

Ю.В. Бісярін, О.Є. Склярлова

Ультраструктурні зміни слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих з пептичною виразкою після стандартного лікування із застосуванням омепразолу та ребаміпіду

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: пептична виразка, омепразол, ребаміпід, електронна мікроскопія.

Вивчено ультраструктурні зміни слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих з пептичною виразкою після проведеного 2-тижневого лікування із застосуванням омепразолу та ребаміпіду. Відзначено зменшення ступеня альтеративно-запальних змін слизової оболонки, відновлення ультраструктури клітин поверхневого епітелію за рахунок збільшення секреторної активності келихоподібних клітин.

Ультраструктурные изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных с пептической язвой после стандартного лечения с использованием омепразола и ребамипида

Ю.В. Бисярин, Е.Е. Склярлова

Изучены ультраструктурные изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных с пептической язвой после проведения двухнедельного лечения с использованием омепразола и ребамипида. Отмечено уменьшение степени альтеративно-воспалительных изменений слизистой оболочки, восстановление ультраструктуры клеток поверхностного эпителия за счет увеличения секреторной активности бокаловидных клеток.

Ключевые слова: пептическая язва, омепразол, ребамипид, электронная микроскопия.*Патология. – 2011. – Т.8., №1. – С. 69–71*

Ultrastructural changes in mucosa of gastric antrum in patients with peptic ulcer disease after standard treatment with omeprazole and rebamipide

Yu.V. Bisyarin, O.E. Sklyarova

We studied the ultrastructural changes in mucosa of gastric antrum in patients with peptic ulcer after two weeks treatment with omeprazole and rebamipide. A declining degree of alterative-inflammatory changes in mucosa was observed as well as recovery of superficial epithelium cell ultrastructure due to increasing secretory activity of goblet cells.

Key words: peptic ulcer, omeprazole, rebamipide, electron microscopy.*Pathologia. 2011; 8(1): 69–71*

Інгібітори протонної помпи (ІПП) широко застосовуються в сучасних схемах лікування пептичної виразки та інших захворювань езофагогастроуденальної зони [4]. У багатьох випадках ці препарати призначають на тривалий термін завдяки здатності ІПП надійно знімати больовий синдром і знижувати кислотопродукцію, що є передумовою для загоєння виразкового дефекту [8].

Разом з тим, кількість ерозивно-виразкових уражень не знижується. Серед причин рецидивування називають недостатню ефективність ерадикаційної терапії через змінність *Helicobacter pylori* (Hр) при антибіотикотерапії, а також особливості механізму дії ІПП щодо тривалості активації різних препаратів при варіабельних значеннях рН, ефекті «першої дози», біодоступності при прийомі повторних доз, на що вказує клінічна симптоматика та можливі нічні прориви кислотності при призначенні омепразолу та його аналогів. Підґрунтям цього процесу може бути дисбаланс між гастринною та серотоніною регуляцією шлункової секреції внаслідок гіперплазії G-клітин (гастринпродукуючих) та EC-клітин (ентерохромафіноподібних) [1,2,5,7].

Тому останнім часом у традиційні схеми лікування пептичної виразки включають ребаміпід – гастроципротекторний і протизапальний засіб, що зменшує хронічне запалення гастритично зміненої слизової

оболонки шлунка шляхом пригнічення нейтрофільної активації та продукції запальних цитокінів. Разом з тим, механізм цитопротективної дії ребаміпіду пов'язують зі здатністю препарату збільшувати продукцію факторів захисту слизової оболонки через посилення синтезу простагландину E2 [3,6].

Мета роботи

Вивчити ультраструктурні зміни слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих з пептичною виразкою після стандартного лікування із застосуванням омепразолу та ребаміпіду.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежено 20 пацієнтів з пептичною виразкою після курсу лікування омепразолом і ребаміпідом. Під час фіброгастроуденоскопії для електронно-мікроскопічного дослідження у 4 пацієнтів методом сліпої вибірки взято біоптати слизової оболонки антрального відділу шлунка. Виразковий анамнез у 4 пацієнтів колювався від 2 до 10 років, протягом яких вони приймали омепразол або його аналоги під час загострень.

У 3 хворих пептична виразка локалізувалась у дванадцятипалій кишці, у 1 – в тілі шлунка. Всім пацієнтам проводили Stool-test на виявлення Hр-інфекції. У 2 хворих Stool-test був позитивним. Схему лікування обирали залежно від наявності Hр-інфекції.

2 пацієнти з Нр-позитивною пептичною виразкою приймали стандартну терапію (омепразол – 20 мг, амоксицилін – 1000 мг і кларитроміцин – 500 мг двічі на день, ребаміпід – 100 мг тричі на добу); 2 пацієнта з Нр-негативною пептичною виразкою приймали омепразол – 20 мг двічі на день і ребаміпід – 100 мг тричі на добу.

Зразки біопсійного матеріалу для світлової мікроскопії фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Заливали в парафін, зрізи фарбували гематоксилін-еозином. Для електронної мікроскопії фіксацію проводили в 1,5% розчині чотирьохокису осмію. Епоксидні блоки (Fluka) різали на мікротомі LKB Ultratome III. Зрізи контрастували послідовно в 2% спиртовому розчині ураніацетату і цитраті свинцю. Проглядали в електронному трансмісійному мікроскопі ПЕМ-100-01 при напрузі 75 кВ.

Результати та їх обговорення

При електронній мікроскопії в периульцерозній зоні слизової оболонки антрального відділу шлунка (стадія загострення пептичної виразки) спостерігалися зміни поверхневого епітелію. Плазматична мембрана апікальної частини поодиноких епітеліальних клітин містила дефекти різної довжини, при цьому елементи цитоплазматичного матриксу та альтеративно змінені органели безпосередньо контактували з просвітом шлунка. В окремих клітинах знайдено дефекти плазматичної мембрани базального відділу, а елементи цитоплазми виходили у власну пластинку.

Субепітеліальна пластинка розширена внаслідок інтерстиційного набряку, містила змінені органели, що формували скупчення у вигляді клітинного детриту – набряклі мітохондрії з поодинокими вкороченими кристами, вакуолізовані цистерни цитоплазматичної сітки, фрагментовані мембранні структури з наявністю мієліноподібних фігур. Крім того, нижче базальної мембрани розміщувались клітини інфільтрату – лімфоцити, поодинокі макрофаги (рис. 1а).

Частина обкладових клітин мала прояви глибоких дистрофічних змін, а саме: ядра були зменшені в розмірах, хроматин конденсований на периферії, ядерця поліморфні, неоднакові за розміром, цитоплазматичний матрикс надмірно гідратований, низької електронної щільності. Мітохондрії збільшені, круглі, об'єм матриксу великий: кристи поодинокі, в частині мітохондрій відсутні. Цистерни цитоплазматичної сітки розширені, вакуолізовані. Кількість лізосом збільшена, переважають первинні лізосоми. В епітеліальному пласті шлункових залоз трапляються поодинокі інтраепітеліальні лімфоцити, що розміщуються між сусідніми обкладовими клітинами. У поодиноких клітинах крім дистрофічних змін виявлено ділянки деструкції плазматичних мембран базального відділу, через які елементи цитоплазми переміщуються в інтерстицій (рис. 1б).

Після проведеного лікування ІПП омепразолом та антибіотиками з включенням ребаміпіді виявлено, що лише частина епітеліальних клітин мала зміни органел і цитоплазматичного матриксу у вигляді набухання мітохондрій, дилатації цистерн цитоплазматичної сітки та

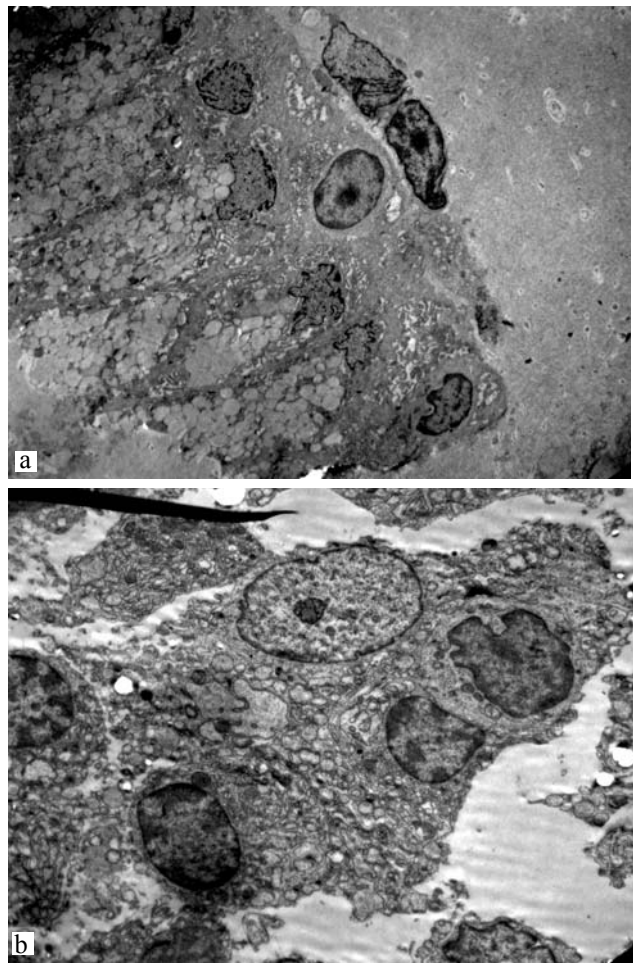


Рис. 1. Електронномікроскопічні зміни клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих з пептичною виразкою після проведення стандартного лікування із застосуванням омепразолу та ребаміпіді:

а) ділянка шару поверхневого епітелію, апікальна частина поодиноких апікальних клітин деструктивно змінені, альтеративно змінені органели безпосередньо контактують з просвітом шлунка. Вздовж базальної частини епітеліального пласта розміщуються 2 лімфоцити, субепітеліальна пластинка розширена внаслідок інтерстиційного набряку, містить деструктивно змінені органели, що формують скупчення, клітинний детрит. Зб. 1500;

б) обкладова клітина має інтрацитоплазматичний секреторний канал незначного обсягу, мікроросинки поодинокі, дрібні. Цитоплазматичний матрикс просвітлений, низької електронної щільності, мітохондрії набряклі, кристи поодинокі, короткі, в частині мітохондрій відсутні, цистерни цитоплазматичної сітки дилатовані. Клітина містить збільшену кількість первинних лізосом. Ядро кругле, хроматин дрібнозернистий, ядерце неоднорідної електронної щільності. Плазматична мембрана має множинні дрібні дефекти, через які елементи цитоплазми переміщуються в інтерстицій. Зб. 2200.

вогнищевої гідратації. Деструктивні зміни плазматичних мембран з виходом інтрацитоплазматичних структур у власну пластинку не виявлені.

Набряк та інфільтрат власної пластинки мінімальний, характеризується наявністю поодиноких лімфоцитів, інтраепітеліальні лімфоцити відсутні.

При дослідженні поверхневого епітелію найчастіше виявляли незначні альтеративні зміни. У переважній більшості епітеліоцитів ультраструктура органел не

змінена. Чітко виявлялись розширені цистерни цитоплазматичної сітки, комплекс Гольджі звичайної структури, мітохондрії та секреторні гранули не змінені. Лише в окремих місцях слизової оболонки субепітеліальна пластинка розширена внаслідок інтерстиціального набряку й наявності клітинного детриту незначного обсягу (рис. 1, c-d).

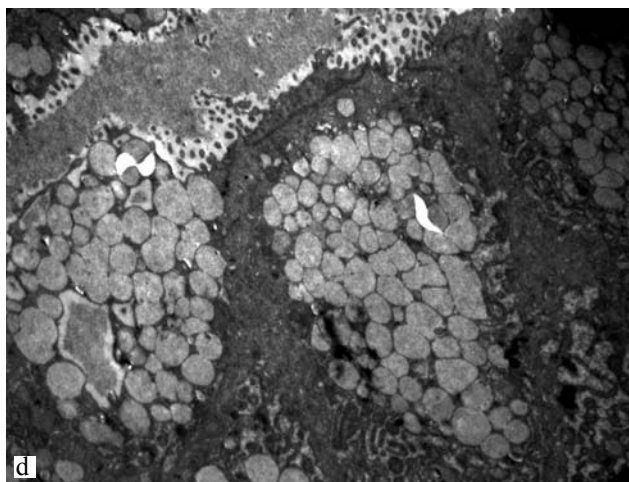
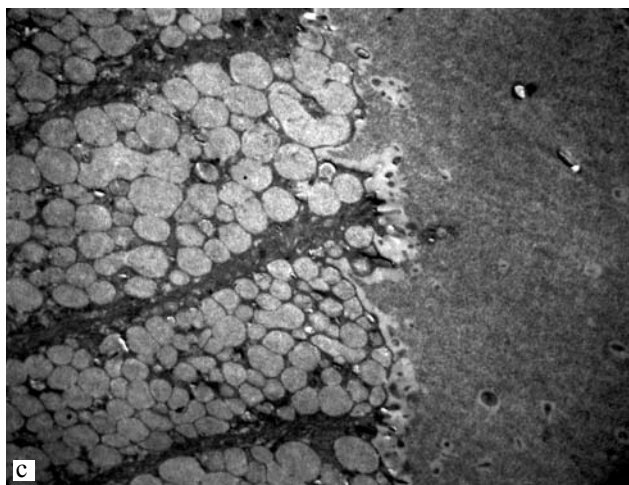


Рис. 1. Електронномікроскопічні зміни клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих з пептичною виразкою після проведення стандартного лікування із застосуванням омепразолу та ребаміпіду.

с) клітини поверхневого епітелію, що містять поодинокі мікроросини на апікальній частині, продукують секреторні гранули в просвіт шлунка. На значній ділянці плазматична мембрана й мікроросини відсутні, секреторні гранули безпосередньо контактують зі шлунковим вмістом. Ультраструктура клітин звичайна. Зб. 3000;

д) клітини поверхневого епітелію, що мають різний ступінь активності секреції. В одній із клітин секреторні гранули розташовані більш базально просвіту шлунка, відокремлені цитоплазмою, на поверхні клітини розміщується скупчення мікроросин. Клітина, розташована поруч, має апікальне розміщення гранул, кількість мікроросин зменшена, секреторні гранули безпосередньо контактують зі шлунковим вмістом. Зб. 3000.

Слід зазначити, що секреторна активність поверхневого епітелію неоднорідна. Частина клітин містила велику кількість секреторних гранул, що виділяли секрет за межі клітини, часто безпосередньо знаходились у контакті зі шлунковим вмістом. Проведене лікування не мало суттєвого впливу на активність секреторного процесу у головних і парієтальних клітинах. Водночас секреторна активність келихоподібних клітин активована.

Висновки

1. Одночасне призначення інгібітора протонної помпи омепразолу та ребаміпіду покращує епітелізацію виразкових дефектів за рахунок цитопротекторної дії ребаміпіду.

2. За даними електронної мікроскопії, застосування омепразолу та ребаміпіду призводить до зменшення альтеративних змін слизової оболонки.

3. Ребаміпід посилює синтез слизових гранул клітинами поверхневого епітелію, що сприяє кращому загоєнню виразкових дефектів.

Література

1. El Zimaity H.M. Fundic gland polyps developing during omeprazole therapy / H.M. Zimaity, F.W. Jackson, D.Y. Graham // Am. J.Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94, suppl. 8. – P. 2317–2319.
2. Effects of omeprazole and pirenzepine on enterochromaffin-like cells and parietal cells in rat stomach / Tari A., Kuruhara Y., Yinei Y. [et al.] // J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36 (6). – P. 375–385.
3. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications / Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y. [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50, suppl. 1. – S. 3–11.
4. Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection / 13 United European Gastroenterology Week. – Copenhagen, 2005. – P. 126–128.
5. Рапопорт С.И. Влияние антисекреторных препаратов на слизистую оболочку антрального отдела желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Рапопорт С.И., Райхлин Н.Т., Хуцишвили М.Б. [и др.] // Клиническая медицина. – 2006. – №7. – С. 32–35.
6. Губергріц Н.Б. Эффективность препарата «Мукоген» при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны, ассоциированных с Helicobacter pylori / Губергріц Н.Б., Василенко І.В., Агібалов О.М. [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №1. – С. 67–81.
7. Передерий В.Г. Язвенная болезнь. Прошлое. Настоящее. Будущее / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, С.В. Скопиченко. – К.: Блиц-Информ, 2003. – 256 с.
8. Лоу Р. Язвенная болезнь и гастрит / Р. Лоу, М. Вольфе // Общая врачебная практика / под ред. Дж. Нобеля – М.: Практика, 2005. – Кн. 3. – С. 882–891.

Відомості про авторів:

Бісярін Ю.В., к. мед. н., доцент каф. патологічної анатомії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

СклярOVA О.С., аспірант каф. терапії №1 ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

СклярOVA Олена Євгенівна. 79010, м. Львів, вул. Ніжинська 3/1.

Тел.: (063) 621 00 05. E-mail: elenasklyarova@rambler.ru