



УДК 616.329+541.124:616-08

СТЕПАНОВ Ю.М., БРЕСЛАВЕЦЬ Ю.С.

ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 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 (АТС), 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 I<sub>2</sub> и тромбоксана A<sub>2</sub>, что, в свою очередь, ведет к нарушению кровотока в стенке желудка, снижению синтеза простагландинов E<sub>2</sub>, 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

© «Гастроентерология», 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 E<sub>1</sub>, который образуется из простагландина H<sub>2</sub>. 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 сульфгидрильных 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, мовалис).

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 гастродуоденальной 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 гастродуоденальной 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

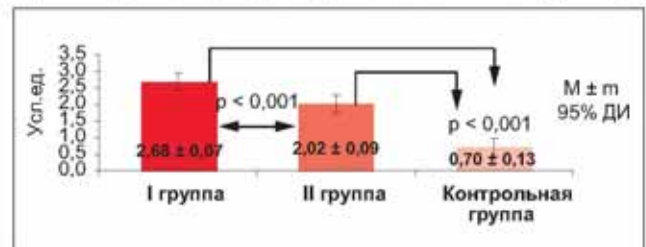
дифференцировать повреждения, обусловленные *H.pylori* и НПВП [15, 21, 22].

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 ± 0,07) усл.ед. и (2,02 ± 0,09) усл.ед. против (0,70 ± 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**

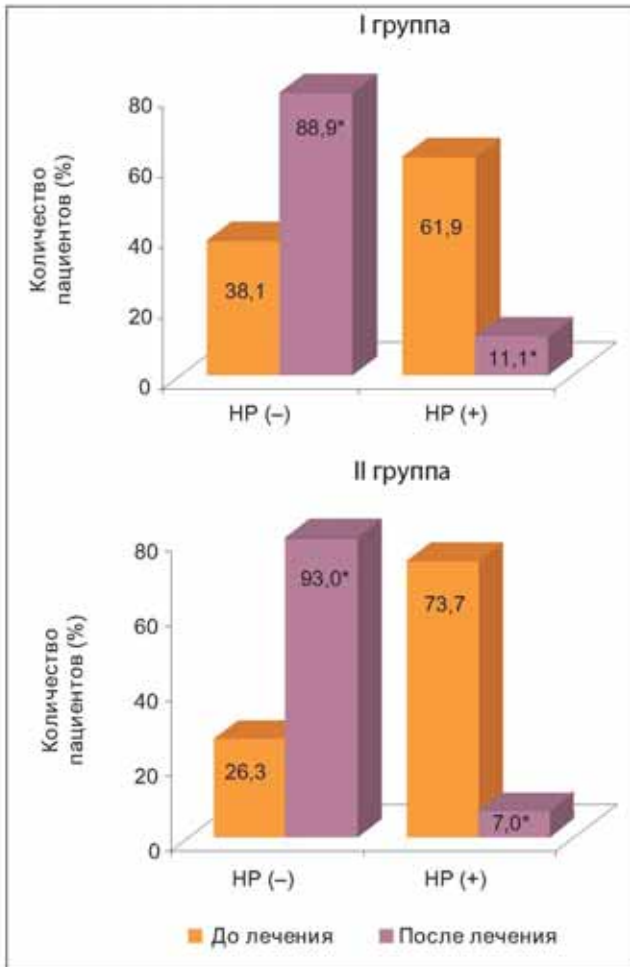
при язве после лечения чаще определялся среди пациентов I группы — 11 (91,7 %) человек — в сравнении с обследуемыми II группы — 15 (78,9 %) человек. Аналогичная тенденция отмечалась и при лечении язвенных поражений желудка, постязвенный дефект в таких случаях зафиксирован у 18 (78,3 %) и 6 (37,5 %) человек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



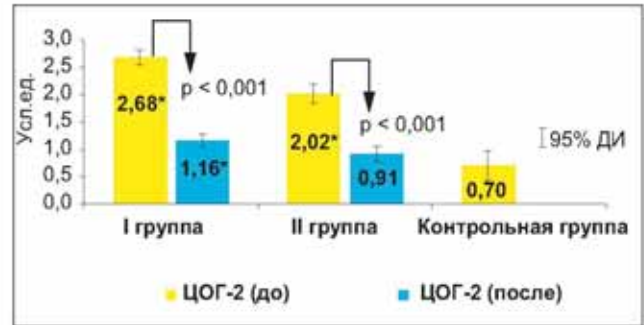
**Примечание.** \* —  $P < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем до лечения.  
**Рисунок 5** — Инфицированность *H. pylori* по результатам быстрого уреазного теста до и после проведенной терапии больных с НПВП-гастропатиями

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).

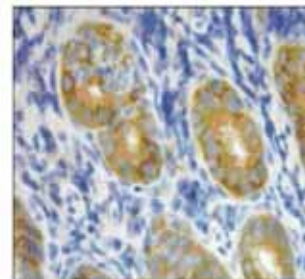
При сравнении динамики значений ЦОГ-2 у больных, которые использовали неселективные НПВП, в зависимости от применяемой схемы лечения (схемы № 1 и 2) отмечалось их снижение с исходных уровней ( $2,02 \pm 0,11$  усл.ед. и  $(2,00 \pm 0,16)$  усл.ед. до  $(1,27 \pm 0,09)$  усл.ед. и  $(0,95 \pm 0,09)$ 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

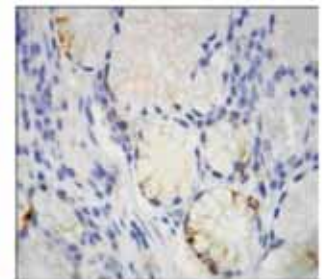


**Примечание.** \* —  $P < 0,05-0,001$  в сравнении с контрольной группой.  
**Рисунок 6** — Динамика интенсивности ЦОГ-2 у больных с НПВП-гастропатиями на фоне лечения

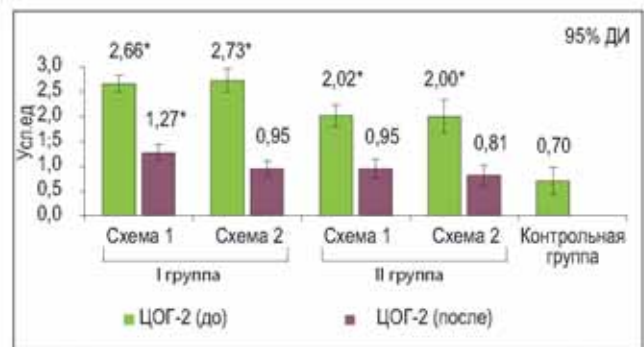
тивности ЦОГ-2 разная. Так, показатели ЦОГ-2 после проведенной терапии по схемам № 1 и 2 уменьшились практически в 1,5 и 2 раза соответственно. Возможно, это связано с тем, что применение ребамипида способствовало стимулированию защитных свойств слизистой оболочки поврежденных участков за счет повышения 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 1. 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.И. 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, П.А. Лапина // Ліки України. — 2011. — № 1. — С. 43-47.

8. Мосин В.И. Циклические нуклеотиды, простагландины 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. Уражения шлунка, пов'язані з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів / Е.Л. Насонов, А.Е. 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

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

**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.

**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  $(2.02 \pm 0.11)$  c.u. before treatment and  $(1.27 \pm 0.09)$  c.u. after treatment by the regimen № 1; it decreased by 2 times and made up  $(2.00 \pm 0.16)$  c.u. and  $(0.95 \pm 0.09)$  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.

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

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