

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

В.И. Мазуров¹, Н.В. Ширинская², Л.А. Царькова³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² БУЗОО «Клинический диагностический центр», Омск, Россия

³ МУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2, Омск, Россия

FEATURES OF CURRENT A CHRONIC PANCREATITIS AT THE PATIENTS WITH OSTEOARTROSIS ON BACKGROUND OF USE NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

V.I. Mazurov¹, N.V. Shirinskaya², L.A. Tcarkova³

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Omsk State Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russia

³ Clinical Emergency Hospital № 2, Omsk, Russia

© В.И. Мазуров, Н.В. Ширинская, Л.А. Царькова, 2012

В работе отражены клинические показатели течения хронического панкреатита у пациентов с остеоартрозом на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств. Исследовались липаза, щелочная фосфатаза, амилаза, С-реактивный белок и интерлейкин-6. Проведен ретроспективный анализ историй болезни за 7-летний период. На фоне приема ингибиторов циклооксигеназы не наблюдалось ухудшение течения хронического панкреатита, при этом отмечалось уменьшение частоты его обострений.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ингибиторы циклооксигеназы, амилаза, липаза, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок, интерлейкин-6, нестероидные противовоспалительные средства.

In work aspects of a current of a chronic pancreatitis at patients with a osteoarthrosis use non-steroidal anti-inflammatory drugs. To determine levels of amylase, lipase, alkaline phosphatase, Interleukin-6 and C-reactive protein in serum, in patients who displayed different degrees of severity of disease. We retrospective analyzed of history illines of patients with the chronic pancreatitis for the 7-years period. The factor of use of cyclooxygenase inhibitors influences current of a chronic pancreatitis, promoting both to reduction of number of aggravations, and decrease in actual values of all parameters of peripheral blood taken for supervision.

Key words: chronic pancreatitis, inhibitors of cyclooxygenases, amylase, lipase, alkaline phosphatase, C-reactive protein, Interleukin-6, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Введение

Хронический панкреатит представляет собой одну из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. В основе его развития лежит ряд этиопатогенетических механизмов, приводящих к необратимым морфологическим изменениям в ткани поджелудочной железы.

В последние годы доказано, что провоспалительные и регуляторные цитокины играют ключевую роль в патогенезе острого и хронического панкреатитов, потенцируют развитие панкреонекроза и формирование фиброза поджелудочной железы. При трансформации местной воспалительной реакции в системную данные цитокины поступают в кровоток и способствуют

развитию синдрома интоксикации и полиорганной недостаточности, являющихся частой причиной летальности [1–3]. Кроме этого, ряд исследователей в экспериментальных работах показали важную роль циклооксигеназы (ЦОГ) в регуляции воспалительного процесса в поджелудочной железе [4, 5].

Не менее актуальной проблемой является остеоартроз (ОА), распространенность которого в популяции составляет 10–12% [6]. Формирование реактивных синовитов сопровождается повышением выработки клетками синовиальной оболочки провоспалительных цитокинов.

Особое внимание многих авторов занимает изучение не только особенностей течения

данных форм патологии при их сочетании, но и влияние нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), являющихся основой терапии остеоартроза, на функциональное состояние поджелудочной железы. Однако количество работ, посвященных исследованию влияния НПВП на течение хронического панкреатита (ХП) у больных остеоартрозом остается явно недостаточным.

Целью исследования явилось сравнительное изучение влияния селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных ингибиторов циклооксигеназы, составляющих основную группу нестероидных противовоспалительных препаратов на течение хронического панкреатита у больных остеоартрозом.

Материалы и методы. В исследование были включены 93 пациента с хроническим панкреатитом и остеоартрозом (54 мужчины и 39 женщин, средний возраст $55,4 \pm 0,9$ лет). Отбор проводился по мере их поступления в стационар в связи с обострением панкреатита. В последующем они находились под динамическим наблюдением в течение 7 лет.

Обследованные были разделены на 3 группы. В первую группу были включены 35 больных остеоартрозом, которые получали местную терапию анальгетиками, но не принимали нестероидные противовоспалительные средства. Во вторую группу вошли 26 больных остеоартрозом, получавшие терапию неселективным ингибитором ЦОГ – диклофенаком в дозе 100 мг в сутки. Третью группу составили 32 пациента с остеоартрозом, которым была назначена терапия селективным ингибитором ЦОГ-2 – миелоксикамом в дозе 15 мг в сутки. Из исследования исключались больные, принимавшие аспирин или глюкокортикостероиды.

Статистический анализ проводился с использованием Microsoft Excel и пакета Statistica 6.0, включал дисперсионный и регрессионный многофакторный анализ, расчет множественных ($r_{\text{множ.}}$) и парциальных ($r_{\text{парц.}}$) коэффициентов корреляции, показателей силы влияния (η^2 , в %) и коэффициента детерминации (R^2 , в %), квартилей (Q_{25} , Q_{75}). При анализе ряда показателей использовался критерий U Вилкоксона – Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

Диагноз хронического панкреатита был установлен в соответствии с МКБ-10 согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [7] и основывался на данных

общеклинических методов исследования, (жалобы, анамнез, подтверждающий наличие факторов риска заболевания, объективный осмотр), лабораторных методов, подтверждающих наличие экзокринной и эндокринной недостаточности, ультразвукового исследования органов брюшной полости, в том числе и поджелудочной железы, а при необходимости – и компьютерной томографии. Длительность течения панкреатита определялись на основании времени появления у пациентов первых жалоб (табл. 1.)

Клиническая диагностика остеоартроза также базировалась на тщательном сборе жалоб больного, анамнезе заболевания; ретроспективной оценке всех предыдущих обострений, объективном осмотре пациента с проведением детального осмотра костно-мышечной систем в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России [8]. Распределение по полу, возрасту и длительности ОА и преимущественному поражению суставов представлено в таблице 1.

Длительность приема нестероидных противовоспалительных препаратов составляла не менее 3-х месяцев, предшествовавших обострению хронического панкреатита. Необходимо отметить, что обострение ХП у всех наблюдаемых было вызвано грубым нарушением предписанной им диеты. В период обострения панкреатита степень тяжести оценивалась согласно критериям Ranson [9] и АРАСНЕ-II [10]. В клинической картине обострений ХП наиболее типичным в нашем исследовании оказался классический опоясывающий болевой синдром (вне зависимости от длительности заболевания) в сочетании с нарушением стула, тошнотой и рвотой. Купирование обострений хронического панкреатита проводилось в условиях стационара в соответствии с общепринятыми протоколами лечения (голод, предотвращение ферментной интоксикации, купирование болевого синдрома коррекцией водно-электролитного баланса, предупреждение инфекционных осложнений). Через три–четыре дня после уменьшения выраженности болевого и интоксикационного синдромов возвращались к пероральному питанию.

В ходе наблюдения за пациентами была отмечена разница в количестве обострений хронического панкреатита в зависимости от приема НПВП. С использованием дисперсионного многофакторного анализа изучено влияние половой принадлежности, возраста пациентов, вида принимаемого НПВП на частоту и тяжесть обострения панкреатита. Результаты анализа

свидетельствуют о том, что возраст и пол не оказывали сколько-нибудь заметного влияния на частоту и тяжесть обострений хронического панкреатита среди наблюдаемых нами больных ($p < 0,1$). Основным фактором, определяющим частоту и тяжесть обострения ХП, является факт приема диклофенака или миелоксикама ($\eta^2 = 51,5\%$, $p < 0,001$). Наиболее часто обострения панкреатита отмечались среди больных, не принимавших НПВП, – $5,4 \pm 0,25$ раз в течение года, в то время как у пациентов, принимавших диклофенак и миелоксикам, среднегодовая частота обострений составила $3,72 \pm 0,2$ раз и $2,47 \pm 0,14$ раз соответственно ($p_{\text{б/инн-цог1}} < 0,001$, $p_{\text{б/инн-цог2}} < 0,001$, $p_{\text{цог1-цог2}} < 0,001$).

Весьма интересно, что среди больных, не получавших НПВП, чаще всего регистрировались обострения тяжелой степени – $6,44 \pm 0,47$ раз/год, в то время как легкие и средние формы – $4,4 \pm 0,45$ и $5,19 \pm 0,32$ раз в течение года соответственно ($p_{\text{л.ст-с.ст}} > 0,1$, $p_{\text{л.ст-т.ст}} < 0,01$, $p_{\text{с.ст-т.ст}} < 0,05$). Напротив, среди пациентов, принимавших ингибиторы ЦОГ, отмечалось небольшое, хотя и статистически недостоверное ($p > 0,1$), снижение частоты средней и тяжелой форм обострения.

Кроме того, что уровни исследуемых показателей снижались внутри каждой подгруппы,

отмечалось их последовательное снижение в ряду пациентов «не принимающие НПВП => принимающие диклофенак => принимающие миелоксикам».

Уровень липазы крови всех наблюдаемых нами больных были значительно больше установленного верхнего предела нормы (60 у/л), причем 50% фактических значений были в пределах от 117 до 147 у/л (Q_{25} – Q_{75}). Выраженное влияние на экспрессию липазы оказывала тяжесть обострения ХП ($\eta^2 = 55,6\%$, $p < 0,001$). Средние значения составили при обострениях легкой, средней и тяжелой степени $103,6 \pm 4,2$ у/л, $129,2 \pm 2,1$ у/л и $144,6 \pm 3,4$ у/л соответственно. Межгрупповые различия статистически значимы ($p < 0,001$). Фактор приема НПВП оказывал менее существенное, но статистически значимое влияние ($\eta^2 = 22,1\%$, $p < 0,001$) на уровень липазы (табл. 2). Так, в группе, не получавших НПВП, он составил $142,5 \pm 2,8$ у/л, в то время как на фоне приема диклофенака и миелоксикама – $127,5 \pm 3,56$ у/л и $115,4 \pm 3,0$ у/л соответственно. Межгрупповые различия достоверны ($p < 0,01$). На фоне тяжелых обострений ХП статистически значимое снижение липазы наблюдалось только у пациентов, принимавших миелоксикам, – в среднем до $131,6 \pm 2,53$ у/л.

Таблица 1

Некоторые клинические характеристики наблюдаемых пациентов

Показатели	Без НПВП n = 35	На фоне приема диклофенака, n = 26	На фоне приема миелоксикама, n = 32	Всего
Возраст (лет), M±m (min/ max)	$54,9 \pm 1,46$ (34/69)	$57,1 \pm 2,0$ (30/69)	$54,6 \pm 1,5$ (34/69)	$55,4 \pm 0,9$ (34/69)
Пол	Мужчины – 21 (60,0%) Женщины – 14 (40,0%)	Мужчины – 15 (57,7%) Женщины – 11 (42,3%)	Мужчины – 18 (56,3%) Женщины – 14 (43,7%)	Мужчины – 54 (58,1%) Женщины – 39 (41,9%)
Длительность течения остеоартроза (лет), M±m (min/ max)	$9,82 \pm 2,30$ (3/20)	$10,69 \pm 2,25$ (3/20)	$10,31 \pm 2,27$ (3/20)	$10,22 \pm 0,55$ (3/20)
Распределение по преимущественной локализации поражения суставов	Гонартроз – 12, в т.ч. мужчин – 4, женщин – 8. Коксартроз – 23 в т.ч. мужчин – 17, женщин – 6	Гонартроз – 13, в т.ч. мужчин – 4, женщин – 9 Коксартроз – 13, в т.ч. мужчин – 11, женщин – 2	Гонартроз – 18, в т.ч. мужчин – 7, женщин – 11 Коксартроз – 14, в т.ч. мужчин – 11 женщин – 3	Гонартроз – 43, в т.ч. мужчин – 15, женщин – 28 Коксартроз – 50, в т.ч. мужчин – 39, женщин – 11
Длительность течения панкреатита (лет), M±m (min/ max)	$8,82 \pm 1,53$ (3/15)	$7,19 \pm 1,41$ (3/13)	$6,93 \pm 1,58$ (3/15)	$7,71 \pm 0,38$ (3/15)

Совместное разнонаправленное влияние степени тяжести обострения ($A_{\text{ст.т.обостр}}; r_{\text{парц.}} = 0,846; p < 0,001$) и фактора приема НПВП ($P_{\text{пр.НПВП}}; r_{\text{парц.}} = -0,816; p < 0,001$) на уровень липазы ($K_{\text{липаза}}$) в высшей степени корректно моделируется уравнением двухфакторной регрессии ($r_{\text{множ.}} = 0,904$):

$$K_{\text{липаза}} = 112,16 + 22,45 \cdot A_{\text{ст.т.обостр}} - 14,73 \cdot P_{\text{пр.НПВП}}$$

Содержание амилазы в сыворотке крови превышало нормальные показатели (100 у/л) у всех больных, причем у половины из них содержание амилазы было в пределах от 195 до 325 у/л (Q25–Q75). Тяжесть обострения ХП оказывала весьма слабое, но достоверное влияние ($\eta^2 = 11,3\%, p < 0,01$) на уровень амилазы: средние значения у больных с легкой, средней и тяжелой степенью обострения составили $234,1 \pm 18,22$ у/л, $259,4 \pm 9,14$ у/л и $288,1 \pm 15,14$ у/л, соответственно. Фактор НПВП-терапии оказывал сильное влияние на экспрессию амилазы ($\eta^2 = 82,1\%, p < 0,001$). В группе пациентов, не принимавших НПВП, концентрация амилазы в сыворотке крови составила $336,3 \pm 3,68$ у/л. Это было значительно больше ($p < 0,001$), чем у больных, принимавших диклофенак ($260 \pm 6,38$ у/л) и миелоксикам ($182,8 \pm 3,32$ у/л).

Коэффициент детерминации изменчивости уровня амилазы в сыворотке крови ($K_{\text{амилаза}}$) в связи с совместным влиянием степени тяжести обострения ($A_{\text{ст.т.обостр}}; r_{\text{парц.}} = 0,736; p < 0,001$) и схемы лечения ($P_{\text{пр.НПВП}}; r_{\text{парц.}} = -0,971; p < 0,001$) оказался наиболее высоким – 94,7% ($r_{\text{множ.}} = 0,973$):

$$K_{\text{амилаза}} = 355,91 + 27,68 \cdot A_{\text{ст.т.обостр}} - 76,86 \cdot P_{\text{пр.НПВП}}$$

Подобная тенденция наблюдалась и при исследовании уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) – у всех больных она была значительно больше верхней границы референсных значений (98 у/л). В 50% случаев активность ЩФ была в пределах от 251 до 295 у/л (Q25–Q75). Экспрессия ЩФ прямо зависела от тяжести обострения ХП ($\eta^2 = 50,3\%, p < 0,001$). Средние значения составили при легкой, средней и тяжелой степени обострения $248 \pm 8,2$ у/л, $268,9 \pm 4,1$ у/л и $292,8 \pm 6,4$ у/л соответственно. Межгрупповые различия достоверны ($p < 0,001$). Прием НПВП, напротив, способствовал статистически достоверному снижению уровня ЩФ ($\eta^2 = 28,3\%, p < 0,001$). Средние значения концентрации ЩФ в группе больных, не получавших НПВП ($298,4 \pm 6,6$ у/л), были существенно больше ($p < 0,001$), чем у лиц, принимавших диклофенак ($273,9 \pm 3,86$ у/л)

и миелоксикам ($239,1 \pm 3,75$ у/л). Также у пациентов с различной степенью тяжести обострения ХП, принимавших миелоксикам, содержание ЩФ оказалось существенно ниже, чем у принимавших диклофенак ($p < 0,001$). В 77,7% случаев ($r_{\text{множ.}} = 0,881; p < 0,001$) изменчивость концентрации щелочной фосфатазы ($K_{\text{ЩФ}}$) в крови наблюдаемых больных была обусловлена совместным, разнонаправленным влиянием степени тяжести обострения панкреатита ($A_{\text{ст.т.обостр}}; r_{\text{парц.}} = 0,677; p < 0,001$) и фактора приема НПВП ($P_{\text{пр.НПВП}}; r_{\text{парц.}} = -0,852; p < 0,001$):

$$K_{\text{ЩФ}} = 282,38 + 22,75 \cdot A_{\text{ст.т.обостр}} - 29,69 \cdot P_{\text{пр.НПВП}}$$

При исследовании показателей С-реактивного белка у 50% наблюдаемых больных определялись концентрации СРБ от 27 до 49 pg/ml (Q25–Q75), при верхней границе референсных значений (10 pg/ml). Тяжесть обострения ХП оказалась главным фактором ($\eta^2 = 55,4\%, p < 0,001$), определяющим уровень СРБ в крови (табл. 2). Средние значения составили у больных с легкой, средней и тяжелой степенью обострения $22,7 \pm 1,6$ pg/l, $35,3 \pm 1,7$ pg/l и $67 \pm 4,5$ pg/l соответственно. Межгрупповые различия статистически достоверны ($p < 0,001$).

При анализе экспрессии интерлейкина-6 (ИЛ-6) у половины наблюдаемых пациентов содержание ИЛ-6 составляло от 95 до 256 pg/ml (Q25–Q75). Степень тяжести обострения ХП определяла ($\eta^2 = 79,7\%, p < 0,001$) содержание ИЛ-6 в крови больных (см. табл. 2). Средние концентрации ИЛ-6 составили при легкой, средней и тяжелой степени обострения $72,9 \pm 4,6$ pg/ml, $143,1 \pm 7,4$ pg/ml и $401,9 \pm 24$ pg/ml соответственно. Различия между группами в высшей степени достоверны ($p < 0,001$).

Использование диклофенака, а особенно миелоксикама, в терапевтических дозах существенно снижало частоту обострений хронического панкреатита средней и тяжелой степени, концентрацию амилазы, липазы и щелочной фосфатазы в крови наблюдаемых нами больных.

Необходимо также рассмотреть возможные механизмы развития вышеописанных изменений. ЦОГ-2 является ферментом, ограничивающим скорость продуцирования простагландинов и служит важным регулятором сосудистой функции [11, 12]. Повышение уровня ЦОГ-2 может быть вызвано широким диапазоном вне- и внутриклеточных стимулов, в том числе интерлейкина-1, ФНО- α , фактором эпидермального роста, интерфероном- γ , фактором активирования тромбоцитов. В работе W.W.

Уап и соавт. [5] установлено, что в здоровой ткани поджелудочной железы транскрипция ЦОГ-2 остается на очень низком уровне. После индуцирования панкреатита путем введения церулина выделение ЦОГ-2 увеличивалось. В исследовании W. Schlosser и соавт. [4] было обнаружено чрезвычайно повышенное выделение ЦОГ-2 при хроническом панкреатите. Данный фермент был обнаружен в ацинозных клетках, гиперпластических и островковых клетках. Есть данные [13, 14] об ответственности ЦОГ-2 за увеличение экспрессии цитокинов TGF-1 β , IL-1 β , и ИЛ-6 в активизированном PSCs, они же указывают, что ингибирование ЦОГ-2 блокирует иницирование трансформации PSC. Анализ, проведенный группой H.F. Dai 6-ти рандомизированных клинических исследований, показал эффективность профилактического применения НПВП при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [15]. Подобный анализ с аналогичными результатами был проведен и B.J. Elmunzer с соавт. [16]. Кроме того, имеются эксперимен-

тальные данные использования gofecoxib, как селективного ингибитора ЦОГ-2 [17], а также 4-[5-(4-Chloro-phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-236) [18], которые показали значительное уменьшение признаков воспаления, продуцирования TGF-1 β , простагландин E(2) и коллагена и, как следствие, уменьшение фиброзирования и макрофагальной инфильтрации панкреатической ткани. Подобные же результаты были получены J.L. de Almeida и соавт. при применении ragesoxib [19] и группой E. Alhan, использовавшей celecoxib [20]. В своем исследовании они отмечали снижение концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и амилазы в группе животных, получавших селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Эти факты свидетельствуют о необходимости и перспективности поиска препаратов с селективной ингибирующей способностью в отношении ЦОГ-2, а также соответствуют современным представлениям о роли провоспалительных цитокинов и СРБ в генезе хронического воспаления.

Таблица 2

Средние значения показателей в зависимости от фактора приема НПВП и степени тяжести обострения ХП

Показатели	Статистические показатели	Фактор приема НПВП:												Средние значения по степени тяжести обострения ХП		
		без НПВП				на фоне приема диклофенака				на фоне приема миелоксикама						
		тяжесть обострения			в среднем	тяжесть обострения			в среднем	тяжесть обострения			в среднем			
		легкая	средняя	тяжелая		легкая	средняя	тяжелая		легкая	средняя	тяжелая				
	N	5	21	10	36	6	14	5	25	4	20	8	32	15	55	23
Обострения (раз/год)	$\tilde{X}$ $\pm m_x$	4,40 0,45	5,19 0,32	6,44 0,47	5,40 0,25	4,00 0,63	3,71 0,23	3,40 0,45	3,72 0,2	2,75 0,29	2,40 0,20	2,50 0,20	2,47 0,14	3,80 0,32	3,80 0,22	4,32 0,45
Липаза (0–60 у/л)	$\tilde{X}$ $\pm m_x$	118,4 4,59	143,2 2,14	147,9 3,03	142,5 2,80	105,3 2,07	127,9 2,77	152,6 3,58	127,5 3,56	82,5 2,92	115,5 2,20	131,6 2,53	115,4 2,99	103,6 4,17	129,2 2,07	144,6 3,44
Амилаза (менее 100 у/л)	$\tilde{X}$ $\pm m_x$	317,0 9,12	333,1 4,38	354,4 5,03	336,3 3,68	220,0 5,10	261,3 4,89	303,8 7,49	260,0 6,38	151,5 4,91	180,7 2,50	203,6 3,67	182,8 3,32	234,1 18,22	259,4 9,14	288,1 15,14
Щелочная фосфатаза (42–98 у/л)	$\tilde{X}$ $\pm m_x$	275,0 8,84	295,2 4,13	318,9 6,89	298,4 3,93	254,2 3,51	274,2 4,42	296,8 3,61	273,9 3,86	205,0 6,62	237,2 3,29	260,9 3,64	239,1 3,75	248,0 8,21	268,9 4,05	292,8 6,43
СРБ (0–10 pg/ml)	$\tilde{X}$ $\pm m_x$	25,2 1,7	42,1 3,6	80,7 6,7	49,6 4,2	20,5 2,5	32,6 2,3	62,4 4,3	35,6 3,3	22,8 5,4	30,1 1,9	50,4 6,3	34,2 2,6	22,7 1,6	35,3 1,7	65,5 4,5
Интерлейкин-6 (5–50 pg/ml)	$\tilde{X}$ $\pm m_x$	81,8 9,9	194,9 10,8	505,2 29,6	258,5 27,8	77,0 5,7	126,6 4,1	380,4 9,8	165 23,3	55,5 3,1	100,4 5,7	299,1 17,0	144 17,3	72,9 4,6	143,1 7,4	401,9 24,0

Литература

1. *Интерлейкины* при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т.М. Царегородцева [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. – № 2 – С. 7–9.
2. *Крылова, Е.А.* Современные представления о цитокинах и их роли в диагностике и лечении / Е.А. Крылова // Гастроэнтерология: Міжвідомчий збірник, Дніпропетровськ. – 2001. – Вип. 32. – С. 425–434.
3. *Vanlaethem, J.L.* Pancreatitis and cytokines / J.L. Vanlaethem, J. Devisere // Acta Gastroenterol. Belg. – 1996. – Vol. 59, № 3. – P. 186–187.
4. *Cyclooxygenase-2* is overexpressed in chronic pancreatitis / W. Schlosser [et al.] // Pancreas – 2002. – Vol. 25. – P. 26–30.
5. *Role of COX-2* in microcirculatory disturbance in experimental pancreatitis / W.W. Yan [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, № 14. – P. 2095–2098.
6. *Ethgen, O.* Degenerative musculoskeletal disease / O. Ethgen, J.-Y. Reginster // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 1–3.
7. *Гастроэнтерология.* Национальное руководство / Под. ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
8. *Ревматология.* Национальное руководство / Под. ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.
9. *Ranson, H.C.* Prognosis signs and the role of operative management in acute pancreatitis / H.C. Ranson, R.M. Rifkind, D.F. Roses // Surg. Gynecol. Obstet. – 1975. – Vol. 139. – P. 29–32.
10. *Knaus, W.A.* APACHE II: a severity of disease classification system / W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner, J.E. Zimmerman // Crit. Care. Med. – 1985. – Vol. 13. – P. 118–129.
11. *Cyclooxygenase-1* and 2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1b, phorbol ester, and corticosteroids / L.J. Crofford [et al.] // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 93. – P. 1095–1101.
12. *Up-regulation* of endothelial cyclooxygenase-2 and prostanoid synthesis by platelets. Role of thromboxane A2 / G.E. Caughey [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 37839–37845.
13. *Apte, M.V.* Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis / M.V. Apte, P.S. Haber, S.J. Darby // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 534–541.
14. *Pancreatic* stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 535–541.
15. *Dai, H.F.* Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis / H.F. Dai, X.W. Wang, K. Zhao // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 11–16.
16. *A meta-analysis* of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis / B.J. Elmunzer [et al.] // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 9. – P. 1262–1267.
17. *A selective* COX-2 inhibitor suppresses chronic pancreatitis in an animal model (WBN/Kob rats): significant reduction of macrophage infiltration and fibrosis / T. Reding [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 8. – P. 1165–1173.
18. *Selective* cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates cholecystokinin-octapeptide-induced acute pancreatitis in rats / S.W. Seo [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 16. – P. 2298–2304.
19. *Inhibition* of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis / J.L. de Almeida [et al.] // Clinics. – 2006. – Vol. 61, № 4. – P. 301–306.
20. *Effects* of the celecoxib on the acute necrotizing pancreatitis in rats / E. Alhan [et al.] // Inflammation. – 2004. – Vol. 28, № 5. – P. 303–309.

Н.В. Ширинская

Тел.: 8-913-971-93-32

e-mail: n.shirinskaya@mail.ru