

Взаємозв'язок патогенетичних механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку із супутньою ішемічною хворобою серця

В.В. Пархоменко, І.М. Скрипник, О.Ф. Гопко

Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язку факторів ризику та механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії із супутньою ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 125 хворих, яким проводили загальноклінічне обстеження, верхню ендоскопію з біопсією слизової оболонки шлунка (СОШ) із наступним гістологічним дослідженням біоптатів, оцінювання стану слизоутворювальної функції СОШ (вміст N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) та фукопротеїдів у сироватці крові) активність оксидативного стресу (концентрація ТБК-активних продуктів), антиоксидантного захисту (активність каталази у сироватці крові), стан ендотеліальної дисфункції (концентрація нітритів та активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), індукцйбельної NOS (iNOS)). Ступінь тяжкості ерозивно-виразкових уражень СОШ визначали ендоскопічно з використанням модифікованої шкали Lanzacore з оцінюванням гістологічних змін.

Результати. У більшості пацієнтів обох груп виникнення скарг провокувалось вживанням ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та/або нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), що мало прямий кореляційний зв'язок з кількістю протизапальних препаратів ($r=0,72$; $r=0,63$; $p=0,025$), а також залежали від тривалості вживання НПЗЗ ($r=0,52$; $r=0,67$; $p=0,031$). Встановлений тісний прямий зв'язок між показниками концентрації NANA у сироватці крові та кількістю НПЗЗ ($r=0,69$; $p=0,03$), тривалістю застосування препаратів ($r=0,50$; $p=0,024$), вмістом ТБК-реактантів у сироватці крові ($r=0,59$; $p=0,015$), ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzacore ($r=0,71$; $p=0,017$) на фоні зворотного зв'язку з показниками активності eNOS ($r=-0,65$; $p=0,024$). Кореляційний аналіз засвідчив наявність прямого зв'язку між активністю iNOS та інфікуванням *H. pylori* ($r=0,63$; $p=0,030$), ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzacore ($r=0,50$; $p=0,047$), ступенем інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами в СОШ ($r=0,72$; $p=0,027$) на фоні зворотного кореляційного зв'язку з показником активності каталази ($r=-0,41$; $p=0,030$).

Заключення. Ступінь ураження СОШ залежить від кількості та тривалості вживання НПЗЗ та/або АСК, наявності коморбідної патології, інфікування *H. pylori*, активності оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: НПЗЗ-гастропатія, ішемічна хвороба серця, слизова оболонка шлунка, патогенетичні механізми.

Relationship between pathogenetic mechanisms of NSAID-gastropathy development in elderly patients with concomitant ischemic heart disease

V.V. Parkhomenko, I.M. Skrypnyk, O.F. Gopko

The objective: to study the relationship between risk factors and mechanisms of NSAID-gastropathy development with concomitant ischemic heart disease.

Materials and methods. The study included 125 patients who underwent general clinical examination, upper endoscopy with biopsy of the gastric mucosa (GM), followed by histological examination of biopsies, assessment of mucosal function of GM (content of N-acetylneuraminic acid (NANA) and fucoproteins in the blood), oxidative stress (concentration of TBA-active products and catalase activity in the blood serum), endothelial dysfunction (nitrite concentration and endothelial NO-synthase (eNOS), inducible NOS (iNOS) activity), severity of erosive-ulcerative lesions according to modified Lanzacore scale with assessment of histological changes.

Results. In most patients of both groups, the onset of complaints was provoked by taking ASA and/or NSAIDs and had a direct correlation with the number of anti-inflammatory drugs ($r=0.72$; $r=0.63$; $p=0.025$), and also depended on the duration of NSAIDs treatment ($r=0.52$; $r=0.67$; $p=0.031$). There is a strong direct relationship between the concentration of NANA in the blood serum and the amount of NSAIDs ($r=0.69$; $p=0.03$), the duration of drugs ($r=0.50$; $p=0.024$), the content of TBA reactants in the blood serum ($r=0.59$; $p=0.015$), the severity of erosive-ulcerative lesions according to Lanzacore scale ($r=0.71$; $p=0.017$) on the background of inverse correlation with eNOS activity ($r=-0.65$; $p=0.024$). Correlation analysis showed a direct relationship between iNOS activity and *H. pylori* infection ($r=0.63$; $p=0.030$), the severity of erosive-ulcerative lesions according to Lanzacore scale ($r=0.50$; $p=0.047$), the GM infiltration by polymorphonuclear leukocytes ($r=0.72$; $p=0.027$) against the background of inverse correlation with the catalase activity ($r=-0.41$; $p=0.030$).

Conclusion. The degree of GM injury depends on the amount and duration of NSAIDs and/or ASA, the presence of comorbid pathology, *H. pylori* infection, oxidative stress activity, endothelial dysfunction.

Keywords: NSAID-gastropathy, ischemic heart disease, gastric mucosa, pathogenetic mechanisms.

Взаимосвязь патогенетических механизмов развития НПВП-гастропатии у больных пожилого возраста с сопутствующей ишемической болезнью сердца

В.В. Пархоменко, И.М. Скрипник, А.Ф. Гопко

Цель исследования: изучение взаимосвязи факторов риска и механизмов развития НПВП-гастропатии с сопутствующей ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В исследование включены 125 больных, которым проводили общеклиническое обследование, верхнюю эндоскопию с биопсией слизистой оболочки желудка (СОЖ) с последующим гистологическим исследованием биоптатов, оценивание состояния слизееобразовательной функции СОЖ (содержание N-ацетилнейраминаовой кислоты (NANA) и фукопротеидов в сыворотке крови), активность оксидативного стресса (концентрация ТБК-активных продуктов), антиоксидантной защиты (активность каталазы в сыворотке крови), состояние эндотелиальной дисфункции (концентрация нитритов и активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), индуци-

бельной NOS (iNOS)). Степень тяжести эрозивно-язвенных поражений СОЖ определяли эндоскопически с использованием модифицированной шкалы Lanzascote с оценкой гистологических изменений.

Результаты. У большинства пациентов обеих групп возникновение жалоб провоцировалось приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК) и/или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), что имело прямую корреляционную связь с количеством противовоспалительных препаратов ($r=0,72$; $r=0,63$; $p=0,025$), а также зависело от длительности приема НПВС ($r=0,52$; $r=0,67$; $p=0,031$). Установлена тесная прямая связь между показателями концентрации NANA в сыворотке крови и количеством НПВС ($r=0,69$; $p=0,03$), продолжительностью приема препаратов ($r=0,50$; $p=0,024$), содержанием ТБК-реактантов в сыворотке крови ($r=0,59$; $p=0,015$), степенью тяжести эрозивно-язвенных поражений по шкале Lanzascote ($r=0,71$; $p=0,017$) на фоне обратной связи с показателями активности eNOS ($r=-0,65$; $p=0,024$). Корреляционный анализ доказал наличие прямой связи между активностью iNOS и инфицированием *H. pylori* ($r=0,63$; $p=0,030$), степенью тяжести эрозивно-язвенных повреждений по шкале Lanzascote ($r=0,50$; $p=0,047$), степенью инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами в СОЖ ($r=0,72$; $p=0,027$) на фоне обратной корреляционной связи с показателем активности каталазы ($r=-0,41$; $p=0,030$).

Заключение. Степень повреждения СОЖ зависит от количества и длительности приема НПВС и/или АСК, наличия коморбидной патологии, инфицирования *H. pylori*, активности оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: НПВС-гастропатия, ишемическая болезнь сердца, слизистая оболочка желудка, патогенетические механизмы.

Стаття є фрагментом НДР роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» Шифр та номер держреєстрації теми 0117 У 000300.

Основним механізмом ураження верхніх відділів травного тракту на тлі вживання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та ацетилсалицилової кислоти (АСК) у низьких дозах є блокада циклооксигенази (ЦОГ)-1 і зниження синтезу цитопротективних простагландинів, що суттєво ослаблює захисні властивості слизової оболонки шлунка (СОШ) і сприяє її пошкодженню факторами агресії шлункового соку на фоні зниження продукції захисних факторів. За рахунок системної дії НПЗЗ відбувається зниження агрегації тромбоцитів, порушення мікроциркуляції в СОШ, блокада мітохондріальних ферментних систем епітеліальних клітин, пошкодження мікросудинного ендотелію, що спричинює активацію клітинного апоптозу, нейтрофільне запалення, оксидативний стрес на фоні сповільнення процесів репарації, зумовлюючи у подальшому підвищення ризику розвитку шлункових кровотеч [19].

Частота уражень СОШ визначається насамперед асоціацією з основними причинами: інфікуванням *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) та вживанням НПЗЗ, причому інфекція *H. pylori* є незалежною складовою розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ [12]. Так, за даними ретроспективного дослідження в Японії за участі 564 пацієнтів, які були госпіталізовані з виразковою кровотечею, в динаміці між 2006 та 2016 роками встановлено значне збільшення середнього віку пацієнтів з часом ($p=0,01$), зменшення кількості інфікованих *H. pylori* протягом періоду дослідження ($p=0,10$) на фоні тенденції до збільшення кількості пацієнтів, які приймали анти-тромботичні засоби або НПЗЗ ($p=0,07$) [17].

Не менш актуальним залишається питання ризику розвитку шлункових кровотеч при призначенні нових пероральних антикоагулянтів (НПАК). За даними системного огляду та мета-аналізу, серед пацієнтів, які приймали НПАК, ризик кровотеч становить 1,45 (95%, ДІ: 1,07–1,97). Було встановлено, що для фібриляції передсердь досліджуваній показник становив 1,21 (95%, ДІ: 0,91–1,61), лікування венозного тромбозу – 1,59 (95%, ДІ: 1,03–2,44), а для гострого коронарного синдрому – 5,21 (95%, ДІ: 2,58–10,53). Дане дослідження свідчить, що на фоні вживання НПАК пацієнти на ІХС мають високий ризик шлункових кровотеч [14]. Тому згідно з рекомендаціями АССЕ/АСГ/АНА пацієнти, яким призначається комбінація АСК з антикоагулянтами, повинні отримувати супутню супровідну терапію з включенням інгібіторів протонної помпи (ППП) [16].

Окреме значення має вік пацієнтів, що супроводжується закономірними змінами кількості функціонуючих капілярів, реологічними змінами крові та регуляторних систем, стану ендотелію, який визначає регуляцію кровотоку мікроциркуляторного русла, має антиагрегантну, протизапальну та антипроліферативну активність [3].

Однак відносне значення кожного із цих чинників залишається невизначеним, роль кожного фактора, що характеризує патогенез НПЗЗ-гастропатії, потребує подальшого з'ясування, особливо у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), яка є самостійним додатковим фактором ризику ускладнень коморбидної патології за рахунок атеросклеротичного ураження верхньої мезентеріальної артерії, що також сприяє розвитку атрофічних процесів у СОШ на фоні атерогенної дисліпідемії [4].

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язку факторів ризику та механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії із супутньою ІХС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 125 хворих віком 60–75 років, які залежно від інфікування *H. pylori* було розподілені на дві групи:

- I група (n=82) – НПЗЗ-гастропатія, неасоційована з *H. pylori*,
- II група (n=43) – НПЗЗ-гастропатія, асоційована з *H. pylori*.

До групи практично здорових увійшли 18 осіб віком 45–59 років.

Усім хворим було проведено загальноклінічне обстеження, яке включало визначення інтенсивності епігастрального болю та диспепсичного синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 5 балів, оцінювання анамнестичних даних та фізикальні методи обстеження.

На первинному етапі проводили верхню ендоскопію з біопсією СОШ із наступним гістологічним дослідженням біоптатів, *H. pylori*-статус визначали за наявністю антигену *H. pylori* у калі. За вмістом N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) та фукопротедів у сироватці крові визначали стан слизоутворювальної функції СОШ [7]. Активність оксидативного стресу оцінювали за концентрацією ТБК-активних продуктів, антиоксидантної системи – за активністю каталази у сироватці крові [6]. Стан ендотеліальної дисфункції визначали за концентрацією нітритів (NOOO) та активністю ендотеліальної NO-синтази (eNOS), індукційної NOS (iNOS) з використанням реактиву Грісса-Лосвая [11]. Ступінь тяжкості ерозивно-виразкових уражень СОШ оцінювали ендоскопічно з використанням модифікованої шкали Lanzascote [18] з аналізом гістологічних змін за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) відповідно до Сіднейсько-Хюстонської класифікації [13] від 1 до 3 балів. Світловою мікроскопією ви-

конували за допомогою світлового мікроскопу LeicaDM500 (Leica Microsystems, Швейцарія) з максимальним збільшенням $\times 200$.

Критерії включення у дослідження:

- діагностована НПЗЗ-гастропатія [15],
- стабільна ІХС І-ІІ функціонального класу (ФК) [9],
- вживання АСК 75–100 мг на добу,
- вживання інших НПЗЗ (диклофенак натрію, мелоксикам, німесулід) у середньотерапевтичних дозах понад 12 міс.

Статистичне оброблення даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (USA) з визначенням середніх арифметичних величин (М) та їхнього стандартного відхилення (SD), достовірність відмінностей розраховували за допомогою t-критерію Стьюдента та U-критерію Манна–Уїтні. Задля оцінювання взаємозв'язку досліджуваних показників використовували кореляційний аналіз із розрахунком r-коефіцієнта лінійної кореляції за Пірсоном. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час первинного обстеження у хворих обох груп скарги з боку серцево-судинної системи відповідали стабільній стенокардії І–ІІ ФК і не відрізнялись у групах залежно від інфікування Н. pylori. Серед скарг з боку травного тракту переважали больовий та диспепсичний синдроми помірної інтенсивності, однак у хворих ІІ групи відповідні показники були вищими в 1,4 разу ($3,86 \pm 0,59$ бала проти $2,75 \pm 0,41$ бала; $p < 0,05$) та в 1,6 разу ($3,29 \pm 0,28$ бала проти $2,05 \pm 0,19$ бала; $p < 0,05$) порівняно з І групою. У більшості пацієнтів обох груп виникнення скарг провокувалось вживанням АСК та/або НПЗЗ і мали прямий кореляційний зв'язок із кількістю протизапальних препаратів ($r = 0,72$; $r = 0,63$; $p = 0,025$), а також залежали від тривалості вживання НПЗЗ ($r = 0,52$; $r = 0,67$; $p = 0,031$). Встановлена залежність ґрунтується на властивості більшості НПЗЗ безпосередньо подразнювати СОШ за рахунок діючих речовин, до складу яких переважно входять карбонові кислоти або еноли з рКа у межах 3–5, сприяючи зворотній дифузії іонів водню в СОШ, що знижує поріг чутливості больових рецепторів, локалізованих у підслизовому шарі [21].

За даними анамнезу, у хворих обох груп гіпертонічна хвороба діагностована у 108 (86,4%) обстежених, деформуючий остеоартроз – у 37 (29,4%), остеохондроз різних відділів хребта – у 83 (66,4%), виразкова хвороба в анамнезі – у 43 (34,4%), хронічний некалькульозний холецистит – у 112 (89,6%), жовчнокам'яна хвороба – у 10 (8%). Вірогідних відмінностей між групами не встановлено, однак кількість супутніх нозологій впливала на інтенсивність больового синдрому ($r = 0,67$; $p = 0,037$) та диспепсичних проявів ($r = 0,70$; $p = 0,021$).

Доведено, що у разі застосування НПЗЗ уражається гідрофобний шар на поверхні СОШ, збіднюється склад фосфоліпідів і знижується секреція компонентів шлункового слизу. Крім того, НПЗЗ пригнічують синтез лейкотрієнів, що призводить до зменшення кількості слизу, до складу якого входять цитопротективні глікопротеїди, серед яких вагоме місце займають сіало- та фукопротеїди [2]. Так, у сироватці крові хворих обох груп концентрація NANA перевищувала нормальні показники в 1,7 разу ($3,28 \pm 0,72$ ммоль/л проти $1,93 \pm 0,31$ ммоль/л; $p < 0,03$) на фоні зниження вмісту фукопротеїдів у сироватці крові у 2,1 разу ($0,26 \pm 0,11$ ммоль/л проти $0,54 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,01$). За даними кореляційного аналізу встановлений тісний прямий зв'язок між показниками концентрації NANA у сироватці крові та кількістю НПЗЗ ($r = 0,69$; $p = 0,03$), тривалістю їхнього застосування ($r = 0,50$; $p = 0,024$), вмістом ТБК-реактантів у сироватці крові ($r = 0,59$;

$p = 0,015$), ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzascore ($r = 0,71$; $p = 0,017$) на тлі зворотного зв'язку з показниками активності eNOS ($r = -0,65$; $p = 0,024$). Концентрація фукопротеїдів у сироватці крові зворотно корелювала з показниками тривалості вживання НПЗЗ ($r = -0,50$; $p = 0,019$), активністю iNOS ($r = -0,66$; $p = 0,031$) та концентрацією пероксинітритів у сироватці крові ($r = -0,49$; $p = 0,045$).

У механізмі ульцерогенної дії НПЗЗ важливу роль відіграє активація перекисного окислення ліпідів. Утворені продукти вільнорадикального окислення зумовлюють ураження СОШ, руйнування мукополісахаридів, порушення процесів мікроциркуляції, посилення апоптозу і десквамації епітеліальних клітин, збільшення хемотаксису нейтрофільних гранулоцитів [1, 20]. У хворих обох груп виявлена активація оксидативного стресу, що підтверджувалось вірогідним збільшенням концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові в 1,8 разу ($15,81 \pm 2,11$ мкмоль/л проти $8,15 \pm 0,54$ мкмоль/л; $p < 0,001$) на фоні зниження активності каталази в 1,5 разу ($1,88 \pm 0,72$ УО/л проти $2,81 \pm 0,07$ УО/л; $p < 0,001$) порівняно з відповідними показниками практично здорових пацієнтів. Активність оксидативного стресу асоціювалася з інфікуванням Н. pylori, що підтверджувалось наявністю прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,67$; $p = 0,024$), а також з показниками активності iNOS ($r = 0,51$; $p = 0,042$), концентрації пероксинітритів у сироватці крові ($r = 0,62$; $p = 0,027$), що доводить вагомий роль Н. pylori в активації окисних процесів у СОШ.

Одним із механізмів ураження СОШ є активація запалення та розвиток ішемії в тканинах за рахунок здатності НПЗЗ та АСК пригнічувати синтез оксиду азоту (NO), знижуючи активність ферменту NOS, змінювати метаболізм арахідонової кислоти, блокувати ЦОГ-1 за перенаправленням її метаболізму з циклооксигеназного на ліпооксигеназний шлях, що сприяє пригніченню синтезу простагландинів, простагліну і тромбоксану А2 та порушенню мікроциркуляції, які призводять зрештою до утворення множинних ерозивно-виразкових ушкоджень і кровотеч з них [10].

В обстежених хворих І та ІІ груп встановлено збільшення активності iNOS у 4,4 разу ($0,57 \pm 0,06$ мкмоль/г-хв проти $0,13 \pm 0,07$ мкмоль/г-хв; $p < 0,001$) та у 6,1 разу ($0,79 \pm 0,12$ мкмоль/г-хв проти $0,13 \pm 0,07$ мкмоль/г-хв; $p < 0,001$) на фоні зниження активності eNOS у хворих І групи у 1,5 разу ($0,045 \pm 0,006$ мкмоль/г-хв проти $0,07 \pm 0,003$ мкмоль/г-хв; $p < 0,001$), ІІ групи – у 2,3 разу ($0,03 \pm 0,002$ мкмоль/г-хв проти $0,07 \pm 0,003$ мкмоль/г-хв; $p < 0,001$) порівняно з відповідними показниками у здорових осіб.

Виявлені порушення ендотеліальної дисфункції зумовлені декількома механізмами, а саме: віковими змінами, наявністю супутньої ІХС та інфікуванням Н. pylori. Інфекція Н. pylori збільшує ризик ІХС та його ускладнень протягом життя, а також асоціюється з розвитком повторних коронарних подій за рахунок активації локального і «системного» запальних процесів, істотними порушеннями системи гемостазу, які залежать від морфологічних змін у СОШ і проявляються посиленням коагуляційного потенціалу, ознаками патологічного внутрішньосудинного згортання [7]. Кореляційний аналіз довів наявність прямого зв'язку між активністю iNOS та інфікуванням Н. pylori ($r = 0,63$; $p = 0,030$), ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzascore ($r = 0,50$; $p = 0,047$), ступенем інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами в СОШ ($r = 0,72$; $p = 0,027$) на фоні зворотного кореляційного зв'язку з показником активності каталази ($r = -0,41$; $p = 0,030$). Виявлено зворотній зв'язок активності eNOS з віком пацієнтів ($r = -0,75$; $p = 0,018$), тривалістю ІХС ($r = -0,59$; $p = 0,022$), ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzascore ($r = -0,48$; $p = 0,031$) на фоні тісного прямого зв'язку з морфологічними ознаками порушення мікроциркуляції у СОШ.

Отже, отримані результати дослідження доводять багатогранність і складність механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих із супутньою ІХС, що потребує комплексного підходу до профілактики та лікування.

ВИСНОВКИ

1. Ступінь ураження слизової оболонки шлунка (СОШ) залежить від кількості і тривалості вживання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та/або ацетилсаліцилової кислоти (АСК), наявності коморбідної патології та інфікування *H. pylori*.

2. *H. pylori* є незалежним та вагомим фактором ушкодження СОШ, активації оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, що підтверджує основний постулат доцільності проведення антигелікобактерної терапії у пацієнтів похилого віку з *H. pylori*-асоційованим статусом за необхідності тривалого чи довготривалого призначення НПЗЗ.

3. Нітратна система є визначальною у процесах порушення мікроциркуляції СОШ, активність якої залежить від інфікування *H. pylori*, вживання НПЗЗ та наявності шемічної хвороби серця.

Сведения об авторах

Пархоменко Виктория Владимировна – Кафедра внутренней медицины № 1 Украинской медицинской стоматологической академии, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23. *E-mail: parkhomenko1803@gmail.com*

Скряпник Игорь Николаевич – Кафедра внутренней медицины № 1 Украинской медицинской стоматологической академии, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23. *E-mail: inskrypnyk@gmail.com*

Гопко Александр Феликсович – Кафедра внутренней медицины № 1 Украинской медицинской стоматологической академии, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23. *E-mail: olgopko@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2014;6:89-94.
- Карасёва Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения. Медицинские новости. 2012;8:21-26.
- Коркушко О.В., Шатило В.Б., Гавалко Ю.В. Возрастные изменения микроциркуляции слизистой оболочки желудка: роль эндотелиальной дисфункции. Кровообіг та гемостаз. 2015;1-2:44-48.
- Магомедова Б.М., Глебов К.Г., Теплова Н.В., Котовский А.Е., Артамонова Н.Г. Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):65-69.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилиев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum. 2017;19(8):110-115.
- Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. та ін.]; під ред. Кайдашева І.П. – Полтава: Полімет, 2003;230 с.
- Морозенко Д.В., Леонтьева Ф.С. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній та експериментальній медицині. Молодий вчений. 2016;2(29):168-172.
- Павлов О.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска развития острого коронарного синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(4):59-70.
- Стабільна ішемічна хвороба серця [Електронний ресурс]. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016. К.: МОЗ України; 2016 [Дата звернення 2 листопада 2018 р.]. Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_YKPMO_IHS.pdf.
- Циммерман Я.С. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия? Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(1):14-21.
- Akimov OYe., Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. J. Ukr. Biochem. 2016;88(6):70-75.
- Cai S, Garcia Rodriguez LA, Masso-Gonzalez EL, Hernandez-Diaz S. Uncomplicated peptic ulcer in the UK: trends from 1997 to 2005. Aliment. Pharmacol. Ther. 2009;15(10):1039-48.
- Dixon M, Genta R, Yardley J. Classification and grading of gastritis. Am. J. Surg. Pathol. 1996;20:1161-1181.
- Holster I L, Valkhoff V E, Kuipers E J. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding – a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2013;145:105-12.
- Hunt R, Lazebnik L, Marakhouski Y. International consensus on guiding recommendations for management of patients with nonsteroidal antiinflammatory drugs induced gastropathy-ICON-G. Euroasian. J. of Hepato-gastroenterology. 2018;8(2):148-160.
- Jeffrey S. NSAID CV-event risk high overall, but predictable in individuals, says analysis. HeartWire. 2013;(May 30). – www.theheart.org/article/1545183.
- Kubosawa Y, Mori H, Kinoshita S. Changes of gastric ulcer bleeding in the metropolitan area of Japan. World J. Gastroenterol. 2019;25(42):6342-6353.
- Lanza FL. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other NSAIDs. J. Med. 1984;7:P.19-24.
- Scheiman J. NSAID-induced gastrointestinal injury: A Focused Update for Clinicians. J. Clin. Gastroenterol. 2016;50(1):5-10.
- Sinha M, Gautam L, Kumar P. Current perspectives in NSAID-Induced gastropathy. Mediators of inflammation and immune responses in the human gastrointestinal. 2013; <https://doi.org/10.1155/2013/258209>.
- Vaananen PM, Keenan CM, Grisham MB, Wallace JL. Pharmacological investigation of the role of leukotrienes in the pathogenesis of experimental NSAID gastropathy. Inflammation. 1992;6(3):227-40.

Статья поступила в редакцию 10.07.2020