

УДК: 616.33/36:616.72-007.24]-085-092

© Гончарук Л.М., Давиденко І.С., Федів О.І., 2011

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТРАВНОГО КАНАЛУ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНОПАТІЯХ, СПРИЧИНЕНИХ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ, У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Гончарук Л.М., Давиденко І.С., Федів О.І.

Буковинський державний медичний університет

Вступ. Остеоартроз (ОА) є важливою медико-соціальною проблемою, що призводить до тимчасової непрацездатності, інвалідності та суттєвого зниження якості життя пацієнтів. На сьогодні основною лікуванням ОА є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). За даними літератури, в Україні 46,5% побічних ефектів обумовлені прийомом НПЗП [1]. Тому питання вивчення деяких патогенетичних механізмів розвитку гастроуденопатій (ГДП), індукованих НПЗП, у хворих на ОА є досить актуальним у сучасній медицині.

Мета. Дослідити гістологічні та гістохімічні особливості слизової оболонки шлунку (СОШ) і дванадцятипалої кишки (ДПК) при ГДП, індукованих НПЗП, у хворих на ОА в залежності від наявності *Helicobacter pylori*.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 126 хворих на ОА із супутніми ГДП, індукованими НПЗП. Розподіл хворих на групи здійснювався залежно від наявності *Helicobacter pylori* (Нр) та ступеня ураження травного каналу (ТК). І а групу склали 40 пацієнтів із Нр-позитивним НПЗП-індукованим гастроуденоїтом (ГД), І б – 30 осіб із Нр-асоційованими ерозивно-виразковими ураженнями (ЕВУ), індукованими НПЗП. ІІ а група – 41 хворий із Нр-негативним ГД, ІІ б групу відповідно склали 15 обстежених із НПЗП-ЕВУ без супутньої Нр-інфекції. Контрольну групу, склали 30 практично здорових осіб (ПЗО). Всім хворим на початку та в кінці лікування для діагностики ГДП було проведено фіброгастроуденоскопію з прицільною біопсією за загальноприйнятою методикою за допомогою фіброгастроуденоскопа «Olympus». Біоптати шлунка та ДПК фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів та заливали парафіном ($t=64^{\circ}\text{C}$). Використовували метод забарвлення гематоксиліном та еозином для описової характеристики мікроскопічних змін та для окремих морфометричних досліджень [2,3]. Слизопродукуючі властивості вивчали за допомогою PAS-реакції [3]. Для вивчення процесів окислювальної модифікації білків (ОМБ) в гістохімічних зрізах використовували методику забарвлення бромфеноловим синім (метод Мікель-Кальво) шляхом комп'ютерної мікроспектрометрії [4]. Для вивчення та фотографування гістологічних препаратів використовували мікроскоп ЛЮМАМ-Р8 та фотоапарат Olympus C740UZ. Аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми "Видеотест – Розмер 5.0" (ООО Видеотест, Санкт-Петербург, Росія, 2000). Наявність Нр визначали шляхом інвазивної експрес-діагностики інфекції за уразною активністю біоптату, отриманого під час ендоскопічного дослідження СОШ за допомогою діагностичних наборів ХЕЛПЛ®-тест («АМА», Санкт-Петербург), мор-

фологічними дослідженнями (забарвлення азур-ІІ еозином) [3] та за допомогою імунохроматографічного тесту на виявлення антигенів Нр у зразках фекалій (CerTest Biotec, S.L., Іспанія, «Фармаско»). Визначали штами Нр в калі методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Також проводили визначення резистентності Нр до антибіотиків методом дифузії в агарі.

Результати дослідження та їх обговорення. У 45 хворих із Нр-позитивними НПЗП-індукованих ГДП визначали гени штамів Нр *vac A* та *cap A*. У всіх хворих у калі гени штамів Нр *vac A* та *cap A* були відсутніми. У цих же хворих була проведена ПЛР в крові для підтвердження відсутності генів патогенності. У 12,1% хворих із ЕВУ було діагностовано *vac A+* штами. Літературні дані свідчать, що частота виявлення генів Нр інфекції в різних біологічних матеріалах одного і того ж хворого може значно відрізнятися у порівнянні із дослідженнями в біоптатах [5]. Тому, було проведено дослідження патогенних генів штамів Нр у біоптатах СОШ методом ПЛР у тих самих хворих на ОА із Нр-позитивними ГДП, індукованими НПЗП. У 62,2% обстежених хворих був виявлений в біоптаті *vac A+*, у 80% пацієнтів – *vac A+*. Патогенний штам *vac A+/vac A-* діагностували у 8,9% випадків, а у 53,3% хворих – патогенний та ульцерогенний штам *vac A+/vac A+*. Висока частота виявлення патогенних штамів Нр встановлена саме при ЕВУ, що в певній мірі доводить роль Нр у патогенних механізмах деструктивних процесів ТК на тлі використання НПЗП.

На сьогоднішній день актуальною проблемою в ерадикації Нр є резистентність штамів до антибіотиків. Важливе значення відіграє резистентність штамів Нр до кларитроміцину, оскільки даний макролід застосовують в основних схемах лікування гелікобактеріозу. При резистентності до кларитроміцину ерадикація в цілому знижується майже в 5 разів [6,7]. При обстежених хворих на ОА із супутніми Нр-асоційованими ГДП, спричиненими НПЗП, нами виявлено досить високу резистентність Нр до кларитроміцину, у 6,7% хворих Нр була стійка до даного макроліда. Найбільш ефективним у лікуванні Нр є амоксицилін – напівсинтетичний пеніцилін III покоління, широкого спектру дії, який чинить бактерицидну дію на Нр та входить у першу лінію лікування Нр згідно з Маастрихтським консенсусом-3, 2005 року. В наших дослідженнях також виявлено резистентність Нр до амоксициліну, у 3,3% хворих була стійкість до даного β-лактама.

На підставі використання забарвлення гістологічних зрізів біоптатів гематоксилін-еозином встановлено, що при ГД та при ЕВУ, індукованих НПЗП, у хворих на ОА у ста відсотках випадків в

СОШ та слизовій оболонці (СО) ДПК відмічалися ознаки запального процесу з надмірним накопиченням у стромі лімфоцитів, макрофагів, плазматичних клітин з домішками поліморфноядерних лейкоцитів. Проте, виявлена суттєва розбіжність у ступені запальної інфільтрації СОШ залежно від інфікованості Нр-подібними мікроорганізмами (табл.1). Зокрема, як при НПЗП-індукованих ГД та і при НПЗП-індукованих ЕВУ у Нр-позитивних спостереженнях ступінь запальної інфільтрації СОШ був переважно суттєво виражений (4 бали), а при Нр-негативних спостереженнях ступінь запальної інфільтрації СОШ був виражений помірно (3 бали). Прояви запалення завжди супроводжувалися ознаками порушення мікроциркуляції, але вони відмічені не у всіх судинах мікроциркуляторного русла, а в їх певній кількості, що дало змогу провести диференційований підрахунок відсотку судин в СО з розладами мікроциркуляції. Серед розладів мікроциркуляції спостерігалися наступні: повнокров'я, стаз крові, набряк стромы, іноді сладж ери-

троцитів, та крововиливи. Середній відсоток судин з проявами мікроциркуляції не залежав від типу уражень, але мав залежність від інфікованості Нр-подібними мікроорганізмами. Так, частка судин СОШ з проявами мікроциркуляції при Нр-позитивних ураженнях була у середньому на 5-6% вищою, ніж при Нр-негативних ураженнях. Водночас, варто відмітити, що в СО ДПК така закономірність не відмічена.

При вивченні процесів альтерації епітеліальних структур СОШ та СО ДПК виявлені в основному десквамативні процеси (злушчування) покривного епітелію СОШ та ентероцитів ДПК. При дослідженні залежності ступеня десквамативних процесів від інфікованості Нр-подібними мікроорганізмами відмічено лише те, що ці процеси при Нр-позитивних ураженнях більш суттєво виражені стосовно покривного епітелію СОШ, тоді коли для ентероцитів підсилення їх злушення не встановлено.

Таблиця 1. Морфометричні параметри гастродуоденальної зони при її ерозивно-виразкових ураженнях та гастродуоденіті до лікування, (M±m)

Показники, що вивчалися	НПЗП-гастродуоденіт n=40	НПЗП-ерозивно- виразкові ураження n=30	P (ур)
Нр «+» ураження			
Ступінь запальної інфільтрації в СОШ (бали: від 0 до 5)	4,1±0,08 n=40 p(Нр)<0,001	4,0±0,09 n=30 p(Нр)<0,001	p(ур)>0,05
Відсоток судин в СОШ з розладами мікроциркуляції (%)	38,0±1,4 n=40 p(Нр)=0,019	40,0±1,6 n=30 p(Нр)=0,007	p(ур)>0,05
Десквамація покривного епітелію СОШ (бали: від 0 до 5)	2,9±0,04 n=40 p(Нр)<0,001	3,0±0,04 n=30 p(Нр)<0,001	p(ур)>0,05 (p(ур)=0,081)
Ступінь запальної інфільтрації в СО ДПК (бали: від 0 до 5)	3,2±0,09 n=40 p(Нр)>0,05	3,0±0,09 n=30 p(Нр)>0,05	p(ур)>0,05
Відсоток судин в СО ДПК з розладами мікроциркуляції (%)	36,0±1,2 n=40 p(Нр)>0,05	34,0±1,3 n=30 p(Нр)>0,05	p(ур)>0,05
Десквамація ентероцитів ДПК (бали: від 0 до 5)	3,0±0,07 n=40 p(Нр)>0,05	3,1±0,08 n=30 p(Нр)>0,05	p(ур)>0,05 (p(ур)=0,064)
Відсоток келихоподібних клітин в СО ДПК (%)	14,0±0,9 n=40 p(Нр)>0,05	14,0±0,8 n=30 p(Нр)>0,05	p(ур)>0,05
Нр «-» ураження, n=41 n=15			
Ступінь запальної інфільтрації в СОШ (бали: від 0 до 5)	3,0±0,07 n=33	2,9±0,07 n=13	p(ур)>0,05
Відсоток судин в СОШ з розладами мікроциркуляції (%)	33,0±1,5 n=33	34,0±1,4 n=13	p(ур)>0,05
Десквамація покривного епітелію СОШ (бали: від 0 до 5)	2,3±0,05 n=33	2,5±0,06 n=13	p(ур)>0,05 (p(ур)=0,054)
Ступінь запальної інфільтрації в СО ДПК (бали: від 0 до 5)	3,0±0,11 n=33	2,8±0,10 n=13	p(ур)>0,05
Відсоток судин в СО ДПК з розладами мікроциркуляції (%)	33,0±1,4 n=33	32,0±1,4 n=13	p(ур)>0,05
Десквамація ентероцитів ДПК (бали: від 0 до 5)	2,8±0,10 n=33	2,9±0,09 n=13	p(ур)>0,05
Відсоток келихоподібних клітин в СО ДПК (%)	16,0±0,9 n=33	15,0±1,1 n=13	p(ур)>0,05

Примітка: n - абсолютна кількість хворих; p(ур) – рівень вірогідності розбіжності між типами уражень – гастродуоденіт проти ерозивно-виразкових уражень. p(Нр) – рівень вірогідності розбіжності залежно від наявності Нр.

Наступним етапом мікроскопічного дослідження СОШ та СО ДПК було дослідження слизопродукуючих властивостей різних структурних елементів СОШ та СО ДПК. При Нр-позитивних ЕВУ, індукованих НПЗП, оптична густина PAS-

позитивного забавлення поверхневого слизу нижче, ніж при Нр-позитивному ГД (рис.1). Це свідчить про меншу концентрацію глікопротеїнів у слизу СОШ, що є несприятливим у плані виконання слизом його захисних функцій.

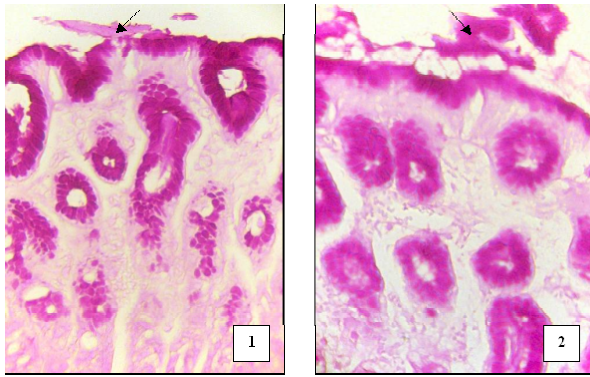


Рис. 1. Слизова оболонка шлунку. Різна концентрація PAS-позитивних речовин у поверхневому слизу (вказано стрілками). PAS-реакція Об.20х, ок.10х. 1) Нр-позитивне ерозивно-виразкове ураження. 2) Нр-негативне ерозивно-виразкове ураження.

За відсутності Нр-подібних мікроорганізмів у СОШ відмінностей між ГД та ЕВУ ураженнями не зафіксовано.

Враховуючи те, що і при Нр-позитивному, і при Нр-негативному ГД та ЕВУ шлунка, індукованих НПЗП, у зв'язку із запаленням у СОШ та СО ДПК теоретично можуть підсилюватися вільнорадикальні процеси, проведено дослідження біоптатів на предмет підсилення ОМБ. Встановлено, що інтенсивність ОМБ у вивчених структурах не залежить від морфологічного типу уражень, тобто при ГД та при ЕВУ ступінь вільнорадикального ушкодження білків у середньому однакове. В той же час, має місце залежність процесів ОМБ у деяких елементах СОШ від інфікованості Нр-подібними мікроорганізмами. Так, спостерігали вищу інтенсивність ОМБ у цитоплазмі покривного епітелію та слизистих клітин СОШ при Нр-позитивних ураженнях у порівнянні з Нр-негативними ураженнями.

Наступним етапом стало оцінити результати морфометричних досліджень СОШ та СО ДПК після проведеного лікування. Хворі із НПЗП-індукованими ГДП за призначеними схемами лікування були поділені на наступні групи: I група – 49 хворих, що отримували базисне лікування згідно з Маастрихтським консенсусом-2005. 25 Нр-позитивних хворих, які на фоні базисної терапії ОА отримували потрійну протигелікобактерну терапію (АГТ) згідно з Маастрихтським консенсусом – 2005 (рабепразол 20 мг 2 р/добу, впродовж 28 днів, кларитроміцин 500 мг двічі на добу, впродовж 7 днів, амоксицилін 1000 мг 2 р/день, 7 днів). У випадку виявленої резистентності Нр до антибіотиків стандартної потрійної терапії використовували альтернативну АГТ, квадротерапію - рабепразол 20 мг двічі на добу, впродовж 28 днів, вісмута трикалія дицитрат по 120 мг 4 рази на добу, метронідазол по 500 мг тричі на добу, тетрациклін по 50 мг 4 рази на добу впродовж 7 днів. 24 хворих на ОА із супутніми Нр-негативними ГДП, спричиненими НПЗП, отримували інгібітори протонної помпи (ІПП) (рабепразол 20 мг двічі на добу, впродовж 28 днів).

II групу склали 46 пацієнта, які на тлі АГТ чи ІПП приймали ребаміпід («Мукоген», Macleods Pharmaceuticals Limited) по 1 таблетці (100 мг) тричі на добу впродовж 4 тижнів.

III групу склали 31 хворий, яким до АГТ чи ІПП додавали ребаміпід по 1 таблетці тричі на до-

бу та амлодипін по 1 таблетці (5 мг) на добу впродовж 4 тижнів. Встановлено, що застосування лише АГТ і ІПП є найменш ефективним. Додавання до схеми лікування мукогену покращує ситуацію щодо відсотку келихоподібних клітин у СО ДПК, а додаткове введення амлодипіну покращує морфологічний стан СОШ. При цьому зменшується ступінь запальної інфільтрації, покращуються параметри мікроциркуляції у вигляді зменшення відсотку судин зі стазом, повнокрів'ям, сладжем еритроцитів.

Окремо слід зазначити відсутність крововиливів та набряку СОШ. Разом із покращанням параметрів мікроциркуляції та зменшенням інтенсивності запальних процесів поліпшується і стан паренхіматозних структур. Зокрема, застосування амлодипіну дозволило суттєво знизити ступінь десквамації покривного епітелію СОШ у середньому до 2 балів (слабко виражена десквамація), а у окремих пацієнтів до 1 балу (ледь помітна десквамація). Слід вказати на те, що рівень десквамації у 1 бал є фактично варіантом норми, тому що і в нормі відбуваються на незначному рівні процеси злущування покривного епітелію СОШ.

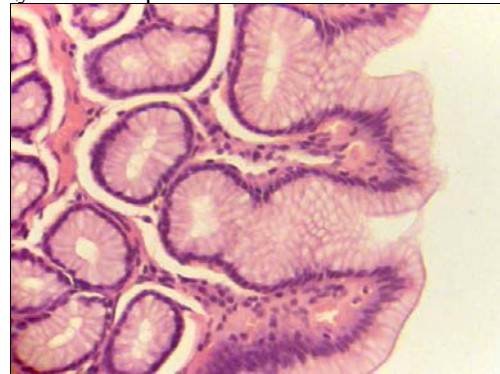


Рис. 2. Стан слизової оболонки шлунка після лікування Нр-позитивного гастриту за допомогою антигелікобактерної терапії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х, ок.10х.

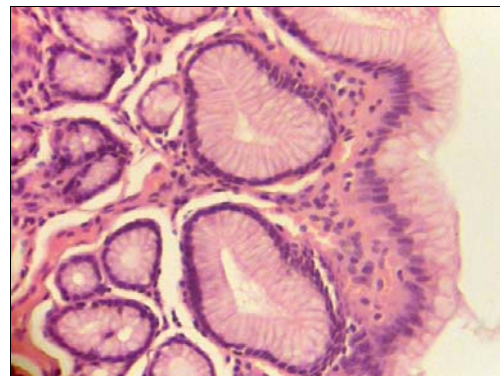


Рис. 3. Стан слизової оболонки шлунка після лікування Нр-позитивного гастриту за допомогою антигелікобактерної терапії, мукогену та амлодипіну. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х, ок.10х.

Всі застосовані методи лікування підвищують концентрацію PAS-позитивних речовин у структурних елементах СОШ. Застосування мукогену додатково до АГТ і ІПП підсилює цей ефект. Введення амлодипіну не порушує позитивного ефекту від базисної терапії та мукогену, але не дає свого ефекту на процеси слизоутворення в СОШ.

Встановлено, що АГТ і ІПП позитивно впли-

вають лише на процеси ОМБ в цитоплазмі слизистих клітин СОШ. Додавання у схему лікування мукогену покращує стан ще і покривного епітелію СОШ. Застосування амлодипіну на процеси ОМБ суттєвого значення на вивчені структури не має. Також варто відмітити відсутність ефекту від застосованих схем лікування на процеси ОМБ в епітеліальних клітинах СО ДПК.

Отже, при ураженні гастродуоденального комплексу застосування базисної терапії (АГТ чи ПП) дає позитивний ефект на низку параметрів морфологічного стану СОШ. Поєднання АГТ чи ПП з терапією мукогеном ще більше покращує стан СОШ, а додаткове введення амлодипіну дозволяє ще покращити окремі параметри у порівнянні з АГТ чи ПП, поєднаної з застосуванням мукогену.

Вказані морфологічні зміни під дією лікування проілюстровані за допомогою рисунків 2 та 3.

Висновки: 1. За допомогою гістологічних досліджень біоптатів встановлено ознаки запального процесу при ГДП, викиланих НПЗП, у хворих на ОА. *Helicobacter pylori* спричинює більш вираженішу запальну інфільтрацію (4 бали), більший відсоток порушень мікроциркуляції (на 5-6%), сприяє більш вираженішим десквамативним процесам, інтенсивнішому зниженню концентрації глікопро-

теїнів, інтенсифікації процесів окисної модифікації білків в слизовій оболонці шлунку.

2. При нестероїдних гастродуоденопатіях, у хворих на ОА не виявлено патогенних штамів *Helicobacter pylori* vac A та cag A в калі методом ПЛР, однак у 12,2% хворих діагностовано vac A в крові. Дослідження патогенних штамів інфекції в біоптатах шлунку та дванадцятипалої кишки виявило у 80,0% хворих vac A, cag A – у 62,2% пацієнтів. Встановлено високу стійкість *Helicobacter pylori* до кларитроміцину (6,7%) та амоксициліну (3,3%).

3. Включення до комплексного лікування мукогену сприяло підвищенню концентрації PAS-позитивних речовин в елементах СОШ та в келихоподібних клітинах СО ДПК, сприяло зменшенню процесів ОМБ в СОШ. Застосування амлодипіну дозволило суттєво знизити ступінь десквамації покривного епітелію СОШ. Використання амлодипіну додатково до поєднаної базисної терапії та мукогеном, покращує мікроскопічні параметри мікроциркуляції в СОШ.

4. Перспективною подальших досліджень є подальше вивчення патогенетичних особливостей гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у хворих на остеоартроз з метою з'ясування механізмів їх виникнення і прогресування та обґрунтування удосконаленої методики лікування та профілактики.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Добощ І.М.** Особливості перебігу гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, в осіб похилого віку / **І.М. Добощ, І.В. Чопей, В.П. Гарчар** // Мед. трансп. України. – 2006. – №1. – С.96-98.
2. Попытка количественной оценки патоморфологических признаков с целью их дальнейшего компьютерного учета и обработки / **Н.Г. Проданчук, Е.Р. Денюка, С.Е. Дейнека** [и др.] // III съезд анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов Украинской ССР “Актуальные вопросы морфологии”: Тез.докл., Черновцы, 1990. - С. 243-244.
3. **Venerucci F.** Histopathology kits: methods and applications / **Venerucci F.** – Bologna, Milan: Bio-Optica, 2001. – 95 p.
4. Пат. 38260 Спосіб вимірювання окиснювальної модифікації білків у тканині печінки / **Давиденко І.С., Ле-**

нга Е.Л., Мещишен І.Ф. - № u200810681; заявл. 27.08.2008; опубл. 25.12.2008, Бюл. №24.

5. Оценка информативности и рациональный выбор методов выявления *Helicobacter pylori* при хронических болезнях органов пищеварения у детей / **А.А. Корсуцкий, Е.А. Корниенко, П.Л. Щербаков** [и др.] // Медпрактика. – 2002. – глава 5. – С.105-124.
6. **Megraud F.** *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing / **F. Megraud** // Gut. – 2004. – Vol. 9, №13. – P.74-84.
7. Rifabutin – and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients / **A. Qasim, S. Sebastian, O. Thornton** [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21., №1. – P.91-96.

Гончарук Л.М., Давиденко І.С., Федів О.І. Морфологічні зміни слизової оболонки травного каналу при гастродуоденопатіях, спричинених нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеоартроз // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 63-66.

При гастродуоденопатіях, індукованих НПЗП, у хворих на остеоартроз, встановлено високу частоту виявлення патогенних штамів *Helicobacter pylori*. Виявлено, що супутня Нр-інфекція спричинює істотніші морфологічні зміни слизової оболонки шлунку, при гастродуоденопатіях, спричинених НПЗП. Включення мукогену та амлодипіну в комплексному лікуванні нестероїдних гастродуоденопатій дозволило суттєво підвищити репаративні процеси в слизовій оболонці травного каналу.

Ключові слова: остеоартроз, нестероїдні гастропатії, *Helicobacter pylori*.

Гончарук Л.М., Давиденко І.С., Федів А.І. Морфологические изменения слизистой оболочки пищеварительного канала при гастродуоденопатіях, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 63-66.

При гастродуоденопатіях, індуцированих нестероїдними противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом установлено высокую частоту встречаемости патогенных штаммов *Helicobacter pylori*. Обнаружено, что сопутствующая Нр вызывает существенные морфологические изменения слизистой оболочки желудка при нестероидных гастродуоденопатіях. Добавление мукогена и амлодипина к комплексному лечению гастродуоденопатіях, вызванных НПЗП, обеспечивает повышение репаративных процессов в слизистой оболочке пищеварительного тракта.

Ключевые слова: остеоартроз, нестероидные гастропатии, *Helicobacter pylori*.

Goncharuk L.M., Davidenko I.S., Fediv O.I. Morphological changes of gastrointestinal mucosa in patients with NSAIDs caused gastroduodenopathies combined with osteoarthritis // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С.63-66.

Abstract. In patients with osteoarthritis and gastroduodenopathies induced by NSAIDs, high frequency of *Helicobacter pylori* pathogenic strains detection was observed. It was researched that concomitant Нр infection leads to significant morphological changes of the stomach in gastroduodenopathies induced by NSAIDs. Mucogen and amlodipine inclusion into the non-steroidal gastroduodenopathies treatment essentially increased reparative processes in the gastrointestinal mucosa.

Keywords: osteoarthritis, nonsteroidal gastropathy, *Helicobacter pylori*.

Надійшла 17.10.2010 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін