 — Инфицированность *H. pylori* по результатам быстрого уреазного теста до и после проведенной терапии больных с НПВП-гастропатиями

Таким образом, эффективность проведенной эрадикационной терапии составила 91 % во II группе и 82 % — в I. Вероятно, это можно объяснить менее выраженным отрицательным влиянием селективных форм НПВП за счет ингибирования в большей степени ЦОГ-2.

Снижение интенсивности ЦОГ-2 при иммуногистохимических исследованиях отмечалось среди больных обеих основных групп ($p < 0,001$). Так, при изучении биоптатов до и после лечения показатели ЦОГ-2 снизились в 2 раза среди больных обеих основных групп (рис. 6–8).

При сравнении динамики значений ЦОГ-2 у больных, которые использовали неселективные НПВП, в зависимости от применяемой схемы лечения (схемы № 1 и 2) отмечалось их снижение с исходных уровней ($2,02 \pm 0,11$ усл.ед. и $(2,00 \pm 0,16)$ усл.ед. до $(1,27 \pm 0,09)$ усл.ед. и $(0,95 \pm 0,09)$ усл.ед. соответственно (рис. 9).

Интересно, что в зависимости от применения разных схем терапии, в частности с добавлением ребамипида и без него, степень снижения иммунореак-



Примечание. * — $P < 0,05-0,001$ в сравнении с контрольной группой. **Рисунок 6** — Динамика интенсивности ЦОГ-2 у больных с НПВП-гастропатиями на фоне лечения

тивности ЦОГ-2 разная. Так, показатели ЦОГ-2 после проведенной терапии по схемам № 1 и 2 уменьшились практически в 1,5 и 2 раза соответственно. Возможно, это связано с тем, что применение ребамипида способствовало стимулированию защитных свойств слизистой оболочки поврежденных участков за счет повышения эндогенного содержания простагландинов E2 и I2, которые находятся в желудочном соке, а также простагландинов слизистой оболочки желудка.

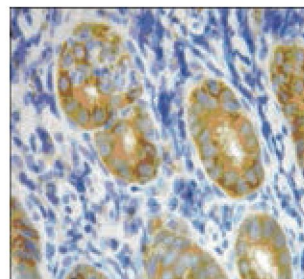


Рисунок 7 — Биоптат антрального отдела желудка больного М., 44 года. НПВП-гастропатия (до лечения). Иммуногистохимический метод с антителами ЦОГ-2 (клон SP21, LabVision, США)

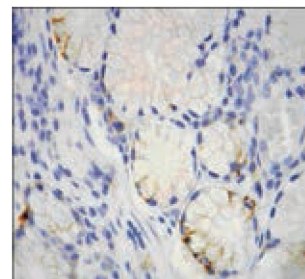
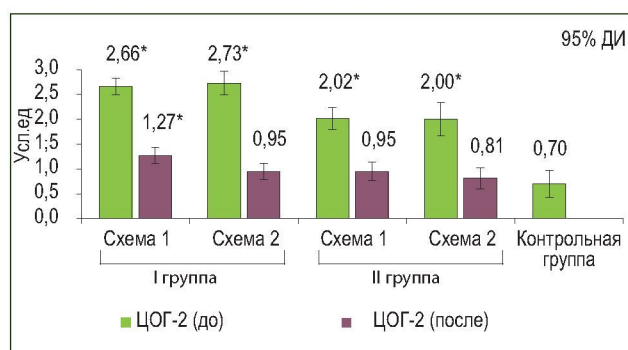


Рисунок 8 — Биоптат антрального отдела желудка больного М., 44 года. НПВП-гастропатия (после лечения). Иммуногистохимический метод с антителами ЦОГ-2 (клон SP21, LabVision, США)



Примечание. * — $P < 0,001$ в сравнении с контрольной группой.

Рисунок 9 — Динамика интенсивности ЦОГ-2 у больных с НПВП-гастропатией в зависимости от схемы терапии

Анализ проведенных нами исследований и соответствующей литературы продемонстрировал, что на данном этапе является очень важным и перспективным дальнейшее изучение факторов агрессии и резистентности слизистой оболочки желудка при НПВП-гастропатиях с целью улучшения понимания патогенетических особенностей данной патологии и создания на этой основе новых методов их коррекции.

Выводы

1. Уровень содержания в СО гастродуоденальной области ЦОГ-2 достоверно выше у больных с НПВП-гастропатией в сравнении с контрольной группой обследуемых без органической патологии верхних отделов ЖКТ ($p < 0,001$), что свидетельствует о непосредственном участии данного фермента в развитии повреждений на фоне приема НПВП.

2. Показатели инфицированности *H.pylori* у больных основных групп с НПВП-гастропатиями достоверно не отличались, однако наблюдалась тенденция к увеличению частоты наличия хеликобактериоза у больных, которые принимали неселективные формы НПВП, что, вероятно, может свидетельствовать об отсутствии прямой взаимосвязи между наличием *H.pylori* и степенью селективности НПВП ($p < 0,40$).

3. Терапия НПВП-гастропатий с включением в схему ИПП пантопразола и цитопротектора ребамипида значительно снижает активность ЦОГ-2 в слизистой желудка и ДПК ($p < 0,001$).

Список литературы

1. Швец Н.И. Осложнения со стороны пищеварительного тракта, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть I. Эпидемиология, механизмы развития, оценка гастроинтестинального риска, значение *Helicobacter pylori* / Н.И. Швец, Т.М. Бенца // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 6(32). — С. 46-51.
2. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison / L. Laine [et. al.] // Lancet. — 2007. — № 9560. — Vol. 369. — P. 465-473.
3. Laporte J. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs / J. Laporte, L. Ibanez, X. Vidal // Drug. Saf. — 2010. — № 27. — P. 411-420.
4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практических врачей / Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.А. Насонова. — М.: Литтерра, 2003. — С. 507.
5. Ткач С.М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий / С.М. Ткач, М.П. Середа // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 3(23). — С. 66-70.
6. Викторов А.Г. Побочное действие современных НПВП: проблемы остаются / А.Г. Викторов // Український медичний часопис. — 2003. — № 1. — С. 83-85.

7. Журавлева Л.В. НПВС - ассоциированные гастропатии в практике терапевта: пути профилактики и лечения с позиции доказательной медицины / Л.В. Журавлева, Н.А. Лапина // Ліки України. — 2011. — № 1. — С. 43-47.

8. Мосин В.И. Циклические нуклеотиды, простагландин и патология желудка / В.И. Мосин. — Ставропольск, 1984. — С. 100-132.

9. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология / Я.С. Циммерман. — М.: ГЭОТАР, 2009. — 414 с.

10. Bianchi M. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the cerebrospinal Fluid of Rats with inflammatory Hyperalgesia / M. Bianchi, C. Martucci, P. Ferrario // The Effects of Analgesic Drugs. Anesth. Analg. — 2007. — № 104. — P. 949-954.

11. Role of prostaglandins in the formation of aspirin induced gastric ulcers / S.J. Konturek, I. Piastucki, T. Brzozowski [et al.] // Gastroenterology. — 1981. — № 80. — P. 4-9.

12. Cyclooxygenase-2 Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer and Its Expression Is Regulated by the Messenger RNA Stability Factor HuR / J. Mrena, J.P. Wiksten, A. Thiel [et al.] // Clinical Cancer Research. — 2005. — № 11. — P. 362-368.

13. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения / Е.Л. Насонов // РМЖ. — 2001. — № 9(7). — С. 265-270.

14. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации / Е.Л. Насонов. — М.: ИМА-ПРЕСС. — 2009. — С. 5-23.

15. Насонов Е.Л. Ураження шлунка, пов'язані з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів / Є.Л. Насонов, А.Є. Каратеев // Клин. медицина. — 2000. — № 3. — С. 4-10.

16. Круглов В.А. Профилактика НПВП-гастропатий и эрозивных повреждений слизистой желудка на догоспитальных этапах / В.А. Круглов, С.Ю. Чудаков, Ю.В. Фролова // Врач скорой помощи. — 2007. — № 3-4. — С. 63-69.

17. Chan F.K. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial / F.K. Chan // Lancet. — 2010. — № 9736. — Vol. 376. — P. 173-179.

18. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in gastric cancer / Y.E. Joo, J.S. Rew, Y.H. Seo [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — № 37(1). — P. 28-33.

19. Is the required therapeutic effect always achieved by racemic switch of proton pump inhibitors? / Z. Quan, Y. XiaoFeng Yan, P. WenSheng // World J. Gastroenterol. — 2008. — № 14(16). — P. 2617-2619.

20. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев // Клин. рекомендации. — 2006. — № 14(3). — С. 176-177.

21. Gisbert J.P. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs / J.P. Gisbert, L.A. Gonzalez // *Scand. Gastroenterologi.* — 2001. — № 36(7). — P. 717-724.

22. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis / Huang J.-Q. [et al.] // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 14-22.

Получено 11.02.13 □

Степанов Ю.М., Бреславець Ю.С.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпропетровськ

Stepanov Yu.M., Breslavets Yu.S.
State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

ДИНАМІКА ВМІСТУ ЦОГ-2 В СЛИЗОВІЙ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ НА ТЛІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ

Резюме. Подані результати імуногістохімічного дослідження рівня вмісту циклооксигенази 2-го типу (ЦОГ-2) у 120 пацієнтів із запальними та ерозивними ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки на тлі прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) до та після лікування уражень гастродуоденальної ділянки. Середній рівень ЦОГ-2 у хворих із ураженням гастродуоденальної зони, що викликане застосуванням НПЗП, зменшився в 1,5 раза й склав $(2,02 \pm 0,11)$ ум.од. до лікування та $(1,27 \pm 0,09)$ ум.од. після лікування за схемою № 1, а також зменшився в 2 рази й склав $(2,00 \pm 0,16)$ ум.од. і $(0,95 \pm 0,09)$ ум.од. до та після лікування відповідно при застосуванні схеми № 2. Дані показники свідчать про зниження захисних властивостей слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при тривалому прийомі НПЗП.

Ключові слова: НПЗП-гастропатія, циклооксигеназа 2-го типу (ЦОГ-2), імуногістохімічні реакції, культура *H.pylori*.

DYNAMICS OF COX-2 CONTENT IN MUCOSA OF THE STOMACH AND DUODENUM ON THE BACKGROUND OF MEDICAL CORRECTION OF NSAID GASTROPATHY

Summary. The results of immune histochemical study of cyclooxygenase type 2 (COX-2) level in 120 patients with inflammatory and erosive lesions of the stomach and duodenum on the background of long-term use of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) before and after treatment of damages of gastroduodenal zone are presented. Average level of COX-2 in patients with gastroduodenal lesions, caused by NSAIDs, decreased by 1.5 times and made up (2.02 ± 0.11) c.u. before treatment and (1.27 ± 0.09) c.u. after treatment by the regimen № 1; it decreased by 2 times and made up (2.00 ± 0.16) c.u. and (0.95 ± 0.09) c.u. relatively before and after the treatment by regimen № 2. Findings indicate the decrease of protective properties of the stomach and duodenum mucosa in case of a long-term use of NSAIDs.

Key words: NSAID gastropathy, cyclooxygenase type 2 (COX-2), immunohistochemical reactions, *H.pylori* culture.