

26. Krueger G., Koo J., Lebwohl M., Menter A., Stern R.S., Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey // Archives of Dermatology. — 2001. — 137 (3). — P. 280–284.

27. Love T.J., Qureshi A.A., Karlson E.W., Gelfand J.M., Choi H.K. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006 // Arch. Dermatol. — 2011. — 147 (4). — P. 419–424.

28. Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities // The J of Clinical Investigation. — 2004. — 113 (12). — P. 1664–1675.

29. Pietrzak J., Chodorowska G. Psoriasis and serum lipid abnormalities // Dermatologic Therapy. — 2010. — 23 (2). — P. 160–173.

30. Sinéad M. Langan, Nicole M. Seminara, Daniel B. Shin, Andrea B. Troxel, Stephen E. Kimmel, Nehal N. Mehta, David J. Margolis, Joel M. Gelfand. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom // J of Investigative Dermatology. — 2012. — 132. — P. 556–562.

31. Sterry W., Strober B. E., Menter A.; International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review // British J of Dermatology. — 2007. — 157 (4). — P. 649–655.

32. Torii H., Nakagawa H. Questionnaire survey of perceived satisfaction with treatment of patients with psoriasis

// The Japanese J of Dermatology. — 2013. — 123. — P. 1935–1944.

Поступила 03.07.2017

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Росете-Пидаль Елена Андреевна (Rosete-Pidal E.A.),  
ординатор 1-го года обучения каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Упр. делами Президента РФ. E-mail: org@cgma.su.

Круглова Лариса Сергеевна (Kruglova L.S.),  
зав. каф. дерматовенерологии и косметологии, ФГБ ДПО «ЦГМА» Упр. делами Президента РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: kruglovals@mail.ru.

Понич Евгений Степанович (Ponich E.S.),  
доц. каф. мед. реабилитации, спорт. мед., лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии с курсами акушерства и гинекологии, офтальмологии, педиатрии, сестринского дела ФГБУ ДПО «ЦГМА» Упр. делами Президента РФ, канд. мед. наук. E-mail: org@cgma.su.

Чорбинская Светлана Алексеевна (Chorbinskaja S.A.),  
зав. каф. сем. мед. с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» Упр. делами Президента РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Филатова Елена Владимировна (Filatova E.V.),  
проф. каф. восстановит. мед., лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Упр. делами Президента РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: kaffizio@gmail.com.

УДК 615.84

Чорбинская С.А.<sup>1</sup>, Кудрявцева Н.А.<sup>1</sup>, Барышников Г.А.<sup>1</sup>, Давиташвили С.А.<sup>2</sup>, Степанова И.И.<sup>1</sup>

### ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГАСТРО- И ЭНТЕРОПРОТЕКЦИИ (обзор литературы)

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1 А, Москва, Россия, 121359;

<sup>2</sup>ФГБУ «Больница с поликлиникой» Управления Делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, Россия, 121359

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — это наиболее часто используемые лекарственные средства, обладающие обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Систематическое применение НПВП нередко приводит к поражению желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) почти на всем его протяжении с образованием эрозий и язв слизистой оболочки, осложняющихся кровотечением. Учитывая системный обезболивающий эффект НПВП, эти грозные осложнения часто протекают бессимптомно, становясь случайной находкой при проведении эндоскопического исследования ЖКТ. Прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 не исключает риск возникновения НПВП-гастро- и энтеропатий, поэтому вопросы профилактики и предупреждения НПВП-гастро- и энтеропатий остаются весьма актуальными на сегодняшний день. Особое внимание уделено из-

учению возможностей гастро- и энтеропротекции. Перечислены основные факторы риска и виды осложнений, индуцированных приемом НПВП-препаратов, рассмотрены основные группы лекарственных средств, применяемых для лечения гастро- и энтеропатий. Отмечены преимущества назначения относительно нового цитопротекторного препарата ребамипида — единственного на сегодняшний день индуктора синтеза эндогенного простагландина. Приведены данные клинических исследований, подтверждающих его высокую эффективность при сравнительно низкой частоте возникновения побочных эффектов.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты; побочные эффекты; НПВП-гастро- и -энтеропатии; факторы риска развития НПВП-гастропатий; цитопротекторы; ребамипид

Chorbinskaja S.A. <sup>1</sup>, Kudryavtseva N.A. <sup>1</sup>, Baryshnikova G.A. <sup>1</sup>, Davitashvili S.A. <sup>2</sup>, Stepanova I.I. <sup>1</sup> **INFLUENCE OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY PREPARATIONS ON DEVELOPMENT OF GASTRO-INTESTINAL TRACT DISEASES: NEW POSSIBILITIES OF GASTRIC AND ENTERAL PROTECTION (review of literature).**

<sup>1</sup>Central state medical academy of department of presidential affairs of the Russian Federation, 19, (1), Marshala Timoshenko str., Moscow, Russia, 121359; <sup>2</sup>«Hospital with polyclinic» of administrative Department of the President of the Russian Federation, Marshala Timoshenko str., 15, Moscow, Russia, 121359.

Nonsteroid anti-inflammatory medicines are most widely used medicaments with pain-killing, anti-inflammatory and antipyretic action. Systematic intake of nonsteroid anti-inflammatory medicines frequently affect whole length of gastro-intestinal tract, with erosions and ulcers formation, complicated by gastro-intestinal bleeding. Given systemic pain-killing action of nonsteroid anti-inflammatory medicines, these complications often are asymptomatic, being an accidental finding at endoscopic examination. Selective inhibitors intake does not rule out risk of gastric and intestinal problems due to nonsteroid anti-inflammatory medicines, thus prevention of those complications remain a topical problems nowadays. Special attention is paid to possible protection of gastric and intestinal lining. The authors listed major risk factors and complication types induced by nonsteroid anti-inflammatory medicines, considered main groups of medications used in treatment of those gastrointestinal disorders. Special accent is made on advantages of relatively new cytoprotector drug Rebamipid — at present single inductor of endogenous prostaglandine synthesis. Clinical data supporting its high efficiency and low incidence of adverse effects are presented.

**Key words:** nonsteroid anti-inflammatory medicines; side effects; gastro- and enteropathies due to nonsteroid anti-inflammatory medicines; risk factors of gastropathies due to nonsteroid anti-inflammatory medicines; cytoprotectors; rebamipid

В последнее время все больше внимания уделяется проблеме поражения слизистой оболочки ЖКТ на фоне систематического приема НПВП в терапии болевых синдромов различных хронических заболеваний. Однако при длительном приеме НПВП способны оказывать негативное действие на слизистую оболочку всего ЖКТ с развитием эрозий и язв, нередко осложняющихся перфорацией и кровотечением [13,14]. Поэтому проведение активных профилактических мероприятий и внедрение в практику рекомендаций по предупреждению, раннему выявлению и лечению НПВП — ассоциированной патологии ЖКТ [9,20] приобретает особую актуальность.

Практически все НПВП являются безрецептурными препаратами, это создает предпосылки для их бесконтрольного применения, причем без рецепта НПВП применяются в 7 раз чаще, чем по назначению врача [12,27,28,33].

Следует учитывать, что НПВП могут оказывать негативное действие на слизистую оболочку всего ЖКТ: от полости рта до прямой кишки [16]. Причем гастро- и энтеротоксичность характерна для всех представителей группы НПВП вне зависимости от их химического строения, лекарственной формы и способа введения в организм. Частота поражений различных отделов ЖКТ на фоне терапии НПВП, основные клинические проявления и соответствующи-

щие им патоморфологические изменения приведены в табл. 1.

Основной механизм лечебного действия НПВП связан с прерыванием циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, в результате чего подавляется синтез простагландинов — биологически активных веществ, продуцирующихся практически всеми тканями организма человека и играющих немаловажную роль в качестве медиаторов воспаления. Простагландины участвуют в регуляции тонуса гладкой мускулатуры различных органов, способствуют улучшению регионарного кровотока в слизистой оболочке ЖКТ и корковом слое почек, вызывают снижение секреции кислоты и повышение секреции слизи в желудке, участвуют в подавление агрегации тромбоцитов. В настоящее время открыты и изучены две формы циклооксигеназы (ЦОГ): структурная (ЦОГ-1) и индуцированная (ЦОГ-2). Считается, что противовоспалительное действие НПВП зависит от ингибирования ЦОГ-2, а их побочные эффекты связаны с подавлением ЦОГ-1.

Повреждая эпителий, НПВП нарушают межклеточные соединения, и эпителиальные клетки подвергаются интралюминальной агрессии полиморфноядерными нейтрофилами, воспалительными медиаторами, желчью, бактериями, гидролитическими и протеолитическими ферментами, активируя ин-

## Основные осложнения со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП [5,14,25,31]

Осложнения со стороны ЖКТ	Частота поражения	Патоморфологические проявления	Основные клинические проявления
Верхние отделы ЖКТ: — пищевод — желудок — 12-перстная кишка	до 42% всех случаев	пептический эзофагит; язвы и эрозии; кровотечения; стриктуры нижней трети пищевода	эпигастральная боль; изжога; дисфагия; тошнота; отрыжка; рвота
Нижние отделы ЖКТ: — тонкий кишечник — толстый кишечник — прямая кишка	по данным ВКЭ* 30–50%	эрозии; язвы; перфорации; стриктуры	железодефицитная анемия; дефицит витамина В <sub>12</sub> ; диарея; гипоальбуминемия; развитие коллагенового колита; обострение язвенного колита; кишечная непроходимость; обострение дивертикулярной болезни
НПВП-ассоциированная диспепсия	46% *		все неприятные ощущения со стороны верхних отделов ЖКТ, кроме изжоги и рефлюкса, связанные с приемом НПВП

\*Видеокапсульная эндоскопия

траорганые воспалительные процессы с последующим прогрессированием фиброза, образованием эрозий и язв [7,39,40]. Вторичные поражения в виде изъязвлений, кровотечений, стриктур или потери белка усиливаются в результате энтерогепатической циркуляции НПВП. Кровотечение из эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ обычно приводит к железодефицитной анемии. Количество теряемой крови при НПВП — индуцированных тонкокишечных язвах составляет от 1 до 10 мл/сут., как и при колоректальных опухолях. Нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> и желчных кислот в тонкой кишке на фоне НПВП-энтеропатии способно усугубить имеющуюся у пациента анемию [36,39]. На фоне анемии и гипоальбуминемии при продолжающемся приеме НПВП развиваются воспалительные изменения в тонкой кишке, которые могут сохраняться в течение длительного времени (до 16 месяцев после отмены препарата) [21,22].

Необходимо помнить, что повышение дозировки любого высокоселективного и относительно безопасного препарата приводит к повышению частоты желудочно-кишечных осложнений. Наиболее часто на фоне приема НПВП возникают различные по характеру и выраженности субъективные симптомы, такие как изжога, отрыжка, диспепсия, нарушения стула и метеоризм [23,25,35]. Опасными являются эрозии и язвы слизистой оболочки, нередко осложняющиеся перфорацией и кровотечением. У больных, принимающих НПВП, риск кровотечений увеличивается в 3–5 раз, прободений язв — в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта, — в 8 раз [18].

Высокая частота осложнений со стороны ЖКТ также связана и с определенными трудностями их диагностики, т. к. наиболее информативные эндоскопические методы исследования слизистой оболочки ЖКТ, позволяющие хорошо визуализировать патологические изменения, ввиду технической сложности проведения

не всегда подходят для использования в качестве скрининг-диагностики среди пациентов [41].

Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений возникает у лиц, имеющих определенные факторы риска (ФР) развития НПВП-гастропатий [7,29,43,46], таких как язвенный анамнез, возраст, одновременный прием препаратов, увеличивающих риск гастропатий.

Помимо этого существуют и дополнительные факторы риска возникновения НПВП-гастропатий, такие как: продолжительность лечения — наибольшая вероятность развития гастродуоденальных эрозий и язв отмечается в 1-й месяц приема НПВП, затем она несколько снижается и стабилизируется после 4-го месяца лечения; курение, особенно в сочетании с указанием на наличие в анамнезе ЯБ; злоупотребление алкоголем; применение НПВП перед едой, а не после приема пищи.

Также обсуждается негативная роль таких факторов, как: наличие хеликобактерной инфекции (согласно Маастрихтским соглашениям, инфекция *H. pylori* и НПВП являются независимыми факторами риска развития язвенной болезни и связанных с ней кровотечений. Риск осложнений возрастает при наличии обоих факторов); стресс; цитомегаловирусная инфекция (CMV); вирус герпеса (HSV); совместное назначение химиотерапевтических препаратов, бисфосфонатов, ингибиторов обратного захвата серотонина [34].

Все эти факторы можно разделить на 3 группы в зависимости от степени риска осложнений со стороны ЖКТ и со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 2). Выявление ФР у пациентов составляет основу для планирования рациональной профилактики НПВП-гастро- и энтеропатий [9]. Так, следуя рекомендациям, при появлении побочных эффектов, в первую очередь необходимо пересмотреть показания к использованию НПВП, а при невозможности их отмены — уменьшить дозу препарата или назначить препарат с меньшим числом побочных эффектов (селективный НПВП). Если сравнить все НПВП между

Таблица 2

## Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений [8]

Риск осложнений	Со стороны ЖКТ	Со стороны ССС
Высокий (2–4 на 100 пациенто-лет)	язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	наличие ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек ≥5% по шкале SCORE
Умеренный	пожилой возраст (≥65 лет), диспепсия, курение, прием глюкокортикостероидов, инфицированность <i>H. pylori</i>	1–4% по шкале SCORE
Низкий (< 0,5 на 100 пациенто-лет)	отсутствие факторов риска	<1% по шкале SCORE и отсутствие заболеваний ССС

Таблица 3

## Алгоритм профилактики НПВП-гастропатий в зависимости от степени риска их развития [13,26,32,47]

Степень риска	Профилактические мероприятия
Низкий	назначение наименее ulcerогенных неселективных НПВП в минимально эффективной суточной дозе
Умеренный 1–2ФР	назначение НПВП в сочетании с антисекреторными препаратами или мизопростолом, либо назначение селективных ингибиторов ЦОГ–2
Высокий (>2 ФР, прием аспирина, антикоагулянтов или глюкокортикостероидов)	ингибиторы ЦОГ–2 в комбинации с ингибиторами протонной помпы или мизопростолом
Очень высокий	следует избегать назначения НПВП или селективных ингибиторов ЦОГ–2 (даже в комбинации с ингибиторами протонной помпы и/или мизопростолом)

собой по степени токсического воздействия на слизистую оболочку ЖКТ, приняв относительный риск возникновения эрозий и язв в желудке и двенадцатиперстной кишке при приеме ибупрофена (препарата с наименьшим риском развития НПВП-ассоциированной гастропатии) за 1,0, то для диклофенака риск составит 2,3, для АСК — 4,8, для индометацина — 8,0, для пироксикама — 9,0, для кетопрофена — 10,3 [24,27,30,34].

Известны и другие селективные ингибиторы ЦОГ–2, обладающие наименьшим риском возникновения ЖКТ-осложнений по сравнению с другими НПВП. К ним относится мелоксикам, этодолак, нимесулид, а также НПВП, содержащие оксид азота [9].

Необходимо помнить, что селективные ингибиторы ЦОГ–2 при наличии двух и более факторов риска в той же степени, что и неселективные, вызывают грозные побочные эффекты [11]. В табл. 3 приведен алгоритм профилактики НПВП-гастропатий в зависимости от степени риска их развития.

Для лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, индуцированных приемом НПВП, в настоящее время чаще всего применяются препараты трех групп: ингибиторы протонной помпы (ИПП); блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина; синтетические аналоги простагландина E<sub>1</sub>.

Наряду с вышеперечисленными препаратами возможно применение и других групп препаратов [17],

таких как антацидные препараты (алмагель, маалокс, гастал, фосфалюгель и др.), висмута трикалиядигидрат, сукральфат и пентоксифиллин.

Особый интерес представляют международные исследования OMNION и ASTRONAVT, в которых проводилось сравнение эффективности омепразола и мизопростолола в лечении язв и эрозий, вызванных приемом НПВП. Заживление гастродуоденальных эрозий более активно происходило при применении мизопростолола (87%), однако его применение было связано с большим количеством побочных эффектов, таких как диарея, что нередко являлось причиной прекращения лечения [45]. В исследовании L. Aabekken et al. [19] анализировалась способность H<sub>2</sub> — блокаторов циметидина и фамотидина противостоять энтеротоксическому действию напроксена. Оказалось, что эти препараты не способны оказать протективное воздействие на увеличенную кишечную проницаемость, индуцированную напроксеном. Похожие результаты были получены и при сочетанном использовании НПВП и ингибиторов протонной помпы [2].

При выявлении НПВП-энтеропатии отмена НПВП позволяет снизить риск развития тяжелых осложнений и ускорить процесс выздоровления, но не приводит к купированию всех клинических проявлений НПВП-энтеропатии [4,10].

В настоящее время интерес вызывают препараты, относящиеся к разряду цитопротекторов. Одним из

таких препаратов является ребамипид. Это единственный индуктор синтеза эндогенного простагландина E<sub>2</sub>, стимулирующего механизмы физиологической защиты ЖКТ за счет активации энзимов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов и повышающих содержание слизи на поверхности стенки желудка. Ребамипид усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка. С помощью видеокапсульной эндоскопии было доказано наличие у ребамипида энтеропротективного эффекта в отношении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника, индуцированных приемом НПВП [3,37,38], что дает ребамипиду огромное преимущество среди других препаратов, используемых для лечения и профилактики НПВП-индуцированных поражений ЖКТ.

Существует огромная доказательная база по клинической эффективности ребамипида как гастро- и энтеропротективного лекарственного средства в сравнении с другими группами препаратов, используемых для лечения и профилактики эрозивно-язвенных повреждений желудка и тонкой кишки, и не имеющего аналогов на российском фармацевтическом рынке с подобным сочетанием лечебных эффектов. В 2006 г. было проведено рандомизированное, многоцентровое, контролируемое исследование «Stormstudy», в ходе которого были получены результаты, подтверждающие высокую эффективность ребамипида в предотвращении образования пептических язв у пациентов длительно принимающих НПВП в сравнении с мизопростолом. Частота встречаемости язвенных дефектов после лечения в течение 12 недель равнялась 4,5 % в группе ребамипида и 4,4% в группе мизопростола. Но при одинаковом профилактическом потенциале ребамипид более эффективно уменьшал выраженность абдоминальных симптомов, нежели мизопростол, и частота побочных эффектов таких, как диарея, боль внизу живота и вздутие в группе приема ребамипида оказалась значительно ниже (1,9% — в группе ребамипида и 21,2% в группе мизопростола) [7].

В 2014 г. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на здоровых добровольцах была установлена гастропротективная эффективность ребамипида при повреждениях, вызванных приемом аспирина и клопидогреля.

В ряде исследований была продемонстрирована достоверно более высокая эффективность комбинированной схемы терапии «ИПП + ребамипид» по сравнению с монотерапией ИПП для заживления больших ятрогенных язв после эндоскопической подслизистой диссекции по поводу аденомы желудка или раннего рака желудка (добавление к ИПП ребамипида предотвращает образование грануляций). Очень важно также, что при комбинации ИПП с ребамипидом повышается частота заживления ятрогенных язв у пациентов с тяжелым атрофическим гастритом [1,6,32,48].

Препарат зарегистрирован и в России под торговым названием Ребагит (фармацевтическая компания Маклеодз Фармасьютикалз Лтд.). В числе основных

показаний к его применению — профилактика и лечение повреждений слизистой оболочки желудка и тонкой кишки при приеме НПВП. Ребагит применяется внутрь по 1 таблетке (100 мг) три раза в сутки с небольшим количеством жидкости. Курс лечения составляет 2–4 недели, в случае необходимости может быть продлен до восьми недель.

Таким образом, важной задачей в профилактике возникновения НПВП-ассоциированной гастро- и энтеропатии является адекватная оценка факторов риска, правильный выбор наиболее оптимального для данного больного лекарственного препарата из числа НПВП, а также одновременное назначение современных препаратов, обеспечивающих гастро- и энтеропротекцию, позволяющих снизить риск возникновения язвенных поражений ЖКТ и тем самым предотвратить развитие серьезных осложнений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 8–48)

1. Гусева Л.В., Бурдина Е.Г., Савенков А.А., Черезова И.Н. // Российский журнал гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. — 2012. — Т. 21. — № 5 (прил. 40). — С. 23.
2. Евсеев М.А., Круглянский Ю.М. // РМЖ. — 2008. — №7. — С. 523–529.
3. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И. Г. и др. // Эксперим. клин. гастроэнтерология. — 2008. — № 3. — С. 11–16.
4. Латина Т. А. // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3. — № 9. — С. 438–442.
5. Ливзан М.Ф., Осипенко М.А., Лялюкова Е.А. // Лечащий врач. — 2013. — №7. — С. 27–31.
6. Пальгова Л.К., Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Барановский А.Ю. // Лечащий врач. — 2014. — №3. — С. 69–75.
7. Шептулин А.А. // РЖГКК. — 2006. — № 6. — С. 15–19.

#### REFERENCES

1. Guseva L.V., Burdina E.G., Savenkov A.A., Cherezova I.N. // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologiya, gepatologiya, koloproktologiya. — 2012. — Vol 21. — 5 (app 40). — P. 23 (in Russian).
2. Evseev M.A., Kruglyanskiy Yu.M. // RMZh. — 2008. — 7. — P. 523–529 (in Russian).
3. Karateev A. E., Uspenskiy Yu. P., Pakhomova I. G., et al. // Ekspirim. klin. Gastroenterologiya. — 2008. — 3. — P. 11–16 (in Russian).
4. Lapina T. L. Consilium Medicum, 2001; vol 3; 9: 438–442 (in Russian)
5. Livzan M.F. Osipenko M.A., Lyalyukova E.A. // Lechashchiy vrach. — 2013. — 7. — P. 27–31 (in Russian).
6. Pal'gova L.K., Prashnova M.K., Raykhel'son K.L., Baranovskiy A.Yu. // Lechashchiy vrach. — 2014. — 3. — P. 69–75 (in Russian).
7. Sheptulin A.A. // RZhGKK. — 2006. — 6. — P. 15–19 (in Russian).
8. Aabakken L., Larsen S., Osnes M. // Scand J Rheumatol. — 1989. — 18. — P. 369–375.

9. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118. — P. 1894–1909.
10. Allison M.C., Howatson A.G., Torrance C.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — 327. — P. 751–756.
11. Bigard M., Pelletier A. // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2004. — № 3. — P. 58–61.
12. Bjarnason I., Zanelli G., Smith T. et al. // *Scand J Rheumatol Suppl.* — 1987. — 64. — P. 55–62.
13. Bjarnason I., Zanelli G., Smith T. et al. // *Gastroenterology*. — 1987. — 93. — P. 480–489.
14. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 343. — P. 1520–1528.
15. Brun J., Jones R. // *Am. J. Med.* — 2001. — 110. — P. 12–13.
16. Chan F.K., Graham D.Y. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — 19. — P. 1051–1061.
17. Chan F.K., To K.F., Wu J.C.Y. et al. // *Drugs*. — 2003. — 63 (1). — P. 37–46.
18. Chan F.K., To K.F., Wu J.C.Y. et al. // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — Suppl. 6. — P. 119.
19. Dajani E.Z., Islam K. // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2008. — 59 (2). — P. 117–133.
20. Deepak L.B., Scheiman J., Abraham N.S. et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2008. — 52 (18). — P. 1503–1519.
21. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K. // *J. Gastroenterol.* — 2011. — 46 (1). — P. 57–64.
22. Fujiwara S., Morita Y., Toyonaga T. // *J. Gastroenterol.* — 2011. — 46 (5). — P. 595–602.
23. Fujiwara S., Morita Y., Toyonaga T. et al. // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — 69 (5), AB178.
24. Garcia Rodrigues L.A. // *Am. J. Med.* — 1998. — 104 (3A). — P. 30–34.29.
25. Goldstein J., Eisen G., Lewis B. et al. // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 2007. 25 (10). — P. 1211–1222.
26. Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. — 95. P. 1681–1690.
27. Hawkey C.I., Wight N.J. // *LSC Life Science Communications*. — 2001. — P. 1–56.
28. Hawkey C. I., Ell C., Simon B, et al. // *ClinGastroenterolHepato.* — 2008. — 6 (5). — P. 536–544.
29. Kitahora T., Guth P.H. // *Gastroenterology*. — 1987. — Vol. 93. — P. 810–817.
30. Lain L. // *Rew. Gastroenterol. Dis.* — 2004. — 4. — P. 33–41.
31. Lanza F.J. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — 104. — P. 728–738.
32. Mitsuki M., Toshihiro K., Shiniti K., Takeshi M. // *World J Gastroenterol.* — 2006. — 12 (4). — P. 656–658.
33. Mizukami K., Murakami K., Abe T. et al. // *World. J. Gastroenterol.* — 2011. — 17 (46). — P. 5117–5122.
34. Morris A.J., Wasson L.A., Mackenzie J.F. // *Gut*. — 1992. — 33. — P. 887–889.
35. Mc Adam B.F., Catella — Lawson E., Mardini I.A. et al. // *PNAS*. — 1999. — 96. — P. 272–277.
36. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y. et al. // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2007. — 40 (2). — P. 148–155.
37. Rahme E, Barkun A, Nedjar H. et al. // *Am J Gastroenterol.* — 2008. — 103. — P. 872–882.
38. Reuter B.K., Davies N.M., Wallace J.L. // *Gastroenterology*. — 1997. — №112. — P. 109–117.
39. Scarpignato C., Hunt R.H. // *GastroenterolClin North Am.* — 2010–39. — P. 433–464.
40. Shin W.G., Kim S.J., Choi M.H. // *Gastrointest. Endosc.* — 2012. — 75 (4). — P. 739–747.
41. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. // *JAMA*. — 2000. — 284. — p. 1247–1255.
42. Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R., et al. // *Ann Intern Med.* — 1995. — 123. — p. 241–249.
43. Takayama M., Matsui S., Kawasaki M. et al. // *World. J. Gastroenterol.* — 2013. — 19 (34). — P. 5706–5712.
44. Takeuchi K., Tanaka A., Hayashi Y. et al. // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2005. — 5. — P. 475–486.
45. Targownik L.E., Thomson P.A. // *Can. Pharm. Physician*. — 2006. — 52. — P. 1100–1105.
46. Tozawa K., Oshima T., Okugawa T. et al. // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2014. — 59 (8). — P. 1885–1890.
47. Tozawa K., Oshima T., Okugawa T. et al. // *Gastroenterology*. — 2013. — 144(5). — P. 346–351.
48. Wilder-Smith C.H., Robert J., Schindler D. // *Gut*. — 2004. — 53(6). — P. 36–42.

Поступила 03.07.2017

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чорбинская Светлана Алексеевна (Chorbinskaya S.A.),  
зав. каф. сем. мед. с курсами клинич. лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: s.chorbinskaya@mail.ru.

Кудрявцева Наталья Александровна (Kudryavtseva N.A.),  
асс. каф. сем. мед. с курсами клинич. лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Барышников Галина Анатольевна (Baryshnikova G.A.),  
проф. каф. сем. мед. с курсами клинич. лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, д-р мед. наук. E-mail: bargalan@mail.ru.

Давиташвили Семен Автандилович (Davitashvili S.A.),  
вр.-кардиолог ФГБУ «Больница с поликлиникой» Упр. Дедами Президента РФ. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Степанова Ирина Ираклиевна (Stepanova I.I.),  
доц. каф. сем. мед. с курсами клинич. лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Упр. Дедами Президента РФ, канд. мед. наук. E-mail: irirstep@mail.ru.