

УДК 14.00.15

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

© 2006 г. И.С. Дерижанова, А.К. Коломийцев

The problems of chronic gastric and duodenal ulcer pathogenesis are not studied completely despite of the disease infectious origin evidence. The role of central nervous system in ulcer persistence is not studied enough.

The study revealed morphologic evidence of correlation between the alterations in nucleus dorsalis n. vagi and chronic gastric and duodenal ulcer persistence. These changes can be evaluated as obligate for chronic peptic gastric and duodenal ulcer and play an important role in ulcer pathogenesis.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки продолжает оставаться заболеванием, патогенез которого не выяснен окончательно. Основное внимание в настоящее время уделяется инфекционным агентам, в частности, обсеменению *Helicobacter pylori* [1–3].

В настоящее время, несмотря на значительный прогресс в изучении местных факторов, приводящих к развитию язвенной болезни, заболеваемость сохраняется на значительном уровне [4].

Морфологические изменения в центральной и периферической нервной системе, развивающиеся в организме, изучены недостаточно. Однако состояние иннервации желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушение трофической и эндокринной регуляции могут иметь большое значение в развитии патологических процессов. Именно нарушения центральной регуляции в сочетании с рядом неблагоприятных местных факторов в слизистой оболочке, в том числе инфекционных, могут в комплексе приводить к возникновению и развитию язвенной болезни. В частности, большое значение в управлении функциями желудочно-кишечного тракта принадлежит блуждающему нерву [5–7].

Цель данного исследования – изучить морфологические изменения в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки и в системе блуждающего нерва при язвенной болезни.

Изучение системы блуждающего нерва и слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки произведено на материале 50 аутопсий умерших, имевших язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в качестве основного, сопутствующего заболевания либо указания на наличие этого заболевания в анамнезе. Всего изучено 22 (44 %) случая язвенной болезни желудка и 28 (44 %) случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Язвенная болезнь явилась основным заболеванием у 41 (82 %) умершего, причиной их смерти явились осложнения основного заболевания. В 4 случаях (8 %) язвенная болезнь явилась сопутствующим заболеванием, а в 5 (10 %) имела в анамнезе больных. При этом аутопсийное исследование не выявило признаков наличия язвы, но имелись рубцовые изменения на местах бывших язв преимущественно в пилорoduodenальной зоне.

Возраст умерших колебался от 22 до 82 лет, среди умерших было 20 женщин и 30 мужчин, что в процентном отношении составило 40 и 60 % соответственно.

Для проведения сравнительного анализа была изучена контрольная группа из 46 умерших от сердечно-

сосудистых заболеваний. Большинство аутопсий приходится на возрастные группы от 41 до 80 лет. Распределение случаев по полу не имело значительных колебаний (48,7 % мужчин и 52,2 % женщин).

Подбор случаев контрольной группы осуществлялся таким образом, чтобы у умерших не было язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, а также рубцовых изменений пилорoduodenальной зоны ни на момент вскрытия, ни в анамнезе.

Для исследования производилось взятие кусочков ткани продолговатого мозга, стволов блуждающего нерва на различных уровнях, диафрагмы в области пищевода отверстия, желудка из различных отделов, двенадцатиперстной кишки. Препараты фиксировали в течение 24–48 ч в 10%-м нейтральном формалине, проводили через спирты восходящей крепости и по обычной методике заливали в парафин.

С целью исследования системы блуждающего нерва производилось взятие и изучение следующего материала:

1. Для исследования дорсальных ядер вагуса брался фрагмент ткани головного мозга в виде поперечного среза продолговатого мозга толщиной 5 мм на уровне нижней трети ромбовидной ямки.

В каждом наблюдении изготавливалось 10 срезов толщиной 10 мкм на разных уровнях толщи взятого фрагмента ткани. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином и по Нисслию. Производился подсчет нейронов в срезах правого и левого дорсальных ядер. При подсчете в поле зрения устанавливалась центральная часть среза дорсального ядра, отдельные клетки периферической части оставались за пределами поля зрения. Такой метод позволил стандартизировать исследования, так как осуществлялось определение количества нейронов в одном и том же объеме. По полученным данным можно судить об относительной плотности расположения нейронов в дорсальном ядре блуждающего нерва на данном уровне среза при различных патологических процессах в организме.

Для оценки состояния нейронов ядер блуждающего нерва применялось вычисление объемов клеток и ядер с последующим подсчетом средних величин и статистической обработкой полученных данных. Вычисление объемов проводилось по формуле эллипсоида вращения [8].

2. Для исследования состояния стволов блуждающего нерва производилось взятие их отрезков справа и слева в средней и нижней трети по их протяженности в грудной полости, а также в области пищевода отверстия диафрагмы. Отрезки стволов брались с окружающей клетчаткой для анализа ее состояния.

Таблица 1

**Морфологические изменения в ядрах
блуждающего нерва при язвенной болезни**

Объект исследования	Группа	
	основная	контрольная
Количество нейронов	21,14±2,06	27,42±2,68
Объем нейрона, мм ³	3,78·10 ⁻⁸	4,9·10 ⁻⁸
Объем ядра нейрона, мм ³	0,149·10 ⁻⁸	0,235·10 ⁻⁸

Из таблицы видно, что среднее число нейронов в поперечном срезе ядра составляет 21,14±2,06, в то время как в контрольной группе – 27,42±2,68. Полученный результат характерен для всех наблюдений с наличием язвенной болезни как желудка, так и двенадцатиперстной кишки, что позволяет считать снижение относительного количества нейронов в дорсальных ядрах облигатным признаком этого заболевания. Подтверждена статистическая достоверность данного признака.

При наличии язвенной болезни в фазе обострения выявлены признаки снижения морфо-функциональной активности нейронов дорсальных ядер блуждающего нерва. Это подтверждено морфометрическими данными. Выявлено снижение объемов нейронов и их ядер. Можно предположить, что эти изменения возникают при обострении заболевания по принципу обратной связи.

При изучении стволов блуждающего нерва выяснено, что морфологические изменения в них определяются преимущественно в области пищеводного отверстия диафрагмы.

Отмечались воспалительные, дистрофические и фиброзные изменения стволов n. vagi. Кроме того, отмечены признаки развития фиброзной ткани в клетчатке по периферии нервных стволов с признаками сдавления, с нарушением структуры стволов. Описанные изменения были наиболее выражены при расширении или при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, особенно фиброз (72,98 % случаев по сравнению с 3,39 в группе, где расширения пищеводного отверстия диафрагмы не наблюдалось).

При гистологическом исследовании препаратов стволов блуждающих нервов, взятых на уровне средней трети, вышеописанные признаки практически не встречались.

Изучение состояния слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни позволило выявить следующие закономерности. В исследуемой группе умерших с наличием язвенной болезни заболевание находилось в фазе обострения в 82 % случаев, в 8 имелась фаза рубцевания, в 10 % – признаки зарубцевавшихся язв, а в анамнезе имелись указания на наличие болезни в прошлом. Практически во всех случаях с наличием язвы желудка или двенадцатиперстной кишки вне зависимости от стадии заболевания в желудке имелись однотипные изменения.

В фундальном отделе чаще всего наблюдался гиперпластический гастрит, что свидетельствовало о повышении функции клеток фундальных желез. В антро-пилорическом отделе, напротив, превалировал гастрит с атрофией желез, часто сочетавшейся с ки-

В каждом случае исследовались поперечные срезы (1–3 кусочка), изготавливалось 10 срезов толщиной 10 мкм. Срезы окрашивались гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону, выборочно импрегнировались серебром по Футу. Производились измерения поперечных сечений основного ствола нерва при помощи окуляр-микрометра и гистологическая оценка состояния ствола и его оболочек, а также окружающей клетчатки.

3. Для изучения состояния слизистой оболочки желудка, а также подслизистых и межмышечных нервных сплетений производилось взятие фрагментов стенки желудка и их гистологическое изучение. По большой и малой кривизне в кардиальном, фундальном, антральном и пилорическом отделах вырезались полоски длиной 3 см.

В каждом случае изготавливалось 10 срезов толщиной 10 мкм. Срезы окрашивались гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, толуидиновым синим, ализановым синим, импрегнировались серебром, производилась также окраска по Романовскому-Гимзе, по Хочкиссу (PAS-реакция). Оценка состояния слизистой оболочки желудка производилась путем гистологического изучения препаратов с применением методов морфометрии. Применялось измерение толщины слизистой оболочки желудка во всех отделах на строго продольных срезах. Кроме того, использовалась визуально-аналоговая шкала M. Dixon с соавт. [1] для оценки состояния слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, согласно которой полуколичественным методом оценивается степень выраженности обсеменения Н. pylori, лейкоцитарной и лимфоплазмодитарной инфильтрации, атрофии желез, кишечной или желудочной метаплазии. Полученные данные учитывались при оценке состояния слизистых оболочек.

Для изучения состояния подслизистых и межмышечных нервных сплетений и возможных признаков увеличения их количества производился их подсчет в 10 полях зрения при увеличении 140 (объектив 20× окуляр 7×), определялось среднее число их в одном поле зрения и осуществлялась статистическая обработка полученных результатов. Производилась также гистологическая оценка состояния клетчаток сплетений.

Для оценки состояния слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки производилось взятие кусочков ее стенки из передней и задней стенки луковицы и производилась обработка, окраска и изучение, аналогичные таковым при изучении слизистой оболочки желудка.

Для оценки статистической достоверности результатов производилось определение достоверности разницы для вариационных рядов с малым количеством вариантов (критерий Стьюдента). Значимость различия исследуемых параметров основной группы определялась с помощью критерия согласия χ^2 Пирсона.

Выяснено, что при наличии язвенной болезни в качестве основного или сопутствующего заболевания во всех наблюдениях отмечается уменьшение количества нейронов в ядрах по сравнению с контрольной группой умерших от сердечно-сосудистых заболеваний в среднем на 22,9 % (табл. 1).

шечной метаплазией покровно-ямочного и железисто-эпителия. В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки отмечались хронический дуоденит, неравномерно выраженная атрофия ворсин, желудочная метаплазия покровного эпителия и гиперплазия бrunnerовских желез.

Даже в случаях ремиссии заболевания эти изменения сохранялись. Вероятно, это связано с сохранением парасимпатической иннервации и формированием в желудке и двенадцатиперстной кишке изменений, вызванных патологической импульсацией вагуса.

При исследовании периферических отделов нервной системы в желудке и двенадцатиперстной кишке выявлены статистически достоверные признаки увеличения числа нервных стволов мелкого калибра по периферии язвенного дефекта при язвенной болезни либо в зоне рубцовых изменений при ремиссии заболевания.

Таким образом, можно предположить, что увеличение количества нервных стволов в области язвы является постоянным признаком язвенной болезни. Изолированное выделение нервных элементов блуждающего нерва в описанных структурах на аутопсийном материале представляется затруднительным, однако можно предполагать, что в процессе формирования их принимают участие компоненты как симпатической, так и парасимпатической иннервации, что приводит к функциональной дезинтеграции.

Особый интерес представляет проведение корреляций между изменениями в системе блуждающего нерва, слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Выявлено, что уменьшению

числа нейронов в ядрах, увеличению количества нервных стволов в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки соответствует морфологический комплекс в слизистых оболочках: поверхностный или гиперпластический фундальный гастрит с гиперсекрецией фундальных желез в сочетании с атрофическим антро-пилорическим гастритом и атрофическим дуоденитом.

В контрольной группе аутопсий, в которой собраны наблюдения смерти от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных болезней, среднее число нейронов на единицу объема составило $27,42 \pm 2,68$. Примечательно, что в контрольной группе можно было выделить две подгруппы:

1) с высоким содержанием нейронов – $29,31 \pm 2,16$ – 35 наблюдений;

2) с содержанием нейронов, аналогичным таковому у умерших при наличии язвенной болезни – $22,05 \pm 1,85$ – 11 наблюдений. В то же время показатели морфофункциональной активности нейронов в обеих подгруппах контрольной группы не уменьшены.

При изучении изменений в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружено, что во второй подгруппе с относительно небольшим содержанием нейронов в ядрах п. vagi выявлялись признаки гиперфункции фундальных желез при атрофических изменениях в антро-пилорическом отделе и двенадцатиперстной кишке. Эти изменения соответствовали выделенной нами подгруппе умерших, в которой имелось снижение числа нейронов в дорсальных ядрах блуждающего нерва. В связи с этим контрольная группа была разделена на две самостоятельные группы (табл. 2).

Таблица 2

Коррелятивная взаимосвязь между морфологическими изменениями в дорсальных ядрах блуждающего нерва, наличием язвенной болезни и изменениями в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки

Объект исследования	Группа		
	Основная	Контрольная	Дополнительная
Количество нейронов	21,14	27,42	22,05
Объем нейрона, мм ³	$3,78 \cdot 10^{-8}$	$4,9 \cdot 10^{-8}$	$4,81 \cdot 10^{-8}$
Объем ядра нейрона, мм ³	$0,149 \cdot 10^{-8}$	$0,235 \cdot 10^{-8}$	$0,221 \cdot 10^{-8}$
Слизистые оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки	Хронический атрофический антральный гастрит, гиперплазия слизистой фундального отдела, хронический дуоденит	–	Хронический атрофический антральный гастрит, гиперплазия слизистой фундального отдела, хронический дуоденит

Полученные данные свидетельствуют о том, что имеется прямая коррелятивная связь между снижением количества нейронов в дорсальных ядрах вагуса и формированием в слизистой оболочке желудка стойких изменений в виде хронического атрофического антрального гастрита, в то время как слизистая оболочка в фундальном отделе находится часто в состоянии гиперфункции. Наблюдается сочетание гастрита с хроническим дуоденитом, что является наиболее благоприятным фоном для развития язвенной болезни [1]. При присоединении инфекционного агента в таких случаях и развивается язвенная болезнь. Полученные данные также являются статистически достоверными.

Результаты нашей работы можно интерпретировать следующим образом. В течение жизни человека

происходит потеря части нейронов в дорсальных ядрах блуждающего нерва (причины этого находятся за рамками нашего исследования, так как выявить их крайне сложно). Это могут быть как врожденные аномалии, так и приобретенные изменения. Постоянное уменьшение количества нейронов происходит в центральной нервной системе, причем этот процесс имеет крайне неравномерный характер. Потеря клеток имеет место в различные возрастные периоды и в различных отделах мозга, и этот процесс имеет индивидуальный характер.

Из литературных источников известно, что у млекопитающих и человека нейроны головного мозга практически не способны к делению в постнатальном периоде. В ткани мозга имеются стволовые нервные

клетки, однако их количество недостаточно для сколько-нибудь заметных репаративных процессов [9]. Поэтому можно считать, что уменьшение количества нейронов в том или ином отделе мозга, в том числе в дорсальных ядрах блуждающего нерва, имеет фиксированный во времени характер.

Уменьшение количества нейронов может приводить к изменению импульсации блуждающего нерва.

Повреждение в части структур ядер и проводящих путей может приводить к нарушению функционирования всего комплекса регуляции. Нейронные структуры функционируют как единое клеточное объединение – нейронные ансамбли. Особенностью ансамблевой схемы работы мозга является то, что на каждом этапе переработки информации в качестве функциональной единицы выступает не отдельная нервная клетка, а внутренне интегрированное клеточное объединение – нейронный ансамбль [10].

Индивидуальное участие нейронов становится не однозначно обязательным, а вероятностным. Выход из строя отдельной клетки существенно не влияет на функции ансамбля в целом, однако при значительном повреждении клеток суммарный эффект действия нейронного ансамбля может изменяться, что будет приводить к возникновению патологической импульсации. В конкретном случае это может иметь отношение к изменению характера импульсации блуждающего нерва и приводить к стойким трофическим изменениям в слизистой оболочке.

Это представление согласуется с данными о признаках гипертонуса блуждающего нерва, который может развиваться как компенсаторный механизм в результате изменений в нейронных сетях ядер.

В свою очередь, такие изменения импульсации приводят к нарушениям трофической иннервации слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, увеличению функциональной активности фундальных желез, усилению агрессивности желудочного сока. Компенсаторная гиперплазия слизистых желез и покровно-ямочного эпителия антро-пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки с гиперсекрецией слизи является защитным механизмом, противостоящим гиперхлоргидрии, в то же вре-

мя она создает благоприятные условия для размножения *H. pylori*, которая в свою очередь запускает механизмы развития инфекционного гастрита. Все это в конечном итоге приводит к атрофии слизистой оболочки антро-пилорического отдела и к повреждению слизистого барьера. На этом фоне под действием желудочного сока происходит образование пептических эрозий и язв, принимающих хроническое течение. Таким образом, язвенную болезнь можно считать вариантом дисрегуляторной патологии [11].

Развитие язвенной болезни, в свою очередь, приводит к снижению морфо-функциональной активности нейронов дорсальных ядер блуждающего нерва, что подтверждается нашим исследованием. Это явление, вероятнее всего, может происходить в связи с всасыванием продуктов распада клеток в стенке желудка и, возможно, поступлением их, в том числе путем ретроградного аксонного транспорта, в нейроны дорсальных ядер, что в свою очередь приводит к дистрофии и гибели клеток и дальнейшему усилению механизма патологической импульсации.

Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998.
2. Gdalevich M. et al. // Int. J. Epidemiol. 2000. Vol. 29. № 3. P. 592–595.
3. Konturek P.C., Konturek S.J. // J. of Physiology and Pharmacology. 1994. Vol. 45. № 3. P. 333–350.
4. Лапина Т.Л. // Арх. патологии. 1998. № 3. С. 63–67.
5. Минушкин О.Н. и др. Язвенная болезнь. М., 1995.
6. Рысс С.М., Рысс Е.С. Язвенная болезнь (неосложненная форма). Л., 1968.
7. Хомутовский О.А., Дегтярева И.И. Ультраструктура слизистой желудка при язвенной болезни. Киев, 1978.
8. Войно-Ясенецкий М.В., Жаботинский Ю.М. Источники ошибок при морфологических исследованиях. Л., 1970.
9. Olson L. // Nature Medicine. 1997. Vol. 3. № 12. P. 1329–1335.
10. Чораян О.Г. Элементы теоретической нейрофизиологии. Ростов н/Д, 1992.
11. Крыжановский Г.Н. // Архив патологии. 2001. № 6. С. 44–49.

Ростовский государственный медицинский университет

2 ноября 2006 г.

УДК 616.65-006.6-076

ПРОСТАТИЧЕСКАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ: ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ, КРИТЕРИИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

© 2006 г. Т.О. Лаптева, И.С. Дерижанова

The article represents data on frequency and criteria of morphological diagnostics of PIN of low and high grade, based on material of needle biopsy specimens, TURP specimens and of radical prostatectomy. For more perfect diagnostics of PIN, distinguishing between mild and serious forms of PIN and initial cancer it is recommended to combine the use of histological and cytological methods.

Статистика рака предстательной железы (РПЖ) делает тревожный вызов онкологическим исследованиям. В западном мире 10–11 % мужчин имеют шансы развития и 3–4 % – шансы умереть от этой опухоли. По всему миру частота РПЖ растет ежегодно на 2–3 %, а в Северной Европе он уже выходит на 1-е

место как причина смерти от злокачественных новообразований [1]. Прежде всего, имеет значение более совершенное и раннее обнаружение болезни, общее постарение мирового населения, возрастание числа мужчин старше 65 лет, у которых чаще встречается РПЖ. Максимальное количество заболевших выявля-