

# МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ЕРОЗІЙ ШЛУНКА ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Проф. Т. Д. Звягінцева, Я. К. Гаманенко

**Харківська медична академія післядипломної освіти**

*Порушення рівня добової продукції мелатоніну відіграє важливу роль у патогенетичних механізмах утворення хронічних ерозій шлунка. Вивчено морфологічні зміни слизової оболонки антрального відділу шлунка, виявлено порушення рівня мелатоніну в добовій сечі у хворих із хронічними ерозіями шлунка. Встановлено, що при лікуванні за допомогою мелаксену відзначається зниження кількості нейтрофілів, відсутність еозинофільних лейкоцитів, що значно поліпшує морфологічну картину, підвищує рівень якості життя хворих і знижує ризик рецидиву захворювання.*

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЭРОЗИЙ ЖЕЛУДКА И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Проф. Т. Д. Звягінцева, Я. К. Гаманенко

*Нарушение уровня суточной продукции мелатонина играет важную роль в патогенетических механизмах образования хронических эрозий желудка. Изучены морфологические изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка, выявлено нарушения уровня мелатонина в суточной моче у больных с хроническими эрозиями желудка. Установлено, что при лечении с помощью мелаксена отмечается снижение количества нейтрофилов, отсутствие эозинофильных лейкоцитов, что, в свою очередь, улучшает морфологическую картину, повышает уровень качества жизни больных и снижает риск рецидива заболевания.*

## MORPHOLOGICAL PECULIARITIES DEVELOPMENT OF CHRONIC STOMACH EROSIONS AND METHODS OF THEIR CORRECTION

T. D. Zvyagintseva, Ya. K. Gamanenko

*Derangements in levels and daily of production of melatonin can play a very important role in the pathological mechanism of chronic erosions of the stomach. Morphological studies of changes in the mucous membrane of the stomach and in the level of melatonin in urine in patients with chronic erosion of the stomach were studied.*

*During healing chronic erosions of the stomach with melaxen it was noted a reduction in the number of eosinophils, that could improve the quality of life of the patients and reduce the risk of recurrence.*

Важливою віхою у вивченні проблем ерозивної патології СОШ (слизової оболонки шлунка) є встановлення того факту, що разом із гострими банальними ерозіями, які швидко минають, існують хронічні ерозії з прогресивним характером клінічного перебігу. Особлива увага до проблеми поверхневих деструктивних змін СОШ пояснюється широким впровадженням у клінічну практику ендоскопічних методів дослідження, але оцінити справжній характер ерозій можна лише на підставі гістологічного дослідження. Однак іноді це неможливо, оскільки ендоскопісту не завжди вдається провести біопсію з самої ерозії, тому розбіжності між макроскопічним і гістологічним діагнозами коливаються в межах від 30 до 100% випадків [1, 4].

За характером гістологічних змін ХЕШ (хронічні ерозії шлунка) можна поділити на «зрілий»

і «незрілий» типи. У першому випадку ХЕШ епітелізуються, а набряк СОШ повністю зникає; у другому випадку вибухання залишається внаслідок розвинутого фіброзу тканин і вираженого продуктивного запалення на тривалий час. В оточуючій повній ерозії СОШ морфологічно можна виявити гіперплазію пілоричних залоз та ямкового епітелію, а іноді й фавеолярну гіперплазію. Це дає змогу припустити можливість трансформації ерозій у поліпи відповідного типу та ймовірність їх малигнізації, що є важливим аспектом, який характеризує необхідність перегляду поглядів щодо діагностики ХЕШ [5, 6].

В усіх роботах, присвячених ХЕШ, обговорюється тільки механізм їх утворення, а не хронізації, у зв'язку з чим у патогенезі даного захворювання не так важливі причини виникнення ерозій, як причини відсутності загоєння [2, 3, 7]. У нашій

роботі особлива увага приділяється вивченню ХЕШ без супутньої патології, оскільки аналіз результатів власних спостережень і даних літератури дозволяє висловити думку, що у значній частині випадків ХЕШ є самостійною нозологічною формою, а не ускладненням інших захворювань.

**Мета** роботи — вивчення гістологічних особливостей СОШ у хворих на ХЕШ, а також визначення рівня концентрації мелатоніну в сечі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 107 хворих на ХЕШ у стадії загострення, серед них 87 чоловіків (81,3%), і 20 жінок (18,7%). Середній вік становив  $32,1 \pm 0,7$  року. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб.

У I групі (61 пацієнт (57,1%) захворювання характеризувалося хронічним, а також рецидивуючим перебігом із переважною частотою рецидивів 1 раз на рік, а в II групі (46 пацієнтів (42,9%) ХЕШ були виявлені вперше.

Верхню ендоскопію проводили з використанням апарата GIF-XP-20 компанії «OLYMPUS» (Японія) з прицільною біопсією до початку лікування та через  $12 \pm 2$  доби після його завершення за стандартною методикою.

Одержані методом щипка 3–5 біоптатів із країв хронічної ерозії антрального відділу шлунка фіксували в 10%-вому розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах, заливали в парафін, після чого виготовляли серійні зрізки завтовшки  $4-5 \times 10^{-6}$  м.

Виразність запального процесу оцінювали за ступенем лімфоплазмочитарної інфільтрації СОШ, а активність ХЕШ — за розміром гранулоцитарного (нейтрофільного) компонента в запальному інфільтраті. Оцінку стану СОШ у біоптатах проводили морфометрично за допомогою комп'ютерного цитоаналізатора «OLYMPUS BX-41», окуляра мікрометра АМ9-2, окулярної лінійки та морфометричної сітки Г. Г. Автанділова, що дозволило встановити товщину слизу, висоту покривного епітелію та зробити кількісну оцінку нейтрофілів (щільність клітин в  $1 \text{ мм}^2$ ) з подальшим мікрофотографуванням.

Проводили визначення мелатоніну (п-ацетіл-5-метокситриптаміну) в добовій сечі у лабораторії вікової ендокринології та обміну речовин ДУ «ІОЗДП» АМН України.

Результати дослідження статистично оброблялися за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середніх арифметичних величин (M), середньоквадратичного відхилення і помилки середніх величин (m).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хворим призначалося диференційоване лікування залежно від концентрації рівня мелатоніну в добовій сечі. У хворих I групи рівень мелатоніну

був знижений і становив  $28,10 \pm 1,32$  нмоль/доб. ( $p < 0,001$ ), у зв'язку з чим на тлі стандартної терапії вони одержували мелаксен одноразово ввечері, в дозі 6 мг за 1 год. до сну, протягом 12 днів.

Хворі II групи, у яких рівень мелатоніну відповідав нормальним показникам ( $54,17 \pm 1,8$  нмоль/доб.), одержували стандартну терапію: омепразол 30 мг двічі на день, амоксицилін по 1000 мг двічі на день, кларитроміцин по 500 мг два рази на добу. Н. рулогі виявлено у 87,2 % хворих.

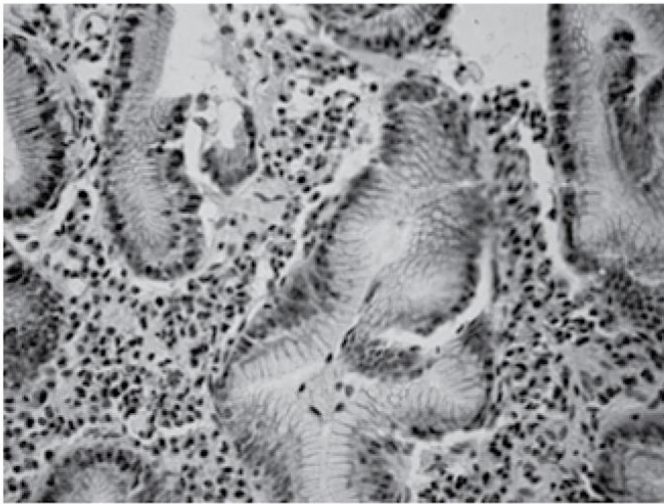
При гістологічному дослідженні біоптатів ХЕШ хворих I групи встановлено наявність високوپризматичного інтенсивно продукуючого слизу епітелію крайової зони. При цьому спостерігались розвинена мережа підепітеліальних судин, видоуження шийчних відділів шлункових залоз. У зоні ХЕШ помітне чергування великих ділянок фіброзу, кістозного розширення шлункових залоз, солітарних фолікулів та інтенсивна змішана поліморфноклітинна інфільтрація СОШ (рис. 1).

При гістологічному дослідженні біоптатів СОШ хворих II групи виявлені ХЕШ у стадії загострення, які характеризуються наявністю коагуляційного некрозу, що нагадує фібриноідний некроз, як при ВХШ, але без типового для нього фіброзу країв. Гіперплазія пілоричних залоз у зоні ХЕШ є причиною утворення узвишся, яке служить ендоскопічним критерієм. У ділянці дна хронічної ерозії виявлена грануляційна тканина, а у крайових відділах — дистрофічні й атрофічні зміни епітелію залоз (рис. 2).

Деструктивні зміни епітеліального пласта у хворих II групи були більш вираженими, ніж у хворих I групи. Так, висота епітелію СОШ хворих I групи становила  $26,31 \pm 0,14$  мкм (при нормі  $30,07 \pm 0,42$  мкм ( $p > 0,05$ )) і не відрізнялася від нормальних параметрів. Однак його функціональна активність була знижена, що виявлялося достовірним зменшенням товщини шару слизу —  $134,19 \pm 1,48$  мкм (при нормі  $149 \pm 1,6$  мкм ( $p < 0,01$ )). Висота епітелію СОШ хворих II групи становила  $19,04 \pm 0,07$  мкм ( $p < 0,05$ ), що достовірно нижче від нормальних показників. Функціональна активність також була зниженою і склала  $103,11 \pm 1,25$  мкм ( $p < 0,01$ ). У хворих II групи більш як утричі в СОШ збільшувалася кількість міжепітеліальних лімфоцитів (МЕЛ), оточених обідками прояснення, складаючи  $28,04 \pm 2,53$  (при нормі  $9,26 \pm 1,3$ ) на 100 епітеліоцитів ( $p < 0,001$ ).

У хворих I групи цей показник становив  $20,75 \pm 1,61$  на 100 епітеліоцитів ( $p < 0,01$ ). Отже, у хворих II групи дистрофічні зміни епітелію поєднувалися з більш вираженою інфільтрацією власної пластинки СОШ лімфоцитами, плазмочитами, еозинофілами і нейтрофілами. З літературних джерел відомо, що присутність рецепторів до мелатоніну виявлена на мембранах нейтрофілів, лейкоцитів і на периферійних імунотоксичних клітинах, що дозволяє констатувати існування зв'язку між імунною системою і синтезом мелатоніну.

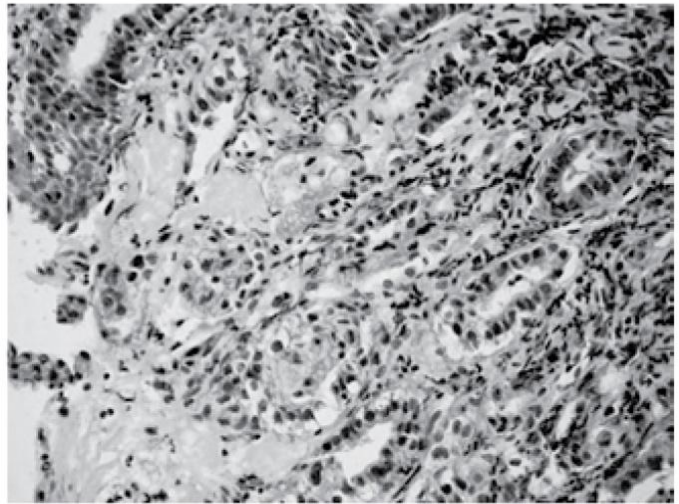




**Рис. 1.** Біопсія хворого на ХЕШ до 5-ти років.  
Нижня межа зони фібриноїдного некрозу  
проходить паралельно поверхні СОШ.

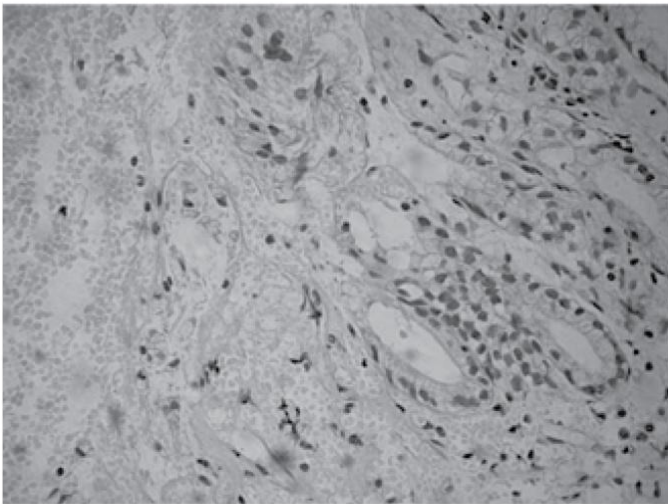
Під фібриноїдним некрозом — плазматичні клітини,  
лімфоцити, одиночні макрофаги з домішкою  
поліморфно-ядерних лейкоцитів.

Забарвлення гематоксиліном і еозином,  $\times 200$

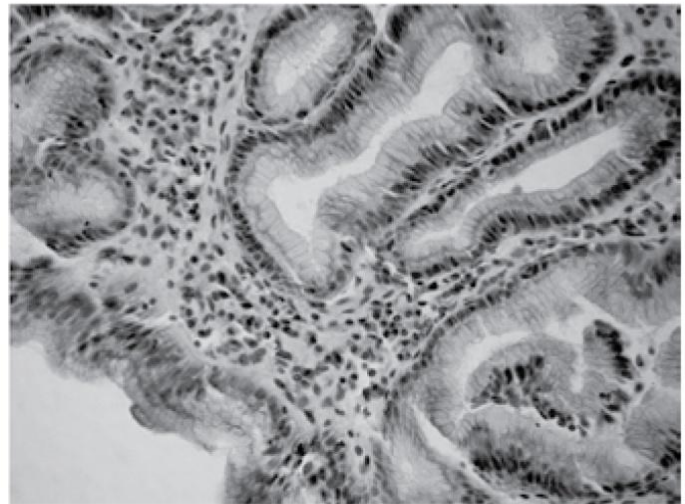


**Рис. 2.** Біопсія хворого з уперше виявленою ХЕШ.  
Зруйновано частину валиків, дно вистилають залози  
СОШ, які складаються здебільшого зі слизових  
клітин, а також є ендокринні клітини.

Забарвлення гематоксиліном і еозином,  $\times 200$



**Рис. 3.** Після лікування у хворих I групи в запальному  
інфільтраті переважали лімфоцити з домішкою  
плазмоцитів. Кількість нейтрофілів зменшилася,  
спостерігається відсутність еозинофільних  
лейкоцитів. Ерозивний дефект не визначається.  
Забарвлення гематоксиліном і еозином,  $\times 200$



**Рис. 4.** У хворих II групи відновлювальні процеси  
у СОШ поліпилися, однак повної епітелізації  
дефекту не виявлено.

Забарвлення гематоксиліном  
і еозином,  $\times 200$

Так, при оцінці нейтрофільної інфільтрації антрального відділу шлунка у хворих на ХЕШ було встановлено, що в період загострення кількість нейтрофільних лейкоцитів у пацієнтів II групи становила 7200 в  $1 \text{ мм}^2$ , що в 3,1 рази більше порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ), а в I групі цей показник склав 8000 в  $1 \text{ мм}^2$ , що в 3,8 рази більше порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ).

Після проведеного лікування пацієнти I та II груп досягали клініко-ендоскопічної ремісії. У хворих I групи ми відзначали відновлення рівня мелатоніну

в добовій сечі, який склав  $52,30 \pm 1,56$  нмоль/доб. ( $p < 0,001$ ).

При морфологічному вивченні біоптатів з антрального відділу шлунка після курсу лікування був установлений позитивний вплив на характер і вираженість патологічних змін у СОШ, що проявлялося істотним зменшенням лімфоплазматичної запальної інфільтрації, зменшенням дистрофічних змін епітеліоцитів, зникненням або значним зменшенням ознак епітеліальної дисплазії. Після ерадикації *H. pylori* у 81,9 % хворих спостерігалася



нормалізація структури поверхневого епітелію із збереженням незначної лімфоплазмоцитарної інфільтрації у стромі.

Після проведеної комплексної терапії ХЕШ характеризувалися ампутацією валиків, укритих епітелієм. Так, висота епітелію СОШ у хворих II групи склала  $29,68 \pm 0,22$  мкм ( $p < 0,05$ ), функціональна активність —  $151,04 \pm 5,64$  мкм ( $p < 0,01$ ), що свідчить про підвищення захисних властивостей СОШ. Висота епітелію СОШ у хворих I групи становила  $30,81 \pm 1,07$  мкм ( $p > 0,05$ ), що не відрізнялося від нормальних параметрів. Однак функціональна активність СОШ була знижена:  $107,12 \pm 3,19$  мкм ( $p < 0,01$ ).

У поверхневому епітелії СОШ у хворих I і II груп визначалися окремі МЕЛ, кількість яких наближалася до норми і складала відповідно  $10,2 \pm 1,5$  ( $p < 0,01$ ) і  $8,9 \pm 1,2$  ( $p < 0,01$ ) на 100 епітеліоцитів. МЕЛ виявлені поблизу клітин дна ямок, які мітотично діляться, що можна вважати показником їх участі в процесах регенерації.

Після проведеної комплексної терапії у хворих на ХЕШ встановлена нормалізація кількості зрілих нейтрофілів. Так, у хворих I групи спостерігали зниження кількості нейтрофілів до 2320 в  $1 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,05$ ), а в II групі — 3840 в  $1 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,05$ ). Установлено позитивні результати вивчення ефективності мелаксену в комплексній терапії хворих на

ХЕШ, обумовлені властивістю препарату пригнічувати активність нейтрофілів (рис. 5).

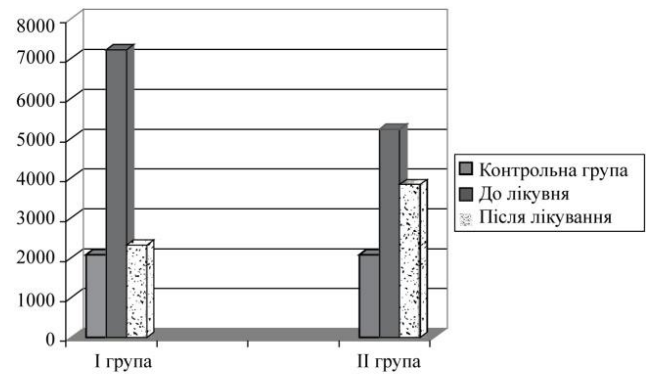


Рис. 5. Морфометрична характеристика кількості МЕЛ антрального відділу шлунка у хворих на ХЕШ (щільність клітин у  $1 \text{ мм}^2$ )

## ВИСНОВКИ

1. ХЕШ супроводжуються зниженням рівня мелатоніну в добовій сечі, що вимагає диференційного підходу до лікування.

2. Комплексне застосування антигелікобактерної терапії з мелатоніном у хворих на ХЕШ є перспективним, оскільки це сприяє морфологічному та функціональному відновленню СОШ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Наумова Л. А. Особенности клинико-морфологических проявлений атрофического процесса в слизистой оболочке желудка при отсутствии и наличии инфицированности *Helicobacter pylori* (I этап) / Л. А. Наумова, А. И. Пальцев, Я. Ю. Беляева // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 22–28.
2. Тимошин С. С. Участие нейропептидов в поддержании тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудка / С. С. Тимошин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол: материалы 16-й сессии Академической школы-семинара им. А. М. Уголева. — 2001. — Т. XI, № 4. — (Прилож. №14). — С. 38–44.
3. Хомерики С. Г. Диффузная нейроэндокринная система желудочно-кишечного тракта / С. Г. Хомерики // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол: материалы XVIII сессии Академической школы-семинара им. А. М. Уголева. — 2005. — Т. XV, № 5. — (Прилож. № 25). — С. 79–89.
4. Finocchiaro L. E. Melatonin biosynthesis and metabolism in peripheral blood mononuclear leucocytes / L. E. Finocchiaro, E. Nahmod, J. M. Launay // Biochem. J. — 2001. — Vol. 280, № 21 — P. 727–732.
5. Wetterberg L. The influence of age, sex, height, weight, urine volume and latitude on melatonin concentration in urine from normal subjects: a multinational study. In: Light and biological rhythms in man / L. Wetterberg // Pergamon Press. — Oxford-New York-Seoul-Tokyo. — 2003. — P. 275–286.