

© Маруфханов Х.М., Байбеков И.М., Каримов М.Ш.

УДК 616.33-002-008-576.36+616.72-002.77

## ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА СТРУКТУРУ ПИЛОРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА

*Х.М.Маруфханов, И.М.Байбеков, М.Ш.Каримов*

*Ташкентская медицинская академия (Узбекистан)*

### ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА СТРУКТУРУ ВОРОТАРНОЇ ЧАСТИНИ ШЛУНКА

**Резюме.** У статті наведені дані про морфологічний стан слизової оболонки воротарної частини шлунка в дебюті ревматологічної хвороби, на початку призначення нестероїдних протизапальних засобів та при їх тривалому застосуванні. Асоційовані гастропатії розвиваються внаслідок порушення співвідношення між чинниками агресії та захисту.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, гастропатії.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) применяются не только в ревматологии, но и других областях медицины, что объясняется их эффективностью при лечении воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Однако их применение имеет определенные ограничения, связанные с развитием нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – НПВС-ассоциированных гастропатий. Примерно у 25 % случаев в целом и 5 % больных они могут представлять серьезную угрозу для жизни. В США смертность от НПВС-индуцированных поражений ЖКТ такая же, как от СПИДа, и выше, чем от меланомы, бронхиальной астмы, рака шейки матки или лимфогранулематоза [1].

Конец 70-х – начало 80-х годов прошлого века ознаменовался достижениями в раскрытии этиологии и патогенеза язвенной болезни: концепция соотношения факторов агрессии и факторов защиты [2], установление роли пилорического хеликобактера (Hр) и других микроорганизмов [3-6]. Среди факторов агрессии важное значение придается и НПВС, действие которых вызывает ослабление защитных свойств слизистой оболочки пищеварительного тракта [2].

**Цель исследования.** Изучить структурные особенности поражения слизистой оболочки желудка у ревматологических больных в дебюте заболевания и при действии НПВС.

**Материал и методы.** Обследованы две группы больных по 20 человек с установленным диагнозом

ревматологической болезни (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева). Первую группу составили больные с впервые установленным диагнозом, у которых получены биоптаты слизистой оболочки антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки и толстой кишки во время эндоскопических исследований при поступлении и после первого курса НПВС. Вторую группу составили больные, получающие НПВС в течение 5 лет. Пациенты сравнимы по составу, отбирались больные, не имеющие жалоб со стороны ЖКТ, а также при отсутствии патологии во время эндоскопического исследования.

Для световой микроскопии биоптаты слизистой оболочки фиксировали в 12 % растворе формалина на фосфатном буфере по Лилли. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином.

Для трансмиссионной электронной микроскопии образцы ткани фиксировали 2,5 % раствором глутарового альдегида на фосфатном или какодилатном буфере, после обезвоживания в спирте-ацетоне заливали эпоно-аралдитовой смесью. Ультратонкие срезы, полученные на ультратоме "Ultracut", контрастировали в аппарате "Ultrastainer", изучали в электронном микроскопе Hitachi H-600.

Для сканирующей электронной микроскопии препараты после выше описанной фиксации подвергали обезвоживанию в спирте-ацетоне, затем высушивали методом критической точки в аппарате HCP-2 и напыляли золотом в аппарате IB-2. Исследовали в электронном микроскопе Hitachi S405A.

Фотографирование проводили на цветную плёнку Kodak Professional Pro Foto100 или Fujicolor superia 100. Микрофотографии сканировали на сканере Scan Prisa 640P (Acer) и подвергали компьютерной обработке. Светооптические микрофото-

графію получали на мікроскопі "Axioscope" (Zeiss) з цифровою камерою "Sony". Комп'ютерну обробку мікрофотографій проводили з допомогою прикладних програм "Excel-Office" Microsoft – "Windows-Professional".

**Результати дослідження і їх обговорення.** Проведені дослідження показали, що ревматологічні захворювання супроводжуються значними морфологічними змінами. В слизовій оболонці пілорического відділу шлунка зростає густина клітинної інфільтрації і товщини стромы. Серед клітин інфільтрату домінують лімфоцити і плазматичні клітини. Мікросудини розширені. В апікальних частинах епітеліоцитів збільшено вміст мукоїду. В базальних частинах поверхностно-ямочного епітелію відзначається виражене розширення міжклітинних просторів. Зростає кількість інтраепітеліальних лімфоцитів (рис. 1). На окремих ділянках розширення міжклітинних просторів сприяє ослабленню міжепітеліальних зв'язків, що призводить до порушення цілісності епітеліальної висилки. Відзначені зміни можна класифікувати як поверхневий гастрит без атрофії. Мікрорельєф поверхності слизової оболонки пілорического відділу шлунка в значній мірі втрачає свою регулярність. Апікальні частини поверхностно-ямочних клітин розташовані на різній висоті. Зустрічаються міжклітинні щілини і углублення. На поверхні клітин розташоване небагато різноманітних включень і наложений, нерідко мікроерозії апікальних частин епітеліоцитів (рис. 2).

Застосування НПВС викликає суттєві зміни структури слизової оболонки пілорического відділу шлунка. В стромі зростає кількість плазматичних і інших клітин інфільтрату. Поверхностно-ямочні епітеліоцити відрізняються вираженим поліморфізмом: різною висотою і формою клітин і вмістом мукоїду. Зростає кількість міжепітеліальних лімфоцитів. Значно розширюються міжклітинні проміжки в базальних частинах епітеліоцитів, що призводить до їх екструзії. Зустрічаються значні ділянки ерозійованих поверхностей епітеліоцитів. В пілорическому відділі "дебют" застосування НПВС викликає суттєві зміни мікрорельєфу слизової оболонки. Апікальні частини клі-

тин стають різними за формою, розміром і висотою, що призводить до порушення ритмічності і відносної симетричності мікрорельєфу. На поверхні клітин визначаються численні мікроерозії. Зростає кількість наложений на поверхні клітин, розширюються міжклітинні просторі (рис. 3).

Найбільш суттєві зміни структури слизової оболонки мають місце при тривалому застосуванні НПВС. Наряду з зростанням товщини стромы і її інфільтрації поліморфноклітинними елементами з'єднаної тканини відзначається виражене розширення міжклітинних просторів в базальних частинах поверхностно-ямочних епітеліоцитів. Це призводить до відриву їх від базальної мембрани і екструзії з епітеліальної висилки. Зустрічаються ділянки без епітеліального покриву з прилеглими кровонаповненими мікросудинами (рис. 4). Можливо, ці зони є потенціальними джерелами капілярних кровотеч. Сканируючою електронною мікроскопією виявлені суттєві зміни мікрорельєфу поверхності слизової оболонки во всіх досліджуваних відділах. В пілорическому відділі шлунка зміни мікрорельєфу найбільш суттєві на поверхні епітеліальної висилки, визначаються скоплення еритроцитів і інших клітин крові, розташованих в прядях фібрину, а також їх поліморфізм. Вони мають різні розміри, форму апікальної поверхності і різну висоту (рис. 5). Електронномікроскопічні дослідження показали, що зростає частота виявлення мікроорганізмів на поверхні епітелію пілорического відділу при застосуванні НПВС. Мікроорганізми, нагадує за будовою і наявністю жгутиків *Нр*, розташовані безпосередньо біля плазматичної мембрани поверхностно-ямочних клітин або на поверхні епітеліоцитів (рис. 6).

Дослідження показали, що РБ викликає суттєві зміни пілорического відділу шлунка, дванадцятипалої і товстої кишків. До початку прийому НПВС ці зміни мають характер хронічного запалення. Для шлунка морфологічна картина вкладається в межі хронічного гастриту без атрофії, для дванадцятипалої кишки – помірно вираженого дуоденіту, для товстої кишки – в формі помірного коліту. Початкове застосування

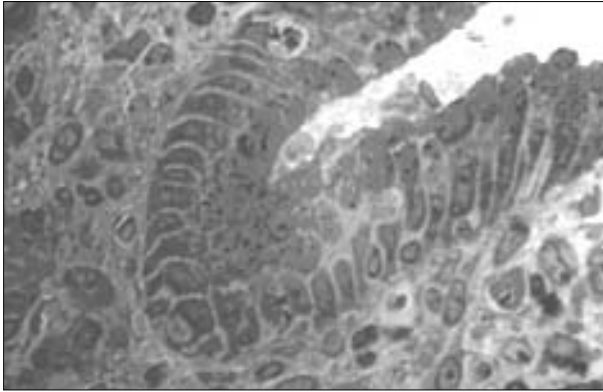


Рис. 1. Лимфоциты и плазматические клетки инфильтрата, полиморфизм эпителиоцитов пилорического отдела желудка при ревматологической болезни. Микропрепарат. Об. 10, ок. 20.

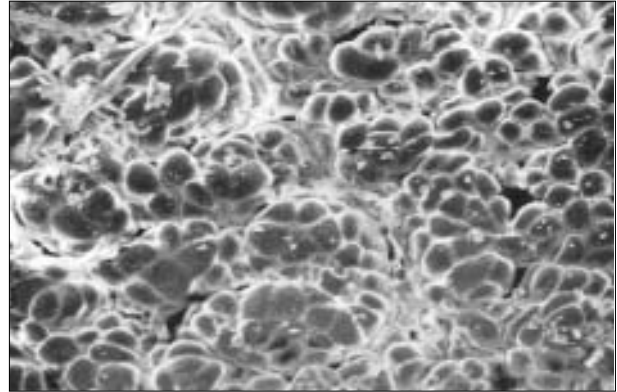


Рис. 2. Неравномерность микрорельефа слизистой оболочки пилорического отдела желудка при ревматологической болезни. Сканирующая электронограмма. Ув. 1000<sup>х</sup>.

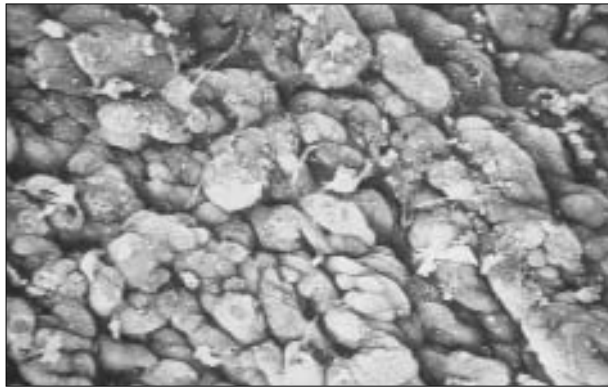


Рис. 3. Микроэрозии и наложения на поверхности клеток пилорического отдела желудка в начале применения нестероидных противовоспалительных средств. Сканирующая электронограмма. Ув. 1000<sup>х</sup>.

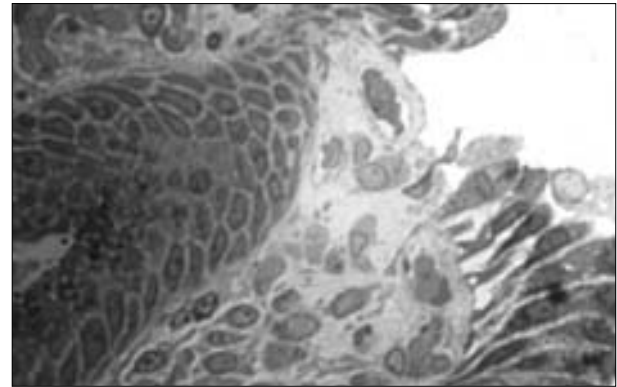


Рис. 4. "Оголённые" участки слизистой оболочки пилорического отдела желудка при длительном применении нестероидных противовоспалительных средств. Микропрепарат. Об. 10, ок. 40.

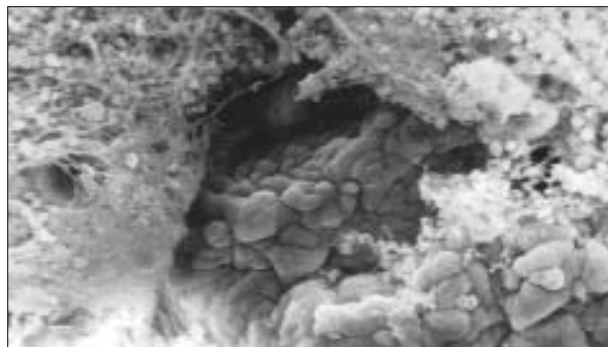


Рис. 5. Скопления фибрина и эритроцитов на поверхности слизистой оболочки пилорического отдела желудка при длительном применении нестероидных противовоспалительных средств. Сканирующая электронограмма. Ув. 1000<sup>х</sup>.

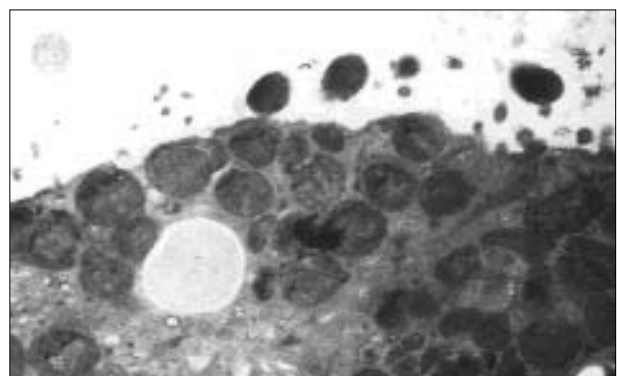


Рис. 6. Микроорганизмы (Hr) на поверхности эпителиоцитов при длительном применении нестероидных противовоспалительных средств. Трансмиссионная электронограмма. Ув. 15000<sup>х</sup>.

НПВС вызывает более выраженные изменения. В слизистой оболочке пилорического отдела желудка имеют место нарушения связей покровно-ямочных клеток с базальной мембра-

ной, расширение межклеточных пространств в базальной части эпителия, появление микроэрозий на апикальных поверхностях эпителиоцитов и их выраженный полиморфизм. Отмеча-

ется нарастание воспалительных изменений.

В процессе длительного применения НПВС при нарастании воспалительных проявлений в пилорическом отделе желудка отмечаются нарушения целостности эпителиальной выстилки, формирование микроэрозий с поверхностным расположением микрососудов. Эти изменения являются структурной основой развития капиллярных кровотечений.

Известно, что эпителий желудка и, особенно, тонкой кишки обладает наибольшей скоростью клеточного обновления. В регуляции уровня пролиферации важную роль играют простагландины. НПВС оказывают непосредственное влияние на синтез простагландинов, что, вероятно, сказывается на уровне клеточного обновления. Комплекс факторов агрессии, вызывая повреждение клеток, способствует их более быстрой элиминации из эпителиальной выстилки. Нарушение уровня пролиферации и уровня экстрюзии способствует сдвигу так называемого состояния устойчивого равновесия – steady state, что вызывает формирование эрозий

с последующим образованием язвенных дефектов. Близкое расположение микрососудов, которые могут непосредственно повергаться действию факторов агрессии, является структурной основой появления капиллярных кровотечений.

**Выводы.** 1. У ревматологических больных в дебюте заболевания отмечаются морфоструктурные изменения или предпосылки к их возникновению со стороны желудочно-кишечного тракта. 2. Нестероидные противовоспалительные средства способствуют проявлению осложнений язвенной болезни, в частности, кровотечению. 3. Более выраженные изменения слизистой оболочки желудка по сравнению с кишечником свидетельствуют о том, что нестероидные противовоспалительные средства оказывают в большей степени местное действие.

**Перспективы дальнейших исследований.** Целесообразно изучить состояние апоптоза и пролиферации слизистой оболочки желудка, что будет способствовать определению причин возникновения побочных влияний лекарственных средств.

### Литература

1. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors, meloxicam, compared with piroxicam: results of safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (Select) trial in osteoarthritis. // *Br. J. Rheumatol.* 1998. – V. 37. – P. 946-51.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 220 с.
3. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* – 2004. – № 1. – С. 36-41.
4. Циммерман Я.С., Щеткин Д.И. Пирацетам в комплексной патогенетической терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Клин. мед.* – 2002. – № 1. – С. 48-53.
5. Rosenstock S., Jorgensen T., Bonnevie O., Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: A population based cohort study comprising 2415 Danish adults // *Gut.* – 2003. – V. 52. – P. 186-193.
6. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – V. 97 (Suppl. 13). – P. 39-44.

### ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА СТРУКТУРУ ПИЛОРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА

**Резюме.** В статье показано морфологическое состояние слизистой оболочки пилорического отдела желудка в дебюте ревматологического заболевания, в дебюте применения нестероидных противовоспалительных средств и при их длительном применении. Развитие ассоциированных гастропатий происходит при нарушении соотношения факторов агрессии и факторов защиты.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, гастропатии.

### THE INFLUENCE OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY AGENTS ON THE STRUCTURE OF THE PYLORIC PORTION OF THE STOMACH

**Abstract.** The paper presents findings pertaining to the morphological condition of the mucous membrane of the pyloric portion of the stomach at the incipience of the rheumatologic disease at the beginning of administering nonsteroidal antiinflammatory agents and upon their prolonged usage. Associated gastropathies develop in consequence of a violated ratio between the factors of aggression and defence.

**Keywords:** nonsteroidal antiinflammatory agents, gastropathies.

Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Надійшла 14.10.2007 р.

Рецензент – проф. О.І.Федів (Чернівці)