

А.С. Свинцицкий

О.Г. Пузанова

Национальный медицинский университет, Киев

## ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

### Ключевые слова:

ревматические заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, гастродуоденопатия, патогенез, профилактика, диагностика, лечение.

**Резюме.** Представлены данные об эпидемиологии, патогенезе, особенностях диагностики, профилактики и лечения ятрогенных гастродуоденопатий в ревматологической практике. Оценены ближайшие перспективы повышения безопасности применения нестероидных и стероидных антифлогистиков. Представлены данные литературы и результаты собственных наблюдений.

Патологические изменения гастродуоденальной зоны (ГДЗ), выявляемые у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), относятся к трем основным группам, причем дифференцировать диагноз достаточно сложно, поэтому такое разделение является в значительной мере условным. К первой группе отнесены поражения, развитие которых патогенетически связано с самим РЗ; ко второй — изменения, являющиеся сопутствующей патологией ГДЗ, обострение которой возможно как под влиянием активации ревматического процесса, так и на фоне его лечения; к третьей — ятрогении и осложнения, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также глюкокортикостероидов (ГКС). Воспаление лежит в основе многочисленных ревматических заболеваний, и в ревматологической практике противовоспалительные препараты используют ежедневно.

Актуальность проблемы НПВП-ассоциированной гастротоксичности подтверждается следующими фактами:

1) 30 млн людей в мире ежедневно принимают НПВП, и количество ежегодно выписываемых на них рецептов достигает 500 млн;

2) доля людей пожилого возраста среди принимающих НПВП достигает 40–60% (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000а);

3) НПВП обуславливают возникновение 20% всех побочных эффектов фармакотерапии в Англии, 25% — в США (Wolfe F. et al., 1999); 46,5% — в Украине (Викторов О.П. та співавт., 1997);

4) манифестируют 58% НПВП-ассоциированных гастродуоденальных язв тяжелыми осложнениями (Silverstein F.E., 1996);

5) у 50–60% госпитализированных пациентов с желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК) в анамнезе есть указание на применение НПВП (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000б);

6) ежегодно возрастает частота госпитализации и увеличивается количество летальных исходов, обусловленных последствиями повреждающего действия НПВП на пищеварительный тракт — в США соответственно от 20 000 и 2000 случаев (Fries J., 1991) до 70 000 и 7000;

7) увеличиваются экономические затраты на лечение больных с гастроэнтерологическими осложнениями НПВП-терапии — в США от 750 млн (Fries J., 1991) до 3,9 млрд дол. (Singh G. et al., 1995).

Термин «НПВП-гастропатия» обозначает эрозивно-язвенные поражения ГДЗ, возникающие при применении этих препаратов и имеющие характерную клинко-эндоскопическую картину (Wolfe M.M. et al., 1999). Особенности этих эрозий и язв являются множественный характер, малосимптомное течение и высокий риск манифестации ЖКК. Выявлена связь поражений с приемом НПВП, остротой их возникновения, локализацией в антральном отделе желудка, отсутствием воспалительного вала вокруг, таким гистологическим признаком, как фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки (СО), и достаточно быстрое заживление после отмены НПВП (El-Zimaity H.M. et al., 1996; Waki S. et al., 1997; Аруин Л.И. и соавт., 1998).

В сопоставимых по возрасту группах обследованных выявлено, что при приеме НПВП риск ulcerогенеза возрастает в 5–15 раз, причем доказано влияние этих препаратов при возникновении 20–40% перфораций язв антропилорoduоденальной локализации и 20–35% острых ЖКК. Применение НПВП в течение 3 мес сопровождается такими опасными для жизни осложнениями в 1–2% случаев, а при увеличении сроков приема лекарств до 1 года — в 2–5% (Silverstein F.E., 1996). Частота летальных исходов вдвое превышает таковую у па-

циентов с «немыми» язвами другого генеза, а в пожилом возрасте — в 4 раза (Silverstein F.E., 1996; Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000б).

Длительность НПВП-терапии не оказывает влияния на вероятность возникновения гастродуоденальных поражений (табл. 1). В ряде работ доказана наиболее высокая частота эрозий и язв в первые 30 дней приема препаратов и некоторое снижение гастротоксичности НПВП с 4-го месяца их применения (Singh G., Triadafilopoulos G., 1998; Wolfe M.M. et al., 1999). Следует отметить, что в основном изучаются изменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) при продолжительном (более 1 мес) воздействии НПВП. «Спорадическое» и «острое» применение препаратов в ревматологической практике отмечается, как правило, при остеоартрозе (ОА), когда средства локальной терапии и парацетамол неэффективны для лечения синовита (Свінціцький А.С. та співавт., 2001б).

В большинстве исследований установлена слабая корреляция между наличием (выраженностью) НПВП-ассоциированных диспепсий и эндоскопическими данными. Только в 19–20% случаев эрозивно-язвенные поражения проявляются клиническими симптомами (Larkai E., 1989; Singh G., Triadafilopoulos G., 1998). По нашим данным, при целенаправленном изучении анамнеза и клиническом обследовании пациентов частота асимптоматических гастродуоденопатий достигает 70%. В половине случаев

диспепсия не сопровождалась визуальными изменениями СО ГДЗ (по нашим наблюдениям — 54%). В отдельных работах указывается на большую вероятность выявления гастродуоденальных поражений у пациентов с выраженной язвенной симптоматикой (Каратеев А.Е. и соавт., 1999), однако на практике прогноз появления и тяжести НПВП-гастродуоденопатий на основании жалоб и результатов клинического обследования больного существенно затруднен, и решающая роль в диагностике принадлежит эндоскопическому исследованию. Малосимптомность течения НПВП-ассоциированной патологии можно объяснить анальгезирующим действием препаратов, сосредоточенностью больных на проявлениях основного заболевания или возможностью лекарственной индукции обострения «немой» язвы.

По данным исследования ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical System), предшествующее НПВП-терапии применение антацидов или блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, а также при значительной функциональной недостаточности суставов повышается вероятность развития гастродуоденальных осложнений. Результаты исследования MUCOSA (Misoprostol Ulcer Complications Outcomes Safety Assessment) определили 4 наиболее значимых риск-фактора тяжелых НПВП-гастродуоденопатий: пожилой возраст, пептическая язва или ЖКК в анамнезе, сопутствующая сердечная патология (Silverstein F.E., 1996; Simon L. et al., 1996). В табл. 2

Таблица 1

Доля гастродуоденальных осложнений НПВП-терапии при различной ее длительности

Доля осложнений, %	Длительность НПВП-терапии				
	4–5 дней (Свінціцький А.С., 2001а)	3 нед (Свінціцький А.С., 2001а)	6 нед (Larkai E.N., 1989)	3 мес (Крайер Б., Билхарц Л., 1998)	6–12 мес (Silverstein F.E., 1996)
Диспепсические расстройства	23		19	—	33–50
Гиперемия СО, петехиальные кровозлияния	23		68	—	50
Эрозия СО ГДЗ	15	10	—	—	—
Пептическая язва желудка	2	5	15	10–20	6–24
Пептическая язва ДПК	2	3	—	4–10	4–8

Таблица 2

Факторы риска развития НПВП-гастродуоденопатий

Факторы риска	Комментарий
<b>Установленные</b>	
Пожилой возраст	Риск 5,8 (Gabriel S. et al., 1993)
Заболевания пищеварительного тракта в анамнезе	Риск 4,8 (Gabriel S. et al., 1993), особенно пептические язвы и ЖКК (Silverstein F.E., 1996)
Сопутствующие заболевания и их терапия	Застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, почечная и печеночная недостаточность. Применение диуретиков, ингибиторов АПФ (Canadian consensus, 1996)
Совместное применение ГКС	Относительный риск (ОР) в 10,6 раза больше, чем при приеме лишь НПВП (Fries J., 1991; Piper J., 1991)
Применение НПВП в высоких дозах	ОР 2,5 при приеме НПВП в низких дозах, ОР 8,6 — при приеме НПВП в высоких дозах (Simon L.S. et al., 1996)
Прием более одного НПВП	
Совместный прием антикоагулянтов	1. Кроме низких доз ацетилсалициловой кислоты (Garcia Rodriguez L.A., 1997) 2. Риск удваивается
Продолжительность применения НПВП — менее 3 мес	ОР 7,2 при применении НПВП менее 30 дней, ОР 3,9 — при их приеме более 30 дней (Gabriel S.E., 1991; Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000б)
Применение НПВП с большим периодом полувыведения и неселективных ингибиторов ЦОГ*–2	
<b>Возможные</b>	
Наличие ревматоидного артрита (РА) Женский пол Курение Прием алкоголя Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> (MP)	Данные противоречивы (Lichtenstein D., 1995; Wolfe M., 1998; Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000а)

\* Циклооксигеназа.

изложены современные представления о факторах риска НПВП-гастродуоденопатий (использован материал Wolfe M.M., 1998; Насонова Е.Л., Каратеев А.В., 2000а).

Оценка роли *HP* в патогенезе НПВП-ассоциированных поражений ГДЗ осложняется высокой частотой инфицированности как у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями, так и у практически здоровых лиц. По результатам двух зарубежных проспективных исследований установлен повышенный риск НПВП-индуцированной язвы при сопутствующем хеликобактериозе; в частности, по данным Е.К. Li и соавторов (1996), изучавших дуоденальные язвы. Однако с учетом ограниченного количества участников исследований изучение вопроса продолжается. В публикациях отечественных ученых хеликобактерная инфекция рассматривается преимущественно как фактор, снижающий толерантность СО ГДЗ к повреждающему действию НПВП. Большинство иностранных исследователей, основываясь на сравнимой частоте возникновения эрозий и язв при применении НПВП у *HP*-инфицированных и неинфицированных пациентов, не подтверждают негативное влияние *HP* (Kulkarni S.G. et al., 1996; Pollmann G. et al., 1997).

В таких масштабных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, как OMNIUM (Omeprazol Versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management) и ASTRONAUT (Acid Suppression Trial: Ranitidine Versus Omeprazol for NSAID-Associated Ulcer Treatment), доказана возможность образования дуоденальных язв в ходе длительной НПВП-терапии при отсутствии хеликобактерной инфекции, что чаще наблюдали у мужчин; а у женщин, как правило, отмечали желудочную локализацию язв, независимо от *HP*-статуса (Hawkey C.J. et al., 1998b). Отсутствие значимого влияния *HP*-статуса на субъективную переносимость НПВП и частоту эрозивно-язвенных гастродуоденопатий установлено в наших наблюдениях за 64 пациентами без отягощенного язвенного анамнеза, которые в связи с обострением ОА с синовитом прошли курс 3-недельного лечения диклофенаком, ибупрофеном или мелоксикамом.

При лечении НПВП желательным (не обязательным!) является выполнение рекомендаций по эрадикации *HP* согласно Маастрихтскому консенсусу 2-2000. Целесообразность антихеликобактерной терапии в случае применения данных средств изучается во многих аспектах. По данным G. Bianchi Porro и соавторов (1996), успешная эрадикация *HP* с применением омепразола и амоксициллина не влияла: а) на сроки заживления возникших при приеме НПВП гастродуоденальных язв; б) на частоту их рецидивов в течение последующего полугодия, причем указанные показатели существенно не отличались от таковых у *HP*-негативных пациентов.

Эти результаты подтверждены данными других исследований и имеют соответственно 1-й и 2-й уровень научной обоснованности. Доказано так-

же положение о том, что эрадикация *HP* сокращает количество новых случаев образования язв при наличии уже возникших при предшествующем использовании НПВП (Маастрихтский консенсус 2-2000). Однако при обследовании пациентов с отягощенным язвенным анамнезом С.Д. Hawkey и соавторы (1998с) не получили таких обнадеживающих результатов. Отдельные сообщения (Chan F.K. et al., 1997) об ослаблении гастротоксичности НПВП после проведения эрадикационной терапии подвергаются критике (Wolfe M.M. et al., 1999), учитывая свойства использованного исследователями висмута субцитрата к накоплению в СО желудка и стимуляции синтеза в ней простагландинов (ПГ).

Допускается и возможность защитного влияния сопутствующего хеликобактериоза на СО ГДЗ, подвергшуюся повреждающему действию НПВП. В исследовании М. Kupovska и соавторов (2000) выявлена более низкая частота гастродуоденальных эрозий и язв, появившихся при проведении НПВП-терапии у *HP*-инфицированных лиц, по сравнению с неинфицированными. Сопутствующий хеликобактериоз также снижал риск возникновения ЖКК при длительном применении НПВП (Wolfe M.M. et al., 1999). В работе D.M. Jensen и соавторов (1998) описано более тяжелое течение *HP*-негативных НПВП-ассоциированных язв и замедление их рубцевания (при лечении антисекреторными средствами) в сравнении с показателями у *HP*-инфицированных. Вероятный протекторный эффект сопутствующего хеликобактериоза объясняют такими влияниями микроорганизма, как стимуляция клеточной пролиферации (Аруин Л.И. и соавт., 1998) и усиление синтеза ПГ в СО (Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 1997; Степанов Ю.М., Гриценко В.И., 2001). Критическое отношение к полученным данным базируется на недостаточности клинического материала.

В отличие от ПР НПВП не индуцируют появление воспалительного инфильтрата в стенке желудка, что обусловлено их антифлогистическими эффектами. В изученной литературе преобладают данные об отсутствии негативного влияния НПВП на активность *HP*-ассоциированного гастрита и степень обсеменения *HP* СО желудка (Caselli M. et al., 1989; Graham D.Y., 1996; Kulkarni S.G. et al., 1996).

Все указанное выше подтверждает необходимость дальнейшего изучения вопроса о целесообразности эрадикации *HP* для улучшения переносимости НПВП-терапии и лечения уже возникших эрозивно-язвенных гастродуоденопатий.

Ульцерогенный потенциал отдельных НПВП, с позиций современной концепции ЦОГ, связан со степенью их селективности по ингибированию индуцибельного изофермента — ЦОГ-2 (Frolich J.C., 1997). Принципиальной основой гастротоксичности НПВП в настоящее время считается дефицит ПГЕ<sub>2</sub> и ПГ<sub>2</sub> — основных так называемых постэпителиальных защитных факторов. По данным А.С. Свинцицкого (2001а), снижение содержания этих ве-

ществ, особенно ПГЕ<sub>2</sub>, при проведении НПВП-терапии отмечается в СО всех участков ГДЗ с наибольшей выраженностью дефицита в антральном отделе желудка, где максимально сконцентрированы и рецепторы ПГЕ (Waki S. et al., 1997; Аруин Л.И. и соавт., 1998; Wolfe M.M. et al., 1999). Указанные особенности объясняют типичность антрального размещения НПВП-гастропатий. В норме под влиянием эндогенных защитных ПГ усиливается секреция бикарбонатов и слизи, наблюдается дозозависимое угнетение секреции соляной кислоты (характерные эффекты ПГЕ<sub>2</sub>), улучшается кровоток в СО (особенно под действием ПГ<sub>2</sub>), усиливаются клеточный ионный транспорт и пролиферация клеток, продукция циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и синтез поверхностно-активных фосфолипидов, стабилизируются сульфгидрильные компоненты СО, мембраны клеток и лизосом, тормозится активация нейтрофильных гранулоцитов (Зиганшина Л.Е., Зиганшин А.У., 1997; Крайер Б., Билхарц Л.И., 1998; Mahmud T. et al., 1998; Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000а). Изучаются эффекты ПГ и прочих эйкозаноидов на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантных систем; получены экспериментальные данные об усилении синтеза ПГ в СО желудка под влиянием некоторых антацидов и висмута (Wolfe M.M. et al., 1999).

Критическая роль ингибирования ЦОГ-1 в развитии НПВП-ассоциированных эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК пересматривается с учетом экспериментальных данных последних лет: у мышей с изъятим геном ЦОГ-1 («knockout mice») гастродуоденальные поражения — как спонтанные, так и связанные с приемом НПВП — отмечались не чаще, чем в контрольной группе. Установлены участие ЦОГ-1 в воспалении, способность дериватов ЦОГ-2 повышать резистентность СО желудка к ишемии и реперфузионным нарушениям, а также замедленное заживление гастродуоденальных язв при низкой активности ЦОГ-2 (Yeomans N.D. et al., 1998а; Veejay U., Wolfe M.M., 1999; Wolfe M.M. et al., 1999). Обнадешивающие результаты более безопасного применения в клинической практике новых ЦОГ-2-селективных НПВП критикуются с учетом нередкой несопоставимости групп (ревматологические характеристики, наличие других гастропротекторных свойств у примененных ЦОГ-2-селективных препаратов, неэквивалентности их доз, особенности предшествующей НПВП-терапии и т.д.).

Эффективность и относительная безопасность мелоксикама при ОА подтверждена в двух масштабных международных клинических исследованиях — MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX Inhibiting Therapies).

Профилактика НПВП-гастропатий в ревматологической практике представляет собой, как правило, выбор наименее ulcerогенных НПВП (ибупрофен) или применение парацетамола, замену

лекарственной формы или пути введения НПВП, превентивное использование антацидных, антисекреторных средств или гастропротекторов; иногда применяют препараты, улучшающие микроциркуляцию. Снизить дозу НПВП можно при сочетании их с препаратами для системной энзимотерапии, применении новых хондропротекторов с противовоспалительными свойствами, комбинации медикаментозного и физиотерапевтического лечения, локальной терапией. Разрабатываются такие патогенетически обоснованные меры профилактики, как совместное с НПВП применение ингибиторов 5'-липоксигеназы, антагонистов лейкотриенов, препаратов цинка, антиоксидантов, ингибитора высвобождения IL-1. Интенсивно изучаются особенности фармакокинетических взаимодействий НПВП с другими лекарственными средствами. Среди новых подходов к безопасному применению НПВП — разработка НО-высвобождающих препаратов этой группы и пролекарств (Зиганшина Л.Е., Зиганшин А.У., 1997; Крайер Б., Билхарц Л.И., 1998; Lanza F.L., 1998; Schoenfeld P. et al., 1999; Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000б; Свінціцький А.С. та співавт., 2001а).

Однако необходимо отметить, что прием парацетамола вместо НПВП или применение неселективных препаратов в низких дозах часто неэффективны из-за недостаточного противовоспалительного действия. Рассматривают также и дозозависимый характер ЦОГ-2-селективности некоторых средств этой группы (Yeomans N.D. et al., 1998а). Набуметон, некислотный препарат и пролекарство, по данным масштабного исследования, проведенного в Великобритании, оказался не менее гастротоксичным, чем традиционные НПВП (Wolfe M.M. et al., 1999). Ранее было обнаружено кислотостимулирующее действие индометацина, вероятно, значительно усиливающее его гастротоксичность. При лечении, к примеру, спондилоартропатий, когда предпочтительнее использовать индометацин, это его свойство надо учитывать. Дальнейшие работы не подтвердили значимого влияния прочих НПВП на кислотообразование при доказанном одновременном ослаблении ощелачивающей функции антрального отдела желудка (Wolfe M.M. et al., 1999; Алексеева А.В., Муравьев Ю.В., 2000). С этим согласуются и наши данные о том, что часто выявляемая у пациентов с ОА исходная базальная гипацидность не снижает риск возникновения гастропатий.

Антисекреторные и антацидные препараты способны нивелировать угрожающие симптомы НПВП-гастропатий, что ставит под сомнение целесообразность их профилактического применения (Piotrowsky M. et al., 1996; Wolfe M.M., 1998). Как установили G. Singh и соавторы (1997), наиболее актуально это для пациентов, не предъявляющих жалоб. С.Ж. Hawkey и соавторы (1996) считают блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов неэффективными ни для профилактики, ни для лечения НПВП-ассоциированных поражений ГДЗ. Так, ранитидин достоверно предупреждает развитие НПВП-дуоденопатии, но срав-

ним с эффектом плацебо в профилактике язв желудка (это же характерно и для гастропротектора сукральфата). А.С. Таһа и соавторы (1996) доказали профилактическую эффективность фамотидина в высоких дозах относительно НПВП-индуцированных язв обеих локализаций. Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев (2000б) считают возможным применение антагонистов  $H_2$ -рецепторов гистамина с профилактической и лечебной целью в педиатрической практике, у лиц молодого возраста и при наличии у пациента пептической язвы в анамнезе.

Перспективны ингибиторы  $H^+/K^+$ -АТФазы, или протонного насоса (ИПН). Их применение обосновано, во-первых, фактом снижения обратной диффузии протонов и их повреждающего действия на СО желудка, во-вторых, снижением активности пепсина при повышении интрагастрального рН до 4,0 и выше, что приводит к значительному снижению агрессивных свойств желудочного сока, в-третьих, ослаблением диффузии НПВП в СО при высоком рН (Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 1997). Доказана эффективность омепразола в профилактике дуоденальных язв (Chan F.K.L. et al., 1998), выявлены его преимущества перед ранитидином и сукральфатом (Ekstrom P. et al., 1996; Hawkey C.J. et al., 1998a; Yeomans N.D. et al., 1998b; Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000б). По рекомендациям международного симпозиума (Стокгольм, 1996), наряду с мизопростолом омепразол назван препаратом выбора для превентивного применения при НПВП-терапии (Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 1997).

По данным анализа литературы установлено, что ближайшие перспективы улучшения переносимости НПВП связывают с разработкой селективных ингибиторов активности ЦОГ-2 и NO-высвобождающих препаратов, а также с применением ИПН и синтетических гастропротекторных ПГ (Avorn J.U. et al., 1996; Lanza F.L., 1998; Schoenfeld P. et al., 1999; Wolfe M.M. et al., 1999).

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного проспективного исследования MUCOSA, проведенного в США и Канаде, показали эффективность и хорошую переносимость мизопростола при его применении в суточной дозе 800 мкг в течение 6 мес для профилактики гастродуоденальных осложнений НПВП-терапии у пациентов с ревматоидным артритом: частота клинически значимых осложнений снижалась на 40–50% (Silverstein F.E., 1996; Simon L.S. et al., 1996). Аналогичные данные получены в целой серии работ, причем влияния мизопростола на фармакокинетические параметры и клиническую эффективность диклофенака не наблюдали. Трехмесячная профилактика мизопростолом, как установлено D.Y. Graham и соавторами (1996), снижает частоту возникновения как дуоденальных язв (на 87%), так и желудочных (на 75%) — до 0,6 и 1,9% соответственно. При 4–8-недельном приеме препарата частота гастродуоденальных составляет всего 0,56% (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000б). В США мизопростол — единственное лекарствен-

ное средство, рекомендованное FDA, для профилактики НПВП-индуцированных повреждений ГДЗ. Тем не менее, следует отметить достаточно частое (12–20%, по другим данным — до 33–39%) развитие осложнений терапии мизопростолом (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000б). Такие побочные эффекты, как боль в животе, диарея, реже — рвота, тошнота и метеоризм, появляются в первые дни или в конце второй недели применения препарата, что вынуждает снизить кратность его приема или разовую дозу, дополнительно назначать антацидные средства, а иногда и отказываться от лечения мизопростолом. Хотя экономические преимущества превентивного применения препарата при наличии факторов риска НПВП-гастропатий доказаны, возможность его длительного приема ограничивается также высокой стоимостью.

По нашим данным, трехнедельный курс диклофенака при ОА с синовитом, резистентным к парацетамолу и локальной терапии, сопровождается возникновением гастродуоденальных в 59,4% случаев. Комбинированная с мизопростолом достоверно снижает частоту этих осложнений до 19,1%, а применение мелоксикама — до 21,4%. Однако в начальный период НПВП-терапии указанные профилактические меры не были так эффективны, как применение диклофенака в кишечнорастворимой лекарственной форме и его внутримышечное введение, когда частота осложнений составляла лишь 5,6% (Свінцицький А.С. та співавт., 2001б).

Возможность развития гастродуоденальных при приеме мизопростола или ЦОГ-2-селективных препаратов объясняется наличием местных повреждающих эффектов НПВП — нарушениями преэпителиальных и эпителиальных факторов защиты СО. Большинство НПВП, будучи слабыми органическими кислотами, в кислой среде желудка способны к диффузии через фосфолипидные мембраны клеток в цитоплазму эпителиоцитов, дальнейшей ионизации и аккумуляции в условиях высокого внутриклеточного рН. Использование кишечнорастворимых или парентеральных форм НПВП предупреждает развитие и таких локальных эффектов, как гиперпродукция кислородных радикалов, влияние на содержание кальция и глутатиона в эпителиоцитах и повреждение энергообразующих систем в них, апоптоз клеток, острое повреждение гидрофобного слоя на поверхности СО, ухудшение состава фосфолипидов, угнетение секреции компонентов желудочной слизи. Как указывают Л.Е. Зиганшина, А.У. Зиганшин (1997), при 1–2-недельном приеме НПВП, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, развиваются значительно менее выраженные повреждения (от геморрагий до эрозий) и с более низкой частотой, чем при приеме таблетированных форм. Значимость местных механизмов патогенеза гастродуоденальных в первые дни приема лекарств и более медленное развитие системных, простагландинзависимых эффектов установлены в серии работ (Jiranek G.S. et al., 1989; La Corte R. et al., 1996).

M.V. Skeljo и соавторы (1996) на основе собственных данных и результатов других исследователей, описали феномен адаптации СО желудка к НПВП с коротким периодом полувыведения, в частности, к диклофенаку. Привыкание состоит в последовательном (на протяжении 3–5 дней) формировании таких местных защитных реакций СО желудка, которые обусловлены усилением экспрессии трансформирующего фактора роста (TGF- $\alpha$ ), эпидермального фактора роста (EGF) и проявляются уменьшением глубины повреждений. Таким образом, лишь в течение указанного периода могут быть реализованы локальные гастротоксичные эффекты НПВП. Также установлено, что непосредственный контакт СО с препаратом не является необходимым условием для развития адаптации: феномен наблюдали и при парентеральном применении НПВП. Доказаны дозозависимый характер адаптации, перекрестность к последующему воздействию некоторых других НПВП и постепенность ее угасания после отмены диклофенака (несколько дней). Подтверждением привыкания СО является спонтанное заживление эрозивных поражений верхних отделов желудка, характерных для начального периода НПВП-терапии, при продолжении приема препаратов (Свінціцький А.С. та співавт., 2001а). По нашим наблюдениям, такая эволюция эрозий отмечается независимо от *HP*-статуса пациентов. Этому противоречат данные M. Persico и соавторов (1998) о снижении содержания в СО TGF- $\alpha$  и EGF при сопутствующем хеликобактериозе. J.W. Konturek и соавторы (1998) также отрицают возможность становления механизмов адаптации, в частности, к ацетилсалициловой кислоте, у *HP*-позитивных пациентов с дуоденальными язвами в анамнезе, а проведение эрадикации *HP*, по мнению ученых, способствует восстановлению данной способности СО желудка.

Применение разработанного нами способа, сочетающего прием диклофенака в кишечнорастворимой форме в течение первых дней НПВП-терапии с последующим переходом на комбинацию простой таблетированной формы препарата с мизопростолом, позволило как улучшить переносимость диклофенака, так и сократить сроки применения синтетических ПГ (Свінціцький А.С. та співавт., 2001б).

Как указывалось выше, сочетанный прием НПВП с ГКС — установленный фактор риска НПВП-ассоциированных гастродуоденопатий (по данным J. Fries (1991), J.M. Piper (1991), относительный риск в 10,6 раза выше, чем при приеме лишь НПВП), хотя в последних работах это положение пересматривается (Каратеев А.Е. и соавт., 1999). Основными патогенетическими факторами ГКС-индуцированного ulcerогенеза в ГДЗ считаются следующие: стимуляция гистидин-декарбоксилазы и соответственно образования гистамина из гистидина, что ведет к усиленной секреции соляной кислоты обкладочными клетками и повышению, таким образом, агрессивных свойств желудочного сока; гиперплазия гастринпродуцирую-

щих клеток СО желудка, что, в свою очередь, стимулирует секрецию гастрина и пепсина (Окорочков А.Н., 1998); усиление процессов свободнорадикального окисления (Викторов А.П. и соавт., 1991); замедление регенераторных процессов и образования защитной слизи (Василенко В.Х., Кочина Е.Н., 1983); снижение содержания гликозаминогликанов и гликопротеинов в желудочном соке и СО (Шараев П.Н. и соавт., 1988).

В определении особенностей НПВП-ассоциированного ulcerогенеза в зависимости от базального уровня свободного эндогенного кортизола в крови у 124 пациентов с обострением ОА выявлена значительно более высокая частота эрозивно-язвенных поражений ГДЗ при гиперкортизолемии (79,3%) в сравнении с показателями при нормальном (16,1%) и сниженном (27,3%) содержании гормона. С повышением уровня кортизола в крови возрастал процент язв в структурах НПВП-гастродуоденопатий (22,2% — при гипо-, 40% — при нормо- и 47,8% — при гиперкортизолемии). Именно на фоне повышенного содержания кортизола отмечалось ухудшение переносимости НПВП больными с пептической язвой в анамнезе: эрозии и язвы ГДЗ возникли в 66,7% случаев, в то время как при гипо- и нормокортизолемии — в 22,2 и 25% случаев соответственно. Поскольку и в начальный период НПВП-терапии абсолютное большинство (91,3%) гастродуоденопатий локализовалось в антродуоденальной области, мы предположили значительную роль ПГ-механизма в ulcerогенезе при гиперкортизолемии: некоторые авторы указывают на непосредственное влияние ГКС на синтез ПГ в СО желудка и на зависимость направленности такого воздействия от степени повышения уровня гормона (Свінціцький А.С. та співавт., 2001а). Следует отметить, что такой гормональный фон чаще наблюдался при незначительной длительности ОА и гиперкортизолемию представляется нормальной реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на гиперпродукцию медиаторов воспаления при обострении болезни.

Снижение активности кортизола в крови, как правило, было фоном быстрого прогрессирования ОА и отмечалось при большей давности заболевания. Анализ литературы свидетельствует о том, что снижение уровня гормона могло быть конституциональной особенностью, а также следствием длительных или выраженных холодовых воздействий, стрессов или инфекций в прошлом (Заболотных И.И., 1988), частых или продолжительных курсов НПВП-терапии (Мрочек А.Г. и соавт., 1991; Мрочек А.Г., Михневич Э.А., 1992), а также не исключено сложное регуляторное влияние препаратов на рецепторы ГКС (Голиков П.П. и соавт., 1994). Мы наблюдали преимущественное поражение проксимальных отделов желудка при гипокортизолемии — частота их в структуре гастродуоденопатий у пациентов данной категории достигла 77,7%. По данным С.В. Германа (1986), гипокортицизм сопровождался сохраненной или усилен-

ной слизееобразующей функцией желудка с повышенным содержанием муцина в слизи, чем частично можно объяснить большую устойчивость к поражениям антрального отдела желудка.

Согласно литературным данным, лечение ятрогенных гастродуоденитов разработано достаточно хорошо (Свінціцький А.С. та співавт., 2001а).

Таблица 3  
Профилактика и лечение НПВП-гастропатии (по Насонову Е.Л., Каратееву А.Е., 2000б)

Препараты, применение	ДПК	Желудок	Осложнения
Антациды	–	–	–
Сукральфат	–	–	–
H <sub>2</sub> -блокаторы рецепторов: профилактика	±	–	Данные отсутствуют
лечение	+	+ (только очень высокие дозы)	Данные отсутствуют
ИПП: профилактика	+	+	Данные отсутствуют
лечение	+	+	Данные отсутствуют
Мизопростол: профилактика	+	+	+
лечение	+	+	+

Таблица 4  
Практические рекомендации по лечению НПВП-зависимых диспепсий и повреждений СО (по Wolfe M.M. et al., 1999)

Показание	Рекомендации
Диспепсия	Эмпирическое применение антагонистов H <sub>2</sub> -рецепторов (400 мг циметидина, 150 мг ранитидина или низатидина, 20 мг фамотидина, все — дважды в день) или ИПП (20 мг омепразола, 30 мг лансопризола, 40 мг пантопризола, или 20 мг рабепразола — натошак). Индивидуальный подход к терапии
НР-инфекция	Эрадикационная терапия только у пациентов с пептической язвой в анамнезе
Активная язва ГДЗ: НПВП-терапия прекращена	Лечение антагонистами H <sub>2</sub> -рецепторов (800 мг циметидина, 150 мг ранитидина или низатидина, 20 мг фамотидина, все — на ночь) или ИПП (см. выше).
НПВП-терапия продолжается	Лечение ИПП (см. выше)
Профилактическое лечение	Сопутствующая терапия мизопростолом (200 мкг трижды в день), ИПП (см. выше) или выбор ЦОГ-2-селективных НПВП

Таблица 5  
Практические рекомендации по ведению пациентов, принимающих НПВП (Международный симпозиум, Стокгольм, июнь 1996 г.)

1. При наличии показаний к применению НПВП целесообразно начинать лечение ибупрофеном (1200 мг/сут) или диклофенаком (75 мг/сут), которые в указанных дозах являются наименее агрессивными препаратами для СО желудка и СО ДПК. Более действенные препараты могут быть использованы только при отсутствии эффекта от ибупрофена или диклофенака. Суточные интервалы в приеме препаратов должны соответствовать периоду их полувыведения
2. Наличие у пациента трех, а у ослабленных больных — двух из указанных ниже факторов риска развития гастро- и дуоденитов (возраст старше 65 лет, анамнестические указания на язвенную болезнь или язвы, ассоциированные с приемом НПВП, ГКС, антикоагулянтов) — является показанием к проведению эффективного профилактического лечения, которое должно хорошо переноситься
3. Препаратами выбора в профилактике гастро- и дуоденитов, ассоциированной с приемом НПВП, являются омепразол и мизопростол. Для лечения гастродуоденальных изъязвлений, купирования симптомов гастро- и дуоденитов и проведения поддерживающей терапии целесообразно использовать омепразол. При наличии показаний целесообразно проводить курсовую комбинированную терапию, направленную на ликвидацию НР-инфицирования гастродуоденальной СО

В табл. 3–5 приведены практические рекомендации по ведению пациентов, которым назначена НПВП-терапия.

Таким образом, гастродуоденальные побочные действия НПВП являются насущной проблемой ревматологии. Успехи в изучении патогенеза лекарственных поражений ГДЗ позволяют надеяться на усовершенствование мер их профилактики и лечения, а в конечном счете — на повышение эффективности самой противоревматической терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева А.В., Муравьев Ю.В.** (2000) Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Терапевт. арх.*, 5: 25–28.
- Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.** (1998) Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Триада-Х, Москва, 484 с.
- Василенко В.Х., Кочина Е.Н.** (1983) Нейрогуморальная регуляция пищеварения. Медицина, Москва, 259 с.
- Викторов А.П., Передерий В.Г., Щербак А.В.** (1991) Поражение пищевода канала в результате приема лекарственных средств. *Лік. справа*, 10: 9–16.
- Викторов О.П., Голопило Л.Л., Рибак О.Т.** (1997) Побічна дія нестероїдних протизапальних лікарських засобів. *Матеріали II Національного конгресу ревматологів України*, 1997, Київ, с. 10.
- Герман С.В.** (1986) Кортикостероиды и желудочная секреция. *Сов. медицина*, 10: 14–20.
- Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Марченко В.В.** (1994) Нестероидные противовоспалительные препараты как модуляторы функции глюкокортикоидных рецепторов. *Вестн. РАМН*, 2: 47–52.
- Григорьев П.Я., Яковенко Э.П.** (1997) Повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами. *Клин. медицина*, 3: 69–71.
- Заболотных И.И.** (1988) Первичный деформирующий остеоартроз: клиника, диагностика, лечение и экспертиза трудоспособности. Наука, Ленинград, 64 с.
- Зиганшина Л.Е., Зиганшин А.У.** (1997) Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств: механизмы возникновения и возможности лекарственной коррекции. *Казанский мед. журн.*, 3: 213–217.
- Каратеев А.Е., Насонова В.А., Муравьев Ю.В.** (1999) Оценка влияния глюкокортикоидных и нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта у больных с ревматическими заболеваниями. *Терапевт. арх.*, 2: 26–30.
- Крайер Б., Билхарц Л.И.** (1998) Нестероидные противовоспалительные препараты и поражения желудочно-кишечного тракта. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 5: 77–88.
- Мрочек А.Г., Сытый В.П., Михневич Э.А.** (1991) Динамика функциональных резервов гормональных систем у больных деформирующим остеоартрозом в процессе лечения индометацином, ибупрофеном, а также под влиянием ультразвукового облучения. *Тез. докл. IV Всесоюз. съезда ревматологов*, 1991, Минск, с. 274.
- Мрочек А.Г., Михневич Э.А.** (1992) Состояние кортикостероидной функции коры надпочечников у лиц с остеоартрозом под влиянием лечения нестероидными противовоспалительными препаратами. *Тез. докл. юбил. конф., посв. 125-летию Белор. науч. общества терапевтов*, 1992, Минск, с. 138–139.
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е.** (2000а) Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть I). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 3: 4–10.
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е.** (2000б) Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть II). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 4: 4–9.
- Окороков А.Н.** (1998) Диагностика болезней внутренних органов: *Практ. руководство*. Т. 2. Белмедкніга, Витебск, 576 с.
- Свінціцький А.С., Хомченкова Н.І., Таран А.І., Пузанова О.Г.** (2001а) Гастродуоденальні ускладнення фармакотерапії нестероїдними про-

тизапальними препаратами як актуальна проблема медицини. Сучасна гастроентерологія, 1(3): 22–28.

**Свінцицький А.С., Хомченкова Н.І., Пузанова О.Г., Кушик М.Ф., Богомаз В.М., Дубовенко З.О.** (2001б) Порівняльна ефективність диклорбру для профілактики НПЗЗ–гастропатії у хворих на остеоартроз. Лік. справа, 2: 109–113.

**Степанов Ю.М., Гриценко В.І.** (2001) *Helicobacter pylori* та про–стагландини серії E у хворих на хронічний гастрит. Мед. перспективи, 1: 30–33.

**Шараев П.Н., Иванов В.Г., Кутявин Л.Е.** (1988) Изучение влияния гидрокортизона на показатели обмена гексозаминоимеющих биополимеров желудка. Фармакология и токсикология, 6: 81–84.

**Avorn J.U., Solomon D., Levin R., Lo J.** (1996) Epidemiologic analysis of prophylactic drug use and NSAID–gastropathy. Arthritis Rheum., 39(Suppl.): 185.

**Beejay U., Wolfe M.M.** (1999) Cyclooxygenase 2–selective inhibitors: panacea or flash in the pan? (Editorial). Gastroenterology, 117: 1002–1005.

**Bianchi Porro G., Parente F., Imbesi V. et al.** (1996) Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Responce to omeprazol dual therapy. Gut, 39(1): 22–26.

**Caselli M., Pazzi P., LaCorte R. et al.** (1989) Campilobacter–like organisms, nonsteroidal anti–inflammatory drugs and gastric lesions in patients with rheumatoid arthritis. Digestion, 44: 101–104.

**Chan F.K., Sung J.J., Chung S.C. et al.** (1997) Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before nonsteroidal anti–inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet, 350: 975–979.

**Chan F.K.L., Sung J.Y., Suen R. et al.** (1998) Eradication of *Helicobacter pylori* prevents recurrent gastroduodenal haemorrhage in high risk aspirin but not non–aspirin NSAID users. In: XIth International Workshop on Gastroduodenal Pathology and *Helicobacter pylori*. September 2–5, 1998, Budapest, abstract 10/269.

**Ektrom P., Carling L., Wetterhus S. et al.** (1996) Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous nonsteroidal antiinflammatory drug therapy: a Nordic multicenter study. Scand. J. Gastroenterol., 31: 753–758.

**El-Zimaity H.M., Genta R.M., Graham D.Y.** (1996) Histological features do not define NSAID–induced gastritis. Hum. Pathol., 27(12): 1348–1354.

**Fries J.** (1991) NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. J. Rheumatol., 18: 6–10.

**Frolich J.C.** (1997) A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase enzymes. Trends. Pharmacol. Sci., 18: 30–34.

**Gabriel S.E., Jaakkimainen R., Bombardier C.** (1993) A cost–effectiveness of misoprostol for nonsteroidal antiinflammatory drug–associated adverse gastrointestinal events. Arthritis Rheum., 36: 447–459.

**Garcia Rodriguez L.A.** (1997) Nonsteroidal antiinflammatory drugs, ulcers and risk: a collaborative meta–analysis. Semin. Arthritis Rheum., 26(6 Suppl. 1): 16–20.

**Graham D.Y.** (1996) Nonsteroidal anti–inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and ulcers: where we stand. Am. J. Gastroenterol., 91(10): 2080–2086.

**Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al.** (1998a) Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non–steroidal anti–inflammatory drugs. N. Engl. J. Med., 338: 727–734.

**Hawkey C.J., Swannell A.J., Naesdal J.** (1998b) NSAIDs: men are from Mars, women are from Venus: sex–related differences in ulcer disease expression and the influence of *Helicobacter pylori*. In: XIth International Workshop on Gastroduodenal Pathology and *Helicobacter pylori*. September 2–5, 1998, Budapest, abstract 13/379.

**Hawkey C.J., Swannell A.J., Yeomans N.D. et al.** (1996) Site–specific ulcer relapse in nonsteroidal anti–inflammatory drug (NSAID) users: improved prognosis with *Helicobacter pylori* and with omeprazole compared with misoprostol. Gut, Suppl. 3: 842.

**Hawkey C.J., Tulassay Z., Szczepanski L. et al.** (1998c) Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on nonsteroidal anti–inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Lancet, 352: 1016–1021.

**Jensen D.M., Jensen M.E., King G. et al.** (1998) Prevalence of *H. pylori* and aspirin or NSAID utilization in patients with ulcer haemorrhag: results of screening for a large multicenter US trial. Gastroenterology, 114: 161.

**Jiraneck G.S., Kimmey M.B., Saunders D.R. et al.** (1989) Misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin: an endoscopic study. Gastroenterology, 96: 656–661.

**Konturek J.W., Konturek S.J., Stachura J., Domschke W.** (1998) *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcer patients do not adapt to aspirin. In: XIth International Workshop on Gastroduodenal Pathology and *Helicobacter pylori*. September 2–5, 1998, Budapest, abstract 13/367.

**Kulkarni S.G., Parikh S.S., Borges N.E. et al.** (1996) Long–term nonsteroidal antiinflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection; a clinical, endoscopic and histological study. Indian. J. Gastroenterol., 15(4): 118–121.

**Kunovska M., Dite P., Lata J. et al.** (2000) *Helicobacter pylori* negativni lese gastroduodenalni u osob lecenych NSAID. Vnitr. Lek., 7: 384–386.

**La Corte R., Caselli M., Ruina M.** (1996) Therapy of NSAIDs–induced gastropathy. Ital. J. Gastroenterol., 28(Suppl. 4): 37–41.

**Lanza F.L.** (1998) A guidelines for the treatment and prevention of NSAID–induced ulcers. Am. J. Gastroenterol., 93: 2037–2046.

**Larkai E.N., Smith J.L., Lidsky M.D. et al.** (1989) Dyspepsia in NSAID users: the size of the problem. J. Clin. Gastroenterol., 11: 158–162.

**Li E.K., Sung J.J., Suen R. et al.** (1996) *Helicobacter pylori* infection increases the risk of peptic ulcers in chronic users of non–steroidal anti–inflammatory drugs. Scand. J. Rheumatol., 25(1): 42–46.

**Mahmud T., Rafi S.S., Scott D. et al.** (1998) Nonsteroidal anti–inflammatory drugs and uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation. Ibid., 39: 1998–2003.

**Persico M., Suozzo R., Tussilo C. et al.** (1998) Decreased gastroduodenal concentration of transforming growth factor alpha in *Helicobacter pylori*–infected dyspeptic patients. In: XIth International Workshop on Gastroduodenal Pathology and *Helicobacter pylori*. September 2–5, 1998, Budapest, abstract 02/63.

**Piotrowsky M., Celinski K., Chudzik D. et al.** (1996) Gastropatie po niesteroidowych lekach przeciwpalnych (ocena wyników 207 gastrokopii u chorych na choroby reumatyczne). Reumatologia, 34(2–3): 633–637.

**Piper J.M., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R.** (1991) Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of non–steroidal anti–inflammatory drugs. Ann. Intern. Med., 114: 735–740.

**Pollmann G., Kullich W., Klein G.** (1997) *Helicobacter–pylori*–assoziierte gastrointestinale Schleimhautlasionen: Besteht ein erhohetes Risiko unter Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika? Z. Rheumatol., 56(2): 71–75.

**Schoenfeld P., Kimmey M.B., Scheiman J. et al.** (1999) Review article: nonsteroidal anti–inflammatory drug–associated gastrointestinal complications — guidelines for prevention and treatment. Aliment. Pharmacol. Ther., 13: 1273–1285.

**Skeljo M.V., Cook G.A., Elliott S.L. et al.** (1996) Gastric mucosal adaptation to diclofenac injury. Dig. Dis. Sci., 41(1): 32–39.

**Silverstein F.E.** (1996) New Strategies for Prevention of Serious Upper GI Complications from NSAIDs: Lessons from the MUCOSA Trial. New Standarts in Arthritis Care, 5(1): 2–6.

**Simon L.S., Hatoum H.T., Bittman R.M. et al.** (1996) Risk factors for serious nonsteroidal–induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. Fam. Med., 28: 202–208.

**Singh G., Ramey D., Morfeld D. et al.** (1995) Epidemiology of NSAID–induced gastrointestinal side effects. Arthritis Rheum., 38(Suppl.): 261.

**Singh G., Ramey D.R., Terry R. et al.** (1997) NSAID–related effects on the GI tract: an ever widening spectrum. Arthritis Rheum., 40(Suppl.): S93.

**Singh G., Triadafilopoulos G.** (1998) Epidemiology of NSAID–induced GI complications. J. Rheumatol., 26: 18–24.

**Taha A.S., Hudson N., Hawkey C.J. et al.** (1996) Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. N. Engl. J. Med., 334: 1435–1439.

**Waki S., Kinoshita Y., Fukui H. et al.** (1997) Intra gastric distribution of non–steroidal anti–inflammatory drugs–related ulcers in patients without collagen diseases. J. Clin. Gastroenterol., 25: 592–594.

**Wolfe M.M.** (1998) Future trends in the development of safer nonsteroidal anti–inflammatory drugs. Am. J. Med., 105(Suppl. 5A): 44S–52S.

**Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G.** (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N. Engl. J. Med., 340(24): 1888–1899.



Yeomans N.D., Cook G.A., Giraud A.S. (1998a) Selective COX-2 inhibitors: are they safe for the stomach? *Gastroenterology*, 115(1): 227–229.

Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. et al. (1998b) A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment*. *N. Engl. J. Med.*, 338: 719–726.

### ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У РЕВМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

А.С. Свінцицький, О.Г. Пузанова

**Резюме.** Наведені дані щодо епідеміології, патогенезу, особливостей діагностики, профілактики та лікування ятрогенних гастроуденопатій у ревматологічній практиці. Оцінено найближчі перспективи підвищення безпеки застосування нестероїдних і стероїдних антифлогістиків. Наведено літературні дані та результати власних спостережень.

**Ключові слова:** ревматичні захворювання, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикостероїди, гастроуденопатія, патогенез, профілактика, діагностика, лікування.

### GASTRODUODENAL COMPLICATIONS OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN RHEUMATOLOGIST'S PRACTICE

A.S. Svintsitsky, O.G. Puzanova

**Summary.** Data on the iatrogenic gastroduodenopathies' epidemiology, as well as on their pathogenetic, diagnostic, preventive and therapeutical peculiarities in rheumatologist's practice are represented in the article. The nearest prospects of safer use of both non-steroidal and steroidal anti-inflammatory drugs are elucidated. Both literature and own investigators' data are represented.

**Key words:** rheumatic diseases, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, gastroduodenopathy, pathogenesis, prophylaxis, diagnosis, treatment.

#### Адрес для переписки:

Свінцицький Анатолій Станиславович  
01004, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13  
Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Распознавание YKL-39 — белка, родственного хрящевой ткани человека — как антигена-мишени у больных ревматоидным артритом

Sekine T., Masuko-Hongo K., Matsui T., Asahara K., Takigawa M., Nishioka K., Kato T. (2001) Recognition of YKL-39, a human cartilage related protein, as a target antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 60 (1): 49–54.

С применением твердофазного иммуноферментного метода и методом вестерн-блот определяли наличие аутоантител (ААТ) против YKL-39 в сыворотке больных ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и у здоровых людей с использованием рекомбинантного YKL 39, а также его гомолога YKL-40 (антиген хряща человека), которые при РА, возможно, выполняют роль аутоантигенов. ААТ против YKL-39 выявлены у 7 из 87 больных РА, но не обнаружены у всех 47 больных СКВ или здоровых людей. ААТ против YKL-40 выявлены только у 1 больного РА, которые не реагировали перекрестно с антигеном YKL-39.

### Уровень интерлейкина-12 — цитокина хелперных Т-клеток I типа повышен в сыворотке больных склеродермией

Sato S., Hanakawa H., Hasegawa M., Nagaoka T., Hamaguchi Y., Nishijima C., Komatsu K., Hirata A., Takehara K. (2000) Levels of interleukin 12, a cytokine of type 1 helper T cells, are elevated in sera from patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 27(12): 2838–2842.

Интерлейкин-12 — мощный индуктор Т-лимфоцитов-хелперов I типа. Определяли уровень интер-

лейкина-12 в сыворотке и в супернатанте культуры мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК) у 62 больных склеродермией. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) выявлено значительное повышение уровня интерлейкина-12 в сыворотке крови у больных по сравнению с таковым у 20 здоровых лиц. Уровень спонтанной выработки интерлейкина-12 в культуре МНПК больных также был выше, чем у здоровых. Уровень интерлейкина-12 в сыворотке крови не коррелировал с уровнями Th2-цитокинов (интерлейкин-4, 6, 10, 13). Однако отмечали значительную корреляцию между спонтанной выработкой интерлейкина-10 в культуре МНПК и уровнем интерлейкина-12 в сыворотке крови у больных. У больных с повышенным уровнем интерлейкина-12 в сыворотке крови выявляли поражение сосудов почек чаще, чем у больных с нормальным уровнем.

### Подавление образования иммунных клеток способствует регрессии артрита

Travis J. (2000) Killing immune cell thwarts arthritis. *Sci. News*, 158(19): 294.

Сообщается о лечении 20 больных ревматоидным артритом путем введения антител против В-лимфоцитов и препаратов, угнетающих образование новых В-лимфоцитов. В результате терапии у 18 больных исчезла боль в суставах. Продолжительность ремиссии составила более 6 мес, после чего лечение, направленное на снижение уровня аутоантител и ревматоидного фактора в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных, повторили.