

**М.Б.Щербинина
А.С.Короленко**

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: хроническая язва желудка, морфометрические исследования слизистой оболочки желудка.

Надійшла: 11.10.2006

Прийнята: 06.11.2006

УДК 616.33 – 002.4 – 036.12: 611.018.73] – 091.8

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА: ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА

Резюме. К настоящему времени остаются невыясненными причины образования язв и хронизации язвенных дефектов желудка, а также механизмы нарушения регенерации слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в целом. Целью данной работы было выявления структурных особенностей стенки желудка, которые оказывают содействие формированию хронических язв. Проведено гистологическое исследование при медиогастральной язве 24 гастробиоптатов пациентов и материала, полученного при аутопсиях 18 умерших вследствие кровотечения. Контролем был биопсийный материал, полученный из участка маленькой кривизны тела желудка в 12 лиц без признаков заболеваний гастродуоденальной зоны. С помощью морфометрических методик определяли толщину слизистой оболочки (мкм), толщину подслизистой основы (мкм), подслизисто-слизистый индекс, высоту покровных эпителиоцитов и диаметр их ядер (мкм), ядерно-цитоплазматические соотношения, объемную суммарную плотность микроциркуляторного русла слизистой оболочки (мкм³), высчитали митотический индекс ростковой зоны желудочных желез (%). Показано, что хронические язвы желудка формируются на фоне предыдущего долгосрочно текущего хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Структурными особенностями стенки желудка, которые возникают в результате прогрессирования хронического воспаления и оказывают содействие формированию хронической язвы, есть утолщения подслизистой основы, ее склерозирование и гиалинизация соединительнотканых волокон, уменьшения объемной суммарной плотности микроциркуляторного русла слизистой оболочки.

Scherbinina M.B., Korolenko A.S. The stomach ulcer: character of morphogenesis.

Summary. Until now there were not completely known the causes of ulcerogenesis and chronisation of ulcerous gastric lesions as well as mechanisms of disorders of regeneration of gastroduodenal mucosa at all. The aim of this work was revealing the structural peculiarities of gastric mucosa that led to forming chronic ulcers. There was performed the histological examination of 24 biopsies in patients with mediogastral ulcer as well as the material of autopsies of 18 persons died due to the hemorrhage from gastric peptic ulcer. The biopsy material from curvature minor of gastric corpus in 12 persons without gastroduodenal diseases was control. There were determined the thickness of mucosa, thickness of submucosa, submucosal-mucosal index, height of superficial epitheliocytes and their nuclear diameter, nuclear-cytoplasmic interrelations, volume summary density of microcirculation in mucosa, mitotic index of growth zone of gastric glands using morphometry. Chronic gastric ulcers showed to form in the background of prolonged chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. The structural peculiarities wall of a stomach which developed as result of progressing the chronic inflammation and led to forming the chronic ulcers were thickening submucosal layer as well as its sclerosis and hialinization, decrease of volumous summary density of microcirculation.

Key words: chronic gastric ulcer, morphometric examination of gastric mucosa.

Введение

С морфологической точки зрения язва желудка представляет собой глубокий дефект слизистой оболочки с обязательным разрушением ее мышечной пластинки, заживление которого происходит с образованием соединительно-тканного рубца (Аруин Л.И. и соавт., 1998). Сегодня хорошо известны критерии диагностики этого заболевания, определена тактика лечения. Однако остаются невыясненными причины язвообразования и хронизации этих дефектов, а также механизмы нарушения регенерации слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в целом.

Целью данной работы было выявления структурных особенностей стенки желудка, определяющих формирование хронических язв.

Материалы и методы

Материалом исследования служили биоптаты,

полученные у 24 пациентов с медиогастральной язвой желудка в фазе обострения. Было взято по 1-2 биоптата со дна язвы, непосредственно с ее краев и на расстоянии 1,5-2 см от них в участке перифокальной зоны.

В исследование были включены пациенты от 44 до 67 лет (19 мужчин, 5 женщин) без доминирующей сопутствующей патологии. Во всех случаях язва желудка была ассоциирована с *Helicobacter (H.) pylori*, что было подтверждено до начала лечения быстрым уреазным тестом, гистологическим методом с окраской по Романовскому-Гимзе, цитологическим исследованием мазков-отпечатков слизистой оболочки желудка. Группа сравнения представлена секционным материалом, взятым в аналогичных участках слизистой оболочки желудка у 18 лиц в возрасте 58-67 лет (16 мужчин, 2 женщины), умерших вследствие крово-

течения из язвенного дефекта, локализованного на малой кривизне. Контролем служил биопсийный материал, полученный из участка малой кривизны тела желудка у 12 лиц-добровольцев в возрасте от 40 до 62 лет (8 мужчин, 4 женщины) без анамнестических и патоморфологических признаков заболеваний гастродуоденальной зоны, а также без наличия инвазии *H.pylori*.

Исследуемый материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, тулоидиновым синим и по методу Слинченко Н.З. (1964), позволяющем обнаружить мышечный, соединительнотканый и сосудистый компоненты стенки желудка. Для определения углеводов проводили Шик-реакцию.

С помощью морфометрии определяли толщину слизистой оболочки (мкм), толщину подслизистой основы (мкм), подслизисто-слизистый индекс, высоту покровных эпителиоцитов, диаметр их ядер (мкм), ядерно-цитоплазматические соотношения, объемную суммарную плотность микроциркуляторного русла (МЦР) слизистой оболочки (мкм³), вычисляли митотический индекс ростковой зоны желудочных желез (%). В биоптатах определение толщины подслизистой основы и подслизисто-слизистого индекса проводили только в случаях глубокого взятия материала (n=8). При выполнении морфометрических исследований придерживались рекомендаций Г.Г.Автандилова (2002). Морфологический анализ состояния слизистой оболочки желудка осуществляли по принципам модифицированной Сиднейской системы (1996).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Гистологическое исследование биопсийного и аутопсийного материала желудка показало выраженные деструктивные изменения в участке дна язвенных дефектов, где выявлен толстый Шик-положительный пласт некроза. Мышечная пластинка слизистой оболочки в дне язвы была всегда разрушена. В этом участке отмечалась густая инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами. Снизу зону некроза обрамляла грануляционная ткань со значительным количеством полнокровных тонкостенных сосудов и клеток, среди которых преобладали полиморфно-ядерные лейкоциты. Глубже в дне язвы располагалась зона грубоволокнистой рубцовой ткани, в которой, в гастробиоптатах редко, а в аутопсийном материале всегда, можно было найти полнокровные артерии и вены с утолщенными стенками за счет выраженного склероза и гиалиноза. Просвет большинства сосудов был сужен или облитерирован как следствие разрастания соединительной ткани и эндovasкулита (рис.1).

Об обострении язвы свидетельствовали не только некротические изменения её дна, но и фибриноидные изменения стенок сосудов с полным эластолизом, а также очаги мукоидного и

фибриноидного набухания рубцовой ткани, которые редко встречались в дне язвы. Подслизистые и межмышечные нервные сплетения (на аутопсийном материале) были с дистрофическими и некробиотическими изменениями нейронов, реакции раздражения нервных волокон, вплоть до их распада. Изредка в дне язвы среди рубцовой ткани встречались разросшиеся пучки нервных волокон в виде ампутированных невров.

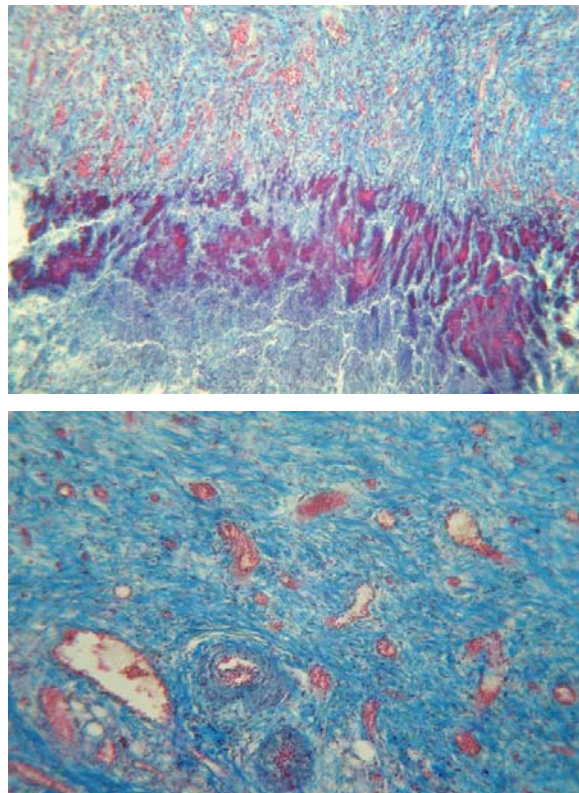


Рис.1. Дно хронической язвы желудка. Окраска по методу Н.З.Слинченко. $\times 100$: А - гнойный экссудат, фибриноидный некроз, грануляционная ткань; Б - рубцовая ткань.

Количественные данные морфометрических параметров в краях язвенных дефектов и их перифокальной зоне представлены в табл. 1. В краях язв слизистая оболочка и подслизистая основа были неравномерно утолщены за счет отека и инфильтрации клеточными элементами, преимущественно нейтрофилами. Однако только этим фактом нельзя объяснить увеличение толщины данных пластов. Подслизисто-слизистый индекс показывает, что изменения в каждом из них произошли непропорционально относительно показателей контрольной группы. Более выраженное утолщение подслизистой основы было связано также с ее склерозом и гиалинизацией.

Покровные эпителиоциты (в биопсийном материале) имели большие размеры и объемы ядер ($32,12 \pm 2,42$ мкм и $6,32 \pm 0,46$ мкм³ соответственно). Определялись гиперхромные ядра, клетки с гидропической и слизистой дистрофией. Четко определялся отек эпителиоцитов, входящих в состав желудочных ямок.

Таблица 1

Морфологические характеристики слизистой оболочки фундального отдела желудка (M±m)

Показатель	Контроль (норма), n=12	Материал гистобиоптатов, n=24		Аутопсийный материал, n=18	
		Край язвенного дефекта	Перифокальная зона	Край язвенного дефекта	Перифокальная зона
Толщина слизистой оболочки, мкм	568,40±24,32	744,60±41,62***	693,45±35,54**	727,55±6,48***	670,71±14,79**
Толщина подслизи- стой основы, мкм	62,8±3,41	90,43±6,34** (n=8)	86,04±0,92*** (n=8)	92,94±7,48**	89,18±6,65**
Подслизи- сто- слизистый индекс	0,116±0,004	0,129±0,003 (n=8)	0,131±0,005* (n=8)	0,128±0,002*	0,133±0,004**
Высота по- кровных эпителиоци- тов, мкм	25,60±0,59	32,12±2,42*	27,44±1,05	34,26±2,56**	33,1±3,05*
Диаметр яд- ра, мкм	5,94±0,18	6,32±0,46	6,8±0,41	7,04±0,48*	6,81±0,71
Ядерно- цитоплазма- тические соотношения	0,048±0,002	0,041±0,002*	0,061±0,004**	0,039±0,003*	0,060±0,004*
Митогиче- ский индекс ростковой зоны желу- дочных же- лез, ‰	5,53±0,26	1,21±0,24***	8,21±0,61***	0,84±0,63***	3,35±0,94*
Объемная плотность МЦР слизи- стой оболоч- ки, мкм ³	(0,00472±0,00 008) x10 ¹²	(0,00445±0,0000 7) x10 ¹² *	(0,00498±0,0001 2) x10 ¹²	(0,00386±0,0001 7) x10 ¹² ***	(0,00401±0,0002 6) x10 ¹² *

Примечание. *** p<0,001, ** p<0,01, * p<0,05 – статистическая разница между соответствующими показателями пациентов с язвенной болезнью желудка и здоровых людей (контроль).

Пикноз ядер клеток и набухание их цитоплазмы обусловили снижение ядерно-цитоплазматического индекса (0,041±0,002, p<0,05 относительно контроля). Эти изменения сопровождались нарушением связей между клетками, что приводило к их десквамации. В цитоплазме клеток поверхностного и ямочного эпителия было выявлено накопление ШИК-позитивных веществ. Отмечено также распространение таких клеток в глубину желез. В эпителиоцитах, расположенных непосредственно в краях язв, встречались единичные фигуры митоза.

Отмечена тенденция уменьшения показателя объемной плотности МЦР слизистой оболочки до (0,00445±0,00007) x10¹² мкм³ с гиперемией сосудов, особенно в его венозных отделах. В сосудах, как правило, имел место внутрисосудистый лейкоцитоз, краевое стояние лейкоцитов, периваску-

лярная лейкоцитарная инфильтрация. Наблюдался также стаз крови, диапедезные кровоизлияния в окружающие ткани. В мышечном пласте желудка были выражены явления фиброза, гиперэластоз соединительнотканной прослойки.

Изучение периульцерозной зоны обнаружило, прежде всего, признаки хронического воспаления, специфические для хеликобактерной инфекции. Наблюдалась инфильтрация межэпителиальных пространств и собственной пластинки полиморфноядерными нейтрофилами, лимфоцитами и гистиоцитами. В глубоких биоптатах (n=8) отсутствовала гистоархитектоника, присущая обычной слизистой оболочке и подслизистой основе желудка, при этом подслизисто-слизистый индекс увеличился до 0,124±0,002 вследствие увеличения почти в 1,4 раза толщины подслизистой основы. Постоянным явлением было разрастание в под-

слизистой основе соединительной ткани разной степени зрелости (рис.2).

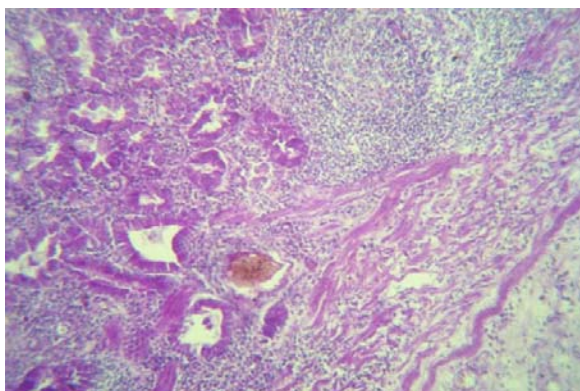


Рис.2. Перифокальная зона хронической язвы желудка. ШИК-реакция. $\times 100$: склероз подслизистой основы, разрастание соединительной ткани в слизистую оболочку.

У 2-х пациентов она была нежнотоволокнистой с большим количеством фибробластов и тонкостенных сосудов. Цитоплазма фибробластов и межклеточное вещество давали положительную реакцию метахромазии с тулоидиновым синим, что свидетельствует об увеличении содержания кислых гликозаминогликанов. В других случаях (6 пациентов) в подслизистой основе имело место разрастание грубоволокнистой соединительной ткани, состоящей из толстых эозинофильных коллагеновых волокон и фиброцитов. Отмечено увеличение показателей высоты и ядер покровных эпителиоцитов на 7,2 и 14,5% соответственно, при этом ядерно-цитоплазматический индекс составил $0,061 \pm 0,004$, что статистически достоверно выше контроля ($p < 0,01$). Митотический индекс был почти в 1,5 раза выше по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об усилении пролиферации в этой зоне. Имелись проявления и дисрегенераторных процессов эпителия в виде атрофии фундальных желез, дисплазии и перестройки эпителия по кишечному типу. Атрофия железистого аппарата выражалась в уменьшении количества желез, уменьшении количества клеток и перераспределении соотношения специализированных клеток, составляющих железу. Дисплазии эпителия I и II ст. определены в 8 случаях (33%). Показатель объемной плотности МЦР слизистой оболочки составил $(0,00498 \pm 0,00012) \times 10^{12}$, что недостоверно выше аналогичного показателя контроля. Однако извитость сосудов МЦР, их утолщенные склерозированные стенки с явлениями гиалиноза, спазм артериол, застойное полнокровие венозных сосудов, образования микротромбов могут расцениваться как нарушения кровоснабжения эпителиальных структур в этом участке.

Подобные гистологические изменения были характерны и для аутопсийного материала. Однако в этой группе был более выраженный склероз и гиалинизация подслизистой основы, лимфо-

плазмоцитарная инфильтрация стромы. Эти изменения привели к повышению подслизистого индекса, который для края язвенного дефекта составил $0,128 \pm 0,002$ ($p < 0,05$ относительно контроля), для перифокальной зоны - $0,133 \pm 0,004$ ($p < 0,01$ относительно контроля). Учитывая также низкие показатели объемной плотности МЦР слизистой оболочки, можно говорить о нарушении в этих условиях структурного гомеостаза желудка на тканевом уровне. Отсюда резкое снижение компенсаторных резервов патологически измененного органа с нарушениями регенерации желудочного эпителия.

Полученные результаты возвращают нас к «гастритической» теории возникновения язвенной болезни Г.Е. Конжетны (1923, 1928, 1947, 1954), которую было модно подвергать критике в середине XX столетия. В данное время многими исследователями признается факт образования язв гастродуоденальной зоны именно на фоне воспалительных изменений слизистой оболочки (Аруин Л.И. и соавт., 1998; Лазебник Л.Б. и соавт., 2006; Szabo S. et al., 1995). В исследованиях, проведенных нами, также выявлены известные критерии хронизации воспалительного процесса: инфильтрация слоев слизистой оболочки лимфоцитами, плазмócитами, гистиоцитами, усиления коллагенизации стромы. Кроме того, было подтверждено, что во всех изученных случаях язва была ассоциирована с *H. pylori*. Это совпадает с современными представлениями о том, что риск возникновения язвы гастродуоденальной зоны определяется типом гастрита (согласно Сиднейской системе). Считают, что прогностически наиболее важное значение имеют хронический гастрит антрального отдела и пангастрит без явлений атрофии в фундальном отделе, ассоциированные с *H. pylori* (Sipponen P., Stolte M., 1997).

С позиций длительно текущего воспалительного процесса, который поддерживается хеликобактерной инфекцией, возможно объяснить выявленные структурные изменения в эпителиально-стромальных соотношениях желудка при ульцерогенезе. В частности, приведенный выше клеточный состав инфильтрата слизистой оболочки и подслизистой основы способен создавать локальное повышение концентраций биологически активных веществ с разветвлением как септического, так и асептического вариантов воспалительной реакции (Шубич М.Г., Авдеева М.Г., 1997). Активация внутриорганной иммунной системы желудка приводит к выделению цитокинов, стимулирующих фибробласты. В этой ситуации возникает высокая вероятность нарушения проницаемости мембран лизосом в клетках с последующим высвобождением тканевых протеаз, что инициирует начало язвенного процесса. Экспериментальное подтверждение дезинтеграции тканевыми протеазами слизистой оболочки желудка было получено около 20 лет назад (Амиров Н.Ш., Трубицина И.Е., 2005). Описано также формирование мелких пустот внутри слизистой оболочки желудка человека (микрокистообразование), вы-

зываются реактивные изменения со стороны межклеточной ткани (Крышень П.Ф., Пругло Ю.В., 1978). Воспаление, регенерация и фиброз являются неразрывными компонентами адаптивной тканевой реакции на повреждение (Шубич М.Г., Авдеева М.Г., 1997). В этой связи необходимо подчеркнуть, что во всех рассмотренных в работе случаях выявлены необратимые склеротические изменения подслизистой основы желудка, что особенно наглядно проявилось на материале аутопсий. Т.е., соединительная ткань, пройдя через определенные стадии развития, превращается, в конце концов, в рубцовую ткань, которая заполняет возникшие дефекты в подслизистой основе. При этом избыточное развитие соединительной ткани приобретает значение фактора, вызывающего новые патологические отклонения в функционировании слизистой оболочки. Параллельно возникают нарушения микроциркуляции. В гастробиоптатах объемная величина МЦР несколько увеличена за счет венозного полнокровья, при гистологическом анализе материала желудка, полученного при аутопсиях, показательное снижение объемной плотности МЦР, однако каждый из этих вариантов свидетельствует об ухудшении кровоснабжения поврежденных участков. Кроме того, участки гиалиноза сосудов могут становиться источником кровотечения. Имеет также важное значение изменение иннервации слизистой оболочки желудка. В.А. Самсонов (1966, 1975) извитость нервных стволов межмышечного пласта и пролиферацию нервных волокон в дне дефекта относил к главным морфологическим признакам хронической язвы желудка. Структурная реорганизация стенки желудка вызывает нарушения трофики эпителиального пласта, и создает предпосылки для его последующих атрофических изменений. В гистологических препаратах язвы желудка с осложненным течением выявлено снижение мито-

тической активности покровного эпителия, явления атрофических изменений клеток.

Таким образом, инвазия *H. pylori* поддерживает проявления хронического воспаления, которое приводит к нарушению эпителиально-стромальных соотношений желудка, ухудшает трофику эпителиального пласта слизистой оболочки, его репаративные возможности. В период активации воспалительного процесса возникает клеточная дезинтеграция тканей желудка, обусловленная действием тканевых протеаз внутри стенки желудка и кислото-пептической агрессии со стороны его полости, которые в совокупности нарушают целостность пластов слизистой оболочки желудка с образованием язвенного дефекта. Хроническая язва является апогеем воспалительного процесса в условиях патологического изменения структуры слизистой оболочки желудка.

Выводы

Проведенные исследования свидетельствуют, что хроническая язва желудка формируется на фоне предшествующего длительно текущего хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. Структурными особенностями стенки желудка, возникающими вследствие прогрессирования хронического воспаления и способствующими формированию хронической язвы, являются утолщения подслизистой основы вследствие ее склерозирования и гиалинизации соединительнотканых волокон. Существенную роль в генезе хронической язвы играет тканевая гипоксия, обусловленная уменьшением объемной суммарной плотности МЦР слизистой оболочки.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в анализе морфологических характеристик язвенных поражений желудка, вызванных другими этиологическими факторами, а также особенности их течения с целью патогенетического обоснования методов лечения.

Літературні джерела

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии.- М.: Медицина.- 2002.- 240 с.
2. Амиров Н.Ш., Трубицина И.Е. Ферментативные механизмы в этиопатогенезе желудочного язвообразования // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2005.- №1.- С.46-55.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.- М.: Триада-Х, 1998.- 496 с.
4. Крышень П.Ф., Пругло Ю.В. Морфологическая диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки.- К.: Здоров'я, 1978.- 184 с.
5. Проблемы и перспективы исследований инфекции *Helicobacter pylori* / Лазебник Л.Б., Мо-

розов И.А., Ильченко А.А., Хомерики С.Г. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2006.- №1.- С.4-14.

6. Слинченко Н.З. Быстрая и прочная окраска соединительной ткани, эластина, фибрина и фибриноидов // Архив патологии.- 1964.- №2.- С.8-10.

7. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Архив патологии.- 1997.- №2.- С.3-8.

8. Molecular and cellular basis of ulcer healing / Szabo S., Fkusstatscher S., Sandor Z., Sakoulas G. // Scand. J. Gastroenterol.- 1995.- Suppl.208.- P.3-8.

9. Sipponen P., Stolte M. Clinical impact of routine biopsies of the gastric antrum and body // Endoscopy.- 1997.- Vol.29, №7.- P.671-678.

Щербініна М.Б., Короленко А.С. Виразкова хвороба шлунка: особливості морфогенеза.

Резюме. До теперішнього часу залишаються нез'ясованими причини виразкоутворювання та хронізації виразкових дефектів шлунка, а також механізми порушення регенерації слизової оболонки гастродуоденальної зони в цілому. Метою даної роботи було виявлення структурних особливостей стінки шлунка,

що сприяють формуванню хронічних виразок. Проведено гістологічне дослідження при медіогастральній виразці 24 гастробіоптатів пацієнтів та матеріалу, отриманого при автопсіях 18 померлих внаслідок кровотечі. Контролем був біопсійний матеріал, отриманий з ділянки малої кривизни тіла шлунка в 12 осіб без ознак захворювань гастродуоденальної зони.

Морфометрично визначали товщину слизової оболонки (мкм), товщину підслизової основи (мкм), підслизово-слизовий індекс, висоту покривних епітеліоцитів та діаметр їх ядер (мкм), ядерно-цитоплазматичні співвідношення, об'ємну сумарну щільність мікроциркуляторного русла слизової оболонки (мкм³), обчислювали мітотичний індекс росткової зони шлункових залоз (%₀).

Показано, що хронічні виразки шлунка формуються на тлі попереднього довгостроково поточного хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*. Структурними особливостями стінки шлунка, що виникають у результаті прогресування хронічного запалення та сприяють формуванню хронічної виразки, є потовщення підслизової основи, її склерозування та гіалінізація сполучнотканинних волокон, зменшення об'ємної сумарної щільності мікроциркуляторного русла слизової оболонки.

Ключові слова: хронічна виразка шлунка, морфометричні дослідження слизової оболонки шлунка