

УДК: 616.33:616.16+616.149-008.341.1

В.В. Бойко^{1,2}, В.Н. Лыхман^{2,3}, А.Н. Шевченко¹,
Д.А. Мирошниченко¹

ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СЕТИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹Харьковский национальный медицинский университет, кафедра хирургии № 1, Харьков, Украина

²ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ», Харьков, Украина

³Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

V.V. Boyko^{1,2}, V.N. Lyhman^{2,3}, A.N. Shevchenko¹,
D.A. Miroshnichenko¹

CHANGES IN THE VASCULAR NETWORK OF STOMACH IN PATIENTS WITH INTRAHEPATIC PORTAL HYPERTENSION

¹Kharkiv national medical university, department of surgery № 1, Kharkiv, Ukraine

²State institution «V.T. Zaytsev Institute of general and emergency surgery of national academy of medical sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

³Kharkiv medical academy of postgraduate education, Kharkiv, Ukraine

Исследованы биоптаты слизистой желудка у 42 больных с хронической диффузной патологией печени, которые проходили лечение в отделениях ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ», Харьков, Украина. Все обследуемые были разделены на пять групп: больные хроническим криптогенным гепатитом (I группа); больные с криптогенным циррозом печени (II группа); больные с хроническим гепатитом, ассоциированным с вирусом С (III группа); больные ЦП, ассоциированным с вирусом С (IV группа); больные с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) (V группа).

С помощью методов компьютерной морфометрии было проведено измерение диаметра сосудов слизистой оболочки желудка.

В ходе исследования были выявлены объединенные эктазии капилляров, увеличение плотности капиллярной сети и дилатации подслизистых вен (что характерно для портальной гипертензионной гастропатии). У больных I группы в антральном отделе желудка эти признаки не наблюдались, в фундальном отделе желудка изменения были выявлены в 7,7% случаев; у больных II группы эти признаки наблюдались в 42,9% в антральном отделе желудка, в 50,0% – в фундальном; у больных III группы – в 3,3% в антральном отделе желудка, в 9,1% – в фундальном; у больных IV группы – в 25,0% в антральном отделе желудка, в 11,1% – в фундальном; у больных V группы – в 80% в антральном отделе желудка, в 52,0% – в

фундальном. В шарообразных ядрах эпителиальных клеток было обнаружено PCNA, что является безусловным признаком активного ангиогенеза.

Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, синдром портальной гастропатии, компьютерная морфометрия, активная эндотелиальная пролиферация, средний диаметр капилляров.

The biopsies of the gastric mucosa in 42 patients with chronic diffuse liver disease, which was treated in the offices of the state institution «V.T. Zaytsev Institute of General and urgent surgery of Ukraine», Kharkiv, Ukraine were examined. Patients were subdivided into five groups: patients with cryptogenic chronic hepatitis (group I), patients with cryptogenic cirrhosis (group II), patients with chronic hepatitis associated virus C (group III), patients with cirrhosis associated virus (group IV), patients with primary biliary cirrhosis (V group).

Using the methods of computer morphometry measurements of the diameter of blood-vessels of the mucous membrane of the stomach were taken.

The study identified the united ectasia of capillaries, increased density of the capillary network and dilatation of the submucosal veins (which is typical for portal hypertensive gastropathy) in patients of group I were not observed in the antrum of the stomach, was found in the fundal part 7,7% of cases; in patients of group II these signs was observed in 42,9% in the antrum of the stomach, 50,0% in fundal part; in patients of group III these signs were observed in 3,3% in the antrum of the stomach, 9,1% in fundal part; in patients of group IV these signs were observed in 25,0% in the antrum of the stomach, 11,1% in fundal part; patients of group V of these signs were observed in 80% in the antrum of the stomach, 52,0% in fundal part. In spherical nuclei of epithelial cells PCNA was detected, which is the absolute sign of active angiogenesis.

Key words: portal hypertension, liver cirrhosis, portal hypertension gastropathy syndrome, computer morphometry, active endothelium proliferation, medium capillary diametr.

Острые и хронические заболевания печени, по данным Всемирной организации здравоохранения, составляют значительную долю в заболеваемости населения, причем этот показатель не имеет тенденции к снижению [1, 7]. Достаточно высокий процент этих заболеваний приводит к развитию синдрома портальной гипертензии (ПГ) [10]. Данная патология, имея сначала локальный характер, постепенно влияет на соседние органы, а затем и на весь организм, изменяя такие жизненно важные функции, как системная гемодинамика, система гемостаза и другие [6, 9]. Постепенно прогрессируя, синдром ПГ может привести к осложнениям, которые угрожают жизни больного. Поэтому это патологическое состояние привлекает внимание исследователей на протяжении многих лет и является актуальным и в наше время [5, 8, 11].

Наиболее грозным осложнением ПГ является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ). При первом же эпизоде кровотечения умирают 50–80% больных независимо от способа лечения [2, 3, 11].

Наиболее частой причиной портальной гипертензии является цирроз печени (ЦП), следующим

в этом списке по частоте причин ПГ стоит тромбоз воротной вены или ее ветвей. Смертность от ЦП и от ее осложнений имеет устойчивую тенденцию к росту [2, 8]. Наиболее угрожающими осложнениями синдрома ПГ являются эзофаго- и гастропатия и, как следствие, пищеводно-желудочные кровотечения. Эти кровотечения составляют от 5 до 42% всех желудочно-кишечных кровотечений и являются одной из основных причин смерти больных с синдромом ПГ. Летальность от кровотечений, связанных с ПГ, составляет от 22% до 84% [7, 9].

Среди неопухолевых заболеваний органов пищеварения ЦП относится к наиболее частым причинам летальности: примерно у трети пациентов с портальной гипертензией возникают пищеводно-желудочные кровотечения, смертность при которых составляет 40–50% [5, 7, 10], поэтому актуальным является своевременное выявление патологических изменений слизистой оболочки (СО) этих органов.

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) достаточно часто сочетаются с воспалительными и дегенеративно дистрофическими изменениями слизистой оболочки (СО) верхних отделов желудочно-кишечного тракта [5]. Изменения в СО желудка и тонкой кишки при ЦП объясняют воздействием токсических метаболитов, поступающих при ХДЗП из кишечника [2, 5, 9]. Позже возникновение язв при ЦП объяснено повышением содержания гастрина, что происходит у больных ХДЗП, при которых физиологическая инактивация гормона нарушена [4].

По данным литературы, существуют изменения СО, обусловленные ПГ, и изменения в сочетании с заболеваниями печени [5]. К характерным эндоскопическим признакам ПГ относятся портальная гастропатия, GAVE-синдром, ВРВПЖ [1, 3]. Поражение СО желудка, возникающее при ПГ, и является одним из проявлений портальной гастропатии. Это понятие включает как нарушение метаболизма в печени, так и нарушения микроциркуляции застойного происхождения в СО ЖКТ. Частота развития ПГ у больных ЦП достигает 50–60% [2, 5]. На проявления ПГ непосредственно влияют портопеченочная гемодинамика и состояние коллатерального оттока крови [5, 7, 10]. При гистологическом исследовании воспалительная инфильтрация СО желудка незначительная, однако поражения эпителия и сосудов достаточно выражены. Считают, что патогенез ПГ связан с изменениями СО и подслизистого слоя желудка сосудистой природы [3, 9]. Характерным является увеличение подслизистых артериовенозных соединений под мышечной пластинкой СО желудка, расширение капилляров и вен, утолщение стенок подслизистых артериол, распространенный подслизистый отек. Выраженность гистологических признаков может меняться в зависимости от динамики выраженности ПГ [6, 10].

Из-за отсутствия классических гистологических критериев диагноз выставляется, в первую очередь, на основе результатов эндоскопического исследования. Сегодня особенности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при ХДЗП изучены недостаточно. Существует ряд исследований, которые описывают связь ХДЗП с развитием патологии желудка и двенадцатиперстной кишки и объединяют изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) у больных с ПГ в синдром портальной гипертензионной гастропатии (ПГГ) [5, 11].

ПГГ является следствием ПГ и характеризуется

дилатацией капилляров и раскрытием внутри слизистой оболочки сосудов шунтов. При портальной гастропатии увеличивается чувствительность слизистой оболочки к различным повреждающим факторам: воздействию аспирина, алкоголя и т.п. Сосудистый эндотелиальный фактор, пусковым механизмом продукции которого является гипоксия, способствует новообразованию сосудов СОЖ [6]. Отсутствуют надежные критерии ПГГ, позволяющие отграничить его от морфологической картины гастрита. Так, по некоторым данным, ПГГ взаимосвязана с атрофией желез тела желудка [3, 6, 10]. Также наблюдаются дистрофические изменения эпителия и лимфоплазмочитарная инфильтрация [4]. На сегодня также нет классификации ПГГ, которая принимала бы во внимание морфологические изменения в СОЖ.

Цель и задачи работы: исследовать процесс ангиогенеза в СОЖ при развитии портальной гипертензии у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, уточнить критерии гистологической диагностики.

Материалы и методы

В исследование включены 42 больных с ХДЗП, которые проходили лечение в отделениях ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ», Харьков, Украина.

Обследуемые были разделены на пять групп: больные хроническим криптогенным гепатитом (I группа); больные с криптогенным ЦП (II группа); больные с хроническим гепатитом, ассоциированным с вирусом С (III группа); больные ЦП, ассоциированным с вирусом С (IV группа); больные с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) (V группа).

Материалом для изучения структурных изменений в слизистой оболочке стали гастробиоптаты, полученные во время фиброгастроскопии (с тела и антрального отдела желудка). Для гистологических исследований биоптаты фиксировали в 10,0% растворе нейтрального забуференного формалина, обезживали в спиртах восходящей концентрации.

Гистологические срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, ставили PAS-реакцию.

Для целей компьютерной морфометрии биоптаты фотографировали и осуществляли измерение с помощью программы Image Pro Plus version 3.0. Часть материала фиксировали и исследовали с помощью электронной микроскопии в трансмиссионном электронном микроскопе ПЭМ-125К. Морфометрическое исследование микропрепаратов проводилось с использованием высокочувствительной видеокамеры с компьютерной системой цифрового анализа и обработки изображений Hitachi SK-214XA1.

Для подтверждения факта активной пролиферации эндотелия использовалась косвенная иммунопероксидазная реакция с антителами к маркеру ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием частотного анализа и параметрических методов для сравнения количественных показателей, с использованием критерия Стьюдента для парных сравнений. В качестве критического уровня вероятности нулевой гипотезы (p) при оценке статистической значимости различий применялось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Была проведена первичная оценка степени атрофии и воспаления СОЖ, которая на микроскопическом уровне не показала достоверной разницы показателей между больными клинических групп, что позволяет считать эти признаки неспецифическими и не связанными с течением заболеваний печени.

С помощью методов компьютерной морфометрии было проведено измерение диаметра сосудов СОЖ (табл. 1).

В антральном отделе желудка у больных II клинической группы увеличение среднего диаметра капилляров является наиболее заметным и почти в два раза больше, чем у больных I и III групп. В фундальном отделе желудка самые большие цифры среднего диаметра капилляров наблюдались у больных IV клинической группы, также отмечалась значительная разница между данными I и III и II, IV и V групп. Также учитывались случаи значительной дилатации капиллярной сети, которые клинически могут проявляться в виде хронической кровопотери. Наиболее вероятная частота выявления такого признака (25,0%) наблюдалась в антральном отделе больных IV группы (больные ЦП, ассоциированного с вирусом С) (рис. 1).

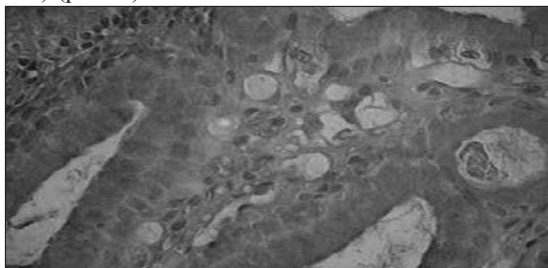


Рисунок 1. Слизистая оболочка антрального отдела желудка больного циррозом печени, ассоциированного с вирусом С. Эктазия капилляров, расширение капиллярной сети со стазом эритроцитов. Окраска реактивом Шиффа. Ув. × 400.

По данным электронно-микроскопического исследования, в образцах кардиального отдела желудка было выявлено следующее (рис. 2).

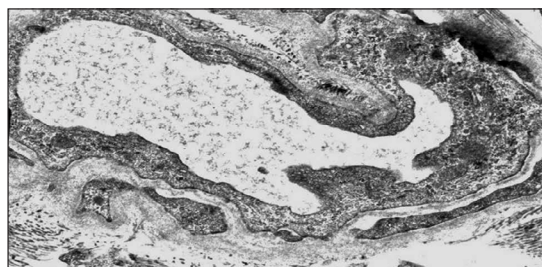


Рисунок 2. Подслизистая основа кардиального отдела желудка больного циррозом печени, ассоциированного с вирусом С. Посткапилляр. Увеличение 18000.

В сравнительно более уплотненной цитоплазме эндотелиоцитов имеющиеся митохондрии, каналцы эндоплазматической сети не гипертрофированные, без особых изменений. Цитоплазма имеет неравномерно повышенную электронную плотность, однако различают каналцы эндоплазматической сети, пиноцитозные везикулы. Перициты более электронно уплотнены.

Увеличение плотности капиллярной сети наблюдалось у 5,2% всех больных, при этом наибольший процент выявления этого признака у больных II (57,1%) и V (80,0%) клинических групп. Также у больных V клинической группы признаки пролиферации эндотелия достоверно чаще встречались в антральном отделе желудка, чем в фундальном (табл. 2).

Объединенные эктазии капилляров, увеличение плотности капиллярной сети и дилатации подслизистых вен (что характерно для ПГГ) у больных I группы в антральном отделе желудка не наблюдались, в фундальном отделе желудка изменения были выявлены в 7,7% случаев; у больных II группы эти признаки наблюдались в 42,9% в антральном отделе желудка, в

Таблица 1

Морфометрические особенности слизистой оболочки желудка

Параметр	I группа (13)	II группа (2)	III группа (11)	IV группа (9)	V группа (4)
Средний диаметр сосудов (антральный отдел), мм	0,0115	0,0277	0,0127	0,0216	0,1909
Проявления эктазии, %	0	14,3	0	25,0	0
Средний диаметр сосудов (фундальный отдел), мм	0,0095	0,1851	0,1043	0,0218	0,0201
Проявления эктазии, %	0	50,0	0	11,1	25,0

Таблица 2

Сравнение изменений слизистой оболочки желудка в изучаемых группах

Группа	Признаки пролиферации (антральный отдел), %	Объединение признаков ПГГ (антральный отдел), %	Признаки пролиферации (фундальный отдел), %	Объединение признаков ПГГ (фундальный отдел), %
I	0	0	7,7	0
II	57,1*	42,9*	50,0*	50,0*
III	6,7*	3,3*’**	9,1*	9,1*
IV	25,0	25,0**	22,2	11,1
V	80,0***	80,0	25,0***	25,0

Примечания: * - $p < 0,05$ – достоверная разница показателей у больных II и III групп; ** - $P < 0,05$ – вероятная разница показателей у больных IV и III групп; *** - $P < 0,05$ – достоверная разница показателей у больных V группы, между антральными и фундальным отделом желудка.

50,0% – в фундальном; у больных III группы в 3,3% в антральном отделе желудка, в 9,1% – в фундальном; у больных IV группы в 25,0% в антральном отделе желудка, в 11,1% – в фундальном; у больных V группы эти признаки наблюдались в 80% в антральном отделе желудка, в 52,0% – в фундальном. В шарообразных ядрах эпителиальных клеток было обнаружено PCNA, что является безусловным признаком активного ангиогенеза.

Выводы

По результатам исследования выявлено, что в антральном отделе желудка больных II группы увеличение среднего диаметра капилляров является наиболее заметным: эта цифра почти в два раза больше, чем у больных I и III групп. В фундальном отделе наибольшие показатели среднего диаметра капилляров наблюдались у больных IV группы, также обнаружено значительное различие между данными I и III и II, IV и V групп. Наиболее вероятная частота выявления значительной дилатации капиллярной сети наблюдалась в антральном отделе желудка больных IV группы (больные циррозом печени, ассоциированным с вирусом C), что клинически обуславливает наибольший риск развития кровопотери у больных этой клинической группы. В среднем признаки дилатации капилляров в антральном отделе желудка менее выражены, чем в фундальном, но в V группе больных эта разница почти не заметна, а признаки пролиферации эндотелия достоверно чаще встречались в антральном отделе желудка, чем в фундальном. Это, а также достаточно высокая частота выявления значительной дилатации капиллярной сети дают основание утверждать, что течение ППГ у обследованных этой группы (больные ПБЦ) является более тяжелым. У больных с циррозом печени по сравнению с другими при морфологическом исследовании частота изменений СОЖ, обусловленных патологическим ангиогенезом (эктазия капилляров в фундальном и увеличение плотности капиллярной сети в антральном отделах желудка), была существенно выше.

По данным электронно-микроскопического исследования СОЖ, в случаях внутривенной портальной гипертензии выражено уплотнение эндотелия, клеточная активность более вариабельна, выраженность клеточных изменений по «темному» типу намного меньше. Базальная мембрана эндотелия капилляров изменена, имеется разрыхленность, иногда базальная мембрана отсутствует. У этих больных для обеспечения точности диагноза и предотвращения развития осложнений (в том числе в виде риска кровотечения) микроскопическая оценка СОЖ требует анализа большего количества показателей, в первую очередь связанных с сосудистым фактором.

Список литературы

1. *Ивашкина В.Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. М., 2002. ООО Издат. дом «М-Вести». 416 с.
2. *Назыров Ф.Г., Акилов Х.А., Мансуров А.А.* и др. Опыт лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени // Актуальные проблемы соврем. хирургии / Тез. межд. хирург. конгресса. М., 2003. 14 с.

3. *Прозоров В.М.* Прогноз эффективности и факторы риска эндоваскулярных вмешательств, направленных на коррекцию асцитического синдрома при циррозе печени: дис. канд. мед. наук. СПб, 2000.

4. *Bellin M.F., Webb J., Van DerMolen A. et al.* Safety of MR liver specific contrast media. Eur. Radiol., 2005. V. 15. P. 1607–1614.

5. *Dahlström N., Persson A., Albiin N. et al.* Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA in healthy subjects. Acta Radiol., 2007. V. 48. P. 362–368.

6. *Denecke T., Ryhl R., Hildebrandt B. et al.* Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: Evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques. Eur. Radiol., 2008. V. 18. P. 892–902.

7. *Hammerstingl R., Huppertz A., Breuer J. et al.* Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. Eur. Radiol., 2008. V. 18. P. 457–467.

8. *Heverhagen J.T., Burbelko M., Schenck zu Schweinsberg T. et al.* Secretinenhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: Value for the diagnosis of chronic pancreatitis. Rofo., 2007. V. 179. P. 790–795.

9. *Marin D., Brancatelli G., Federle M.P. et al.* Focal nodular hyperplasia: Typical and atypical MRI findings with emphasis on the use of contrast media. Clin. Radiol., 2008. V. 63. P. 577–585.

10. *Prof. P. Dite (Co-Chairman, Czech Republic); Prof. D. Labrecque (Co-Chairman, USA); Prof. Michael Fried (Switzerland) et al.* Esophageal varices. // World Gastroenterology Organization practice guideline. 2008 Jun. Munich (Germany).

11. *Zech C.J., Grazioli L., Breuer J. et al.* Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. Invest. Radiol., 2008. Vol. 43. P. 504–511.

Сведения об авторах

Бойко Валерий Владимирович – д.м.н., профессор, лауреат государственной премии, заслуженный деятель науки и техники, директор ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ», заведующий кафедрой хирургии № 1 Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина.

Лыхман Виктор Николаевич – д.м.н., профессор кафедры медицины неотложных состояний и медицины катастроф Харьковской медицинской академии последипломного образования, заведующий отделением хирургических инфекций ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ», Харьков, Украина.

Шевченко Александр Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры хирургии № 1 Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина. E-mail: knmu.surgery@gmail.com.

Мирошниченко Дмитрий Алексеевич – аспирант кафедры хирургии № 1 Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина.