

УДК 616.329-02

© М.А. БИЧКОВ, 2014

М.А. Бичков

## НПЗП-ЕЗОФАГОПАТІЇ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ

### Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Вступ.** Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є важливим компонентом комплексної терапії багатьох ревматичних захворювань. Найбільш частою патологією, яка асоційована з прийомом НПЗП, є ураження гастродуоденальної зони.

**Мета.** Вивчити показники передепітеліального та епітеліального механізмів захисту слизової оболонки стравоходу у пацієнтів, які тривало застосовували НПЗП.

**Методи.** Комплексно обстежено 64 хворих ревматологічного профілю зі скаргами на печію. Проаналізовано окремі показники слини та біоптатів слизової оболонки дистального відділу стравоходу. Досліджено особливості ультрамікроскопічних змін слизової оболонки стравоходу.

**Результати.** Встановлено, що найчастіше хворих турбували печія (81,3%), відрижка кислим (59,4%), неприємний кислий присмак у роті (64,1%). Ерозивний езофагіт верифікований лише у 3,1% осіб. Виявлено достовірне зниження у слині пацієнтів, що тривало приймали НПЗП, вмісту кальцію на 74,9%, фосфору на 47,4% та білка на 81,8% порівняно з практично здоровими волонтерами. Однак, не встановлено достовірної різниці у змінах кальцію і фосфору у біоптатах слизової оболонки стравоходу. За допомогою електронної мікроскопії виявлено розширення міжклітинних контактів слизової оболонки стравоходу у пацієнтів ревматологічного профілю.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, електронна мікроскопія, слина.

#### ВСТУП

Спектр захворювань, за яких використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), є надзвичайно широким. Близько 500 мільйонів рецептів на НПЗП виписується щорічно. Проте, самостійний прийом НПЗП в 7 разів перевищує рекомендований лікарем. Ерозії та виразки слизової оболонки (СО) шлунка виникають у 10-30% осіб, які тривало застосовували НПЗП, а гастро- і дуоденопатії формуються у 70% пацієнтів [6].

Найчастіше використання НПЗП асоціюється з появою різних неприємних відчуттів зі сторони верхніх відділів травного тракту (біль, відчуття важкості, печія, нудота) за відсутності видимого пошкодження СО. Диспепсію відмічають від 10 до 40% хворих, які регулярно приймають НПЗП. Дана патологія суттєво впливає на якість життя пацієнтів з хронічними захворюваннями суг-

лобів, утруднює проведення адекватної терапії основної патології та значно збільшує реальну вартість терапії НПЗП за рахунок супутнього прийому гастропротекторів [1].

При власному вивченні поширеності печії серед хворих ревматологічного профілю було встановлено, що цей симптом турбує близько 50% осіб з даною патологією, а у хворих на ревматоїдний артрит (РА) та остеоартроз (ОА) достовірно частіше виникає щоденна печія [3]. Однак, при дослідженні ендоскопічних ознак ураження стравоходу серед пацієнтів, що тривало вживали НПЗП, ерозивні зміни встановлені лише у 4,1% осіб [2]. Таким чином, є достатньо велика кількість пацієнтів ревматологічного профілю з клінікою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), але без інструментального підтвердження патологічних змін стравоходу.

У сучасній літературі є повідомлення про існування такої специфічної ознаки ГЕРХ, як розширення міжклітинного простору в епітеліальному шарі. Таку ознаку було встановлено у 83,6% хворих на ерозивний езофагіт, у 75% з неерозивною формою ГЕРХ і у 20% практично здорових добровольців [7]. Отже, розширення міжклітинного простору можна вважати надійною ознакою ерозивної/неерозивної форми ГЕРХ.

До власних захисних механізмів СО стравоходу відносяться передепітеліальний, епітеліальний та постепітеліальний бар'єри. Передепітеліальний бар'єр включає секрет слинних залоз та залоз підслизової оболонки стравоходу, які забезпечують хімічний кліренс стравоходу. Епітеліальну ланку захисту утворюють структурні елементи СО стравоходу: клітинні оболонки, комплекс міжклітинних з'єднань і функціональні: клітинний транспорт (обмін  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , обмін  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ), внутрішньоклітинні буферні системи, позаклітинний буфер (вуглеводний) і нормальна регенеративна здатність епітелію [4]. Враховуючи все вищенаписане, важливим є вивчення складу слини та біоптатів СО стравоходу у хворих ревматологічного профілю зі скаргами на печію.

**Мета роботи.** Вивчення вмісту кальцію, фосфору та білка у слині та СО, а також ультраструктурних змін СО дистального відділу стравоходу у пацієнтів, що тривало вживали НПЗП.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Обстежено 64 пацієнти ревматологічного профілю (16 – з ревматоїдним артритом, 48 – з остеоартрозом, середній вік склав  $60,8 \pm 2,1$  років) зі скаргами на щоденну печію. Усім пацієнтам проводили анкетування за допомогою модифікованої анкети Лікерта та ендоскопічне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Під час анкетування визначали типові (печія, відрижка кислим) для ГЕРХ скарги, а також тривалість основного (ревматологічного) захворювання, тип НПЗП. Ендоскопічними критеріями гастроєзофагеального рефлюксу (неерозивної ГЕРХ) були: недостатність кардіального жому, почервоніння СО, закидання шлункового і/або дуоденального вмісту в нижній відділ стравоходу; ерозивної ГЕРХ – ерозивно-виразкові пошкодження СО стравоходу.

Слину для дослідження брали нестимульовану, зібрану через 30 хвилин після чищення зубів і ретельного ополіскування порожнини рота дистильованою водою. Вміст кальцію в слині та в біоптатах вимірювали за допомогою кальцій-чутливого барвника арсеназо III, вміст білка – за методом Лоурі та вміст неорганічного фосфору в слині – за методом Фіске-Суббароу. Нормальні значення рівня кальцію, фосфору та білка в слині людини, встановлені на 12 практично здорових добровольцях.

Методом сліпої вибірки серед пацієнтів ревматологічного профілю зі скаргами на печію було взято для електронно-мікроскопічного дослідження під час фіброезофагогастродуоденоскопії біоптати СО дистального відділу стравоходу. Біоптат стравоходу брали зі слизової на 5 см вище від шлунково-стравохідного переходу. Зразки біопсійного матеріалу для світлової мікроскопії фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Заливали в парафін, зрізи фарбували гематоксилін-еозинном. Для електронної мікроскопії фіксацію проводили в 1,5% розчині чотирьохокису осмію. Епоксидні блоки (Fluka) різали на мікротомі LKB Ultratome III. Зрізи контрагувались послідовно в 2% спиртовому розчині ураніл ацетату і цитраті свинцю. Переглядали в електронному трансмісійному мікроскопі ПЕМ-100-01 при напрузі 75°кВ.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилась з використанням комп'ютерної програми Excel. Вірогідними вважали відмінності при рівні значимості  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі анкет 64 хворих ревматологічного профілю, щоденна печія встановлена у 52 (81,3%), дисфагія – у 14 (21,9%), відріжка кислим – у 38 (59,4%), неприємний кислий присмак у роті – у 41 (64,1%). Ендоскопічні ознаки ерозивної форми ГЕРХ встановлено у 2 (3,1%) хворих, що тривало вживали НПЗП. Гастроезофагеальний рефлюкс ендоскопічно підтверджено у 16 (25,0%) пацієнтів ревматологічного профілю. Таким чином, виявлено переважання суб'єктивних скарг (печія, відріжка кислим та інші) над об'єктивними (ендоскопічні ознаки ГЕРХ).

Показники слини пацієнтів відображені у табл. 1.

**Таблиця 1**

**Концентрація кальцію, фосфору та білка у слині пацієнтів**

Показник слини	Контрольна група (n=12)	Хворі на РА (n=16)	Хворі на ОА (n=48)
Кальцій, ммоль/л	1,02±0,1	0,26±0,04**	0,25±0,05**
Фосфор, ммоль/л	5,9±0,4	3,1±0,6**	3,2±0,5**
Білок, г/л	1,05±0,3	0,2±0,04*	0,24±0,02*

**Примітка:** \* $p < 0,05$  відносно контролю, \*\*  $p < 0,01$  відносно контролю.

Як видно з табл. 1, у слині хворих на РА та ОА, які тривало приймали НПЗП, виявлено достовірне зниження кальцію на 74,9%, зниження рівня фосфору на 47,4% та зменшення вмісту білка на 81,8% порівняно з контрольною групою.

Таким чином, встановлені практично однакові порушення складу слини, яка забезпечує хімічний кліренс стравоходу, у хворих ревматологічного профілю. Ймовірно це може бути зв'язаним зі спільним чинником ризику – тривалим застосуванням НПЗП.

Відомо, що йони кальцію є важливими внутрішньоклітинними посередниками, які активують секреторний процес. Згідно даних літератури, дисбаланс йонів  $\text{Ca}^{2+}$  лежить в основі порушення судинного тонуусу СО шлунково-кишкового тракту, що знижує поступателіальний захист СО стравоходу. Також показано, що у сироватці крові хворих на ГЕРХ збільшується концентрація кальцію та знижується вміст магнію [5].

Однак, залишається не вивченим чи саме такі зміни цих йонів мають місце у тканинах. Тому, на наступному етапі ми визначали вміст кальцію та фосфору у біоптатах СО стравоходу пацієнтів (табл.2).

**Таблиця 2**

**Вміст кальцію та фосфору у біоптатах слизової оболонки стравоходу пацієнтів досліджуваних груп**

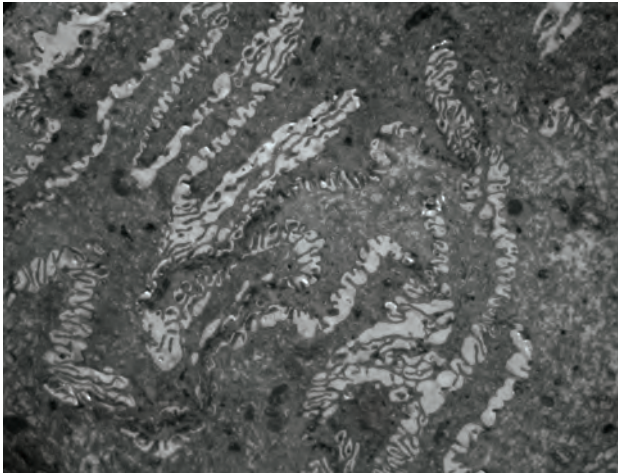
Показники	Контрольна група (n = 15)	Хворі РА (n = 6)	Хворі ОА (n = 8)
Кальцій, ммоль/мл на 1 мг тканини	0,13 ± 0,04	0,14 ± 0,04	0,15 ± 0,03
Фосфор, ммоль/л на 1 мг тканини	26,99 ± 10,90	64,36 ± 16,69	62,34 ± 17,58

Встановлено, що у контрольній та дослідних групах вміст кальцію у біоптатах СО стравоходу практично не відрізнявся. Отже, виявлене нами зниження концентрації кальцію у слині не супроводжується зниженням вмісту кальцію у клітинах, як би це можна було припустити, що, очевидно, пов'язано із залученням компенсаторних механізмів підтримання гомеостазу кальцію у клітинах.

Крім того, ми вимірювали вміст неорганічного фосфору в біоптатах і спостерігали підвищення його вмісту, яке однак не було статистично достовірним. Виявлене нами зниження концентрації фосфору у слині мало б супроводжуватись і зниженням вмісту фосфору в клітинах. Однак, підвищення його вмісту в біоптатах дослідної групи можна пов'язати із збільшенням у клітинах об'єму кислотного депо, яке, як відомо, містить багато неорганічного фосфору. До цього депо належать, у першу чергу, лізосоми, що багаті на травні ферменти.

Таким чином, можна припустити, що в патогенезі ГЕРХ на клітинному рівні мають місце процеси, які, по-перше, знижують секреторну активність клітин, що веде до зниження захисту СО стравоходу, а по-друге, запускається автофагія клітин внаслідок зростання кількості лізосом у них, що веде до виникнення ерозій. Проте, залишається відкритим питання, який саме чинник є пусковим фактором таких клітинних змін.

Проаналізовано ультрамікроскопічні зміни СО дистального відділу стравоходу. Виявлено у СО стравоходу хворого на РА зі скаргами на печію розширення міжклітинних контактів, що ймовірно може призводити до погіршення функціонального стану клітинних контактів (рис.).



**Рис. Електронна мікроскопія дистального відділу стравоходу пацієнта з РА зі скаргами на печію: фрагменти багатoshарового плоского епітелію з вираженим розширенням міжклітинних контактів, х3000.**

Таким чином, за відсутності ендоскопічних змін у стравоході, але за наявності печії при тривалому вживанні НПЗП, виявлено розширення міжклітинних контактів. Дана ознака може бути раннім «маркером» НПЗП-езофагопатії у хворих на РА або ОА.

### **ВИСНОВКИ**

1. У слині пацієнтів як з ревматоїдним артритом, так і з остеоартрозом зі скаргами на печію, встановлено достовірне зниження кальцію на 74,9%, фосфору на 47,4% та білка на 81,8% відносно контролю.

2. Не виявлено статистично достовірної різниці вмісту кальцію та фосфору у біоптатах слизової оболонки ревматологічних пацієнтів зі скаргами на печію та осіб із практично здоровим стравоходом.

3. У пацієнтів, які тривало приймають НПЗП, зі скаргами на щоденну печію, за допомогою електронної мікроскопії біоптатів слизової оболонки стравоходу верифіковано розширення міжклітинних контактів.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів езофагопротекції серед пацієнтів ревматологічного профілю із клінічними проявами патології стравоходу.

## Література

1. Бичков М.А. Клінічні особливості перебігу захворювань стравоходу у пацієнтів ревматологічного профілю / М.А. Бичков // Укр. ревматологічний журнал. – 2011. – №3(45). – С. 75-78.
2. Бичков М.А. Поширеність ендоскопічних змін стравоходу серед пацієнтів ревматологічного профілю / М.А. Бичков, А.М. Бичкова // Гастроентерологія: Міжвід. зб. – Дніпропетр., 2008. – Вип. 40. – С. 136 – 141.
3. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих ревматологічного профілю/ В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд, Я.С. Денисюк [та ін.] // Укр. терапевтичний журнал. – 2006. – № 4. – С. 65-67.
4. Дорофеев А.Э. Некоторые механизмы эзофагопротекции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция/ А.Э. Дорофеев, М.В. Афанасьев, О.А. Рассохина// Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 1 (57). – С. 78-83.
5. Дорофеев А.Э. Особенности буферных свойств нестимулированной слюны у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.Э. Дорофеев, М.В. Афанасьев, Е.В. Хомутова // Гастроентерологія. – 2007. – Вип. 38. – С. 72-78.
6. Карасева Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения / Г.А. Карасева // Медицинские новости. – 2012. – №.8. – С. 21 – 24.
7. Dilated intracellular spaces in subtypes of gastroesophageal reflux disease/ J.C. Alvaro-Villegas, S. Sobrino-Cossio, A. Hernandez-Guerrero [et al.]/ Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2010. – Vol. 102. – P. 302-307.

**Н.А. Бычков**

### **НПВП-эзофагопатии: патогенетические механизмы развития Львовский национальный медицинский университет имени Д.Галицкого**

**Введение.** Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются важным компонентом комплексной терапии многих ревматических заболеваний. Наиболее частой патологией, ассоциированной с приемом НПВП, является поражение гастродуоденальной зоны.

**Цель.** Изучить показатели передэпителиального и эпителиального механизмов защиты слизистой оболочки пищевода у пациентов, длительно применяющих НПВП.

**Методы.** Комплексно обследовано 64 больных ревматологического профиля с жалобами на изжогу. Проанализированы отдельные показатели слюны и биоптатов слизистой оболочки дистального отдела пищевода. Исследованы особенности ультрамикроскопических изменений слизистой оболочки пищевода.

**Результаты.** Установлено, что чаще всего больных беспокоили изжога (81,3%), отрыжка кислым (59,4%), неприятный кислый привкус во рту (64,1%). Эрозивный эзофагит верифицирован только в 3,1% человек. Выявлено

достоверное снижение в слюне пациентов, длительно принимавших НПВП, содержания кальция на 74,9%, фосфора на 47,4 и белка на 81,8% по сравнению с практически здоровыми волонтерами. Однако, не установлено достоверной разницы в изменениях кальция и фосфора в биоптатах слизистой оболочки пищевода. С помощью электронной микроскопии обнаружено расширение межклеточных контактов слизистой оболочки пищевода у пациентов ревматологического профиля.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, электронная микроскопия, слюна.

*M. A. Bychkov*

## **NSAID-esophagopathy: pathogenetic mechanisms in the development**

**Lviv National Medical University named after D. Galytskyi**

**Introduction.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are an important component of the comprehensive treatment of many rheumatic diseases. The most common pathology associated with taking NSAIDs are gastroduodenal lesions.

**Aim.** To study the indices of pre-epithelial and epithelial protection mechanisms of the esophagus membrane in patients who continued taking NSAID.

**Methods.** There were comprehensively examined 64 patients with rheumatologic profile with complaints on heartburn. There were analyzed some indices of saliva and mucosa biopsies of the distal esophagus. The features of ultramicroscopic changes in the esophageal mucosa were investigated. It was established that more often patients suffered from heartburn (81.3%), acid regurgitation (59.4%), unpleasant sour taste in the mouth (64.1%). Erosive esophagitis was verified only in 3.1% of patients.

**Results.** There was found a significant decrease of calcium content by 74.9%, phosphorus content by 47.4%, and protein by 81.8% in saliva of patients who continued taking NSAIDs compared to almost healthy volunteers. However, there were no significant differences in changes of calcium and phosphorus in the esophageal mucosa biopsy. By means of electron microscopy there was revealed the enlargement of intercellular contacts of esophageal mucosa in patients of rheumatological profile.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastroesophageal reflux disease, electron microscopy, saliva.

### **Відомості про авторів:**

**Бичков Микола Анатолійович** – д. мед. н., професор кафедри терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: Львів, вул. Пекарська, 69, тел.: (032) 275-76-32 .