

© МАЛЬЦЕВА Ю.Г., АГЕЕВА Т.А., ЧЕРНОВА Л.Н.

УДК 616-018.73-091.8

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ДИСРЕГЕНЕРАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ПЕРИУЛЬЦЕРОЗНОЙ ЗОНЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ

Ю.Г. Мальцева, Т.А. Агеева, Л.Н. Чернова

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин; кафедра патологической анатомии, зав. – акад. РАМН В.А. Шкурупий.

***Резюме.** При обострении язвенной болезни желудка активность воспалительного процесса в слизистой оболочке регистрируется на удалении 8 см от язвенного дефекта. Наибольшее сочетание склеротических и гиперпластических процессов приходится на околязвенную зону радиусом 5см, выраженные атрофические изменения выявляются в пределах до 1см. Вследствие хаотичного сочетания различных дисрегенераторных изменений в периульцерозной зоне, вероятно, становится невозможным применение Сиднейской системы для оценки гастробиоптатов в пределах указанных границ.*

***Ключевые слова:** хроническая язва, периульцерозная зона, регенерация.*

Мальцева Юлия Геннадьевна – аспирант кафедры патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета; тел. 8 (383)2293508.

Агеева Татьяна Августовна – д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета; тел. 8(383)2250737.

Чернова Людмила Николаевна – врач-эндоскопист, поликлиника УВД НСО г. Новосибирск, тел. 8(383)2231074.

Развитие язвенного дефекта (ЯД) происходит на высоте выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ), паренхиматозно-стромальные компоненты которой активно участвуют в процессах язвообразования и регенерации. Целостность и постоянство тканевой структуры, в том числе и слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, поддерживается благодаря уравновешенному течению процессов образования и гибели клеток [2]. Длительное течение язвенной болезни характеризуется нарушением процессов репаративной регенерации в СОЖ. Данные изменения усугубляются персистенцией *Helicobacter pylori* (Hp) [5] и цитокиновым влиянием клеток индуцированного им воспалительного инфильтрата [4].

Морфологические исследования, характеризующие состояние СОЖ в периаульцерозной зоне на различном удалении от язвенного дефекта, разрознены и их явно недостаточно. В настоящее время значительная часть исследований посвящена изучению процессов клеточного обновления до и после проведения антихеликобактерной эрадикационной терапии, имеются единичные работы, в которых рассматриваются процессы репаративной регенерации в периаульцерозной зоне по мере удаления от ЯД [1].

Цель исследования: оценить на морфологическом уровне воспалительные изменения и регенераторные возможности периаульцерозной зоны СОЖ на различном удалении от хронического язвенного дефекта в период обострения.

Материалы и методы

Обследованы 43 человека с язвенной болезнью желудка в стадии обострения в возрасте от 26 до 78 лет. Из них 31 – мужчины (72,1%) и 12 – женщины (27,9%). Среди мужчин преобладали пациенты в возрастной группе 40-59 лет (20 из 31), у женщин язвенная болезнь желудка наиболее часто встречалась в старшей возрастной группе: 8 из 12 пациенток были старше 60 лет. Средний возраст больных составил $52,0 \pm 2,4$ года.

Язвенный дефект располагался в пилоро-антральном отделе желудка. Диаметр язвенного дефекта колебался от 0,4 до 4,0 см. Преобладали хронические язвы с диаметром от 0,5 до 1,0 см, которые составили 72,1%.

По клиническим показаниям всем пациентам проводилась диагностическая эзофагофиброгастродуоденоскопия с забором биопсийного материала СОЖ: из края язвенного дефекта, на расстоянии 1 см, 3, 5 и 8 см.

Фрагменты СОЖ фиксировали в 10% растворе формалина, приготавливали парафиновые срезы по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и Гимза. Морфологическое состояние СОЖ оценивали в соответствии с критериями классификации хронических гастритов по Сиднейской системе, определяли обсемененность Нр. Кроме того, был изучен клеточный состав инфильтрата в собственной пластинке СОЖ: подсчет вели в 5 произвольных полях зрения при увеличении в 400 раз с вычислением доли (%) в инфильтрате лимфоцитов, макрофагов, молодых и зрелых фибробластов, плазматических зрелых и незрелых клеток, нейтрофилов, эозинофилов. Различия между сравниваемыми средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$ (критерий Стьюдента).

Иммуногистохимическое исследование проводили на депарафинированных и предварительно демаскированных в водяной бане гистологических срезах, инкубируя их с антителами к белку Ki-67 и IgG («Dako», Дания) по стандартной методике. Для иммунного окрашивания использовали стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод (DAKO LSAB2 Systems, HRP, Дания), ядра клеток докрашивали гематоксилином. Рассчитывали индекс метки Ki-67 как процентное отношение числа иммуногистохимически позитивных ядер к общему числу эпителиальных клеток в биоптате. Индекс метки IgG определяли как процентное отношение числа антигенположительных клеток к общему числу клеток воспалительного инфильтрата. Объемную плотность гиперплазиогенных структур подсчитывали с помощью квадратно-сетчатой окулярной вставки для стереометрических и планиметрических исследований (сетка А.А. Глаголева) при общем увеличении 720 раз.

Результаты и обсуждение

Во всех гастробиоптатах из периульцерозной зоны СОЖ присутствовало хроническое воспаление, преимущественно выраженной и умеренной степени. По мере удаления от зоны ЯД частота регистрации в биоптатах выраженного хронического воспалительного процесса нарастала: в крае она отмечалась у 79,0% пациентов, на расстоянии 8 см – у 88,4% обследованных. Воспаление сохраняло активный характер во всех участках исследуемой периульцерозной зоны, при этом прослеживалась отчетливая динамика снижения активности по мере удаления от очага некроза. В крае ЯД суммарно умеренная и выраженная степени активности воспалительного процесса определялись в 88,4% биоптатов, на расстоянии 1 см – в 76,7%, 3 см – в 69,8%, 5 см – в 62,8% исследований. На расстоянии 8 см от зоны некроза хронический воспалительный процесс в СОЖ сохранял преимущественно активный характер, но минимальной и умеренной степени выраженности (41,9% и 53,5% соответственно), в 4,7% наблюдений хроническое воспаление было вне обострения.

В исследуемых участках периульцерозной зоны обсемененность Нр выявлена у подавляющего числа пациентов (85%). С наименьшей частотой Нр встретился в крае язвенного дефекта (в 20,9% случаев). Частота обсемененности Нр нарастала по мере удаления от зоны некроза: на расстоянии 5 см выявляемость оказалась максимальной (79,1%), на 8 см от зоны повреждения Нр обнаружили в 65,1% биоптатов, что соответствует показателям популяционных исследований. Степень колонизации инфекционным агентом на всем протяжении исследуемой зоны была преимущественно умеренной и выраженной.

Хотя частота и степень обсемененности Нр влияет на выраженность и активность воспалительного процесса, высокая активность воспаления в зоне, приближенной к некрозу, кроме присутствующего инфекционного агента, обусловлена деструктивными процессами в СОЖ с привлечением значительного количества биологически активных субстанций. Эти данные подтверждает и клеточный состав воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки (табл. 1).

В краях ЯД численная плотность эозинофилов и нейтрофилов имела свои максимальные значения, несколько уменьшаясь по мере удаления от очага деструкции. При этом нарастала доля элементов, характеризующих хронический воспалительный процесс в СОЖ и принимающих активное участие в реакциях клеточного иммунитета: лимфоцитов и плазматических клеток. Макрофаги, активные участники репаративного процесса, в наибольшем количестве выявлялись в зоне до 3 см от ЯД; содержание клеток фибробластического ряда подвергалось незначительным колебаниям с тенденцией к увеличению по мере удаления от зоны некроза.

Лимфоидные фолликулы (без светлого центра размножения и с активным центром размножения), отражающие напряженность иммунитета в СОЖ, встречались в радиусе всей исследуемой зоны. В краях ЯД лимфоидные образования выявлены в 20,9% биоптатов, максимальное их содержание оказалось на расстоянии 1 см – в 37,2%, минимальное – на 3 см от зоны некроза – в 16,3% случаев. На расстоянии 5 см и 8 см лимфоидные фолликулы обнаружены у каждого четвертого пациента.

Кишечная метаплазия эпителия СОЖ встречалась достаточно часто в краях ЯД и на расстоянии 1 см от зоны некроза у одинакового количества больных (по 13,9%). На расстоянии от 5 см до 8 см ее присутствие колебалось в пределах 9,4% - 4,7%. Длительно существующий деструктивный процесс в СОЖ приводит к разобщению паренхиматозно-стромальных взаимоотношений, нарушению процессов физиологической регенерации и репарации, способствует возникновению дисрегенераторных, метапластических и диспластических явлений.

По мере уменьшения выраженности альтеративно - воспалительных изменений в СОЖ, уменьшались и признаки дисплазии как проявлений дисрегенерации эпителия. Дисплазия эпителия наиболее часто определялась в краях ЯД – в 27,9% биоптатов, из них в 8% в сочетании с кишечной метаплазией на фоне выраженного хронического атрофического гастрита. В краях ЯД преобладали минимальные диспластические изменения, у 1 пациента (2,3%) отмечена уме-

ренная дисплазия на фоне выраженного хронического диффузного гастрита. В 1 см от края ЯД слабая дисплазия обнаруживалась у 23,3% обследованных, из которых в 11,1% сочеталась с кишечной метаплазией, на расстоянии 3 см и 5 см минимальная дисплазия эпителия определялась у 16,3% и 14,0% пациентов соответственно, полностью признаки дисплазии исчезали на расстоянии 8 см от зоны некроза.

При хроническом язвенном повреждении в прилежащей СОЖ регистрировались альтеративно-дистрофические, атрофические, склеротические и гиперпластические изменения в хаотичном сочетании и патогенетически неразрывно связанные между собой, являясь отражением дисрегенераторного состояния в околоязвенной зоне. Атрофию СОЖ рассматривают как результат утраты специализированных желез вследствие их замещения метаплазированным эпителием, либо разрастаниями фиброзной ткани.

Соответственно, атрофические изменения, регистрируемые как «атрофический гастрит», прослеживались во всех изученных точках периульцерозной зоны. Наиболее часто атрофические изменения имели место в крае ЯД и на расстоянии 1 см от язвы (по 60,5% наблюдений). На протяжении от 3 см до 8 см околоязвенной зоны атрофические изменения колебались в пределах 37,2% - 53,5% исследованных биоптатов.

Процессы гиперплазии и склероза хаотично сочетались в пределах исследуемой околоязвенной зоны, особенно на расстоянии до 5 см от ЯД. Наиболее часто гиперплазиогенные полипы и фовеолярная гиперплазия встретились в крае ЯД (76,7%), где развивается максимальная структурная перестройка. По мере удаления от очага деструкции проявления избыточной регенерации СОЖ сохранялись, но прослеживалась отчетливая динамика к уменьшению частоты их регистрации: на расстоянии от 1 см до 5 см от язвы гиперплазия встречалась у каждого второго, а на расстоянии 8 см - у каждого четвертого пациента.

При оценке объемной плотности гиперплазиогенных структур в составе СОЖ максимальное значение показателя было в краях ЯД – $76,5 \pm 5,1\%$, на расстоянии 1 см – $59,2 \pm 6,0\%$, 3 см – $57,8 \pm 5,4\%$, 5 см – $46,1 \pm 3,9\%$, 8 см – $22,5 \pm 1,8\%$.

Степень пролиферативной активности эпителия отражает показатель Ki-67, максимальные значения которого зарегистрированы в пределах 3 см от зоны некроза, что совпадает с морфологическими проявлениями гиперплазии. В крае ЯД значение Ki-67 составило $27,7 \pm 3,9$, на 1 см – $20,4 \pm 2,1$, на 3 см – $26,4 \pm 2,2$, на 5 см – $7,1 \pm 2,8$, на 8 см – $16,7 \pm 2,3$.

Склеротические изменения стромы так же часто имели место в крае ЯД и в непосредственной близости от него – на расстоянии 1 см (в 55,8% и 69,8% биоптатов соответственно), то есть в зоне наибольших изменений архитектоники СОЖ. На расстоянии 3 см склеротические изменения обнаруживались у 51,2% пациентов, 5 см – 65,2%, 8 см – у 37,3% обследованных. В крае ЯД и по удалении от него у преобладающего числа пациентов отмечалась минимальная и умеренная степени склероза.

Острые эрозии в СОЖ периульцерозной зоны обнаруживали на расстоянии 1 см от края язвенного дефекта в большей части гастробиоптатов (57,3%), хронические эрозии встречали реже – от 4,7% биоптатов в 1 см до 11,6% на расстоянии 8 см от ЯД. Формирование эрозивно-деструктивных дефектов в прилежащей к хронической язве СОЖ связано с нарушениями микроциркуляции, трофики и репарации, имеющими место даже на значительном расстоянии от язвенного дефекта.

Известно, что нарушенный эпителиальный слой, содержащий IgA, не обеспечивает барьерной функции и способствует проникновению аутоантигенов и гетероантигенов в собственную пластинку СОЖ, где встречаются с более эффективной линией защиты – IgG. При эрозивном гастрите, в биоптатах из зоны эрозии, почти в 100% определяется фиксация IgG субэпителиально, в стенках сосудов и в эрозивном дефекте [3]. В нашем исследовании IgG-продуцирующие плазматические клетки в собственной пластинке СОЖ выявляли на протяжении всей исследуемой околожазвенной зоны с максимальными показателями на расстоянии 1 см от края ЯД ($13,1 \pm 2,8$), где располагалось максимальное количество острых эрозивных дефектов. В остальных исследуемых точках показатели IgG колебались в пределах от $5,8 \pm 0,8$ до $7,63 \pm 0,64$.

Таким образом, при обострении язвенной болезни желудка в околоязвенной зоне выявляется картина активного хронического гастрита в радиусе до 8 см от очага повреждения, в этой же зоне выявляются и значительные дисрегенераторные проявления в компонентах слизистой оболочки.

При оценке морфологического состояния периульцерозной зоны слизистой оболочки желудка не может использоваться Сиднейская система оценки «гастрита» вследствие особого сочетания склеротических, гиперпластических и атрофических процессов, отличных от общего состояния слизистой оболочки.

Максимальное развитие склеротических и гиперпластических процессов отмечается на протяжении 5 см от зоны некроза и характеризуется хаотичным их сочетанием. Восстановление морфологической структуры при заживлении происходит по типу субституции, которая сопровождается морфофункциональной недостаточностью (атрофией) и не обеспечивает полноценного функционирования слизистой оболочки желудка.

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY AND DISREGENERATORY PROCESSES IN PERIULCEROSE ZONE OF GASTRIC MUCOSA IN EXACERBATION OF CHRONIC ULCER

J.G. Maltseva, T.A. Ageeva, L.N. Chernova

Novosibirsk state medical university

Abstract. In exacerbation of chronic gastric ulcer the inflammatory processes in mucosa are registered up to at 8 sm distance around the ulcer defect. Majority of combined sclerotic and hyperplasic processes take place in the 5 sm periulcerose zone. Expressed atrophic processes were revealed within 1 sm. So, it is impossible to apply Sidney system for gastro biopsies estimation within the mentioned zone, because of chaotic combination of different disregenerative changes.

Key words: chronic ulcer, periulcerose zone, regeneration.

Литература

1. Абдулхаков Р.А., Киясов А.П., Салихов И.Г. и др. Проплиферация эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 8-11.
2. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клинич. медицина. – 2000. – № 1. – С. 5-10.
3. Кононов А.В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении (биопсийное исследование). – Омск, 1993. – 320 с.
4. Нургалиева Б.К., Хамидуллина Г.А., Ивашкин В.Т., Бондаренко О.Ю. Регуляция пролиферации и апоптоза при *H. pylori*-ассоциированном гастрите и язвенной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2005. – № 6. – С. 29-34.
5. Chang C., Chen S., Lien G. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* significantly reduced gastric damage in nonsteroidal anti-inflammatory drug-treated Mongolian gerbils // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 104-108.