

3. Добронравов В.А., Волков М.М., Мнускина М.М. и др. Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом диализе // Нефрология. – 2006. – Т. 10. №4. – С.31-36.

4. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. Остеопороз при заболеваниях почек: материалы II Российского конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии» – М., 2002. – С.29-33.

5. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. и др. Остеопороз у детей: учебное пособие. – М., 2002. – 52 с.

6. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете

концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.

7. Максикова Т.М., Меньшиков А.М., Меньшикова Л.В. Динамическое исследование минеральной плотности костной ткани у подростков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 74. №7. – С.93-96.

8. Чумакова О.В., Картамышева Н.Н. Регуляция фосфорно-кальциевого обмена: участие почек в процессах костного ремоделирования: материалы II Российского конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии». – М., 2002. – С.63-68.

9. Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism // Nephrol Dial Transplant. – 2000. – Vol.15. Suppl.5. – P.2-7.

**Информация об авторе:** 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, ОмГМА, кафедра пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, тел. (3812) 74-02-34, e-mail: kitaeva1980@mail.ru. Китаева Юлия Юрьевна – ассистент.

© ШИРИНСКАЯ Н.В. МАЗУРОВ В.И., АХМЕДОВ В.А., МУРАСОВ В.В., КИРИЧЕНКО Н.П. – 2010

### СТРУКТУРА ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ПРИЕМА НПВП

Н.В. Ширинская<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>2</sup>, В.А. Ахмедов<sup>3</sup>, В.В. Мурашов<sup>1</sup>, Н.П. Кириченко<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Бюджетное учреждение Омской области «Клинический диагностический центр», гл. врач – В.Г. Колоколов, отдел контроля качества, зав. – к.м.н. Н.В. Ширинская, отдел эндоскопических исследований, зав. – Н.П. Кириченко; <sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. О.Г. Хурцилава, кафедра терапии №1 им. Э.Э. Эйхвальда с курсом ревматологии, зав. – д.м.н., проф., член-корр. РАМН В.И. Мазуров; <sup>3</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко)

**Резюме.** В статье описаны особенности эндоскопических изменений пищевода у больных с остеоартрозом на фоне приема ингибиторов циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2. Наиболее часто эзофагиты диагностировались в возрастной группе от 41 до 60 лет у лиц, принимавших НПВП в постоянном режиме, а также наблюдалось некоторое увеличение числа изменений слизистой пищевода у лиц, принимавших НПВП в непостоянном режиме, причем с возрастом возрастала тяжесть этих изменений, появлялись эрозии.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, остеоартроз, поражения пищевода, ингибиторы циклооксигеназы.

### STRUCTURE OF ENDOSCOPY CHANGES OF THE ESOPHAGUS AT PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AFTER USE NSAIDS

N.V. Shirinskaya<sup>1</sup>, V.I. Mazurov<sup>2</sup>, V.A. Akhmedov<sup>3</sup>, V.V. Murasov<sup>1</sup>, N.P. Kirichenko<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Omsk State Medical Diagnostic Center, <sup>2</sup>St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, <sup>3</sup>Omsk State Medical Academy)

**Summary.** In this article describes the features endoscopy changes of an esophagus mucosa at patients with osteoarthritis receiving therapy by COX-1 and COX-2. In most cases esophageal injury was diagnosed in age group from 41 till 60 years in persons who use the NSAIDs in a constant mode, and also some increase in number of changes of esophageal mucous at the persons who use NSAIDs in a changeable mode was observed, and meaning of these changes with the years increased, and the erosion of mucosa were diagnosed.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), esophageal injury, inhibitors of cyclooxygenases.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются для лечения воспалительных процессов уже более 100 лет. Одним из наиболее частых побочных эффектов НПВП является поражение желудочно-кишечного тракта.

Поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта связано как с непосредственным повреждением НПВП, большинство из которых являются органическими кислотами; так и с ингибированием циклооксигеназы-1, в результате которого происходит торможение синтеза простагландинов в слизистой оболочке, уменьшение опосредованной выработки простагландинами защитной слизи и бикарбонатов [4].

В тоже время данных о поражениях пищевода при приеме НПВП не так много. Известно, что употребление НПВП в два раза увеличивает риск эзофагита, вплоть до язвенного, и возникновения стриктур [3,6,7]. Однако, в основном, исследования проводились на больных с ревматоидным артритом.

Цель исследования выявить и оценить эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода у лиц с

остеоартрозом на фоне как постоянного так и не постоянного приема НПВП.

### Материалы и методы

В исследование были включены 504 больных с остеоартрозом. Среди обследованных: мужчин – 211 (41,86%), женщин – 293 (58,14%) в возрасте от 19 до 75 лет. Все больные были разделены на три группы:

1 группа – больные с остеоартрозом, не получающие терапию НПВП (97 больных);

2 группа – больные с остеоартрозом получающие терапию НПВП от случая к случаю (по требованию) (213 больных),

3 группа – больные с остеоартрозом постоянно получающие терапию НПВП (194 больных). Кроме этого было проведено разделение больных по возрастам: до 40 лет, от 41 до 60 лет и свыше 60 лет. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Из исследования исключались больные с сахарным диабетом, хронической почечной и гепатоцеллюляр-



Рис. 1. Дизайн клинического исследования.

ной недостаточностью, беременностью; с симптомами тромбозомболических процессов (в т.ч. в анамнезе), некорректируемой артериальной гипертензией, верифицированной онкологической патологии всех локализаций.

Результаты исследования обрабатывались с помощью статистического пакета программ Excel. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (в %) значений. Для оценки значимости различия (p) между выборочными долями рассчитывался z-критерий. Для оценки влияния тех или иных факторов применялся метод одно-, двухфакторного дисперсионного анализа качественных и количественных признаков для пропорциональных и неравномерных комплексов. Изменения считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Эндоскопические признаки изменения слизистой пищевода наблюдались у 21 (12,6%) больных, постоянно принимавших НПВП (рис. 2). У 15 (9%) больных это были явления катарального эзофагита и у 9 (3,6%) – эрозивного. Различия, по отношению к больным, не принимавшим НПВП, а также к принимавшим их непостоянно, оказались статистически незначительными ( $p > 0,1$ ). В тоже время в возрастной группе 41-60 лет частота эзофагитов достигла 21,3%, причем 8,5% – это эрозивные эзофагиты. В группах до 40 лет и свыше 60 лет эзофагиты встречались в 10,0 и 7,0% соответственно ( $p < 0,05$ ).

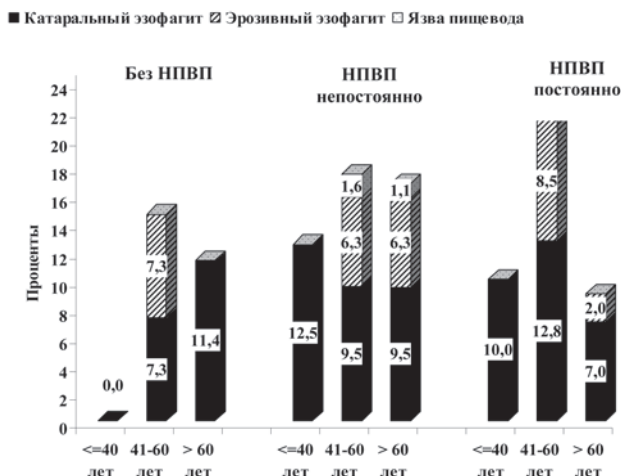


Рис. 2. Частота поражений пищевода в зависимости от возраста и характера применения ингибиторов (в процентах).

В группе больных, которые принимали НПВП не постоянно, эндоскопические признаки поражения слизистой наблюдались несколько чаще (у 30 (16,5%) больных), причем 18 (9,9%) из них приходились на больных с катаральным эзофагитом, а 10 (5,5%) – эрозивным. В этой же группе были зарегистрированы 2 больных с язвами пищевода, по 1 – в группах 41-60 лет и старше лет.

В возрасте до 40 лет включительно при эндоскопическом обследовании диагностировали только катаральные признаки поражения пищевода у 12,5% у больных, принимавших НПВП непостоянно ( $p > 0,1$ ).

В возрастных подгруппах 41-60 лет и старше 60 лет частота поражений пищевода оказалась несколько больше и составила 17,4% и 16,9% соответственно, однако и в этом случае различия оказались статистически незначимыми ( $p > 0,1$ ). Как видно из представленных данных (рис. 2), эрозивный эзофагит наблюдались у 6,3% больных в возрасте от 41 до 60 лет, и старше 60 лет, причем различия по отношению к подгруппе больных в возрасте до 40 лет статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Как и ожидалось, реже всего, у 11 (11,3%) больных, поражения пищевода встречались в контрольной группе, не получавших НПВП, в т.ч. у 8 (8,2%) – с признаками

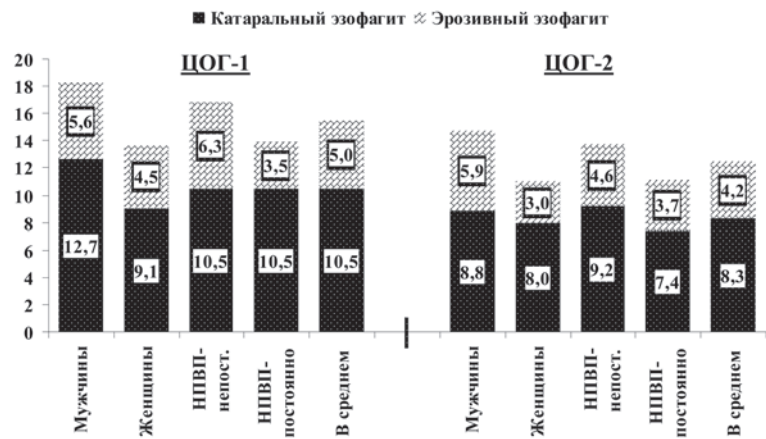


Рис. 3. Частота поражений пищевода в зависимости от половой принадлежности, вида НПВП и характера их применения (в процентах).

катарального эзофагита и 3 (3,2%) – эрозивным эзофагитом. У больных в возрасте до 40 лет эндоскопическое исследование не выявило изменений слизистой пищевода, в то время как в возрастных группах 41-60 лет и старше 60 лет частота таких поражений оказалась существенно больше и составила 14,6% ( $p < 0,001$ ) и 11,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно. По мере увеличения возраста обследуемых статистически значимо росла частота выявления катарального эзофагита ( $p < 0,001$ ). Явления эрозивного эзофагита наблюдались в этой группе только у больных в возрасте от 41 до 60 лет.

Интересным оказался факт, что характер поражений слизистой пищевода, обнаруженных при эндоскопическом обследовании, существенно не зависит от вида нестероидных противовоспалительных препаратов.

Так, совокупной группе больных, которые принимали ингибиторы ЦОГ-1, частота изменений слизистой пищевода составила 15,5%, в т.ч. катарального эзофагита – 10,5% и эрозивного эзофагита – 5,0%. Это несколько больше, но не существенно ( $p > 0,1$ ), чем в аналогичной группе больных, принимавших ингибиторы ЦОГ-2, в которой общая распространенность поражений пищевода составила 12,5%, (катаральный эзофагит – 8,3% и эрозивный – 4,2%).

Среди больных мужского пола эндоскопические признаки эзофагита встречались несколько чаще, чем у женщин, однако, различия были статистически незначимыми ( $p > 0,1$ ).

Поражения пищевода у больных, принимавших

ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 непостоянно, составили 16,8% и 13,8% соответственно, что несущественно больше, чем у больных, принимавших эти же ингибиторы, но постоянно – 14% и 11,1% соответственно ( $p > 0,1$ ).

Таким образом, по данным нашего исследования наиболее часто эзофагиты диагностировались в возрастной группе от 41 до 60 лет – принимающие НПВП в постоянном режиме (отмечалась тенденция к увеличению числа и тяжести поражения пищевода) ( $p < 0,05$ ).

Кроме этого наблюдалось некоторое увеличение числа изменений слизистой пищевода у больных, принимавших НПВП в непостоянном режиме, причем с возрастом возрастала тяжесть этих изменений, появлялись эрозии ( $p < 0,05$ ). Такую тенденцию можно объяснить влиянием ингибиторов ЦОГ на процессы апоптоза и пролиферации эпителиоцитов пищевода, так как развитие катарального эзофагита сопровождается повышением активности пролиферации, а эрозивного – активацией апоптоза в сочетании со снижением пролиферативной активности эпителиоцитов пищевода [1].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чаплыгин Н.В. Оценка динамики патологического процесса и эффективности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по состоянию клеточного обновления эпителиоцитов пищевода: Автореф. дис...канд. мед. наук. – Саратов, 2002. – 20 с.
2. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T. G., et al. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 13. №9. – P.1095-1099.
3. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2004. – Vol. 3. – P.58-61.
4. Laneuville O., Breuer D.K., Dewitt D.L., et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // J Pharmacol

Exp Ther. – 1994. – Vol. 271. №2. – P.927-934.

Известно, что простагландины оказывают цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка, но нет исчерпывающих данных, о том, сохраняется ли такой эффект в пищеводе. Защитная роль слоя слизи и бикарбонатов в пищеводе также не ясна. В тоже время, учитывая данные о повреждающем действии НПВП на слизистую желудка, возникающем в ответ на ингибирование синтеза простагландинов, можно предположить наличие аналогичного механизма и в пищеводе [8].

Данные исследований об отрицательном действии НПВП на давление и функцию нижнего пищеводного сфинктера и приводящие к желудочно-пищеводному рефлюксу, что и повышает вероятность всасывания препаратов и накопления их в слизистой оболочке пищевода, несколько противоречивы [2,5]. Скорее всего, неизменная слизистая пищевода относительно резистентна к НПВП, но при наличии гастроэзофагеального рефлюкса возможно появление эзофагита, в том числе эрозивного и язвенного [1,7]. В любом случае данная проблема требует дальнейшего детального изучения.

5. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review // Hum. Pathol. – 2007. – Vol. 38. №4. – P.527-536.
6. Scheiman J., Patel P., Henson E., Nostrant T. Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90. №5. – P.754-757.
7. Semble E., Wu W., Castell D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and esophageal injury // Semin. Arthritis Rheum. – 1989. – Vol. 19. №2. – P.99-109.
8. Taha A., Angerson W., Knill-Jones R., Blatchford O. Upper gastrointestinal mucosal abnormalities and blood loss complication low-dose aspirin and antithrombotic therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. №4. – P.489-495.

**Информация об авторах:** 644010, г. Омск -10, а/я 5988, e-mail: n.shirinskaya@mail.ru, Ширина Наталья Владимировна – заведующая отделом, к.м.н.; Мазуров Вадим Иванович – проректор по клинической работе, заведующий кафедрой терапии, чл.-корр. РАМН, профессор, д.м.н.; Ахмедов Вадим Адильевич – профессор, д.м.н.; Мурасов Владимир Владимирович – врач-эндоскопист, к.м.н.; Кириченко Наталья Петровна – заведующая отделом.

© КОЗЛОВА Н.М., ТЮРЮМИН Я.Л., ГОЛУБЕВ С.С., РАЕВСКАЯ Л.Ю. – 2010

#### ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ЦОГ-2 В СТЕНКЕ ЖЕЛЧНЫХ ПУЗЫРЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин, С.С. Голубев, Л.Ю. Раевская

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Н.М. Козлова; Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач – к.м.н. И.В. Ушаков)

**Резюме.** Изучен уровень экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в зависимости от степени выраженности воспаления в стенке желчных пузырей, полученных от больных хроническим калькулезным холециститом после холецистэктомии. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 была определена в 81% в эпителиальных клетках, в 86% – в гладкомышечных, в 57% – в стромальных клетках, в 71% – в стенках сосудов, в 37% – синусах Рокитанского-Ашоффа. Выявлены положительные корреляции между выраженностью воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках и стенках сосудов.

**Ключевые слова:** экспрессия циклооксигеназы-2, хронический калькулезный холецистит, асептическое воспаление.

#### THE ENHANCED LEVEL OF CYCLOOXYGENASE-2 EXPRESSION IN THE GALLBLADDER WALLS IN PATIENTS WITH CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS

N.M. Kozlova, J.L. Turumin, S.S. Golubev, L.Ju. Raevskaja

(Irkutsk State Medical University, Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, ESSC SB RAMS, Irkutsk Regional Diagnostic Centre)

**Summary.** The level of COX-2 expression in the gallbladder wall was studied depending on the degree of intensity of inflammation in the pts with chronic calculous cholecystitis after cholecystectomy. The increase of COX-2 expression in the gallbladder wall was determined in 86% of the smooth muscle cells, in 81% of the epithelial cells, 71% of the vascular smooth