

УДК 616.329-02:616.5-004.1]-08

## СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ В ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРОЗОМ В УМОВАХ ТЕРАПІЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

© М. Ю. Зак

В результаті проведеного дослідження встановлено, що перебіг захворювання у хворих на хронічний гастрит (ХГ), які отримують селективні НПЗП з приводу супутнього остеоартрозу характеризується зменшенням інтенсивності запалення у слизовій оболонці шлунка (порівняно з пацієнтами на ХГ без супутньої патології) та збільшенням частки стромы, паралельно з прогресуванням атрофічних змін

**Ключові слова:** хронічний гастрит, остеоартроз, НПЗП-терапія, слизова оболонка шлунку, патогістологічні зміни

**Aim of research.** To detect the features of histopathological changes of gastric mucosa (GM) in patients with chronic gastritis (CG) associated with osteoarthritis (OA) under conditions of NAP-therapy.

**Materials and methods of research.** The complex examination was carried out in 507 patients, 40–65 (52,5±4,32) years old, including 310 women and 197 men. All patients were divided in 2 clinical groups: 1 group included 357 patients with OA, associated with CG, 2 group – 150 patients with CG without joint pathology. Then the patients with CG of both groups were divided depending on the presence of atrophy and its stage: non-atrophic gastritis (NAG) took place in 117 and 51 patients from I and II groups, respectively; initial atrophy (IA) that corresponds to the I and II stage of atrophy, according to OLGA system, was detected in 128 and 54 patients from I and II groups, respectively; the heavy atrophy (HA) that corresponds to III and IV stage of atrophy, according to OLGA system, was fixed in 112 and 45 patients from I and II groups, respectively.

Hp-infection was detected using two methods: fast urease test and cystoscopy of smears of imprints, colored according to Romanovsky-Gimza. The half-quantity assessment of inflammatory infiltrate and of the stages of atrophic changes intensity was carried out in GM histological preparations, received from the antral part and gastric body, using visual-analogous scale.

**Results of research.** At the comparison of Hp- colonization frequency between groups it was established, that the number of Hp – positive patients with NAG among I group was 1,5 times less ( $\chi^2=8,14$ ,  $p=0,032$ ), than in II group. It was established, that in I group at both non-atrophic and atrophic gastritis Hp-infection did not influence the intensity of disease. But at CG without concomitant pathology the integral index of inflammation in Hp-positive persons was 1,8 times higher ( $p<0,05$ ), than in Hp-negative ones. The decrease of GM parenchyma thickness was observed in patients of both groups at the atrophy progression: in I group with AG the GM thickness in gastric body was 1,5 less than at NAG ( $p<0,05$ ), the increase of stroma part in 1,6 times ( $p<0,05$ ) comparing with NAG was observed in II group at AG.

**Conclusions.** At NAG, associated with OA the number of Hp – positive patients was 1,5 times less ( $\chi^2=8,14$ ,  $p=0,032$ ), than among patients with NAG without associated pathology. The intensity of inflammation in GM at CG in combination with OA in Hp-positive and Hp-negative patients did not essentially differ; at the same time at CG without concomitant pathology the integral index of inflammation in Hp-positive persons was 1,8 times higher ( $p<0,05$ ), than in Hp-negative ones. The progression of GM atrophy was characterized with the decrease of parenchyma thickness, not depending on concomitant pathology

**Keywords:** Chronic gastritis, osteoarthritis, NAP-therapy, gastric mucosa, histopathological changes

### 1. Вступ

Хронічний гастрит (ХГ) – одне з найпоширеніших захворювань травної системи. За літературними даними у дорослій популяції поширеність ХГ у різних країнах і в різних вікових групах коливається від 20–40 % до 60–80 % [1–5]. Остеоартроз (ОА) – найбільш поширене захворювання опорно-рухового апарату. Встановлено, що ОА обумовлює зменшення тривалості життя у людей похилого віку. Зменшення тривалості життя в більшій мірі залежить від інтенсивності болю, ніж від наявності або відсутності у хворих ІХС, гіпертонічної хвороби та інших захворювань [6, 7]. Ось чому адекватне знеболювання з використанням нестероїдних протизапальних пре-

паратів (НПЗП) – стратегічно важливий компонент лікування ОА [8]. Для досягнення знеболюючого ефекту нерідко доводиться вдаватися до високих доз та тривалого використання НПЗП, що в свою чергу підвищує ризик уражень слизової оболонки шлунка СОШ [9].

### 2. Обґрунтування дослідження

Свідчити про дійсну поширеність ХГ досить складно. Це пов'язано, по-перше, з відносною складністю його точної діагностики, так як потрібна обов'язкова морфологічна верифікація діагнозу, а по-друге – з великою частотою малосимптомних форм захворювання, у зв'язку з чим багато пацієнтів

не звертаються за медичною допомогою. Тривалий перебіг ХГ сприяє глибоким дистрофічним та атрофічним змінам СОШ з високою ймовірністю розвитку дисплазії та ентеролізації, що створює умови для гастроканцерогенезу [1, 2].

Аруїн Л. Й. та співавтори вказують на те, що прогресуванням ХГ характеризуються не тільки втратою кількості glanduloцитів, а й стоншенням власної пластинки СО Ш [3]. Існують дані про те, що при ХГ мають місце певні «стромальні» порушення. Клітинна паренхіма заміщується елементами строми: спостерігається розростання еластичних волокон та гладком'язевих клітин, гіперплазія ретикулярних волокон [4]. В той же час питання щодо стану паренхіми СОШ у хворих на ОА в мовах НПЗП-терапії на етапах формування перебудовних змін залишається відкритим.

У 2008 р. група експертів запропонувала нову морфологічну класифікацію гастриту – систему OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [10, 11]. У цій системі застосовується оцінка гістологічних ознак вираженості запалення та атрофії в антральному відділі та у тілі шлунка з подальшим визначенням інтегральних показників – ступеня і стадії хронічного гастриту. Під стадією гастриту мається на увазі вираженість атрофії. Мається на увазі, що ризик раку шлунка тим вище, чим більш виражена атрофія і чим більше обсяг ураження. У пацієнтів з I, II стадіями атрофії – початкова атрофія, ризик розвитку дистального раку шлунка не доведений; хворі з III і IV стадіями атрофії – важка атрофія, відносяться до групи високого ризику розвитку раку шлунка [5].

Селективні блокатори ЦОГ-2 з одного боку є високо ефективними в лікуванні суглобового синдрому у хворих на ОА, а з іншого боку мають високій профіль гастроінтестинальної безпеки [7]. Проте, безпечність зазначених препаратів доведена у пацієнтів з інтактною СОШ [8, 9], а проблема їх використання у пацієнтів з АГ залишається не вирішеною.

### 3. Мета дослідження

Визначити особливості патогістологічних змін СОШ у хворих на ХГ в поєднанні з ОА умовах НПЗП-терапії.

### 4. Матеріали та методи дослідження

Комплексне обстеження проведено у 507 пацієнтів у віці від 40 до 65 ( $52,5 \pm 4,32$ ) років, у тому числі 310 жінок та 197 чоловіків, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у терапевтичному відділенні міської лікарні № 9 м. Кам'янське Дніпропетровської обласної Ради та у поліклініці ТОВ «Медексперт». Усі пацієнти розподілені на 2 клінічні групи: I групу склали 357 хворих на ОА в поєднанні з ХГ, II групу – 150 пацієнтів з ХГ; без патології суглобів. У свою чергу хворих обох груп на ХГ підрозділяли в залежності від наявності та стадії атрофії: неатрофічний гастрит (НАГ) мав місце у 117 та 51 хворих з I та II груп, відповідно початкова атрофія (АтрП) – відповідає I та II стадії

атрофії за системою OLGA, встановлена у 128 та у 54 пацієнтів з I та II груп, відповідно; важка атрофія (АтрВ) – відповідає III та IV стадії атрофії за системою OLGA, встановлена у 112 та у 45 пацієнтів з I та II груп, відповідно.

Діагностику ОА здійснювали відповідно до рекомендацій В. М. Коваленко та співавторів [6]. Усі хворі I групи для лікування артралгії отримували селективні НПЗП мелоксикам у дозі 15 мг/добу або німесулід у дозі 200 мг/добу. Тривалість НПЗП-терапії складала від 1 тижня до декількох років.

Діагноз ХГ встановлювали на підставі Сіднейсько-Х'юстонської класифікації та системи OLGA [5, 10]. Наявність Нр-інфекції визначали за допомогою двох методів: швидкого уреазного тесту і цистоскопії мазків відбитків, пофарбованих за Романовським-Гімзою [3]. В гістологічних препаратах СО, отриманих з антрального відділу та у тілі шлунка проводили напівкількісну оцінку запального інфільтрату та стадії вираженості атрофічних змін з використанням візуально-аналогової шкали. Морфометричні дослідження проводили згідно рекомендацій Автанділова Г. Г. [11], за допомогою окулярної лінійки та окулярної сітки. Оцінювали наступні параметри: товщина СО, глибина ямок, висота покровного епітелію, висота ямкового епітелію (ЯЕ), частка строми.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Windows. Порівняння середніх значень змінних, при нормальному розподілі даних ознак, здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента). Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних використовували  $\chi^2$ -тест. Різниця вважалася достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p) був нижчим за 0,05.

### 5. Результати дослідження

Інфекція Нр у хворих I групи зафіксована у 1,4 рази рідше, ніж у пацієнтів II групи: у 195 (54,6 %) осіб проти 110 (73,3 %) осіб відповідно ( $p < 0,05$ ). При ХГ в поєднанні з ОА кількість Нр-інфікованих осіб суттєво не залежала від морфологічної форми ХГ: бактерія була встановлена у 66 (56,4 %), у 67 (52,3 %) та у 62 (55,4 %) пацієнтів з НАГ, початковою та вираженою атрофією, відповідно (рис. 1). Інша ситуація спостерігалась у пацієнтів II групи. Так при ОА в поєднанні з ХГ з вираженою атрофією кількість Нр-позитивних хворих була у 1,4 разів більше, ніж при НАГ ( $p < 0,05$ ). При співставленні частоти Нр-заселення між групами встановлено наступне: кількість Нр-позитивних хворих з НАГ у осіб I групи була у 1,5 рази меншою ( $\chi^2 = 8,14$ ,  $p = 0,032$ ), ніж у пацієнтів II групи (рис. 1).

Характер запалення у СОШ при ХГ в поєднанні з ОА та при ХГ без супутньої патології мав певні особливості. Встановлено, що в I групі як при неатрофічному так і при атрофічному гастриті Нр-інфекція не впливала на виразність запалення (табл. 1). Проте,

Таблиця 2

## Морфометричні показники СО Ш у обстежених хворих

| Показник |                   | I група      |               | II група     |                         |
|----------|-------------------|--------------|---------------|--------------|-------------------------|
|          |                   | НАГ          | АГ            | НАГ          | АГ                      |
| ан-трум  | товщина СО, мкм   | 719,43±43,11 | 629,00±45,60  | 729,60±51,01 | 648,00±45,60            |
|          | глибина ямок, мкм | 221,20±22,11 | 215,17±11,13  | 231,70±29,71 | 220,87±9,73             |
|          | висота ПЕ, мкм    | 31,10±1,24   | 25,12±2,01    | 30,40±1,44   | 28,28±1,01              |
|          | висота ЯЕ, мкм    | 23,70±1,39   | 22,17±1,87    | 21,70±1,19   | 20,70±1,20              |
|          | строма (%)        | 40,13±3,10   | 49,11±4,18    | 46,73±3,04   | 52,51±3,02              |
| тіло     | товщина СО, мкм   | 823,42±70,14 | 557,10±44,14* | 874,42±61,24 | 768,00±57,54            |
|          | глибина ямок, мкм | 21,54±17,11  | 218,12±16,12  | 200,54±13,37 | 210,70±18,02            |
|          | висота ПЕ, мкм    | 29,11±2,15   | 26,16±2,01    | 30,80±1,65   | 28,30±2,21              |
|          | висота ЯЕ, мкм    | 20,11±1,21   | 21,11±1,87    | 22,00±1,30   | 19,70±1,18              |
|          | строма (%)        | 44,11±2,15   | 49,21±3,67    | 44,03±3,30   | 65,94±3,58 <sup>#</sup> |

Примітка: \* –  $p < 0,05$  – достовірна різниця порівняно з показником у хворих I групи на НАГ; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  – достовірна різниця порівняно з показником у хворих II групи на НАГ

при ХГ без супутньої патології інтегральний показник запалення у Нр-позитивних осіб був значно вищим, ніж у Нр-негативних: у 1,9 рази при НАГ ( $p < 0,05$ ) та у 1,7 рази – при початковій та вираженій атрофії ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Суттєвих відмінностей у стадії атрофії у обстежених хворих в залежності від Нр-інфікування не спостерігалось.

У обстежених хворих ми спостерігали зменшення товщини СО Ш паралельно з формуванням та прогресуванням атрофії (табл. 2). В антральному відділі шлунка різниця показників товщини СО Ш в залежності від наявності атрофії не відрізнялась ( $p > 0,05$ ). Проте, у тілі шлунка при АГ в сполученні з ОА, товщина СО Ш була у 1,5 меншою, ніж при НАГ ( $p < 0,05$ ). Крім цього, при АГ без супутньої патології спостерігалось збільшенням у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) частки строми, порівняно з НАГ. Суттєвих відмінностей у показниках глибини ямок, висоти покривного епітелію та висоти ЯЕ не встановлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

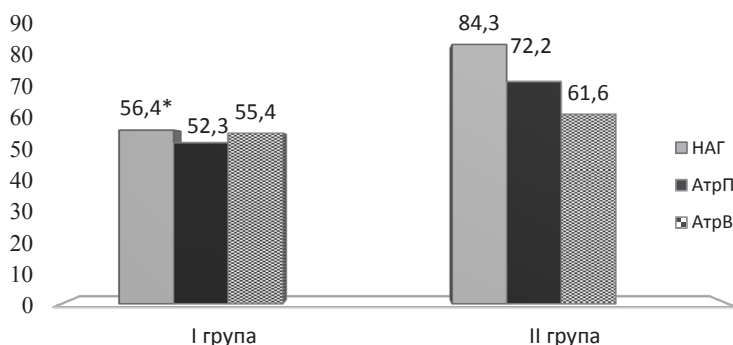


Рис. 1. Кількість Нр (+) хворих, в залежності від наявності та вираженості атрофії: \* –  $p < 0,01$  – достовірна різниця з кількістю Нр-позитивних осіб у II групі

Таблиця 1

Співставлення ступеню запалення в залежності від Нр-інфікування при різних морфологічних типах хронічного гастриту

| Нр-інфікування | Ступінь запалення у хвори I групи (M±m)  |            |            |
|----------------|--|------------|------------|
|                | НАГ                                      | АтрП       | АтрВ       |
| Нр (+)         | 1,60±0,14                                | 1,63±0,15  | 1,70±0,19  |
| Нр (-)         | 1,23±0,21                                | 1,33±0,12  | 1,50±0,14  |
| Нр-інфікування | Ступінь запалення у хвори II групи (M±m) |            |            |
|                | НАГ                                      | АтрП       | АтрВ       |
| Нр (+)         | 2,67±0,31*                               | 2,65±0,25* | 2,70±0,24* |
| Нр (-)         | 1,45±0,24                                | 1,56±0,14  | 1,60±0,15  |

Примітка: \* –  $p < 0,01$  – достовірна різниця з відповідним показником у Нр-негативних осіб

## 6. Обговорення результатів дослідження

Перебіг ХГ в поєднанні з ОА характеризувався тенденцією до зменшення – у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) кількості Нр-позитивних пацієнтів, порівняно з хворими на ХГ без супутньої патології. При ХГ в поєднанні з ОА кількість Нр-інфікованих осіб суттєво не залежала від морфологічної форми ХГ. Проте у пацієнтів II групи кількість Нр-позитивних хворих була у 1,4 разів більше ніж при НАГ ( $p < 0,05$ ). Звертав на себе увагу той факт, що кількість Нр-позитивних хворих з НАГ у осіб I групи була у 1,5 рази меншою ( $\chi^2=8,14$ ,  $p=0,032$ ), ніж у пацієнтів II групи.

Встановлено, що в I групі як при неатрофічному, так і при атрофічному гастриті Нр-інфекція не впливала на виразність запалення. Проте, при ХГ без супутньої патології інтегральний показник запалення у Нр-позитивних осіб був значно вищим, ніж у Нр-негативних: у 1,9 рази при НАГ ( $p < 0,05$ ) та у 1,7 рази – при початковій та вираженій атрофії ( $p < 0,05$ ).

При прогресуванні атрофії у хворих обох спостерігали зменшення товщини паренхіми СОШ. При АГ в сполученні з ОА у тілі шлунка товщина СОШ була у 1,5 меншою, ніж при НАГ ( $p < 0,05$ ). Крім цього, при АГ без супутньої патології спостерігалось збільшенням у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) частки строми, порівняно з НАГ.

Отримані результати дослідження в подальшому дозволяють розробити систему профілактики та лікування гастродуоденальних ускладнень у хворих на ХГ в поєднанні з ОА, які отримують НПЗП.

## 7. Висновки

1. При НАГ в поєднанні з ОА кількість Нр-позитивних хворих була у 1,5 рази меншою ( $\chi^2=8,14$ ,  $p=0,032$ ), ніж у пацієнтів з НАГ без сполученої патології.

2. Вираженість запалення у СОШ при ХГ в поєднанні з ОА у Нр-позитивних та Нр-негативних пацієнтів суттєво не відрізнялась.

3. Прогресування атрофії СОШ характеризувалось зменшенням товщини паренхіми, незалежно від наявності сполученої патології.

#### Література

1. Зак, М. Ю. Хронічний гастрит і передрак шлунка [Текст]: практичний посібник / М. Ю. Зак, Л. М. Мосійчук. – Дніпропетровськ: Сиапринт, 2011. – 71 с.
2. Мосійчук, Л. М. Хвороби стравоходу та шлунка [Текст]: практичний посібник / Л. М. Мосійчук, М. Ю. Зак. – Дніпропетровськ, 2012. – 59 с.
3. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника [Текст] / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
4. Мозговой, С. И. Атрофия слизистой оболочки желудка при хроническом воспалении – как общепатологический процесс и прогностический критерий канцерогенеза [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. И. Мозговой. – Омск, 2011.
5. Rugge, M. Gastritis OLGA – staging & gastric cancer risk: a twelve year clinico-pathological follow-up study [Text] / M. Rugge, M. De Boni, G. Pennelli, M. De Bona, L. Giacomelli, M. Fassan et. al. // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2010. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x
6. Коваленко, В. М. Остеоартроз. Практична настанова [Текст] / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич. – 3-тє вид., доп. із змін. – К.: Моріон, 2010. – 607 с.
7. Курята, А. В. Проблема лечения суставной боли: фокус на безопасность [Текст] / А. В. Курята, М. М. Гречаник // Здоровье Украины. – 2014. – № 6. – С. 43–44.
8. Каратеев, А. Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации [Текст] / А. Е. Каратеев, Н. Н. Яхно, Л. Б. Лазебник. – М.: Има пресс, 2009. – 167 с.
9. Lanza, F. L. Guidelines for Prevention of NSAID – Related Ulcer Complications [Text] / F. L. Lanza, F. K. L. Chan, E. M. M. Quigley // The American Journal of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 104, Issue 3. – P. 728–738. doi: 10.1038/ajg.2009.115
10. Dixon, M. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston [Text] / M. F. Dixon, R. M. Gen-

ta, J. H. Yardley, P. Correa // The American Journal of Surgical Pathology. – 1996. – Vol. 20, Issue 10. – P. 1161–1181. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001

11. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия [Текст]: руководство / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.

#### References

1. Zak, M. Ju., Mosijchuk, L. M. (2011). Hronichnyj gastryt i peredrak shlunka. Dnipropetrovs'k: Syaprynt, 71.
2. Mosijchuk, L. M., Zak, M. Ju. (2012). Hovoroby stravo-hodu ta shlunka. Dnipropetrovs'k, 59.
3. Aruin, L. I., Kapuller, L. L., Isakov, V. A. (1998). Morfologicheskaja diagnostika boleznej zheludka i kishhechnika. Moscow: Triada-X, 496.
4. Mozgovoj, S. I. (2011). Atrofija slizistoj obolochki zheludka pri hronicheskom vospalenii – kak obshhepatologicheskij process i prognosticheskij kriterij kancerogeneza. Omsk.
5. Rugge, M., De Boni, M., Pennelli, G., De Bona, M., Giacomelli, L., Fassan, M. et. al. (2010). Gastritis OLGA-staging & gastric cancer risk: a twelve year clinico-pathological follow-up study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x
6. Kovalenko, V. M., Bortkevych, O. P. (2010). Osteoartroz. Praktychna nastanova. Kyiv: Morion, 607.
7. Kurjata, A. V., Grechanik, M. M. (2014). Problema lechenija sustavnoj boli: fokus na bezopasnost'. Zdorov'e Ukrainy, 6, 43–44.
8. Karateev, A. E., Jahno, N. N., Lazebnik, L. B. (2009). Primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: Klinicheskie rekomendacii. Moscow: Ima press, 167.
9. Lanza, F. L., Chan, F. K. L., Quigley, E. M. M. (2009). Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. The American Journal of Gastroenterology, 104 (3), 728–738. doi: 10.1038/ajg.2009.115
10. Dixon, M. F., Genta, R. M., Yardley, J. H., Correa, P. (1996). Classification and Grading of Gastritis. The American Journal of Surgical Pathology, 20(10), 1161–1181. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001
11. Avtandilov, G. G. (1990). Medicinskaja morfometrija. Moscow: Medicina, 384.

*Рекомендовано до публікації: д-р мед. наук, професор Л. М. Пасішвілі  
Дата надходження рукопису 07.09.2016*

**Зак Максим Юрійович**, лікар-терапевт, терапевтичне відділення міської лікарні № 9, пр. Аношкіна, 72, м. Кам'янське, Україна, 51923  
E-mail: ukrgastro@gmail.com