



13. Hayashi N., Tsucamoto Y., Sallas W., Lowe P. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab // *British J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 63. — № 5. — P. 548 — 561.
14. Howarth P.H., Babu K.S., Arshad H.S. et al. Tumor necrosis factor (TNF — alpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma // *Thorax.* — 2005. — Vol. 60. — P. 1012 — 1018.
15. Kips J.C., O'Connor B.J., Langley S.J. et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167. — P. 1655 — 1559.
16. Koike M., Nakamura K., Furuya A. et al. Establishment of humanized anti-interleukin-5 receptor alpha chain monoclonal antibodies having a potent neutralizing activity // *Hum Antibodies.* — 2009. — Vol. 18. — P. 17 — 27.
17. Kon O.M., Sihra B.S., Compton C.H. et al. Randomized dose-ranging placebo-controlled study of chemerin antibody to CD4 (keliximab) in chronic severe asthma // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 1109 — 1113.
18. Lee S.J., Chinen J., Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines and immunoglobulin's // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 125 (Suppl. 2). — P. 314 — 323.
19. Limb S.L., Starke P.R., Lee C.E., Chowdhury B.A. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 1378 — 1381.
20. Leckie M.J., Brinke A., Diamant Z. et al. Effects of interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness and the late asthmatic response // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 2144 — 2148.
21. Long A.A. Monoclonal antibodies and other biological agents in treatment of asthma // *MAbs.* — 2009. — Vol. 1. — P. 237 — 246.
22. Noga O., Hanf G., Kunkel G., Kleine-Tebbe J. Basophil histamine release decreases during omalizumab therapy in allergic asthmatics // *Int. Arch. Immunol.* — 2008. — Vol. 146. — № 1. — P. 66 — 70.
23. Poole J.A., Meng J., Reff M. et al. (2005) Anti-CD23 monoclonal antibody, lumiliximab, inhibited allergen-induced responses in antigen-presenting cells and T cells from atopic subjects. // *J. Allergy Clin Immunol.* — 2005. — Vol. 116. — P. 780 — 788.
24. Rudolf M.P., Zuercher A.W., Nechansky A. et al. Molecular basis for nonanaphylactogenicity of a monoclonal anti-IgE antibody // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165. — № 2. — P. 813 — 819.
25. Shields R.L., Werther W.R., Zioncheck K. et al. Anti-IgE monoclonal antibodies that inhibit allergen-specific histamine release // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1995. — № 107. — P. 412 — 413.
26. Singh J., Kraft M. Anti-IgE and other antibody targets in asthma // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 181. — P. 257 — 288.
27. Wenzel S.E., Barnes P.J., Bleeker E.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor — alpha blocked in severe persistent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 179. — P. 549 — 558.

УДК 616.72-002.77:615.276:616.33-002-002.44 -056.11

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: МОЖНО ЛИ КОНСТАТИРОВАТЬ ФЕНОТИП?

Евгений Львович Насонов<sup>1</sup>, Ильдар Газимджанович Салихов<sup>2</sup>,  
Диана Ильдаровна Абдулганиева<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>НИИ ревматологии РАМН, г. Москва, <sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет

### Реферат

**Цель.** Изучение вариантов ответа реагирования плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных ревматоидным артритом с гастропатией, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами, сравнение функции эндотелия при сочетании ревматоидного артрита с гастропатией, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами и артериальной гипертонией.

**Методы.** Для оценки артериального давления, центральной гемодинамики был использован аппарат АПКО-8-РИЦ, основанный на осцилометрическом методе измерения. Функция эндотелия исследована с помощью ультразвукового метода D. Celermajer, K. Sorenson (1992) в авторской модификации.

**Результаты.** У пациентов ревматоидным артритом и наличием гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами, наблюдался разнонаправленный ответ на пробу с реактивной гиперемией. Была выделена подгруппа больных ревматоидным артритом с гастропатией, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами, и наличием артериальной гипертонии, у которых нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии было взаимосвязано с течением заболевания и воспалительным синдромом.

**Выводы.** При изучении характера изменения секреторной активности желудка на введение диклофенака натрия пациентам ревматоидным артритом с гастропатией, индуцированной противовоспалительными препаратами, выявлены разные ответы, и выделена подгруппа больных ревматоидным артритом, у которых происходят максимальные изменения показателей внутрижелудочковой pH в ответ на прием препарата. Выделение фенотипов (подтипов) ставит перед собой конечной целью персонализирование тактики ведения больных с определенным клинически значимым подтипом. Выделенная подгруппа больных, вероятно, нуждается в более активном лечении патологии желудка антисекреторными препаратами.



**Ключевые слова:** гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, ревматические заболевания, артериальная гипертензия, фенотип.

**CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF GASTROPATHIES INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: CAN A PHENOTYPE BE ASCERTAINED?** <sup>1</sup>Nasonov E.L.,

<sup>2</sup>Salikhov I.G., <sup>3</sup>Abdulganieva D.I. <sup>1</sup>Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, <sup>3</sup>Kazan State Medical University.

**Aim.** To study the types of responses of the brachial artery response during conduction of the test with reactive hyperemia in patients with rheumatoid arthritis and gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, to compare the endothelial function in rheumatoid arthritis combined with gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. **Methods.** In order to assess blood pressure, central hemodynamics a АПКО-8-РИЦ machine was used, based on the oscillometric measurement method. The endothelial function was studied by the ultrasound method of D. Celermajer, K. Sorenson (1992) in the author's modification. **Results.** In patients with rheumatoid arthritis and the presence of gastropathy, induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, there was a multidirectional response to the test with reactive hyperemia. A subgroup of patients with rheumatoid arthritis, gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the presence of hypertension was selected, in whom the disturbance of the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery correlated with the clinical course of the disease and inflammatory syndrome. **Conclusions.** During the study of the character of change in the secretory activity of the stomach to the introduction of sodium diclofenac in patients with rheumatoid arthritis with gastropathy, induced by anti-inflammatory drugs, revealed were different responses, and selected was a subgroup of patients with rheumatoid arthritis, in whom maximal changes in the indices of the gastric pH occurs in response to the intake of the drug. Selection of the phenotypes (subtypes) has the ultimate goal of personification of the treatment tactics of patients with a certain clinically meaningful subtype. The selected subgroup of patients is likely to need a more active treatment of the gastric pathology with antisecretory drugs.

**Key words:** gastropathy, induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rheumatic diseases, hypertension, phenotype.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой одну из наиболее востребованных групп лекарственных средств [4]. Особое место занимают НПВП в ревматологии [9]. Лечение и профилактика патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанной с приемом НПВП, — одна из наиболее давних проблем внутренней медицины [2]. В общей популяции абсолютный риск язтрогенных заболеваний ЖКТ составляет 1 — 2% у пациентов, получающих НПВП в течение менее 3 месяцев, и 2 — 5% у пациентов, леченных НПВП в течение одного года и более. У больных с ревматическими заболеваниями (получающих НПВП в высокой дозировке и имеющих соответствующие факторы риска) осложнения со стороны ЖКТ встречаются чаще, чем в общей популяции, — примерно у 10% (или 2 — 4% пациентов в год) [5]. При ревматоидном артрите (РА) тяжелое поражение ЖКТ может развиваться у каждого пациента, принимающего НПВП [25].

Патогенез поражения верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП до конца не выяснен, несмотря на большое количество проводимых исследований [24]. Известна патогенетическая гетерогенность НПВП-индуцированных гастропатий [23], которая обусловлена как топическим, так и системным воздействием [24]. Одним из основных моментов является способность НПВП угнетать синтез простагландинов. В связи с тем, что селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 в меньшей степени, но все же оказывают неблагоприятный эффект

на слизистую оболочку ЖКТ, в последние время внимание исследователей обращено в сторону других механизмов возникновения НПВП-гастропатии [23]. Обсуждается снижение кровотока слизистой оболочки, зависящего и от секреторного, и от простагландинового факторов, изменения моторики верхних отделов ЖКТ [19], непосредственного изменения секреции соляной кислоты, образования «белых тромбов» [14, 20, 23], последствий воспалительной адгезии нейтрофилов на сосудистый эндотелий [10, 11, 22]. В экспериментальных работах было показано, что введение моноклональных антител к интегриновым рецепторам лейкоцитов CD118 при НПВП-индуцированной гастропатии приводит к подавлению адгезии воспалительных клеток к эндотелию [21] и как следствие к снижению повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку желудка [18].

Концепция выделения и изучения особенностей фенотипа больных при различных заболеваниях внутренних органов в последние годы находит широкое отражение в литературе. Фенотип в широком понятии (от греческого слова *phiano* — являю, обнаруживаю) — это совокупность всех свойств организма, сформировавшихся в процессе его развития [7]. Фенотип складывается в результате воздействия наследственных факторов организма (генотипа) и условий среды обитания [17]. Понятие «клинический фенотип» включает характеристику или совокупность характеристик заболевания, в том числе сопутствующей патологии, которые позволяют выделить субтип



(подгруппу, подтип, клинически значимую подгруппу) больных со схожими клиническими исходами, такими как симптомы обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть. Понятие «клинический фенотип» является более широким, чем привычное определение степени тяжести, активности заболевания [12, 16].

С учетом гетерогенности патогенеза НПВП-гастропатии, малоизученности особенностей НПВП-гастропатии при РА и коморбидной артериальной гипертензии (АГ) целью настоящего исследования являлись оценка вариантов реагирования плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов РА с НПВП-индуцированной гастропатией и сравнение функции эндотелия при сочетании РА с НПВП-гастропатией и АГ.

Были обследованы пациенты с РА (51 чел.) с НПВП-индуцированной гастропатией (средний возраст —  $41,6 \pm 4,4$  года), из них 74,6% (38) женщин. Диагноз РА устанавливали согласно критериям Американской ревматологической ассоциации. Эндоскопические изменения, характерные для НПВП-гастропатий и оцениваемые по классификации F. Lanza, имелись у всех пациентов. Давность заболевания составляла  $6,91 \pm 1,06$  года (от одного месяца до 27 лет). 1 степень активности была установлена у 15,7% (8) пациентов, 2-я — у 51% (26), 3-я — у 33,3% (17). У большинства больных диагностировалась серопозитивная форма РА, II-III степени функциональной недостаточности суставов, медленно прогрессирующее течение. Группу контроля составляли 33 здоровых добровольца в возрасте от 22 до 50 лет (средний возраст —  $32 \pm 2$  года) без отягощенной сердечно-сосудистыми заболеваниями наследственности и вредных привычек, с нормальным АД.

Для оценки показателей АД, центральной гемодинамики использовали аппарат АПКО-8-РИЦ, основанный на осцилометрическом методе измерения. Функцию эндотелия исследовали при помощи ультразвукового метода D. Celermajer, K. Sorenson (1992) в нашей модификации (совместно с Хусаиновой Д.К.) [8, 9]. Все измерения производили с 8 до 10 часов утра. Состояние стенки плечевой артерии изучали во время ультразвуковой локализации плечевой артерии, оценивали толщину комплекса *интима-медиа* (КИМ), его эхогенность и дифференцировку на слои, наличие пристеночных нало-

жений, равномерность внутреннего контура. При доплерографии измеряли пиковую систолическую скорость ( $V_p$ ) и среднюю скорость ( $V_m$ ). Измерения производили до пробы и 4 раза после снятия окклюзии: 1-е — через 15 с, 2-е — через 1 мин, 3-е — через 2 мин, 4-е — через 5 мин. При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики; характер распределения данных оценивали с помощью графического метода с помощью критерия Колмагорова — Смирнова. Нулевую гипотезу об отсутствии существенного различия между сравниваемыми группами отвергали при уровне значимости 0,05. Описание признаков представлено в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — стандартная ошибка. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 6,0 (StatSoft Inc, США).

У пациентов с РА и наличием НПВП-индуцированной гастропатии (табл. 1) отмечалось увеличение толщины КИМ по сравнению с таковыми в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). У пациентов с РА просвет плечевой артерии как в диастолу (PCd), так и в систолу (PCs) был достоверно шире, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ); относительный систолический прирост (ОСП) достоверно снижен ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать об увеличении жесткости стенки плечевой артерии у больных РА.

При проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов с РА была отмечена меньшая максимальная вазодилатация как на 15-й, так и на 60-й секунде по сравнению с данными контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Она составляла в среднем  $2,27 \pm 0,66$  (от -7 до 12,5%) и  $3,56 \pm 0,83$  (от -13,1 до 18,7%), в то время как у здоровых лиц равнялась соответственно  $11,6 \pm 1,2$  и  $12,8 \pm 1,14$  (табл. 1).

При оценке направленности реагирования плечевой артерии на устранение пережатия у больных РА с НПВП-гастропатией были получены неодинаковые ответы, их можно разделить на два типа. У 43% (22) больных, как и у здоровых лиц, отмечалось развитие вазодилатации сразу после устранения окклюзии (I тип). Данную реактивность следует считать нормальной. Ко II типу были отнесены больные с вазоспастической реакцией после снятия манжетки и лица с отсутствием вазодилатации на 15-й секунде при проведении пробы с реактивной гиперемией. Этот тип реагирования назван нами патологическим и имел место у 57% (29) больных (рис. 1), из них у 25,5% (13)

Таблица 1

Характеристика просвета плечевой артерии и показателей кровотока у больных РА и лиц контрольной группы

Показатели	РА	Контроль
ПСd, см	0,396±0,006*	0,31±0,009
ПСs, см	0,400±0,008*	0,33±0,01
ОСП	0,033±0,0033*	0,063±0,004
КИМ	0,053±0,002*	0,036±0,001
Vp, см/с	91,82±4,65	99,2±3,84
Vm, см/с	30,57±1,98	28,7±1,23
%ПСd 15	2,27±0,66*	11,6±1,2
%ПСd 60	3,56±0,83*	12,8±1,14

Примечание: \* p<0,05 при сравнении данных больных РА и группы контроля.

был вазоспазм; у 31,5% (19) отмечалось отсутствие вазодилатации на 15-й секунде пробы с реактивной гиперемией.

У 29,5% больных РА выявлялась АГ. В обеих группах (табл. 2) вне зависимости от наличия АГ у пациентов был более широкий просвет плечевой артерии как в диастолу, так и в систолу по сравнению с контролем (p<0,05); относительный систолический прирост (ОСП) был достоверно снижен (p<0,05). На 15-й секунде отмечалась меньшая вазодилатация в обеих группах вне зависимости от наличия АГ по сравнению с контролем (p<0,05).

При сравнении групп в зависимости от наличия коморбидности были выявлены различия: у пациентов с АГ был более широкий

просвет сосуда как в систолу, так и в диастолу (табл. 2), чем у больных без АГ (p<0,05). При проведении пробы с реактивной гиперемией у больных АГ имела место меньшая максимальная вазодилатация на 60-й секунде.

При изучении типов реагирования плечевой артерии у пациентов с РА, НПВП-гастропатией и АГ меньшая максимальная вазодилатация наблюдалась на 15-й секунде по сравнению с данными пациентов без АГ (p<0,05): в среднем -2,58±0,57 (от -7,69 до 0,00). Кроме того, в этой же группе больных нарушение функции эндотелия на 15 и 60-й секундах (%ПСd 15 и %ПСd 60) коррелировало с такими показателями, как течение заболевания (r=0,06, p<0,05), рентгенологическая стадия (r=0,08, p<0,05) и С-РБ (r=0,07, p<0,05), отмечена тенденция к корреляции с СОЭ. Недавно было показано, что такие маркеры воспалительного синдрома, как фактор некроза опухоли-α (косвенным маркером которого является уровень С-РБ), играют важную роль не только в патогенезе РА, АГ, но и в развитии НПВП-гастропатии [3].

Таким образом, исследование показало, что пациенты с РА и НПВП-гастропатией имеют разнонаправленный ответ на пробу с реактивной гиперемией. Была выделена подгруппа пациентов с РА, НПВП-индуцированной гастропатией и наличием АГ, у которых нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии было связано с течением заболевания и воспалительным синдромом. Проведенные нами

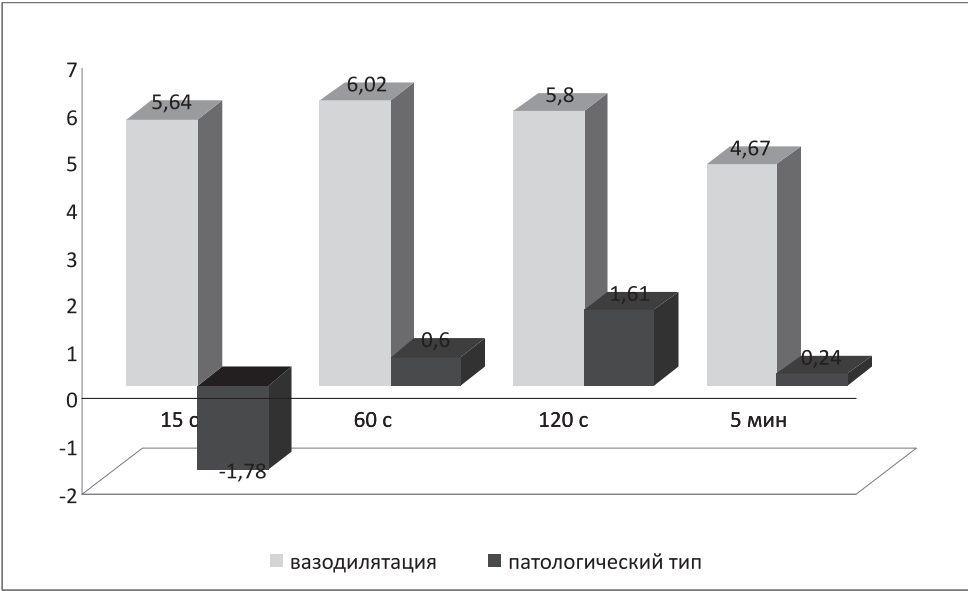


Рис. 1. Характеристика просвета плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией в зависимости от типа реагирования.

Таблица 2

Сравнительная характеристика просвета плечевой артерии и показателей гемодинамики при проведении пробы с реактивной гиперемией в зависимости от наличия АГ

Параметры	Контроль	РА+ НПВП-АГ			РА+НПВП+АГ		
		все больные	I тип -44,40%	II тип -55,60%	все больные	I тип -40%	II тип -60%
ПСd, см	0,31±0,009	0,388±0,007 <sup>□</sup> *	0,380±0,016**	0,393±0,01#	0,415±0,009 <sup>□</sup>	0,053±0,05**	0,407±0,01
ПСs, см	0,33±0,01	0,389±0,009 <sup>□</sup> *	0,385±0,01	0,400±0,01	0,424±0,01 <sup>□</sup>	0,428±0,39	0,415±0,01
ОСП	0,063±0,004	0,033±0,003 <sup>□</sup>	0,034±0,005	0,0321±0,005	0,032±0,006 <sup>□</sup>	0,044±0,02	0,028±0,004
КИМ	0,036±0,001	0,054±0,03	0,053±0,003	0,055±0,005	0,053±0,01	0,053±0,003	0,053±0,002
Vp, см/с	99±3,84	93,79±5,97	96,18±9,54	90,5±6,02	87,6±7,47	80,0±3,51	91,5±11,07
Vm, см/с	28,7±1,23	31,78±2,51	32,81±3,39	30,37±3,95	28,0±3,13	26,3±3,52	28,3±4,54
%PCd 15	11,6±1,2	2,64±0,87 <sup>□</sup>	5,66±0,59	-0,80±0,57# (-4,80-0,0)	1,48±0,94 <sup>□</sup>	5,59±0,55 <sup>□</sup>	-2,58±0,57 (-7,69-0,00)
%PCd 60	12,8±1,14	4,69±1,11 <sup>□</sup> *	6,94±1,20	0,79±1,68	1,13±0,85 <sup>□</sup>	2,46±1,3	0,39±1,08

Примечание: <sup>□</sup> p<0,05 – при сравнении данных больных РА без АГ и контроля; <sup>□</sup> p<0,05 – больных РА с АГ и контроля,\* p<0,05 – больных РА с наличием АГ и без нее; \*\* p<0,05 – больных РА с наличием АГ и без нее при I типе реакции на пробу с реактивной гиперемией; # p<0,05 – больных РА с наличием АГ и без нее при II типе реакции на пробу с реактивной гиперемией.



Рис. 2. Клинико-патогенетические характеристики пациентов с РА и НПВП-индуцированной гастропатией.

ранее работы позволили идентифицировать определенные подтипы пациентов с НПВП-индуцированной гастропатией при РА в зависимости от клинико-патогенетических характеристик [1, 6]. Была выделена группа пациентов с клиническим «перекрестом» абдоминального болевого и диспептического синдромов, у которых, по данным суточного мониторинга рН, имели место сочетания дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов. В последние годы активно изучается не только роль моторных нарушений в патогенезе НПВП-гастропатий

[24], но и их возможная медикаментозная коррекция [19]. Возможно, индивидуумы, включенные в один фенотип и демонстрирующие похожие клинические исходы, могут давать сходный ответ на терапию [17]. Выявленный нами подтип пациентов, вероятно, нуждается в дополнительной терапии нарушений моторики верхних отделов ЖКТ, которые играют определенную роль в возникновении НПВП-гастропатии.

При изучении характера изменения секреторной активности желудка на введение диклофенака натрия пациентам с РА и НПВП-гастропатией нами были получены





разные ответы, и выделена подгруппа больных РА, у которых происходят максимальные изменения показателей внутрижелудочной рН в ответ на прием препарата [6]. Во многом в современной литературе выделение фенотипов (подтипов) ставит перед собой конечной целью персонифицирование тактики ведения и терапии больных с клинически значимым подтипом [12, 13]. Выделенная нами подгруппа пациентов, характеризующаяся изменением рН, отличным от такового у других пациентов с РА и НПВП-гастропатией, вероятно, нуждается в более активном лечении возникшей патологии желудка антисекреторными препаратами.

Пациенты с НПВП-индуцированной гастропатией при РА являются гетерогенными по определенным клинико-патогенетическим характеристикам, что позволяет подумать о целесообразности выделения фенотипических особенностей данных больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулганиева Д.И., Белянская Н.Э. Динамика интрагастральной кислотности у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом на фоне терапии диклофенаком натрия // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 5. — С. 31 — 34.
2. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Проблема НПВП-индуцированных гастропатий: прошлое и настоящее // РМЖ. — 2004. — № 1. — С. 36 — 43.
3. Кевра М.К., Сорока Н.Ф., Дубовик Б.В. Антицитокинотерапия ревматоидного артрита // Мед. новости. — 2005. — № 5. — С. 30 — 36.
4. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Леонов В. М. Профилактика НПВС-гастропатий у больных с факторами риска желудочно-кишечных повреждений // Леч. врач. — 2006. — № 2. — С. 1 — 4.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности лечения // Consil. Med. — 1999. — Том 1, № 5. — С. 207 — 211.
6. Насонов Е.Л., Абдулганиева Д.И., Белянская Н.Э. Связь клинических проявлений НПВП-гастропатии у больных ревматоидным артритом с моторными нарушениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Научн.-практ. ревматол. — 2011. — № 3. — С. 25 — 28.
7. Терезулов Ю.Э., Хусаинова Д.К., Салихов И.Г. К методологии проведения пробы и оценки эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии // Эхография. — 2004. — № 5. — С. 217 — 221.
8. Хусаинова Д.К. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом. // Казанский мед. ж. — 2005. — №1. — С. 42 — 47.
9. Якимова С.С. Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами // Consil. Med. — 2010. — №1. — С. 9 — 15.
10. Asako H., Kubes P., Wallace J. et al. Modulation of leukocyte adhesion in rat mesenteric venules by aspirin and salicylate // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 103. — P. 146 — 152.
11. Asako H., Kubes P., Wallace J. et al. Indomethacin-induced leukocyte adhesion in mesenteric venules: role of lipoxygenase products // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 1992. — Vol. 262. — P. G903 — G908.
12. Goyette P., Labbe C., Trinh T.T. et al. Molecular pathogenesis of inflammatory bowel disease: genotypes, phenotypes and personalized medicine // Ann. Med. — 2007. — Vol. 39. — P. 177-199.
13. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. COPD phenotypes. The future of COPD // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 182. — P. 598 — 604.
14. Kitahora T., Guth P.H. Effect of aspirin plus hydrochloric acid on the gastric mucosal microcirculation // Gastroenterology. — 1987. — Vol. 93. — P. 810 — 817.
15. Langham M.J.S., Well J., Wainwright P. et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroid anti-inflammatory drugs // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 1075-1078.
16. MacDonald M., Beasley R.W., Irving L. et al. A hypothesis to phenotype COPD exacerbations by aetiology // Respirology. — 2011. — Vol. 16, №2. — P.264 — 268.
17. Rice J.R., Saccone N.L., Rasmussen E. Definition of the phenotype // Adv. Genet. — 2001 — Vol. 42. — P. 69 — 76.
18. Santucci L., Fiorucci S., Giansanti M. et al. Pentoxifylline prevents indomethacin-induced acute mucosal damage in rats: role of tumour necrosis factor- $\alpha$  // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 909 — 915.
19. Takeuchi K., Tanaka A., Hayashi Y et al. COX inhibition and NSAID-induced gastric damage-roles in various pathogenic events // Curr. Top. Med. Chem. — 2005. — Vol. 5. — P. 475 — 486.
20. Wallace J.L., Keenan C.M., Granger D.N. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 1990. — Vol. 259. — P. G462 — G.467.
21. Wallace J.L., Arfors K.E., McKnight G.W. A monoclonal antibody against the CD18 leukocyte adhesion molecule prevents indomethacin-induced gastric damage in the rabbit // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 100. — P. 878 — 883.
22. Wallace J.L., McKnight W., Miyasaka M. et al. Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 1993. — Vol. 265. — P. C993 — C998.
23. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself. // Physiol. Rev. — 2008. — Vol. 88. — P. 1547 — 1565.
24. Yoshikawa T., Naito Y. Pathogenesis of NSAIDs-induced gastrointestinal ulcers // Nippon Rinsho. — 2011. — Vol. 69, №6. — P. 995 — 1002.