

УДК: 616.12-008.331.1:616.33-002.44:616.342]-07-085

М.Ю. Зас
ДНУ Інститут гастроентерології АМН України, м. Дніпропетровськ

СТАН ШЛУНКОВОГО ЕПІТЕЛІЮ ТА СЛИЗЕУТВОРЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ АТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ

Морфометричні значення показників шлункового епітелію: глибина ямок, висота покривного епітелію та висота ямкового епітелію у хворих на неатрофічний та атрофічний гастрити не мають суттєвих розходжень. У хворих з II, III та IV стадією атрофії (за системою OLGA) рівень глікопротеїну склав, відповідно, $(0,037 \pm 0,004)$ мг/мл, $(0,031 \pm 0,007)$ мг/мл та $(0,029 \pm 0,007)$ мг/мл, що було значно менше, ніж у пацієнтів з неатрофічним гастритом – $(0,068 \pm 0,003)$ мг/мл. При хронічному неатрофічному гастриті, атрофії I та II стадії зафіксовано збережений рівень гексозамінів та фукози, а їх дефіцит спостерігався лише при III та IV стадіях атрофії.

Ключові слова: хронічний атрофічний гастрит, слизоутворення, шлунковий епітелій.

Хронічний гастрит – одне з найбільш розповсюджених гастроентерологічних захворювань. Сьогодні переконливо доведено, що інфекція *H. pylori*, тривалий хронічний запальний процес призводять до атрофії слизової оболонки (СО) шлунка (Ш). Атрофія в шлунку – "втрата залоз", розглядається як перебудовний стан з високим ризиком трансформації у рак Ш. Подібний стан може розвинути в результаті виразки з деструкцією СО або, частіше, у процесі тривалого запального процесу, при якому численні залози руйнуються незалежно одна від одної. Атрофія – є першим етапом у передраковій перебудові СО Ш [2,6]. На протязі тривалого часу для класифікації хронічного гастриту використовували Сіднейську класифікацію, але одним з її недоліків є визначення патологічних змін в антральному відділі та у тілі шлунка окремо. Тому у 2008 році була запропонована нова система оцінки атрофії – система OLGA [7].

Відомо, що при розвитку шлункової атрофії спеціалізовані клітинні елементи фундальних залоз заміщуються тубулярними залозистими структурами із шийних мукоцитів (ШМ). ШМ протягом тривалого часу розглядалися як транзиторна клітинна популяція між стовбурними клітинами та повністю диференційованими парієтальними і головними клітинами. Однак спектр трейфойл-пептидів і факторів росту, які продукуються ШМ, вказує на те, що вони є самостійною клітинною лінією, які мають властивості інших захисних клітин СО шлунково-кишкового тракту. Більш того, проліферація ШМ очевидно пояснює появу нових залоз, що формуються слідом за розвитком атрофії, – при так званій пілоричній метаплазії. ШМ, додаткові мукоцити та покривний епітелій безпосередньо здійснюють шлункове слизоутворення [1,6]. Морфологічному стану, шлунковому кислотоутворенню при різних перебудовних змінах СО Ш присвячені багаточисленні роботи. В той же час стан шлункового епітелію та слизоутворення в залежності від наявності та стадії атрофії висвітлено недостатньо.

Метою роботи було визначення стану шлункового епітелію та слизоутворення у хворих на хронічний атрофічний гастрит.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 168 пацієнтів з хронічним гастритом у віці від 28 до 62 років, середній вік склав $46,91 \pm 3,42$. Всім пацієнтам проводилася ФЕГДС із одночасною біопсією – 5 фрагментів: по два фрагменти з антрального відділу і корпусу шлунка, один фрагмент – з кута шлунка. Гастробіоптати фіксували в 10,0 % розчині нейтрального формаліну, збезводнювали в ізопропиловому спирті й заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 5 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, ставили PAS-реакцію. Аналіз стадії атрофії визначали за системою OLGA [7]. Основним компонентами шлункового слизу є глікопротеїни та його вуглеводні складові – фукоза, гексозаміни та сілові кислоти. Вміст глікопротеїнів визначали за методом І.І. Шелекетіної та співавт. [4]. Принцип методу базується на визначенні вмісту глікопротеїнів шлункового слизу після їх осадження фосфорновольфрамовою кислотою та наступною кольоровою реакцією з реактивом Фоліна. Рівень сілових кислот, гексозамінів та фукози в шлунковому соку визначали за рекомендаціями М.І. Прохорової [5].

Результати дослідження та їх обговорення. В залежності від наявності та вираженості атрофії хворі розподілилися наступним чином: неатрофічний гастрит зафіксовано у 31 пацієнта, атрофічний гастрит – у 155 хворих. Стадію атрофії визначали за рекомендаціями системи OLGA, яка дозволяє проводити інтегральний аналіз атрофічних змін в антральному відділі та у тілі шлунка. У системі OLGA визначають I – IV стадії, між тим доведено, що хворі із III та IV стадіями атрофії мають підвищений ризик розвитку некардіального раку шлунка [7]. За даними інтегрального морфологічного аналізу I стадія атрофії зафіксована у 32 пацієнтів, II стадія – у 46 хворих, III стадія – у 47 пацієнтів, IV стадія – у 30 хворих. В залежності від стадії атрофії хворі були розподілені на 4 відповідних групи.

При проведенні морфологічного дослідження встановлено, що у хворих на неатрофічний гастрит поверхневий епітелій виглядав як високий циліндричний, ядра були округлої форми, розташовувалися переважно в базальній частині клітини. При цьому відзначалося збільшення в клітинах товщини зони

глікопротеїдів. Частіше високий епітелій зустрічався в дистальних ділянках ямок, ядра були відтиснуті до основи більшою кількістю мукоїду.

В цілому у всіх обстежених хворих мали місце три варіанти слизеутворення, які запропоновані Аруїном Л.Й. та співавт. [1]: значний шар мукоїду розташований на поверхні клітин, а в цитоплазмі видно лише одиничні Шик-позитивні гранули (перевага екскреції); уся цитоплазма клітини представлена Шик-позитивним слизом (перевага стадії накопичення); високі клітини з оптично «порожньою» (вакуолізованою) цитоплазмою, причому, у просвіті ямок і на поверхні епітеліального шару слизу немає. У пацієнтів на атрофічний гастрит шлункові валики в порівнянні з неатрофічним гастритом частіше мали сосочковий вигляд. Ямки характеризувалися як поглиблені, часто мали нерівні, складчасті контури, що надавали їм штопороподібний вигляд. Епітелій валиків і ямок мав риси клітин з незавершеним диференціюванням: сплюснений, з великими ядрами, базофільною цитоплазми, з помітним звуженням шару нейтральних глікопротеїнів. Ознаки порушеної секреції проявлялися також у вигляді наявності фуксифільних або амільдних тілець, причому частота їх виявлення наростала паралельно прогресуванню стадії атрофії.

При проведенні морфометричного дослідження суттєвих відмінностей між показниками глибини ямок, висоти покривного епітелію (ПЕ), висоти ямкового епітелію (ЯЕ) між хворими на неатрофічний та атрофічний гастрит не встановлено (табл. 1).

Таблиця 1

Морфометричні показники шлункового епітелію

Показник	Тіло шлунка				
	Неатрофічний гастрит	Атрофія I стадії (n=33)	Атрофія II стадії (n=11)	Атрофія III стадії (n=4)	Атрофія IV стадії
глибина ямок, мкм	230,40±18,11	235,07±19,05	240,75±22,78	236,34 ±22,34	241,86±27,54
висота ПЕ, мкм	30,40±3,44	29,50±2,94	28,13±2,45	27,71±2,96	26,87±3,04
висота ЯЕ, мкм	20,70±2,20	21,57±2,32	22,13±2,49	21,79±3,01	22,34±2,76
Показник	Антральний відділ				
	Неатрофічний гастрит	Атрофія I стадії (n=33)	Атрофія II стадії (n=11)	Атрофія III стадії (n=4)	Атрофія IV стадії
глибина ямок, мкм	200,54±18,37	210,63±16,41	208,63±20,31	211,52±22,31	212,67±21,34
висота ПЕ, мкм	30,80±2,65	27,52±1,82	26,63±2,05	32,71±2,89	29,43±2,34
висота ЯЕ, мкм	22,00±1,93	20,68±2,08	22,00±2,91	23,29±2,33	24,29±2,98

Стан шлункової секреції у обстежених пацієнтів залежав від морфологічних змін у СО, а активність секреторних залоз Ш мала індивідуальні особливості в усіх виділених групах. Збережене кислотоутворення Ш встановлено у 100 пацієнтів: 32 (100%) хворих із I групи, 41 (89,1%) пацієнт із II групи, 25 (53,2%) хворих із III групи та 2 (6,6 %) пацієнти із IV групи. Пригнічена кислотоутворююча функція Ш встановлена у 55 пацієнтів: 5 (10,9%) пацієнтів із II групи, 22 (46,8%) пацієнти із III групи та 28 (92,4%) хворих із IV групи. Встановлено, що при розвитку та прогресуванні атрофії спостерігається зменшення функції головних та поверхнево-епітеліальних клітин, шлечних та додаткових мукоцитів. Рівень пепсину між хворими з неатрофічним гастритом та при атрофії I та II стадії не відрізнявся (табл.2). Але при III та IV стадіях атрофії спостерігалось вірогідне ($p<0,05$) зменшення рівня пепсину, як у порівнянні з пацієнтами з неатрофічним гастритом так і з хворими I та II стадіями атрофії (табл.2). Значне ($p<0,05$) зменшення рівня загального глікопротеїну починалося з II стадією атрофії, а показників вуглеводних складових – гексозамінів та фукози починалося з III стадії атрофії (табл.2). В той же час, у хворих з II-IV стадіями атрофії концентрація сіалових кислот вірогідно ($p<0,05$) збільшувалась, порівняно з пацієнтами з I стадією атрофії та неатрофічним гастритом, що можливо розглядати як компенсаторну реакцію на зменшення інших компонентів шлункового слизу (табл.2).

Таблиця 2

Стан слизеутворення в залежності від наявності та вираженості атрофії

Показник	Неатрофічний гастрит (n=31)	Атрофія I стадії (n=32)	Атрофія II стадії (n=46)	Атрофія III стадії (n=47)	Атрофія IV стадії (n=30)
пепсин, мг/мл	0,63±0,04	0,67±0,07	0,60±0,06	0,26±0,03*	0,18±0,07*
глікопротеїн, мг/мл	0,068±0,003	0,061±0,02	0,037±0,004*	0,031±0,007*	0,029±0,007*
гексозаміни, ммоль/л	0,91±0,04	0,82±0,01	0,79±0,01	0,65±0,08*	0,56±0,06*
фукоза, ммоль/л	1,19±0,03	1,03±0,03	0,98±0,05	0,90±0,14*	0,84±0,05
сіалові кислоти, ммоль/л	0,08±0,005	0,12±0,02	0,18±0,02*	0,21±0,05*	0,23±0,09*

Примітка. * – $p<0,05$ – достовірні відмінності від показників у хворих на неатрофічний гастрит та пацієнтів з попереднім ступенем атрофії

Таким чином, розвиток атрофічних змін СО Ш сприяє якісній перебудові шлункового епітелію: шлункові валики в порівнянні з неатрофічним гастритом частіше мають сосочковий вигляд, контури ямок нерівні, складчасті. Епітелію валиків і ямок притаманні риси клітин з незавершеною диференційовкою. Але дані морфометричного аналізу вказують на відсутність значних ($p > 0,05$) відмінностей між показниками глибини ямок, висоти ПЕ та висоти ЯЕ. Встановлено, що розвиток атрофії СО Ш сприяє переважно зменшенню функціональної активності клітин шлункового епітелію, ШМ та додаткових мукоцитів. Вірогідне зменшення ($p < 0,05$) рівня глікопротеїнів у порівнянні з пацієнтами на неатрофічний гастрит, спостерігалось у хворих з II - IV стадіями атрофії, а рівнів гексозамінів та фукози – у пацієнтів з III - IV стадіями атрофії. У той же час, концентрація сіалових кислот навпаки, у пацієнтів з III - IV стадіями атрофії, у порівнянні з хворими на неатрофічний гастрит, збільшувалася ($p < 0,05$).

Висновки

1. Морфометричні значення показників шлункового епітелію: глибина ямок, висота покривного епітелію та висота ямкового епітелію у хворих на неатрофічний та атрофічний гастрити не мають суттєвих розходжень ($p > 0,05$).
2. У хворих з II, III та IV стадією атрофії (за системою OLGA) рівень глікопротеїну склав, відповідно, $0,037 \pm 0,004$ мг/мл, $0,031 \pm 0,007$ мг/мл та $0,029 \pm 0,007$ мг/мл, що було значно менше, ніж у пацієнтів з неатрофічним гастритом – $0,068 \pm 0,003$ мг/мл ($p < 0,05$).
3. При хронічному неатрофічному гастриті, атрофії I та II стадії зафіксовано збережений рівень гексозамінів та фукози, а їх дефіцит спостерігався лише при III та IV стадіях атрофії.
4. Концентрація сіалових кислот при прогресуванні атрофії збільшувалася: при атрофії III стадії їх рівень склав $0,21 \pm 0,05$ ммоль/л, при IV стадії $0,23 \pm 0,09$ ммоль/л, що було вірогідно вище, ніж у хворих з неатрофічним гастритом – $0,08 \pm 0,005$ ммоль/л.

Бібліографія

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Саков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М., 1998. – 483 с.
2. Бабак О.Я. Современные представления об оценке риска развития и профилактике рака желудка / О.Я. Бабак // Сучас. гастроентерологія. – 2009. – № 6. – С. 62-66.
3. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Хронический гастрит: достижения и проблемы последнего десятилетия / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко // Клиническая медицина. – 2005. – №1. – С. 54-58.
4. Количественный метод определения гастромукопротеидов: Инф. письмо / Шелекетина И.И., Кожухарь Н.П., Минько А.Ф. [та інш.] – К., 1983. – Вып. 63. – 3 с.
5. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) // Под ред. М.И. Прохоровой – Л.: Ленинградский ун-тет, 1982. – 272 с.
6. Филиппов Ю.А. Рак желудка. Ранняя диагностика и лечение // Гастроентерологія: Міжвід.зб. – Вип. 38. – 2007. – С. 307–315.
7. OLGA staging for gastritis: a tutorial (Review) / Rugge M, Correa P, Di Mario F. [et all.] // Digestive and liver disease. - 2008. Vol. 109 (1).- P. 650-8.

Сферати

СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ И СЛИЗЕОБРАЗОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Зак М.Ю.

У 168 пациентов проанализирован состав желудочной слизи. Установлено, что морфометрические показатели глубины ямок, высоты покровного и ямочного эпителия между пациентами с не- и атрофическим гастритами существенно не отличались. У больных с II, III и IV стадиями атрофии (по системе OLGA) уровень гликопротеина составил, соответственно, $0,037 \pm 0,004$ мг/мл, $0,031 \pm 0,007$ мг/мл и $0,029 \pm 0,007$ мг/мл, что было значительно меньше, чем у пациентов с неатрофическим гастритом – $0,068 \pm 0,003$ мг/мл. У пациентов с III-IV стадиями атрофии наблюдалось достоверное уменьшение уровней гексозаминов и фукозы по сравнению с пациентами с неатрофическим гастритом.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, слизеобразование, желудочный эпителий.

Стаття надійшла 19.08.2010 р.

THE STATE OF EPITHELIUM AND MUCOUS-FORMATION IN PATIENTS WITH ATROPHIC GASTRITIS

Zak M.Yu.

We analyzed gastric in 168 patients. It was established that morphometric fossae depth and height of surface and foveolar epithelium indices in patients with atrophic gastritis and non-atrophic gastritis did not vary. Patients with II, III and IV stages of atrophy (according to OLGA system) had the level of glycoprotein $0,037 \pm 0,004$ mg/ml, $0,031 \pm 0,007$ mg/ml and $0,029 \pm 0,007$ mg/ml accordingly, which is much less than in patients with non-atrophic gastritis - $0,068 \pm 0,003$ mg/ml. Patients with III – IV stages of atrophy showed significant reduction of hexosamines and fucosa in comparison with patients with non-atrophic gastritis..

Key words: atrophic gastritis, epithelium, biochemical composition of gastric mucus.