

УДК 611.33-018.7:616.33-002.44+616.379-008.64

Ю.Л.Федорченко

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЁ КВАМАТЕЛА® У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ХРОНИЧЕСКИХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА И САХАРНОГО ДИАБЕТА*Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск***РЕЗЮМЕ**

У 68 пациентов с сочетанием язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов изучали методом автордиографии с меченым H^3 -тимидином пролиферативную активность эпителия желудка. У больных ЯБЖ и СД 2 типа, получавших манинил, отмечена наименьшая пролиферативная активность эпителия края язв и антрального отдела желудка. Наибольшая пролиферативная активность эпителия установлена у больных СД 1 типа. При назначении больным с сочетанной патологией различных схем патогенетической терапии, включавших квамател® (фамотидин), понижение пролиферативной активности эпителия края язв имело место только у пациентов с ЯБЖ и СД 1 типа, а также при СД 2 типа, получавших инсулин. Перевод больных СД 2 типа с манинила на инсулин сопровождался повышением пролиферации слизистой оболочки желудка.

SUMMARY

U.L.Fedorchenko

QUAMATEL® EFFECT ON PROLIFERATING ACTIVITY OF GASTRIC EPITHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRIC ULCER COUPLED WITH DIABETES

We studied proliferating activity of gastric epithelium in 68 patients with gastric ulcer accompanied with diabetes of 1 and 2 types using autoradiography. We observed a decrease in proliferating activity in marginal epithelium in patients with gastric ulcer accompanied with diabetes of the 2 type. Increased proliferating activity was seen in epithelium in patients with diabetes of the 1 type. The use of different schemes of pathogenic therapy including quamatel® (famotidin) resulted in decreased proliferating activity of gastric ulcer marginal epithelium in patients with gastric ulcer and diabetes of the 1 and 2 types treated with insulin. Patients transferred from manynil to insulin had increase proliferation of gastric mucosa.

В настоящее время в большинстве стран мира растет заболеваемость сахарным диабетом (СД). Это обуславливает повышенное внимание к СД специалистов в различных областях медицинской науки. И если патология сердца, сосудистого русла, почек при СД изучена достаточно полно, то гастроэнтерологи-

ческий аспект диабета освещен в литературе значительно хуже. Существуют единичные работы, в которых затрагивается эта тема. Так, еще в 50-60-х годах прошлого века исследователи писали о редком сочетании гастродуоденальных язв (ГДЯ) и СД: от 0,7 до 2,1% случаев [13], отмечали благоприятное течение сочетанной патологии в связи с уменьшением секреции соляной кислоты слизистой оболочкой желудка (СОЖ) у больных СД [15]. Позднее, в связи с улучшением диагностических возможностей выявления ГДЯ, установлен более высокий процент их встречаемости у больных СД: от 1,7 до 7,7% [2, 3]. Морфологические изменения в СОЖ при СД в этот период описывались преимущественно как атрофические, с повреждением сосудов слизистой, с уменьшением числа делящихся клеток [3, 4, 7].

В современной литературе, в единичных, в основном зарубежных исследованиях, уделяется внимание развитию атрофического гастрита у больных СД с высокой частотой заражения СОЖ *Helicobacter pylori*, моторным нарушениям со стороны желудка и 12-перстной кишки [9, 16]. Нами в работах, опубликованных ранее [12], установлена высокая частота встречаемости в современных условиях ГДЯ у больных СД – до 9,1%, при этом течение язвенной болезни приобретает малосимптомный характер с частыми тяжелыми осложнениями.

Особый интерес представляет получение адекватной информации о состоянии регенераторного потенциала эпителиального покрова гастродуоденальной зоны у больных СД. Пролиферация клеток является одним из основных биологических процессов, обеспечивающих жизнедеятельность и развитие организмов. При СД морфологи неоднократно изучали строение слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. В работах последних лет они отмечали поражение стенки капилляров СОЖ, дегенеративные изменения в эндотелии сосудов, истончение слизистой, инфильтрацию ее плазматическими клетками и лейкоцитами, «ослизнение» желез, дедифференцировку клеток [5, 7, 8]. Исследовалась морфологическая картина СОЖ при сочетании ГДЯ и СД [5, 10, 14], при этом установлено наличие атрофических процессов в эпителии, уменьшение числа бокаловидных клеток, гиалиноз и склероз сосудов в подслизистом и мышечных слоях. Однако в литературе отсутствуют данные об изучении пролиферативной активности эпителия СОЖ больных СД в сочетании с гастродуоденальными язвами на основе наблюдения за «маркером» этого процесса – синтезом ДНК.

Целью нашей работы явилось исследование про-

лиферативной функции эпителия желудка у больных с сочетанием язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и СД 1 и 2 типов, а также влияния на эти процессы различных схем терапии, включающих квамтел®.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели мы применяли автордиографический метод с использованием *in vitro* H^3 -тимидина. При изучении включения H^3 -тимидина в ДНК-синтезирующие клетки эпителия использовали биоптаты СОЖ из края язвы, а так же антрального отдела желудка. С целью получения удовлетворительного качества радиоавтографов мы руководствовались методическими указаниями U.J.Castur et al. (1983), O.H.Hansen et al. (1985).

Биоптаты слизистой оболочки немедленно помещали в питательную среду №199, содержащую H^3 -тимидин в концентрации 5 мКи в 1 мл (удельная активность 4,6-7,4 Ки/ммоль). Более высокое содержание радиоактивного изотопа может приводить к радиоактивному повреждению клеток. После часовой инкубации при 37°C биоптаты промывали в течение 10 минут в трех сменах свободной от H^3 -тимидина среды, фиксировали в охлажденной смеси Карнуа и заключали после специальной обработки в парафин. На депарафинированные срезы толщиной 5 нм с помощью петли из тонкой металлической проволоки наносили фотоэмульсию типа М, предварительно разогретую в ультратермостате при 40°C. Высушенные препараты экспонировали в течение месяца в светонепроницаемых ящиках, содержащих для уменьшения влажности воздуха пакеты с силикагелем. Фотообработку радиоавтографов проводили общепринятым методом [1, 6]. На окрашенных гематоксилином Эрлиха автографах подсчитывали число меченых ядер в эпителии. Мечеными считали ядра, содержащие над своей поверхностью 4-5 зерен серебра. В каждом биоптате сосчитывали не менее 1000 клеток, учитывая только удовлетворительные по техническому качеству продольные срезы. Процент меченых ядер в эпителии составлял показатель – индекс меченых ядер (ИМЯ).

Обследовано 68 больных ЯБЖ в сочетании с СД, при этом пациентов с СД 1 типа было 22 (средний возраст $38,4 \pm 6,8$ лет), из них 13 женщин и 9 мужчин; с СД 2 типа – 46 человек (средний возраст $57,3 \pm 9,2$ лет), из них 32 женщины и 14 мужчин. Всем больным проводили фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с прицельной биопсией края язвы и антрального отдела желудка, степень инфицированности СОЖ *Helicobacter pylori* изучали гистологическим, цитологическим и уреазным методом.

При проведении ФГДС локализация язвенных дефектов была следующая: у 42 больных – в области тела желудка, у 26 – в антральном отделе. Средний размер язвенных дефектов был в пределах $1,2 \pm 0,3$ см, ни в одном случае нам не встретились гигантские или калезные язвы. Данные анамнеза и ФГДС свидетельствовали, что у всех обследованных больных мы имели дело с хроническими язвами желудка (ЯЖ). Следует отметить, что морфологически у 52 больных ЯБЖ и СД описана картина хронического пангастрита с умеренной атрофией слизистой желудка, у 16 больных имел место хронический гастрит с умеренной активностью, с поражением желез без атрофии.

Пациенты были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 22 человека с ЯЖ и СД 1 типа, во 2-ю группу – 30 больных с сочетанием ЯЖ и СД 2 типа, получавших таблетированные сахароснижающие препараты, в основном манинил, в 3-й группе было 16 человек с ЯЖ и СД 2 типа, получавших инсулин. Следует отметить, что у всех больных сочетанной патологией при обследовании сахара крови имело место состояние субкомпенсации, т.е. уровень гликемии был в среднем $11,4 \pm 2,8$ ммоль/л, ацетон в моче был отрицательным.

Для оценки влияния на клиническую картину, сроки рубцевания язв, пролиферативную активность эпителия СОЖ различных вариантов патогенетической терапии ЯБЖ у больных СД мы разделили каждую из вышеперечисленных групп на подгруппы. Количество больных в каждой подгруппе представлено в табл.1. Так, в подгруппе с вариантом терапии А

Таблица 1

Пролиферативная активность желудочного эпителия у больных с язвой желудка и сахарным диабетом в зависимости от схемы лечения

Группы	Индекс меченых ядер, %					
	До лечения		Вариант А (кваметел®)		Вариант Б (кваметел®)+антибиотики	
	Край язвы	Антральный отдел	Край язвы	Антральный отдел	Край язвы	Антральный отдел
Контроль, n=32	$29,4 \pm 2,4$	$28,4 \pm 2,3$	$12,9 \pm 1,7^*$ n=14	$18,5 \pm 1,6^*$ n=14	$15,6 \pm 2,5^*$ n=18	$20,4 \pm 3,1$ n=18
1-я группа n=22	$24,2 \pm 2,4$	$23,6 \pm 2,3$	$14,4 \pm 2,1^*$ n=10	$11,7 \pm 1,5^*$ n=10	$13,8 \pm 2,1^*$ n=12	$10,6 \pm 1,8^*$ n=12
2-я группа, n=30	$8,8 \pm 1,1$	$6,5 \pm 1,3$	$6,8 \pm 2,2$ n=14	$4,1 \pm 1,8$ n=14	$7,5 \pm 1,6$ n=16	$8,2 \pm 2,1$ n=16
3-я группа, n=16	$26,4 \pm 2,5$	$19,8 \pm 2,1$	$15,3 \pm 2,2^*$ n=8	$12,4 \pm 1,6^*$ n=8	$11,5 \pm 2,2^*$ n=8	$11,7 \pm 1,5^*$ n=8
Здоровые лица	$5,6 \pm 1,4$ n=12		-	-	-	-

больные получали лечение только H_2 -блокатором – квамтелом® (фамотидином), Гедон Рихтер) в дозе 80 мг/сут, разделенных на два приема; в подгруппе с вариантом «В» - квамтелом® (80 мг/сут), кларитромицином (1000 мг/сут) и метронидазолом (1000 мг/сут). Антибиотические препараты назначались сроком на 7 дней и только больным, инфицированным *Helicobacter pylori*. На протяжении 3 недель лечения у больных фиксировались жалобы, а в конце лечения проводилась ФГДС с оценкой состояния язвы, повторяли авторадиграфическое исследование. Контрольная группа состояла из 32 больных соответствующего пола и возраста, страдающих ЯБЖ, но без СД.

Статистический анализ проводился с использованием программы Excel 2000, Statistic 5.773, с расчетом двухвыборочного и парного критерия Стьюдента, критерия Ньюмена-Кейлса и Фишера для 3 и более групп сравнения, непараметрическим анализом в выборках с малым количеством наблюдений, χ^2 – критерия Пирсона, при приемлемом уровне значимости $p < 0,05$, при равенстве генеральных дисперсий в сравниваемых группах и проверке нормальности распределения признаков.

Результаты исследования

При изучении пролиферативной активности желудочного эпителия у больных с сочетанием ЯБЖ и СД установлено (рис. 1), что при СД 1 типа как в крае язвы, так и в слизистой антрального отдела отмечен высокий ИМЯ, а значит и пролиферация эпителия была выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$) и соответствовала изменениям у больных контрольной группы. У пациентов с СД 2 типа, принимавших сахароснижающие препараты, как в крае язвы, так и в антральном эпителии наблюдалось снижение пролиферативных процессов по сравнению с контрольной

группой ($p < 0,05$). У больных СД 2 типа, получавших инсулин, в крае язвы пролиферация была повышена, в антральном отделе ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), но с большим значением ИМЯ, по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$).

При назначении больным с сочетанной патологией различных схем терапии ЯБЖ, включавших квамтел® (см. табл. 1), оказалось что в группе больных с СД 1 типа при назначении им любого из двух вариантов терапии понижалась пролиферативная активность эпителия как в крае язвы, так и в антральном отделе по сравнению с исходным состоянием. Различий в величине ИМЯ в эпителии СОЖ в процессе лечения разными вариантами терапии не было. В контрольной группе больных прослеживалась подобная тенденция, однако не отмечалось уменьшения пролиферативной активности в антральном отделе желудка при вариантах А и «В». У больных СД 2 типа, принимавших манинил, использование любого из 2-х вариантов терапии не привело к достоверному изменению пролиферативной активности эпителия желудка как в крае язв, так и в антральном отделе по сравнению с исходным состоянием. У пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин, при назначении обеих схем терапии активность пролиферации эпителия понизилась, при этом она достоверно отличалась от исходного состояния. Как и при СД 1 типа, у больных СД 2 типа не было отмечено различий значений пролиферативной активности эпителия в зависимости от вариантов терапии. Для примера приводим микрофотографии эпителия антрального отдела желудка с включениями H^3 -тимидина до и после лечения квамтелом® больного СД 1 типа и ЯБЖ (рис. 2).

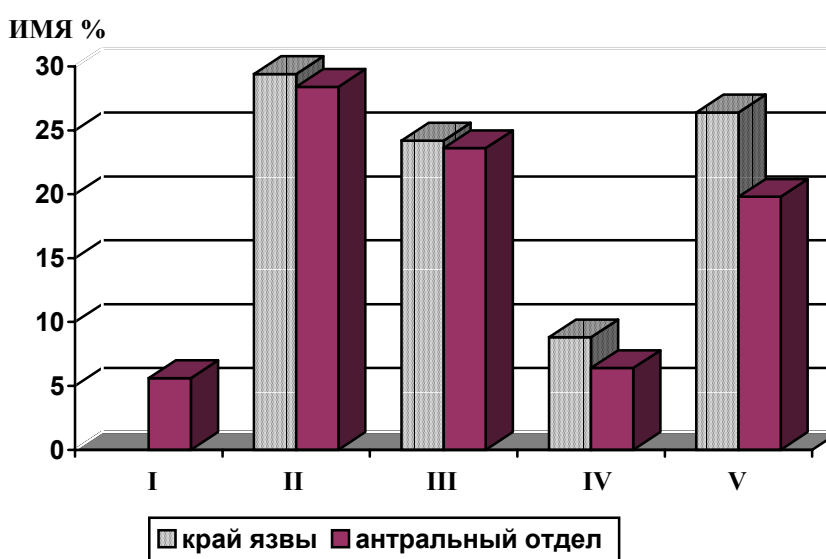
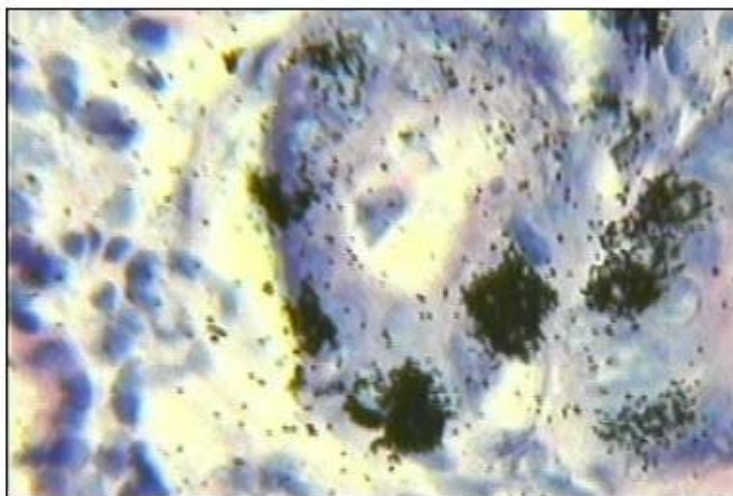


Рис. 1. Пролиферативная активность желудочного эпителия у больных с сочетанием язвенной болезни желудка и сахарного диабета. I – здоровые; II – контрольная группа; III – СД 1 типа; IV – СД 2 типа (манинил); V – СД 2 типа (инсулин).

А



Б

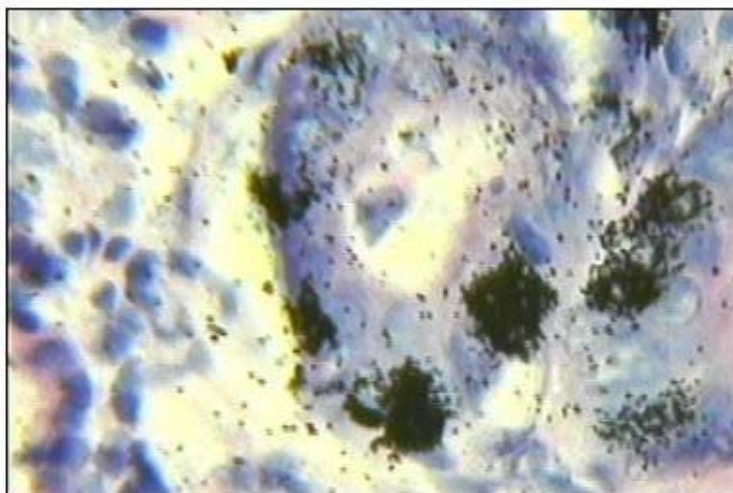


Рис. 2. Микрофотографии эпителия антрального отдела желудка больного Н., 43 лет, с сахарным диабетом 1 типа и язвой тела желудка. А – исходное включение радиоактивной метки в ядра клеток эпителия; Б – тот же участок, но после лечения квамателом: количество меченых делящихся ядер уменьшилось. Увеличение 40×10 .

активность желудочного эпителия при сочетании ЯБЖ и СД как в Дл. Для выяснения влияния вида сахароснижающей терапии на пролиферативную активность эпителия больных ЯБЖ и СД, мы перевели 9 больных СД 2 типа, получавших манинил перед назначением кваметела® по варианту А, на инсулинотерапию. Данные представлены на рисунке 3. Оказалось, что перевод больных сочетанной патологией на инсулин на фоне назначения им кваметела® повышает пролиферативную активность эпителия как края язвы, так и антрального отдела желудка достоверно по отношению к пациентам, получавшим в качестве сахароснижающей терапии манинил.

При оценке клинической эффективности различных вариантов терапии больных с ЯБЖ и СД установлено (табл. 2), что быстрее исчезал диспепсический синдром у больных 2-й группы, независимо от

независимо от варианта лечения. Также во 2-й группе пациентов установлен самый высокий процент больных с рубцеванием язв желудка через 3 недели терапии ($\chi^2=26,8$; $p<0,05$) вне зависимости от ее варианта. В 1-й и 3-й группах отличий по изучаемым показателям как между собой, так и с контролем не отмечено. Обращает внимание то, что перевод больных 2-й группы на инсулин увеличивал продолжительность диспепсического синдрома и уменьшал процент больных с зарубцованными язвенными дефектами. Мы не установили достоверной зависимости в сроках исчезновения диспепсического синдрома и рубцевания язв от варианта патогенетической терапии ЯБЖ у больных СД 1 и 2 типов.

Таким образом, исходя из результатов проведенного исследования оказалось, что пролиферативная крае язвы, так и в антральном отделе

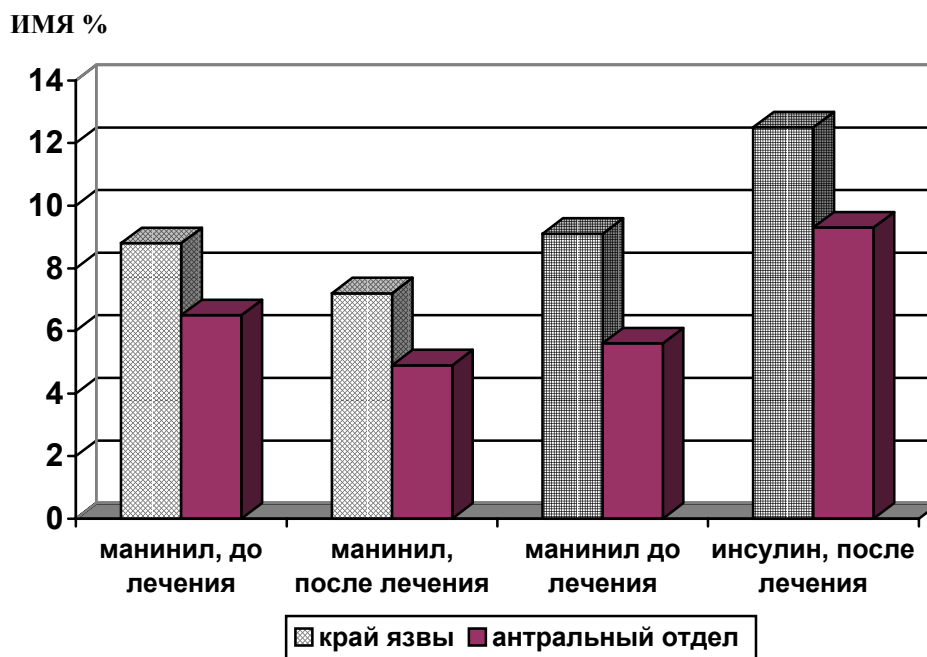


Рис. 3. Проплиферативная активность желудочного эпителия у больных ЯБЖ и СД 2 типа, получавших манинил, после перевода на инсулин при лечении квамтелом.

Таблица 2

Эффективность различных вариантов тарпии больных язвенной болезнью желудка в сочетании с сахарным диабетом

Группы	Вариант А (кваметел®)		Вариант В (кваметела®)+антибиотики)	
	Исчезновение диспепсического синдрома, дни	Рубцевание через 3 недели, %	Исчезновение диспепсического синдрома, дни	Рубцевание через 3 недели, %
Контроль, n=32	14,2±2,3 n=14	64,2 n=14	11,3±2,1 n=18	61,1 n=18
1-я группа, n=22	12,2±2,1 n=10	60 n=10	10,3±2,2 n=12	66,6 n=12
2-я группа, n=21	6,2±1,4* n=10	80* n=10	6,4±1,6* n=11	81,8** n=11
3-я группа, n=16	13,6±2,2 n=8	62,5 n=8	13,2±1,7 n=8	75 n=8
Больные 2-й группы, переведенные на инсулин, n=9	11,6±1,2	60,0	-	-

Примечание: * - достоверность по сравнению с контролем, 1-й и 3-й группами ($p < 0,05$). ** - достоверность по сравнению с контролем и 1-й группой ($p < 0,05$).

зависит не только от типа диабета, но и от вида сахароснижающей терапии. Так, наименьшая пролиферативная активность данных участков СОЖ отмечена у больных ЯЖ и СД 2 типа, получавших таблетированные сахароснижающие препараты. У больных СД 1 и 2 типов, получавших инсулин, установлена высокая степень пролиферации эпителия, особенно в области края язвы.

Назначение больным ЯБЖ и СД кваметела® в качестве монотерапии у больных с СД 1 типа привело

к понижению, по сравнению с исходным состоянием, пролиферативной активности эпителия в крае язв и в антральном отделе желудка. У больных СД 2 типа, получавших инсулин, на фоне терапии достоверно уменьшились пролиферативные процессы в области краев язв. У пациентов с СД 2 типа, получавших таблетированные сахароснижающие препараты, не происходило изменение пролиферации эпителия, несмотря на лечение квамтелом®.

При оценке эффективности 3-недельного курса терапии оказалось, что быстрее всего симптомы диспепсии купировались у больных ЯБЖ в сочетании с СД 2 типа, получавших сахароснижающие таблетки, у них же отмечен больший процент рубцевания язв. При этом данный результат не зависел от варианта противоязвенной терапии. У больных СД, получавших инсулин, независимо от типа СД диспепсические жалобы сохранялись дольше, и был меньший процент зарубцованных язв. Данные результаты, вероятно, объясняются существенным стимулирующим влиянием инсулина на секреторную активность желудка, которое усиливает действие пептического фактора ульцерогенеза.

Обращает внимание, что перевод больных ЯБЖ и СД 2 типа с манинила на инсулин в процессе лечения их квамметелом®, повышал пролиферацию эпителия как в крае язв, так и в антральном отделе желудка. Однако перевод на инсулин не сопровождался уменьшением диспепсического синдрома, а наоборот удлинял сроки диспепсии и уменьшал процент рубцевания язв за установленный период. Этот результат может быть объясним тем, что инсулин, являясь непосредственным стимулятором гастрина, вероятно, не способствовал положительному течению ЯБЖ. Кроме того, увеличение пролиферативных процессов в желудке не всегда является положительным признаком, способствующим рубцеванию язв. Известно, что ведущим звеном в морфогенезе гастрита и язвообразования является преобладание фазы пролиферации над фазой дифференцирования эпителиоцитов [11]. Следовательно, уменьшение процессов пролиферации эпителия СОЖ под влиянием квамметела® можно трактовать как положительный процесс. Интересны также полученные данные о том, что не выявлены различия по влиянию на пролиферацию СОЖ между терапией квамметелом® и квамметелом® с антибиотиками. Кроме того, включение в терапию ЯБЖ у больных СД антибиотиков не привело к уменьшению диспепсического синдрома и увеличению степени рубцевания язв, по сравнению с монотерапией квамметелом®.

Результаты проведенного нами исследования окажутся полезными для понимания патогенеза язвенной болезни желудка у больных СД 1 и 2 типов, а так же для подбора рациональной противояз-

противоязвенной терапии этим больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеенко С.А., Тимошин С.С., Боровская Т.Ф. Пролиферация эпителия желудка у больных хроническими гастритами и язвенной болезнью желудка и 12- перстной кишки//Архив патологии.-1991.-№3.-С.37-40.
2. Баранская Е.К. Болезни органов пищеварения при эндокринной патологии.- М., 1989.-С.88.
3. Василенко В.Х., Гребенев А.Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.-М., 1981.-С.240-248.
4. Геллер Л.И. Патология внутренних органов при сахарном диабете.-М., 1975.-С.80-98.
5. Голубятникова Г.А., Боканева И.А. К вопросу о состоянии функции желудка при сахарном диабете//Тер.архив.-1971.-№8.-С.54.
6. Елифанова О.А. Авторадиография.-М., 1977.-С.56-109.
7. Крылов А.А., Медведев В.И., Ионин М.Л. Изменения желудочно-кишечного тракта при основных эндокринологических заболеваниях.-Л., 1984.-С.20.
8. Крылов А.А. Язвенная болезнь в сочетании с другой патологией. Клинические проявления, течение, терапия//Тер.архив.-1988.-№7.-С.54-58.
9. Кулешов Е.В. Симптоматические язвы.-Л.: Медицина, 1991.-120 с.
10. Кулешов Е.В., Кулешов С.Е. Сахарный диабет и хирургические заболевания.-М., 1996.-С.93-100.
11. Спиридонова В.Г. Функциональное состояние главных пищеварительных желез у больных сахарным и несахарным диабетом//Тер.архив.-1966.-№1.-С.92.
12. Федорченко Ю.Л. Gastroduodenal ulcers in patients with diabetes mellitus//Kriger medical review.-2000.-№2.-P.14.
13. Dotevall G. Gastric emptying in diabetes mellitus//Acta Med. Scand.-1961.-Vol. 170.-P.423.
14. Fixa B, Komarcova O. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus//Acta Med. Scand.-1984.-Vol.175.-P.161.
15. Joplin E. The treatment of diabetes mellitus.-Phyladelphia, 1959.-P.40/
16. Perdichimi G. Chronic gastritis and ulcer risk in patients with diabetes mellitus// Scand. J. Gastroenterol.-1996.-Vol.27, №3.-P.233-237.

