

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

УДК 616.33/.36:616.72-007.24]-085-092

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

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

*Кафедра внутрішньої медицини та ендокринології (зав. – проф. О.І.Федів) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

**Резюме.** При гастродуоденопатіях, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеоартроз, встановлено високу частоту виявлення патогенних штамів *Helicobacter pylori*. Супутня Нр-інфекція спричинює істотніші морфологічні зміни слизової оболонки шлунка при нестероїдних гастродуоденопатіях. Включення мукогену та амлодипіну в комплексне лікування нестероїдних гастродуоденопатій підвищує репаративні процеси в слизовій оболонці травного каналу.

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

Остеоартроз (ОА) є важливою медико-соціальною проблемою, що призводить до тимчасової непрацездатності, інвалідності та суттєвого зниження якості життя пацієнтів. Основою лікування ОА є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). В Україні 46,5% побічних ефектів зумовлені вживанням НПЗП [1]. Тому вивчення патогенетичних механізмів розвитку гастродуоденопатій (ГДП), індукованих НПЗП, у хворих на ОА досить актуальне.

**Мета дослідження.** Дослідити гістологічні та гістохімічні особливості слизової оболонки шлунка (СОШ) і дванадцятипалої кишки (ДПК) при ГДП, індукованих НПЗП, у хворих на ОА.

**Матеріал і методи.** Обстежено 126 хворих на ОА, поєднаний з ГДП, індукованими НПЗП. Поділ хворих на групи здійснювався залежно від наявності *Helicobacter pylori* (Нр) та ступеня ураження травного каналу (ТК): Іа групу становили 40 пацієнтів з Нр-позитивним НПЗП-індукованим гастродуоденітом (ГД), Іб – 30 осіб з Нр-асоційованими ерозивно-виразковими ураженнями (ЕВУ), індукованими НПЗП, Іа – 41 хворий з Нр-негативним ГД, Іб – 15 осіб з НПЗП-ЕВУ без Нр-інфекції, контрольну групу – 30 практично здорових осіб (ПЗО). Всім хворим на початку і наприкінці лікування для діагностики ГДП проведено фіброгастродуоденоскопію з прицільною біопсією за допомогою фіброгастродуоденоскопа "Olimpus". Біоптати шлунка та ДПК фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів та заливали парафіном ( $t=64^{\circ}$  С). Використовували метод забарвлення гематоксиліном та еозином для описової характеристики мікроскопічних змін та окремих морфометричних досліджень. Слизопродукуючі властивості вивчали за допомогою PAS-реакції [2, 3]. Для вивчення процесів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у гістохімічних зрізах використовували методику забарвлення бромфеноловим синім (метод Мікель-Кальво) шляхом авторської комп'ютерної мікроспектротрії (пат. № 38260, Україна, 2008). Для вивчення та фотографування гістологічних препаратів використовували мікроскоп ЛЮМАМ-Р8 та фотоапарат Olympus C740UZ. Аналіз результатів проводили за допомогою програми "ВидеоТест – Розмер 5.0" (ООО Видеотест, Росія, 2000). Наявність Нр визначали шляхом інвазивної експрес-діагностики інфекції за уреазною активністю біоптату, отриманого під час ендоскопічного дослідження СОШ за допомогою діагностичних наборів ХЕЛПІЛ®-тест ("АМА", Росія), морфологічними 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). Визначали резистентність Нр до антибіотиків методом дифузії в агарі.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У 45 хворих з 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* відсутні. У цих же хворих проведена ПЛР в крові для підтвердження відсутності генів патогенності. У 12,1% хворих з ЕВУ діагностовано *vac A+* штами. Дані літератури [4] свідчать, що частота виявлення генів Нр-інфекції в різних біологічних матеріалах одного і того ж хворого може значно відрізнятись у порівнянні з дослідженнями в біоптатах. Тому нами проведено дослідження патогенних генів штамів Нр у біоптатах СОШ методом ПЛР у тих самих хворих на ОА з Нр-позитивними ГДП, індукованими НПЗП. У 62,2% хворих виявлений у біоптаті *cap A+*, у 80% пацієнтів – *vac A+*. Патогенний штам *cap A+/vac A-* діагностували у 8,9% випадків, у 53,3% хворих – патогенний та ульцерогенний штам *cap A+/vac A+*. Висока частота виявлення патогенних штамів Нр установлена саме при ЕВУ, що певною мірою доводить роль Нр у патогенних механізмах деструктивних процесів ТК на тлі використання НПЗП.

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 [5, 6]. При обстеженні хворих на ОА, поєднаним з 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). У наших дослідженнях також виявлено резистентність Нр до амоксициліну, у 3,3% хворих була стійкість до даного β-лактама.

Завдяки забарвленню гістологічних зрізів біоптатів гематоксиліном і еозином установле-

но, що при ГД та при ЕВУ, індукованих НПЗП, у хворих на ОА у 100% випадків у СОШ та слизовій оболонці (СО) ДПК виявлені ознаки запального процесу з надмірним нагромадженням у стромі лімфоцитів, макрофагів, плазматичних клітин з домішками поліморфноядерних лейкоцитів. Проте виявлена суттєва розбіжність у ступеню запальної інфільтрації СОШ залежно від інфікованості Нр-подібними мікроорганізмами (таблиця). Зокрема, як при НПЗП-індукованих ГД, так 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 виявлені не у всіх судинах мікроциркуляторного русла, що дало змогу провести диференційований підрахунок відсотка судин у СО з розладами мікроциркуляції. Спостерігали такі розлади мікроциркуляції: повнокров'я, стаз крові, набряк строми, іноді сладж еритроцитів, крововиливи. Середній відсоток судин з проявами мікроциркуляції не залежав від типу уражень, але залежав від інфікованості Нр-подібними мікроорганізмами. Так, частка судин СОШ з проявами мікроциркуляції при Нр-позитивних ураженнях була в середньому на 5-6% вищою, ніж при Нр-негативних ураженнях. Проте варто зазначити, що в СО ДПК така закономірність відсутня.

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

Наступним етапом мікроскопічного дослідження СОШ та СО ДПК було дослідження слизопродукуючих властивостей різних структурних елементів. При Нр-позитивних ЕВУ, індукованих НПЗП, оптична густина PAS-позитивного забавлення поверхневого слизу нижча, ніж при Нр-позитивному ГД (рис. 1). Це свідчить про меншу концентрацію глікопротеїнів у слизу

Таблиця

**Морфометричні параметри гастродуоденальної ділянки при ерозивно-виразкових ураженнях та гастродуоденіті до лікування (M±m)**

Показники	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 у 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 у 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 у 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 у 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 у СОШ (бали: від 0 до 5)	3,0±0,07 n=33	2,9±0,07 n=13	p(ур)>0,05
Відсоток судин у 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 у 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 у 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 у 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.

СОШ, що є несприятливим у плані виконання слизового його захисних функцій. За відсутності Нр-подібних мікроорганізмів у СОШ відміннос-

тей між ГД та ЕВУ ураженнями не зафіксовано.

Враховуючи те, що і при Нр-позитивному, і при Нр-негативному ГД та ЕВУ шлунка, ін-

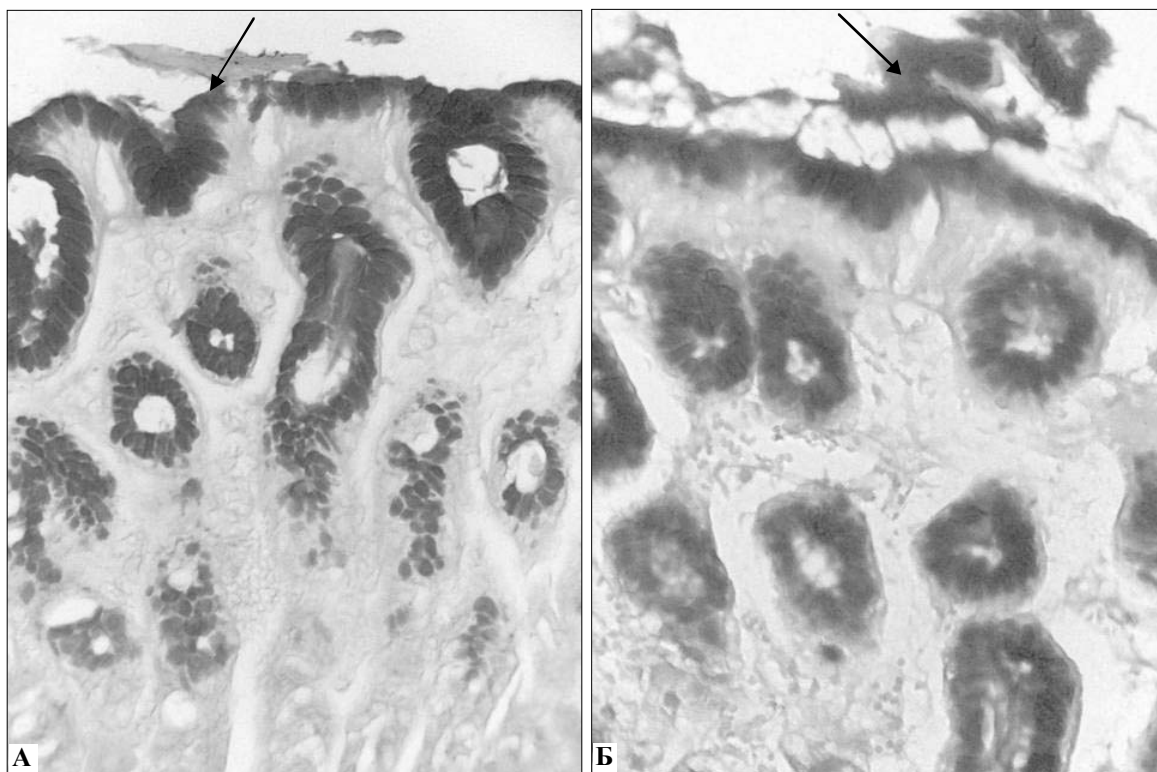


Рис. 1. Слизова оболонка шлунка. Різна концентрація PAS-позитивних речовин у поверхневому слизу (стрілки). PAS-реакція. Об. 20 $\times$ , ок. 10 $\times$ . А – Hр-позитивне ерозивно-виразкове ураження. Б – Hр-негативне ерозивно-виразкове ураження.

дукованих НПЗП, у зв'язку із запаленням у СОШ та СО ДПК теоретично можуть підсилюватися вільнорадикальні процеси, проведено дослідження біоптатів на предмет підсилення ОМБ. Установлено, що інтенсивність ОМБ у вивчених структурах не залежить від морфологічного типу уражень, тобто при ГД та при ЕВУ ступінь вільнорадикального ушкодження білків у середньому однаковий. В той же час спостерігається залежність процесів ОМБ у деяких елементах СОШ від інфікованості Hр-подібними мікроорганізмами. Так, спостерігали вищу інтенсивність ОМБ у цитоплазмі покривного епітелію та слизових клітин СОШ при Hр-позитивних ураженнях у порівнянні з Hр-негативними ураженнями.

Хворі з НПЗП-індукованими ГДП за призначеними схемами лікування поділені на такі групи: I група – 49 хворих, які отримували базисне лікування згідно з Маастрихтським консенсусом (2005); 25 Hр-позитивних хворих, які на фоні базисної терапії ОА отримували потрійну протигелікобактерну терапію (АГТ) згідно з Маастрихтським консенсусом (рабепразол 20 мг двічі на добу, впродовж 28 днів, кларитроміцин 500 мг двічі на добу, впродовж 7 днів, амокси-

цилін 1000 мг 2 р./день, 7 днів). У разі виявленої резистентності Hр 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 з поєднаними Hр-негативними ГДП, спричиненими НПЗП, які отримували інгібітори протонної помпи (ІПП) (рабепразол 20 мг двічі на добу, впродовж 28 днів). II групу становили 46 пацієнтів, які на тлі АГТ чи ІПП вживали ребаміпід ("Мукоген", Macleods Pharmaceuticals Limited) по 1 табл. (100 мг) тричі на добу впродовж 4 тижнів; III – 31 хворий, яким до АГТ чи ІПП додавали ребаміпід по 1 табл. тричі на добу та амлодипін по 1 табл. (5 мг) на добу впродовж 4 тижнів. Установлено, що застосування лише АГТ і ІПП найменш ефективне. Додавання до схеми лікування мукогену покращує ситуацію щодо відсотка келихоподібних клітин у СО ДПК, а додаткове введення амлодипіну покращує морфологічний стан СОШ: зменшується ступінь запальної інфільтрації, покращуються параметри мікроциркуляції у вигляді

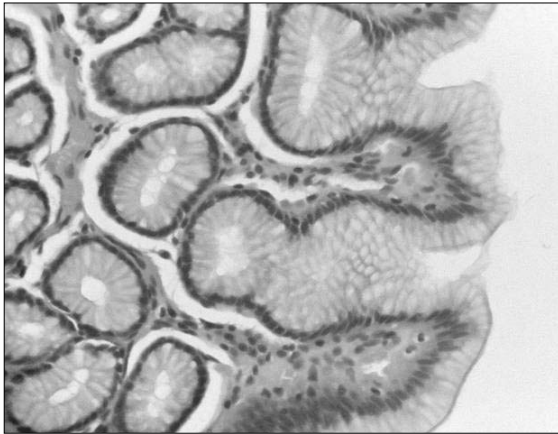


Рис. 2. Стан слизової оболонки шлунка після лікування *Hp*-позитивного гастриту за допомогою антигелікобактерної терапії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 20<sup>х</sup>, ок.10<sup>х</sup>.

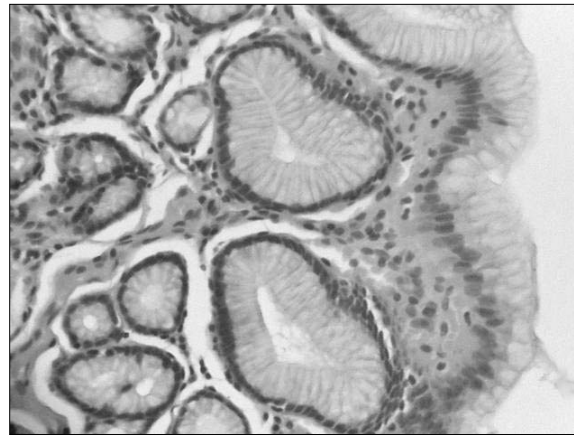


Рис. 3. Стан слизової оболонки шлунка після лікування *Hp*-позитивного гастриту за допомогою антигелікобактерної терапії, мукогеном та амлодипіном. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 20<sup>х</sup>, ок.10<sup>х</sup>.

зменшення відсотка судин зі стазом, повнокров'ям, сладжем еритроцитів.

Окремо слід зазначити про відсутність крововиливів та набряку СОШ. Разом з покращанням параметрів мікроциркуляції та зменшенням інтенсивності запальних процесів поліпшується і стан паренхіматозних структур. Застосування амлодипіну дозволило суттєво знизити ступінь десквамації покривного епітелію СОШ у середньому до 2 балів (слабко виражена десквамація), а в окремих пацієнтів до 1 бала (ледь помітна десквамація). Слід зауважити, що рівень десквамації в 1 бал фактично є варіантом норми, тому що і в нормі відбуваються процеси злущування покривного епітелію СОШ. Всі застосовані методи лікування підвищують концентрацію PAS-позитивних речовин у структурних елементах СОШ. Застосування мукогену додатково до АГТ і ППП підсилює цей ефект. Введення амлодипіну не порушує позитивного ефекту від базисної терапії та мукогену, але не дає свого ефекту на процеси слизоутворення в СОШ.

Установлено, що АГТ і ППП позитивно впливають лише на процеси ОМБ в цитоплазмі слизових 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 наголосити на відсутності ефекту від застосованих схем лікування на процеси ОМБ в епітеліальних клітинах СО ДПК.

Отже, при ураженнях гастроудоденального

комплексу застосування базисної терапії (АГТ чи ППП) позитивно впливає на низку параметрів морфологічного стану СОШ. Поєднання АГТ чи ППП з терапією мукогеном істотноше покращує стан СОШ, а додаткове введення амлодипіну дозволяє ще більше покращити окремі параметри у порівнянні з АГТ чи ППП, поєднаної з застосуванням мукогену. Вказані морфологічні зміни під дією лікування проілюстровані за допомогою рисунків 2 та 3.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** 1. За допомогою гістологічних досліджень біоптатів встановлено ознаки запального процесу при ГДП, викликаних НПЗП, у хворих на ОА. *Helicobacter pylori* спричинює вираженішу запальну інфільтрацію (4 бали), більший відсоток порушень мікроциркуляції (на 5-6%), сприяє розвитку вираженіших десквамативних процесів, інтенсивнішому зниженню концентрації глікопротеїнів, інтенсифікації процесів окисної модифікації білків у слизовій оболонці шлунка. 2. При нестероїдних гастроудоденопатіях у хворих на ОА не виявлено патогенних штамів *Helicobacter pylori* var A та sag A у калі методом ПЛР, однак у 12,2% хворих діагностовано var A у крові. Дослідження патогенних штамів інфекції в біоптатах шлунка і дванадцятипалої кишки виявило у 80,0% хворих var A, sag A – у 62,2% пацієнтів. Установлено високу стійкість *Helicobacter pylori* до кларитроміцину (6,7%) та амоксициліну (3,3%). 3. Включення до комплексного лікування муко-

гену сприяє підвищенню концентрації PAS-позитивних речовин в елементах СОШ та в келихоподібних клітинах СО ДПК, зменшенню процесів ОМБ в СОШ. Застосування амлодипіну суттєво знижує ступінь десквамації покривного епітелію СОШ. Використання амлодипіну до-

датково до поєднаної базисної терапії та мукогену покращує мікроскопічні параметри мікроциркуляції в СОШ. 4. Перспективним вважаємо подальше вивчення патогенетичних особливостей гастроуденопатій, індукованих НПЗП, у хворих на остеоартроз з метою з'ясування меха-

### Література

1. Добош І.М. Особливості перебігу гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, в осіб літнього віку / І.М.Добош, І.В.Чопей, В.П.Гарчар // Мед. трансп. України. – 2006. – № 1. – С. 96-98.
2. Проданчук Н.Г. Попытка количественной оценки патоморфологических признаков с целью их дальнейшего компьютерного учета и обработки / Н.Г.Проданчук, Е.Р.Денека, С.Е.Дейнека [и др.] // Акт. вопр. морфологи: тез. докл. III съезда анат., систол., эмбриол. и топографоанатомов Украинской ССР. – Черновцы, 1990. – С. 243-244.
3. Venerucci F. *Histopathology kits: methods and applications* / Venerucci F. – Bologna, Milan: Bio-Optica, 2001. – 95 p.
4. Корсунский А.А. Оценка информативности и рациональный выбор методов выявления *Helicobacter pylori* при хронических болезнях органов пищеварения у детей / А.А.Корсунский, Е.А.Корниенко, П.Л.Щербаков [и др.] // Медпрактика. – 2002. – Т. 5. – С. 105-124.
5. Megraud F. *H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing* / F. Megraud // Gut. – 2004. – Vol. 9, № 13. – P. 74-84.
6. Qasim A. Rifabutin – and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standart 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.

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ ГАСТРОДУОДЕНОПАТИЯХ, ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

**Резюме.** При гастроуденопатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом установлено высокую частоту встречаемости патогенных штаммов *Helicobacter pylori*. Сопутствующая Нр-инфекция вызывает существенные морфологические изменения слизистой желудка. Добавление мукогена и амлодипина к комплексному лечению усиливает репаративные процессы в слизистой оболочке пищеварительного канала.

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

### MORPHOLOGICAL CHANGES OF GASTROINTESTINAL MUCOSA BY GASTRODUODENOPATHIES INDUCED BY NSAIDS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRISIS

**Abstract.** It was found a high frequency of occurrence of *Helicobacter pylori* pathogenic strains in patients with osteoarthritis by gastroduodenopathies induced by NSAIDs. Concomitant Нр infection leads to significant morphological changes of the mucosa of the stomach. Mucogen and amlo-dipine inclusion into the nonsteroidal gastroduodenopathies treatment increases reparative processes in the gastrointestinal mucosa.

**Key words:** osteoarthritis, nonsteroidal gastropathy, *Helicobacter pylori*.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 17.02.2011 р.  
Рецензент – проф. О.І.Волошин (Чернівці)