

**МІНІСТРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

КОСТРІКОВА ЮЛІЯ АНАТОЛІВНА



УДК 616.33-002-003.93-085.243

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕПТИЧНИХ
ВИРАЗОК, ЩО ТРИВАЛО НЕ ЗАГОЮЮТЬСЯ,
ЇХ ТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

14.01.36 – гастроентерологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дніпропетровськ – 2006

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За оцінками експертів у різних країнах світу у 5-10% населення діагностується пептична виразка (ПВ) (О.Я. Бабак 2004; L.N. Meurer, 2002). Стандартне лікування ПВ, що є ефективним по відношенню до гелікобактерної інфекції, є недостатнім для швидкого відновлення структури слизової оболонки (СО) та нормалізації функцій шлунка (В.Г. Передерий и соавт., 2002). Клініко-ендоскопічна ремісія, особливо у хворих на ПВ, асоційовану з *Helicobacter pylori* (Hр), не супроводжується повною нормалізацією метаболічних процесів у слизовому бар'єрі гастродуоденальної зони і повним видужанням хворих (О.А. Саблин, В.Б. Гриневич, 2002; Ю.П. Успенский и соавт., 2002).

Після встановлення ролі Hр у розвитку і рецидивуванні ПВ шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) друга половина ХХ сторіччя ознаменувалась новими підходами у терапії цього захворювання.

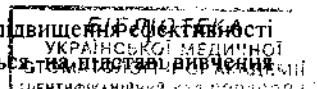
Включення у комплексну терапію антигелікобактерних та потужних антисекреторних засобів (блокаторів протонної помпи та блокаторів H₂-рецепторів гістаміну) сприяло ерадикації гелікобактерної інфекції, прискоренню загоєння виразкового дефекту та подовженню тривалості клініко-ендоскопічної ремісії.

В останні роки не спостерігається зниження розповсюдженості ПВ (Ю.О. Філіпов, 2003), а число важких ускладнень ПВ не зменшується. Це зумовлено тим, що у 10-15 % випадків виразки, іноді навіть за умови успішної ерадикації, тривало не загоюються. Відзначається поступове зниження чутливості Hр до антигелікобактерних засобів, що з часом може призвести до зростання числа хворих на ПВ, що тривало не загоюються.

Тому вивчення особливостей загоєння, клініки, ендоскопічної і морфологічної діагностики ПВ шлунка і ДПК, що тривало не загоюються, визначення прогностичних критеріїв тривалого незагоєння виразкового дефекту і на цій підставі розробка схем терапії, впровадження у лікування медикаментозних засобів, які сприяють загоєнню виразкового дефекту, є актуальною проблемою, що вимагає свого розв'язання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми "Запальні та незапальні хвороби органів і систем людини, що формуються під впливом екологічних, стресових, імунних, метаболічних та інфекційних факторів. Стан гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних та нетрадиційних засобів лікування" (№ держреєстрації 0198U 000134).

Мета дослідження: оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування пептичних виразок, що тривало не загоюються.



клініки, особливостей регенераторних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони у пацієнтів та в експерименті.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати особливості клінічних проявів у пацієнтів при пептичних виразках, що тривало не загоюються.
2. З'ясувати особливості морфологічних і регенераторних змін у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки при пептичних виразках, що тривало не загоюються.
3. Визначити ефективність даларгіну та мукози композитум у терапії пептичних виразок, що тривало не загоюються.
4. Вивчити особливості динаміки регенераторних змін у процесі загоєння експериментальної виразки шлунка під впливом даларгіну та вермілату.

Об'єкт дослідження: пацієнти з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, що тривало не загоюється, лабораторні тварини з експериментально відтвореною пептичною виразкою шлунка.

Предмет дослідження: клініко-ендоскопічні та морфо-функціональні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, зміни у слизовій оболонці шлунка шурів при експериментально індукованій пептичній виразці шлунка.

Методи дослідження: загальноклінічні, фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС), морфологічне та морфометричне дослідження біоптатів шлунка й дванадцятипалої кишки, виявлення *Helicobacter pylori* (уреазний тест, морфологічний метод).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проаналізовані особливості клінічного перебігу пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, що тривало не загоюється, та встановлені кореляційні взаємозв'язки між окремими проявами захворювання.

Вперше обґрунтована доцільність та необхідність морфологічного контролю за процесом загоєння виразкового дефекту з метою оцінки ефективності терапії у пацієнтів з виразками, що тривало не загоюються.

Вперше вивчено особливості впливу даларгіну і мукози композитум на динаміку регенераторних змін у слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки і доведена їх ефективність як лікарських засобів, що прискорюють і покращують загоєння виразкового дефекту у пацієнтів з пептичними виразками, що тривало не загоюються.

Вперше в експерименті доведена можливість і встановлені морфологічні особливості прискорення загоєння виразки шлунка у шурів під впливом даларгіну та вермілату.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано базовий рівень діагностичних заходів та доцільність проведення ФЕГДС з вивченням

особливостей динаміки регенераторних змін у біопатії слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки пацієнтів з пептичними виразками, що тривало не загоюються.

Доведено доцільність використання комплексного методу лікування хворих з пептичними виразками, що тривало не загоюються, з обов'язковим включенням до терапії, визначеної Маастрихтським консенсусом даларгіну та/або мукози композитум.

Результати дослідження використовуються в роботі терапевтичного відділення 1-ї міської клінічної лікарні (акти впровадження від 4.07.2006 та 6.07.2006), 3-ї міської клінічної поліклініки (акти впровадження від 19.06.2006), 4-ї міської клінічної лікарні (акти впровадження від 29.05.2006 та 21.06.2006), 5-ї міської клінічної лікарні (акти впровадження від 15.05.2006 та 19.06.2006) м. Полтава.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертації включені в цикл лекцій та практичних занять зі студентами на кафедрі госпітальної терапії з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою працею здобувача. Автор самостійно провела науковий аналіз літератури з проблеми, що вивчалась, інформаційний пошук, планування та виконання експериментальних досліджень, сформувала клінічні групи пацієнтів з пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки. Ендоскопічне обстеження хворих із взяттям біопсійного матеріалу проводилось на клінічних базах за участю автора. Автором особисто зроблений аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, написані всі розділи роботи, сформульовані наукові висновки та практичні рекомендації. У наукових працях, що опубліковані у співавторстві, підготовка матеріалів дослідження, аналіз отриманих результатів та формулювання висновків виконані автором.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на VII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (Тернопіль, 2003), науково-практичній конференції “Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики” (Харків, 2005), науково-практичній конференції “Сучасні досягнення в гастроентерології” (Харків, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики”, присвяченій пам'яті академіка Л.Т. Малої (Харків, 2006), науково-практичній конференції “Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров'я” (Харків, 2006), науково-практичній конференції “Актуальні питання гастроентерології і лікувального харчування” (Дніпропетровськ, 2006), XI Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Полтава, 2006).

Публікації. Результати дисертації опубліковані у 9 наукових роботах, з них 7 статей в журналах, рекомендованих ВАК України, 2 – у тезах конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Повний обсяг дисертації становить 160 сторінок. Основний текст викладено на 129 сторінці. До складу дисертації входять вступ, огляд літератури, описання матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел. Дисертаційна робота ілюстрована 11 таблицями та 35 рисунками (з них 18 фотографій та 17 графіків). Список використаних джерел містить 231 наукову роботу, з них кирилицею – 170, латиною – 61.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведені у 157 хворих на ПВ шлунка і ДПК, що не загоїлися протягом 90 днів (для виразок шлунка) та 60 днів (для виразок ДПК), віком від 20 до 70 років (91 чоловіків та 66 жінок), що перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у терапевтичних відділеннях клінічних баз Української медичної стоматологічної академії м. Полтава з 2002 по 2006 рік.

Для оцінки стану СО шлунка та ДПК усім хворим до початку лікування, по завершенні та через 4 тижні після закінчення лікування проводили ендоскопічне обстеження органів гастроудоденальної зони за допомогою ФЕГДС із взяттям біопсійного матеріалу з дна виразкових дефектів, периульцерозної зони та СО шлунка або ДПК з максимально вираженими макроскопічно запальними змінами, а після ендоскопічного загоєння виразкового дефекту – з ділянки його локалізації.

Додатково обстежено 20 осіб зі звичайними термінами загоєння виразкових дефектів, яким також проводили ендоскопічне обстеження із взяттям біопсійного матеріалу.

ФЕГДС проводилась гастроудоденоскопом Olympus FG-34JH (Японія). При проведенні дослідження визначали наявність, кількість, локалізацію та розмір виразкового дефекту, ступінь супутніх запальних змін СО шлунка або ДПК, наявність або відсутність ознак дуоденогастрального та гастроезофагального рефлюксів.

Для визначення активності гастриту і дуоденіту враховували критерії П.Я.Григор'єва та співавт. (П.Я. Григор'єв, А.В.Яковенко, 2003; В.Н. Чернов і соавт., 1997).

Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за Хартом з дофарбуванням за Ван-Гізон, за Малорі, ШИК-зabarвленням з альціановим синім та толуїдиновим синім (В.Ю. Голофеевский, 2005).

Морфологічний аналіз проводили на цифровому мікроскопі фірми Olympus "BX 41" з використанням спеціальної програми "Olympus DP Soft". Ці дослідження включали визначення якісних характеристик клітинних і стромальних елементів, товщини слизової та підслизової оболонок, визначення мітотичного індексу (MI) епітеліальних клітин периульцерозної зони шляхом підрахунку клітин, що знаходились в стані мітотичного поділу серед 1000 клітин даного шару в % (В.К. Перт, 1990), індексу Керногана – відношення товщини м'язового шару артеріоли до її діаметру (И.К. Есипова и соавт., 1962). При морфометрії дотримувались правил та рекомендацій Г.Г. Автанділова (Г.Г. Автандилов, 1990).

Індикацію Нр в біоптатах до початку лікування та через 4 тижні після його завершення проводили за допомогою біоптатного уреазного тесту (А. Lee, F. Megrand, 1996) з використанням стандартного набору центру імуногістохімічної діагностики Інституту гастроентерології АМН України.

Експериментальні дослідження проведені на 66 щурах лінії Wistar. Відтворення ПВ шлунку проводили за модифікованою методикою S. Okabe et al. (1971). При проведенні експериментальних досліджень дотримувались "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин", а також вимог біоетики.

Через 24 години після індукції виразки тварини були розподілені на 3 групи, по 22 в кожній. Тварини 1-ї групи були контрольними. Тваринам 2-ї групи вводили даларгін по дом'язево двічі на добу, протягом 10 діб. Тваринам 3-ї групи протягом 10 діб дом'язево вводили вермілат з розрахунку 0,12 мг/кг маси тіла 1 раз на добу.

Забір матеріалу з подальшим морфологічним аналізом складових стінки шлунка проводили на 1-у, 3-ю, 5-у, 7-у, 9-у, 11-у, 13-у, 15-у, 17-у, 19-у та 21-у добу після індукції виразки. Ділянку шлунка з експериментально індукованою виразкою фіксували у 2% розчині глютарового альдегіду і ущільнювали в епоксидну смолу Епон-812 (Ю.П. Костиленко, 1978). Напівтонкі зрізи отримували на модифікованому (Н.С. Скрипников и соавт., 1998) ротаційному мікромомі МПС-2 за допомогою скляних ножів, фарбували 0,1% розчином толудинового синього при рН 7,8 і поміщали в полістирол. Дослідження зрізів проводили на цифровому мікроскопі фірми Olympus "BX 41" з використанням спеціальної програми "Olympus DP Soft" та наступним фотографуванням препаратів з дослідженням клітинних і стромальних елементів. Кількісний аналіз інформації щодо характеру змін часткового співвідношення між клітинними, неклітинними компонентами та мікросудинами в краях виразки та її дні здійснювали на мікропрепаратах за допомогою інтраокулярної сітки Г.Г.Автанділова (1980) шляхом підрахунку

кількості крапок, що проектувалися на відповідні структури (Г.Г. Автандилов 1980).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistika 2.0 з визначенням середнього квадратичного відхилення та похибок середніх арифметичних. Для порівняння та оцінки вірогідності отриманих результатів використовували розрахунок критерію вірогідності Ст'юдента. Кореляційний аналіз проводився за методикою визначення коефіцієнту рангової кореляції τ Кендела для оцінки непараметричних даних та r Пірсона для параметричних (О.П. Мінцер і співавт., 2003).

Результати досліджень. Обстежено 50 пацієнтів з ПВ шлунка, що тривало не загоювались. Найбільш характерними проявами больового синдрому, який відмічали всі хворі (100%), були скарги на періодичний нічний (42 %) або голодний (62 %) біль слабкої та середньої інтенсивності, ниючого (82%) або тиснучого (44%) характеру, що локалізувався в епігастральній ділянці. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,38$) між інтенсивністю болю та віком хворих, між інтенсивністю болю та тривалістю захворювання ($r = -0,29$).

Диспепсичний синдром діагностований у 42 хворих (84 %), прояви астено-невротичного синдрому різного ступеню вираженості спостерігались у 100% обстежених.

Ендоскопічно в антральному відділі на фоні набряклої гіперемованої СО блідо-сірого кольору з потовщеними складками відзначали виразку округлої форми, різного діаметру, на поверхні якої містився фібринозно-гнійний або гнійний ексудат. Ознаки дуоденогастрального рефлюксу ендоскопічно відмічені у 33 хворих (66 %), гастроєзофагеального – у 15 (30%).

Гістологічно в дні виразок спостерігались шар ексудату, фібриноїдного некрозу, грануляційної тканини та шар рубцевої волокнистої тканини, руйнування м'язової оболонки. Відзначались дегенеративні порушення судин у периульцерозній зоні. Зміна судин СО характеризувалась зниженням висоти ендотелію, що обумовило порушення процесів мікроциркуляції та функціональної активності ендотеліальних клітин.

Аналіз кількісних морфометричних параметрів (табл. I) засвідчив, що при ПВ шлунка, які тривало не загоюються, відзначається зменшення товщини СО шлунка. Характерно, що при цьому, вірогідно, завдяки явищам інфільтрації, товщина підслизового шару збільшилась на 12,9 %. Мі зменшувався на 52,3% порівняно з групою хворих зі звичайними термінами загоєння виразкового дефекту. Коефіцієнт Керногана знизився до 0,24, що свідчило про зниження кровонаповнення судин внаслідок гіалінозу їх стінок та порушення кровопостачання в ділянці дна виразок.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між товщиною СО шлунка та мітотичною активністю клітин ($r=0,33$, $p<0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок між товщиною підслизової оболонки та індексом Керногана ($r=0,35$, $p<0,05$).

Таблиця 1

Морфометрична характеристика стінки шлунка

Показник, одиниці виміру	Групи спостереження	
	Звичайні терміни загоєння (n=10)	ПВ, що тривало не загоюється (n=50)
Товщина слизової оболонки, мкм	577,24±8,09	544,83±4,18*
Товщина підслизового шару, мкм	65,49±1,09	74,40±1,25*
Мітотичний індекс, %	4,2±0,12	2,2±0,1*
Індекс Керногана	0,5±0,06	0,24±0,09*

Примітка: * - $p<0,05$ в порівнянні з групою хворих зі звичайними термінами загоєння виразкового дефекту.

У зовнішній еластичній мембрані наявні явища еластолізу. Зміни у стінках артерій сприяють погіршенню перебігу патологічного процесу та зменшенню регенераторної здатності СО внаслідок зниження кровопостачання стінки шлунка. Індекс Керногана в цій групі хворих з ПВ шлунка, що тривало не загоюються, склав $0,24\pm0,09$. В СО переважали зміни, характерні для хронічного дифузного гастриту. При цьому в поверхневому епітелії СО виявлялись вогнища гіперплазії залозистих структур на фоні атрофії епітелію. Гіперплазовані пілоричні залози спостерігались навіть за межами м'язової пластинки СО – у підслизовому шарі. Товщина СО в цій групі хворих склала $540,5\pm1,2$ мкм, товщина підслизового шару – $73,4\pm0,25$ мкм. Мітотична активність епітеліальних клітин була значно пригнічена, МІ дорівнював $2,2\pm0,1\%$.

До лікування Нр виявили у 41 (82,0%) хворого, з яких максимальний ступінь заселеності відзначався у 12 (24,0%) пацієнтів, середній – у 15 (30,0%) і мінімальний – у 17 (34,0%) пацієнтів. Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між ступенем колонізації СО гелікобактерною інфекцією та проявами запальних змін в слизовій оболонці ($r = -0,65$), імовірно внаслідок розвитку вторинного імунodefіциту.

У залежності від проведеного лікування всі хворі були розподілені на 3 групи. Контрольною була перша група хворих (15 чол.), що отримували стандартне лікування відповідно Маастрихтського консенсусу 2000-2: (омепразол по 20 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу,

Після проведеного лікування у хворих зникли больові відчуття в епігастральній ділянці, пальпаторно болочість та диспепсичні явища не визначались, зменшились прояви астено-невротичного синдрому.

У динаміці спостереження відзначено, що больовий синдром швидше усувався у хворих з нетривалим виразковим анамнезом та не залежав від розміру виразкового дефекту.

Після проведеного лікування, за даними ФЕГДС, досягнуто загоєння виразкового дефекту у 21 хворого (53,8%) I групи, 24 хворих (66,6%) II групи та 27 хворих (84,4%) III досліджуваної групи.

При морфологічному дослідженні біоптатів ДПК у хворих I групи з виразками, що не загоїлись через 4 тижні, після проведення повторного лікування відмічені наступні зміни: у ділянці дна була наявна виражена інфільтрація лейкоцитами та макрофагами, спостерігались явища фібриноїдного некрозу, рубцева сполучна тканина крайової зони мала різний ступінь зрілості з вираженими запальними процесами, набряком та розшаруванням. Відзначені фіброзні зміни та крововиливи у підслизовій оболонці, дистрофічні зміни бруннерових залоз.

Товщина СО складала $560,39 \pm 14,3$ мкм. Власна пластинка СО ДПК характеризувалась значно вираженою поліморфноклітинною інфільтрацією, з гіперплазією лімфатичних фолікулів. М'язова пластинка СО на гістологічних препаратах була представлена окремими, хаотично розташованими м'язовими волокнами, що не набули просторової орієнтації, щільно інфільтрована лімфо-гістіоцитарними елементами.

Підслизова оболонка була фіброзно змінена, з ознаками запально-клітинної реакції та великою кількістю еозинофільних лейкоцитів, відзначалась помірно виражена гіпертрофія гладком'язевих клітинних елементів. Мі стовбчастих клітин достовірно не відрізнявся від його величини до лікування.

Виявлена безладна регенерація м'язових волокон, що вочевидь обумовлено деструктивними змінами підлеглих до них артеріол, які не мають чітких еластичних мембран. Просвіт артеріол ексцентричний, спостерігаються явища гіалінозу в судинах. Індекс Керногана склав $0,2 \pm 0,07$.

Таким чином, результати проведених мікроскопічних досліджень засвідчили, що на 28-у добу в стінці ДПК хворих I-ї групи зберігаються деструктивні зміни судин та м'язового шару і процес регенерації сповільнюється.

У хворих другої та третьої груп, з відсутністю макроскопічної епітелізації виразкового дефекту, відзначалась активація регенераторних процесів, про що свідчило збільшення товщини СО. Сформовані залози ДПК були представлені бокалоподібними клітинами з апікальним розміщенням секреторних гранул та розташуванням ядер на базальній мембрані. Відбувалось відновлення кількості

клітин каймистого епітелію. Мітотичні клітини були розташовані безпосередньо на базальній мембрані. МІ склав $2,6 \pm 0,15$ і був достовірно вищим, ніж у пацієнтів I групи ($p < 0,05$).

Оскільки морфологічні зміни СО шлунка і ДПК у клініці найбільш характерно відображали процес загоєння чи незагоєння виразкового дефекту та вплив на нього фармакологічних засобів, ми вивчали динаміку регенераторних змін у процесі загоєння виразкового дефекту експериментально відтвореної виразки шлунка.

У результаті досліджень особливостей регенерації гострої ацетатної виразки пілороантрального відділу шлунка щурів у процесі її загоєння без проведення терапевтичної корекції виявлені наступні морфологічні зміни: спочатку, на 3-7 добу експерименту, у ділянці дна виразки визначається фібринозно-лейкоцитарний шар з прилеглим до нього шаром фібриноїдного некрозу, а також мукоїдне набухання м'язового шару стінки шлунка з лейкоцитарною інфільтрацією. У подальшому, на 7-14 добу, відбувається зміна популяції клітин дна виразкового дефекту на лімфоцити, макрофаги та одиничні фібробласти. Нарешті, на 15-21 добу після індукції виразки, зникають лейкоцити, наявні поодинокі лімфоцити, безпосередньо під серозною оболонкою візуалізуються новоутворені кровоносні судини, навколо яких поряд з макрофагами та фібробластами, утворюються колагенові волокна молодшої сполучної тканини, яка після 21 доби дозріває в грубоволокнисту сполучну тканину.

Таким чином, проведені морфологічні дослідження експериментально індукованої гострої ацетатної виразки шлунка, підтверджують ідею Робінсона "зміни клітинних авангардів" у процесі репаративної регенерації.

За умови введення щурів з експериментально відтвореною виразкою даларгіну, на відміну від першої групи спостереження, за даними мікроскопічного дослідження препаратів, дно виразки утворене фіброзно-лейкоцитарним шаром, який сягав меж м'язової оболонки. Звертало увагу те, що порівняно з першою групою тварин, у фібринозно-лейкоцитарному шарі лейкоцити зберігали контури цитоплазми та ядра (сегментоядерні лейкоцити), що свідчило про завершений фагоцитоз, імовірно пов'язаний з безпосереднім нормалізуючим впливом даларгіну.

На 7-14 добу після індукції у поверхневому шарі виразки майже повністю були відсутні фібринові нашарування, тоді як безпосередньо поблизу м'язового шару містилась велика кількість кровоносних мікросудин, які можна розділити на 3 типи: 1-новоутворені, з проліферуючим ендотелієм та формуванням судинних петель, розташовані поблизу поверхні; 2-сформовані, з чітко вираженим просвітом, розташовані всередині між поверхнею та м'язовим шаром; 3-артеріоло-венулярні анастомози. Останні знаходились безпосередньо

біля м'язового шару, їх наявність сприяла відновленню трофіки пошкоджених тканин. Необхідно відмітити, що чіткого розмежування типу судин дна виразкового дефекту тварин першої групи спостереження в аналогічний часовий період не було виявлено.

Таким чином, резюмуючи одержані дані, можна відмітити безпосередню ангіостимулюючу дію даларгіну і, як наслідок, прискорення репарації та зменшення розмірів дна виразкового дефекту під впливом цього препарату.

На 15-21 добу після відтворення виразки, за умов її корекції даларгіном, виразковий дефект в пілороантральному відділі шлунка макроскопічно не визначався. В ділянці проєкції виразки пальпаторно відзначалось тверде ушільнення. Виявлено формування навколо судин серозної оболонки макрофаго-фібробластичних гранульом.

Дольове співвідношення кровоносних мікросудин та сполучної тканини цієї ж ділянки має тенденцію до зростання як у контрольній групі, так і в групі шурів, яким вводили даларгін. При цьому судинно-сполучнотканинний індекс у всі досліджені терміни після індукції виразки у випадку корекції загосення виразки даларгіном перевищує аналогічний показник у контрольній групі (рис.1).

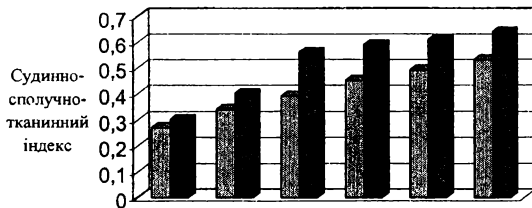


Рис. 1. Судинно-сполучнотканинний індекс на 5-у, 7-у, 9-у, 11-у, 13-у та 15-у добу після індукції виразки (ліві стовпчики – контрольна група), праві стовпчики – дослідна група (даларгін).

Тобто, призначення даларгіну прискорювало загосення виразкового дефекту та сприяло відновленню морфофункціональних змін у зоні виразкового дефекту, що обґрунтовує доцільність призначення цього засобу у клініці з метою покращення процесів регенерації виразкового дефекту, в тому числі при виразках, що тривало не загоюються.

При вивченні впливу природного біорегулятора групи цитомединів – вермілату, ми відзначали прискорення репаративних процесів і гістоморфологічних змін, які можна було оцінювати як досягнення загосення виразкового дефекту.

Вже на сьому добу після індукції виразки розмір виразкового дефекту зменшився і склав 0,2-0,3 см у діаметрі. Одночасно із зменшенням розмірів виразок відбувалось збільшення складчастості СО. У підслизовому шарі новоутворених складок, які прикривають дно дефекту, з'являлися кровоносні судини з типовою будовою та розширені лімфатичні судини з тонкою стінкою. СО цієї ділянки була представлена переважно шийковими відділами залозистого епітелію. Сполучна тканина власної пластинки містила значну кількість клітин фібробластичного ряду, макрофагів, новоутворених кровоносних мікросудин.

На 11-14 добу після індукції гострої ацетатної виразки шлунка в пілороантральному відділі шурів дефекту макроскопічно не виявляли. Пальпаторно змін щільності тканини шлунка не було виявлено. Мікроскопічно – у серозній оболонці спостерігається наявність великої кількості артеріоло-венулярних анастомозів, навколо яких, у метахроматичній речовині, знаходяться численні лімфо-фібробластичні інфільтрати. Проте, на відміну від двох попередніх груп, фіброласти мають чітке концентричне розташування та не переходять у фіброцити. Значні проліферативні зміни спостерігалися у гладком'язовому шарі.

Встановлено, що на 21 добу після відтворення виразкового дефекту, за умов його корекції вермілатом, СО шлунка повністю відновлює свою будову. У ній чітко виражений покривний епітелій, проліферуючий шийковий відділ залоз, хоча ацинарні відділи повністю не відновлюються і навколо них спостерігається вогнищева плазмодитарна інфільтрація. За рахунок нерівномірної проліферації м'язового шару спостерігається його S- подібний хід. Судини підслизового шару мали чіткі контури та розміщувались у пухкій сполучній тканині.

Таким чином, у результаті проведених досліджень у третій експериментальній групі шурів з гострими ацетатними виразками шлунка, за умов їх корекції вермілатом, виявлені значні проліферативні процеси в СО за рахунок проліферації епітелію шийкової частини залоз, внаслідок чого відбувається закриття виразкового дефекту вже на 11 добу. Необхідно відмітити, що процес диференціації фібробластів у третій групі шурів не відрізняється від аналогічного процесу в другій групі, хоча завдяки усуненню проліферації епітелію він має направлений характер.

Кількісний аналіз дольового співвідношення кровоносних мікросудин та сполучної тканини дна виразки показав, що при введенні шурам вермілату судинно-сполучнотканинний індекс зростає у порівнянні як із контрольною групою шурів, так і групою шурів, яким вводили даларгін. Так, у шурів контрольної групи на 7-ту добу після індукції виразки він дорівнював 0,27, у тоді як у шурів, яким вводили вермілат, він склав 0,41. На дев'яту добу після

індукції виразки показники судинно-сполучнотканинного індексу становили відповідно 0,37 та 0,63. Одночасно зростала кількість клітин фібробластичного ряду в ділянці сполучнотканинного регенерату дна виразки.

Таким чином, проведене дослідження засвідчило, що одночасно із ангіостимулюючою вермілат має чітко виражену міоцитстимулюючу дію. Остання проявляється прискоренням диференціювання гладеньких м'язових клітин, і як наслідок, прискоренням загоєння експериментальних виразок шлунка, що обґрунтовує доцільність призначення цього пептидного регулятора у комплексному лікуванні ПВ, особливо за умови тривалої відсутності загоєння виразкового дефекту.

Проведені експериментальні дослідження підтверджують можливість прискорення загоєння виразкового дефекту з відновленням морфо-функціональних характеристик СО, що стало підставою включення медикаментозних засобів, які відновлюють регенерацію, у комплексне лікування ПВ шлунка і ДПК.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової задачі – пошуку шляхів оптимізації діагностики та лікування ПВ шлунка та ДПК, що тривало не загоюються.

1. Клінічними проявами ПВ шлунка, що тривало не загоюються, є періодичний (76%), переважно ниючий (82%) біль у епігастральній ділянці, який має сезонний характер (100%), нудота (66%), повнота і розпирання у епігастральній ділянці (84%), підвищена втома і загальна слабкість (100%). Аналогічна клінічна симптоматика відзначається при ПВ ДПК, що тривало не загоюються.

2. У хворих з ПВ шлунка і ДПК існує зворотній кореляційний зв'язок між інтенсивністю больового синдрому і віком хворих (r відповідно 0,66 та 0,38) та між інтенсивністю болю і тривалістю захворювання (r відповідно 0,23 та 0,29).

3. Морфологічними особливостями ПВ шлунка та ДПК, що тривало не загоюються, є зменшення МІ до $2,2 \pm 0,1$ в епітелії шлунка і $1,2 \pm 0,04$ в епітелії ДПК, а також зниження індексу Керногана до $0,24 \pm 0,09$ в стінці шлунка та $0,3 \pm 0,06$ в стінці ДПК у порівнянні з групою хворих зі звичайними термінами загоєння виразкового дефекту ($p < 0,05$), а також деструктивні зміни СО і підлеглої базальної мембрани, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація слизової та підслизової оболонки дна та навколівиразкової ділянки, некробіоз бокалоподібних клітин, порушення кровопостачання у дні виразкового дефекту, дегрануляція лейкоцитів з елементами гранулолізу.

4. Застосування даларгіну у терапії ПВ, що тривало не загоюються, спричиняє, за даними ендоскопічних досліджень, загоєння виразок шлунка у

73,3%, а виразок ДПК – у 66% пацієнтів, застосування мукози композитум – відповідно у 90% та 84,4% пацієнтів. Частота виявлення супутніх запальних змін слизової оболонки шлунка після проведеного лікування зменшується у 3,3 рази ($p<0,05$). Під впливом даларгіну регенерація волокнистої сполучної тканини відбувається переважно за рахунок новоутворення судин, а під впливом мукози композитум – за рахунок підсилення ангиогенезу і активації тканинного імунітету.

5. У щурів з експериментально індукованою виразкою на сьому добу після індукції візуально виразковий дефект на СО не виявляється, а гістологічні зміни в ділянці виразки характеризуються наявністю у сполучній тканині клітин фібробластичного ряду різного ступеню зрілості, всіх ланок мікроциркуляторного русла, у власній пластинці СО спостерігається збільшення кількості фіброblastів з $6,1\pm 1,2$ на 5-й день після індукції виразки до $8,2\pm 1,9$ на сьомий день спостереження ($p<0,1$); фіброblastи сполучної тканини дна виразки, що інтенсивно росте, утворюють клітинні тяжі без певної просторової орієнтації, що визначається як нестабільно загоєна виразка.

6. Подальше загоєння виразкового дефекту триває до 21-го дня і характеризується збільшенням маси сполучної тканини у зоні виразкового дефекту по всіх групах тварин, нормалізацією процесів кровопостачання, поступовим формуванням залоз, зменшенням запальних змін у СО з утворенням в результаті рубцевої тканини, що визначається як стабільно загоєна виразка.

7. Введення піддослідним тваринам з експериментально індукованою виразкою даларгіну або вермілату скорочує термін утворення нестабільно загоєної виразки з 7 до 5 днів, а стабільно загоєної – з 21 до 14 днів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Через 8 тижнів після загоєння виразкового дефекту ендоскопічний контроль повинен включати не лише макроскопічну оцінку зони виразки з визначенням наявності Нр, але і взяття біопсійного матеріалу з гістоморфологічним визначенням регенераторної здатності СО.

2. При виявленні зниження регенераторної здатності слизової оболонки шлунку або ДПК у комплексну терапію хворих необхідно включати засоби, що покращують регенерацію слизової оболонки.

3. При пептичних виразках шлунка і ДПК, що тривало не загоюються, доцільно у комплексну противиразкову терапію, рекомендовану Маастрихтським консенсусом, додатково включати даларгін по 1 мл дом'язево 2 рази на день або мукозу композитум по 2,2 мл, 1 раз на день, 10 ін'єкцій на курс лікування.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кострікова Ю.А., Хілько Ю.К., Луценко Б.О. Модифікація методу S. Okabe відтворення гострих ацетатних виразок шлунка у шурів // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2004. – Т. 4. – Випуск 2. – С. 16–17. *Дисертантка проводила групування піддослідних тварин, індукцію виразки, аналіз отриманих результатів.*
2. Кострікова Ю.А., Хілько Ю.К. Відтворення гострої ацетатної виразки шлунка за модифікованим методом S. Okabe та дослідження перебігу репаративної регенерації // Вісник морфології. – 2004. – Випуск 10. – № 2. – С. 290–292. *Дисертантка досліджувала слизову оболонку шлунка піддослідних тварин після індукції виразки, проводила аналіз та узагальнення результатів.*
3. Кострікова Ю.А., Хілько Ю.К., Луценко Б.О. Ранозагоюючий ефект препарату “Вермілат для ін’єкцій” у корекції гострих ацетатних виразок шлунка у шурів в експерименті // Вісник морфології. – 2005. – Випуск 11. – № 2. – С. 216–219. *Дисертантка проводила введення препарату піддослідним щурам, дослідження слизової оболонки після індукції виразки та введення вермілату, аналізувала отримані результати.*
4. Кострікова Ю.А., Хілько Ю.К., Луценко Б.О. Вплив даларгіну на загоєння гострих ацетатних виразок шлунка у експериментальних тварин // Проблеми екології та медицини. – 2005. – Т. 9. – № 3–4. – С. 11–14. *Дисертантка проводила введення препарату піддослідним щурам, дослідження слизової оболонки після індукції виразки та введення даларгіну, аналізувала результати.*
5. Кострікова Ю.А., Хілько Ю.К. Порівняльна характеристика перебігу репаративної регенерації гострої ацетатної виразки шлунка під дією даларгіну та вермілату // Експериментальна і клінічна медицина. – 2006. – №1. – С. 58–61. *Дисертанткою проведені аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків.*
6. Кострікова Ю.А. Особливості регенерації пептичних виразок шлунка, що тривало не загоюються // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2006, Т.6. – Випуск 3. – С. 109–113.
7. Кострікова Ю.А., Катеренчук І.П. Особливості регенерації пептичних виразок дванадцятипалої кишки, що тривало не загоюються // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ. – 2006. – Випуск 37. – С. 242–248. *Дисертанткою проведено обстеження пацієнтів, аналіз історій хвороб, дослідження мікропрепаратів, узагальнення результатів.*
8. Кострікова Ю.А. Особливості терапії пептичної виразки на різних стадіях загоєння виразкового дефекту // Матеріали XI конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. – Полтава-Київ-Чикаго. – 2006. – С. 347.

9. Кострікова Ю.А. Особливості терапії пептичної виразки на різних стадіях загоєння виразкового дефекту // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики”. – Харків. – 2006. – С. 58-59.

АНОТАЦІЯ

Кострікова Ю.А. Клініко-морфологічна характеристика пептичних виразок, що тривало не загоюються (клініко-експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. – Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, Інститут гастроентерології АМН України, Дніпропетровськ, 2006.

Дисертація присвячена вивченню клініко-морфологічних особливостей пептичних виразок шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), що тривало не загоюються, розробці, на підставі виявлених змін, критеріїв діагностики тривалої відсутності загоєння виразкового дефекту та вивченню ефективності додаткової терапії пептичних виразок (ПВ), що тривало не загоюються. У результаті комплексного обстеження пацієнтів встановлені особливості скарг та анамнезу хворих з ПВ шлунка та ДПК, що тривало не загоюються. Досліджено особливості морфологічних змін в слизовій оболонці (СО) шлунка та ДПК при тривалому незагоєнні виразкових дефектів а також вплив додаткової терапії на процеси регенерації СО. Вивчено наявність кореляційних зв'язків між даними клінічних та додаткових методів обстеження. Вивчена динаміка процесів загоєння експериментально індукованої виразки шлунка у тварин без та з проведенням корегуючої терапії.

За результатами дослідження встановлено, що додаткове включення у схеми лікування ПВ шлунка і ДПК, що тривало не загоюється, даларгіну або мукози композитум, сприяє відновленню та прискоренню регенераторних процесів у слизовій оболонці і загоєнню виразки.

Ключові слова: пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, особливості перебігу, регенерація, ефективність лікування.

АННОТАЦИЯ

Кострикова Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика длительно не заживающих пептических язв (клинико-экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.36 – гастроэнтерология. Днепропетровская

государственная медицинская академия МЗ Украины, Институт гастроэнтерологии АМН Украины, Днепропетровск, 2006.

Диссертация посвящена изучению клинико-морфологических особенностей длительно не заживающих пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), разработке, на основании выявленных изменений, критериев диагностики длительного отсутствия заживления язвенного дефекта и изучению эффективности дополнительной терапии длительно не заживающих пептических язв. В результате комплексного обследования 50 пациентов с длительно не заживающими пептическими язвами желудка установлено, что среди клинических симптомов преобладают периодическая (76%), преимущественно ноющая (82%) боль в эпигастральной области, имеющая сезонный характер (100%), тошнота (66%), полнота и распирание в эпигастральной области (84%), повышенная утомляемость и общая слабость (100%). Аналогичная клиническая картина наблюдалась при комплексном обследовании 107 пациентов с длительно не заживающими пептическими язвами ДПК. Исследованы особенности морфологических изменений в слизистой оболочке (СО) при длительном отсутствии заживления язвенного дефекта, а также влияние дополнительной терапии на процессы регенерации. Выявлено, что при длительно не заживающих пептических язвах, происходит уменьшение митотического индекса и индекса Керногана ($p < 0,05$), деструктивные изменения с утончением ($544,83 \pm 4,18$) СО, отек и утолщение подслизистой оболочки ($74,40 \pm 1,25$), деструкция сосудов, дегрануляция и гранулолизис в лаброцитах. Дополнительное назначение даларгина приводит к заживлению язвенных дефектов желудка у 73,3% больных, язв ДПК у 66% больных. Применение мукозы композитум – у 90% и 84,4% соответственно. Даларгин влияет на регенерацию СО путём усиления новообразования сосудов и улучшения местного иммунитета, мукоза композитум – путем усиления ангиогенеза, образования сложных артериоло-венозных анастомозов, стимуляции тканевого иммунитета, нормализации пролиферации эпителия.

Установлено наличие обратной корреляционной связи ($r = -0,38$) между интенсивностью болевого синдрома и возрастом больных, интенсивностью боли и длительностью заболевания ($r = -0,29$), степенью колонизации СО геликобактерной инфекцией и воспалительными изменениями в СО ($r = -0,65$), прямой корреляционной связи между толщиной СО и митотическим индексом ($r = 0,33$, $p < 0,05$), толщиной подслизистой оболочки и индексом Керногана ($r = 0,35$, $p < 0,05$). В группе больных с длительно не заживающими пептическими язвами ДПК наблюдалось наличие аналогичных корреляционных связей, а также выявлена обратная связь ($r = -0,16$) между возрастом больных и степенью активности воспаления в СО ДПК.

Изучена динамика заживления экспериментально индуцированной язвы желудка у животных без проведения корригирующей терапии и доказано укорочение сроков заживления экспериментальной язвы при дополнительном использовании даларгина и вермилата на 7 дней с увеличением сосудисто-соединительнотканного коэффициента на 4 и 4,6, а также количества клеток фибробластического ряда (на 0,11 и 0,14) соответственно.

Ключевые слова: пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, особенности течения, регенерация, эффективность лечения.

ANNOTATION

Kostrikova Y.A. Clinical and morphological description of peptic ulcers, that lasted does not heal (clinical and experimental research). – Manuscript.

Dissertation for a Candidate's of Medical Sciences degree by speciality 14.01.36 – Gastroenterology. – Dniepropetrovsk State Medical Academy and Gastroenterology Institute, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dniepropetrovsk, 2006.

Dissertation is devoted to the study of clinical and morphological features of peptic gastric and duodenum (DU) ulcers, that lasted does not heal, to development, on the basis of the exposed changes, criteria of diagnostics of long time absence of cicatrization of ulcerous defect and study of efficiency of additional therapy peptic ulcers, that lasted does not heal over. As a result of complex inspection of patients the set features of complaints and anamnesis of patients with peptic gastric and DU ulcers, that lasted does not heal over. Explored features of morphological changes in the mucus shell (MS) of stomach and DU with no cicatrization of ulcerous defects and also influence of additional therapy on the processes of the MS regeneration. Set presence of correlation communications between information of clinical and additional methods of inspection. Trained dynamics of processes of cicatrization of the experimentally induced gastric ulcer at animals without, and with conducting of additional therapy.

It is set as a result of research, that the additional use in treatment of peptic gastric and duodenum ulcer, that lasted does not heal over, dalargin or mucosa compositum, improves renewal and does more rapid the processes of regeneration of mucus shell and cicatrization of ulcer .

Key words: peptic gastric and duodenum ulcer, feature of motion ulcer, regeneration, efficiency of treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ДПК – дванадцятипала кишка
ГВ – печинна виразка
СО – слизова оболонка
ФЕГДС – фіброезофагогастродуоденоскопія
СО – слизистая оболочка
ДПК – двенадцатиперстная кишка.
Нр – *Helicobacter pylori*
DU – duodenum.
MS – mucus shell.

Кострікова Юлія Анатоліївна
Клініко-морфологічна характеристика пептичних виразок,
що тривало не загоюються, їх терапевтична корекція
(клініко-експериментальне дослідження)
(Автореферат)

Свідоцтво державного комітету телебачення і радіомовлення України
Серія ДК №1691 від 17.02.2004р.

Підписано до друку 07.11.2006 р. Форма 60x90¹/₁₆.
Папір офсетний. Умовн. друкар. арк. 0,9. Тираж 100. Заказ № 533.
Редакційно-видавничий відділ вищого державного навчального закладу України
«Української медичної стоматологічної академії»
36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23