



Г.А. Соловйова

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ
Універсальна клініка «Оберіг», Київ

Морфологічні ознаки передракових змін шлунка у пацієнтів з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів

Ключові слова

Атрофія, кишкова метаплазія, тіло шлунка, антральний гастрит, ерозії шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів.

Згідно з офіційними статистичними даними, Україна посідає третє місце в Європі за поширеністю раку шлунка (РШ), поступаючись лише Росії та Білорусі. Щорічно в Україні реєструють 15–16 тис. нових випадків РШ, близько 95 % випадків діагностують на III та IV стадіях, унаслідок чого щорічно помирає приблизно 14 тис. хворих [13]. Установлено, що 80 % випадків некардіального РШ пов'язані з інфекцією *Helicobacter pylori* та розвитком атрофічного гастриту [1, 6, 9–11, 18, 21, 22]. Єдиним можливим способом зупинити цю тенденцію є рання діагностика раку та визначення передракових станів слизової оболонки шлунка, впровадження скринінгових методів обстеження населення [13].

Хронічний гастрит посідає провідне місце (77–89 %) серед передракових станів шлунка. На думку Л.І. Аруїна (2004), унаслідок тривалого хронічного запалення, характерного для *H. pylori*-асоційованого гастриту, порушується система клітинного оновлення в шлунку (прогресують зміни процесів апоптозу та проліферації з домінуванням останньої) [8, 12, 19]. Як наслідок, у слизовій оболонці шлунка (СОШ) з'являються мішені для дії мутагенних та канцерогенних (зовнішніх) речовин; епітелій шлунка через атрофію заміщується на метапластичний, диспластичний та неопластичний [1–3, 15, 22].

Асоціація між *H. pylori* та раннім РШ на сьогодні не викликає сумніву. Ще в 1994 р. Міжнародне агентство з вивчення раку (IARC-WHO), яке

входить до структури ВООЗ, визнало цю інфекцію канцерогеном 1-го порядку [6, 7, 15, 16]. Парадигма змін СОШ, які починаються із запальної інфільтрації, включають феномен кишкової метаплазії, призводять до атрофії, дисплазії/неоплазії епітелію та, зрештою, до РШ кишкового типу, отримала назву «каскад Корреа» [15, 16]. На сьогодні відомі молекулярно-клітинні та молекулярно-генетичні механізми каскаду Корреа, які зумовлюють накопичення мутацій саме в епітелії атрофованої СОШ, що багаторазово збільшує ризик малігнізації [11, 15, 16]. Атрофія слизової оболонки – це передраковий стан (ризик розвитку раку зростає багаторазово). Кишкова метаплазія розвивається паралельно з атрофією та є її маркером. Зв'язок атрофії слизової оболонки та дисплазії/неоплазії епітелію не викликає сумніву. Послідовність подій дисплазія/неоплазія-рак неминуча, з цього приводу не існує альтернативної точки зору [11].

Під атрофією слизової оболонки розуміють зникнення характерних залоз та розвиток кишкової метаплазії. На основі рекомендацій Міжнародної групи з вивчення атрофії та останньої класифікації (Новий Орлеан, 2002) розрізняють два основних типи атрофії СОШ: метапластичний та неметапластичний [3–5, 17, 20]. Неметапластичний тип атрофії характеризується втратою залоз, супроводжується фіброзом або фібромускулярною проліферацією власної пластинки слизової оболонки. При метапла-

тичному типі відбувається заміщення звичайних залоз метапластичними (кишковими). Ступінь атрофії вважають легкою при втраті 30 % залоз, помірною — при втраті 30–60 % залоз і тяжкою — при втраті понад 60 % залоз [9–11, 18, 21]. Виділяють такі типи кишкової метаплазії: повна (тонкокишкова, I тип) та неповна (товстокишкова, II та III типи) [9–11, 18, 21]. Перший тип характеризується появою клітин Панета та келихоподібних клітин, які продукують сіаломуцини, характерні для тонкокишкової слизової оболонки. II і III типи характеризуються наявністю призматичного епітелію та келихоподібних клітин, які продукують при II типі метаплазії нейтральні або кислі сіаломуцини, а при III типі — сульфомуцини. Розмежування типів кишкової метаплазії має прогностичне значення — при III типі кишкової метаплазії ймовірність розвитку РШ в 4 рази вища, ніж при I типі [9, 10, 21]. Тривале існування атрофії та кишкової метаплазії супроводжується дисплазією (відхилення від нормальної структури клітин у напрямі неопластичного розвитку, виявляється клітинною атипією та порушенням диференціювання епітелію).

У хворих з РШ в 60–80 % випадків має місце хронічний атрофічний гастрит (ХАГ) [6, 9–11, 13, 14, 18, 21]. При тривалому динамічному спостереженні за хворими з ХАГ встановлено, що через 10 років після виявлення гастриту ранній рак розвивається приблизно в 1 зі 150 пацієнтів, а через 15 років у близько 10 % пацієнтів [14, 18, 21]. Щорічна частота виникнення ХАГ становить 1–3 % [11, 13, 14]. Виявлено паралелізм між розповсюдженістю атрофічного гастриту, кишковою метаплазією та аденокарциномою [10, 21]. Наявність кишкової метаплазії збільшує ймовірність виявлення РШ в 10 разів [9, 10, 14, 18]. Ризик розвитку РШ підвищується в міру збільшення тяжкості атрофічного гастриту. Він високий у пацієнтів з тяжким атрофічним гастритом антрального відділу — більше ніж у 18 разів порівняно зі здоровими особами [10, 11, 13, 14, 18]. Особливо високим є ризик РШ, якщо атрофію виявляють як в антральному, так і у фундальному відділах шлунка (панатрофія, мультифокальний атрофічний гастрит): у 90 разів вищий порівняно зі здоровими особами [10, 11]. У 2005 р. група експертів, до якої ввійшли відомі патологоанатоми, які займалися патологією шлунка, та гастроентерологи-клініцисти, запропонували нову оцінку гастриту — систему OLG_Y (Operative Link for Gastritis Assessment). У 2008 р. група OLG_Y запропонувала візуально-аналогову шкалу для оцінки атрофії. Основною робочою класифікацією зали-

шається Сиднейська система (1990) та її Хьюстонська модифікація (1996) [3–5, 17, 20].

Мета роботи — виявити та порівняти частоту передракових змін (атрофії, кишкової метаплазії) в трьох групах пацієнтів: з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів, виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) та хронічному гастриті.

Матеріали та методи

Згідно із Сиднейською системою ми провели структурний аналіз гастробіоптатів у трьох досліджуваних групах пацієнтів, урахувавши ступінь активності та запалення, ступінь атрофії, наявність і тип кишкової метаплазії в тілі та антральному відділі шлунка. 1-шу (основну) групу склали пацієнти з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів, 2-гу (контрольну) — пацієнти з ерозіями шлунка при ВХ ДПК, 3-тю (контрольну) — пацієнти з ерозіями шлунка при хронічному гастриті. Морфологічне дослідження проведено у 151 пацієнта 1-ї групи, 73 — 2-ї, 70 — 3-ї групи.

Для морфологічної діагностики відбирали зразки СОШ не менше ніж з 5 зон шлунка: 3 — з антрума (з великої і малої кривизни і з кута шлунка), 2 — з тіла (з великої і малої кривизни або з передньої і задньої стінки) та за потреби зі змінених ендоскопічно ділянок шлунка. Для ретельного огляду СОШ та попереднього визначення ділянок атрофії та метаплазії проводили відеоезофагогастродуоденоскопію (ВЕГДС) за допомогою відеокomплексу Olympus Evis Exera II двома відеоезофагогастродуоденоскопами:

- 1) Olympus Q-180 з високою роздільною здатністю і вузькосмуговою візуалізацією;
- 2) Olympus Q-160Z з високою роздільною здатністю, високим збільшенням (до $\times 115$), вузькосмуговою візуалізацією.

Шматочки слизової оболонки з кожної зони, промарковані окремо, фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Далі матеріал проводили у гістопроекторі карусельного типу STP-120. Для заливки парафінових блоків використовували станцію EC-350, для нарізання парафінових блоків — ротаційний мікротом серії HM-340E, для фарбування гістологічних препаратів — автомат Robot-Stainer HMS-740 (усі апарати фірми Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Німеччина). Препарати зафарбовували гематоксиліном-еозином, альціановим синім. Для дослідження матеріалу використовували мікроскоп Axioskop 40 з фотокамерою Axio Cam MRc5 (Carl Zeiss).

Для оцінки ступеня атрофії СОШ застосовували візуально-аналогову шкалу OLG_A (2008), яка дає змогу поетапно підрахувати кількість і

Таблиця 1. Морфологічна характеристика атрофії, кишкової метаплазії, дисплазії в тілі шлунка у досліджуваних групах

Ознака	1-ша група (n = 151)	2-га група (n = 73)	3-тя група (n = 70)	p ₁₋₂	p ₁₋₃
Атрофія	35 (23,2 %)	4 (5,5 %)	8 (11,4 %)	p = 0,001; $\chi^2 = 10,7$	p = 0,004; $\chi^2 = 4,2$
I ступеня	30 (85,7 %)	4 (100 %)	8 (100 %)	p = 0,48; $\chi^2 = 0,50$	p = 0,29; $\chi^2 = 1,1$
II ступеня	5 (14,3 %)	—	—	—	—
Метаплазія	21 (13,9 %)	1 (1,4 %)	2 (2,9 %)	p = 0,003; $\chi^2 = 8,7$	p = 0,01; $\chi^2 = 6,3$
Повна (тонкокишкова)	12 (57,1 %)	1 (100 %)	2 (100 %)	p = 0,39; $\chi^2 = 0,73$	p = 0,24; $\chi^2 = 1,4$
Неповна (товстокишкова)	9 (42,9 %)	—	—	—	—
Дисплазія низького ступеня	4 (2,6 %)	—	—	—	—

частку атрофованих залоз у шматочку СОШ. Визначали неметапластичний і метапластичний типи атрофії СОШ, повну (тонкокишкову) і неповну (товстокишкову) метаплазію, дисплазію низького і високого ступеня, контамінацію *H. pylori*.

Морфологічні дослідження виконували в патогістологічному центрі Універсальної клініки «Оберіг» під керівництвом д. мед. н. О.Г. Курик.

Результати та обговорення

Результати патоморфологічного дослідження біоптатів з тіла шлунка наведено в табл. 1.

У пацієнтів з ерозіями шлунка при захворюваннях жовчовивідних шляхів атрофію (рис. 1) та кишкову метаплазію в тілі шлунка виявляли достовірно частіше на відміну від пацієнтів двох контрольних груп. У пацієнтів 1-ї групи атрофія (переважно I ступеня) була у 23,2 % ($p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} = 0,004$), метаплазія — у 13,9 % ($p_{1-2} = 0,003$; $p_{1-3} = 0,01$). Із типів метаплазії в тілі шлунка у пацієнтів цієї групи виявлено як тон-

кокишкову (рис. 2), так і товстокишкову метаплазію (рис. 3), з переважанням тонкокишкової. Крім того, лише у пацієнтів 1-ї групи виявлено дисплазію низького ступеня в тілі шлунка (рис. 4). Згідно з отриманими даними можна зробити висновок, що атрофія, метаплазія більше поширені у пацієнтів основної групи з ерозіями шлунка та захворюваннями жовчовивідних шляхів порівняно з пацієнтами з ВХ ДПК та хронічним гастритом. У пацієнтів основної групи достовірно частіше реєстрували атрофію (I ступінь), кишкову метаплазію з переважанням тонкокишкової метаплазії в тілі шлунка.

Вважається, що ризик РШ тим вищий, чим більше виражена атрофія та більший обсяг ураження. Найбільший кумулятивний ризик (можливість для хворого на тяжкий антральний або фундальний гастрит захворіти раком протягом 5—10 років) є у тих пацієнтів, у яких антральний гастрит діагностовано в молодості.

При морфологічному дослідженні біоптатів з антрального відділу шлунка верифіковано озна-

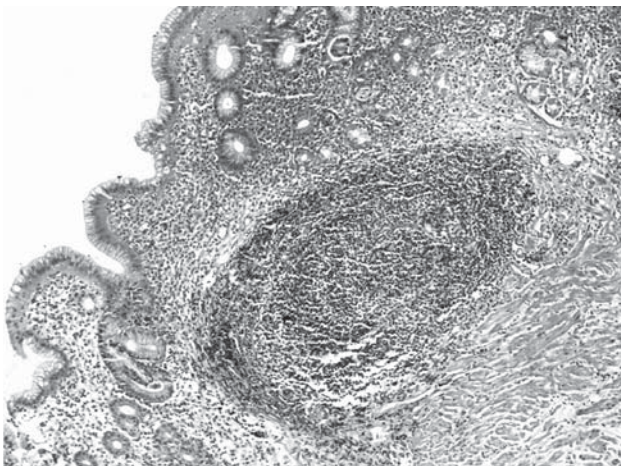


Рис. 1. Хронічний атрофічний гастрит тіла шлунка з наявністю в стромі лімфоїдного фолікула. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 100$

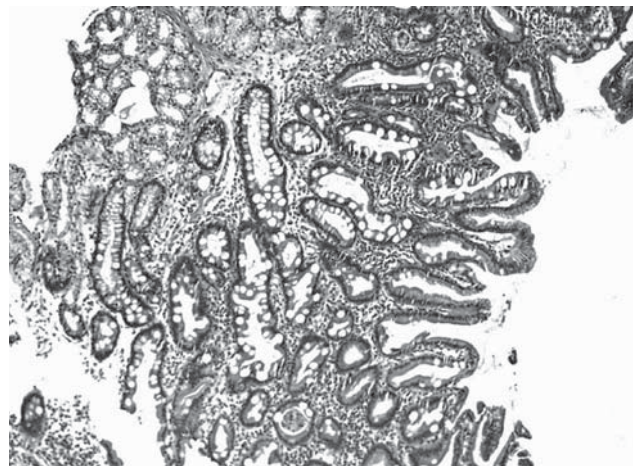


Рис. 2. Хронічний атрофічний гастрит тіла шлунка з повною (тонкокишковою) метаплазією залоз. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 100$

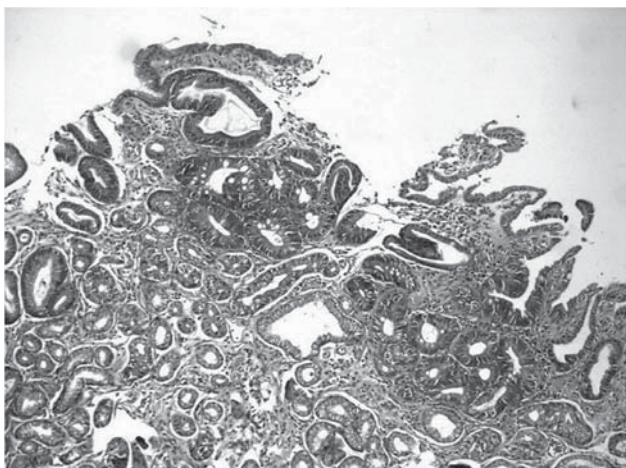


Рис. 3. Хронічний атрофічний гастрит тіла шлунка з неповною (товстокишковою) метаплазією залоз. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 100$

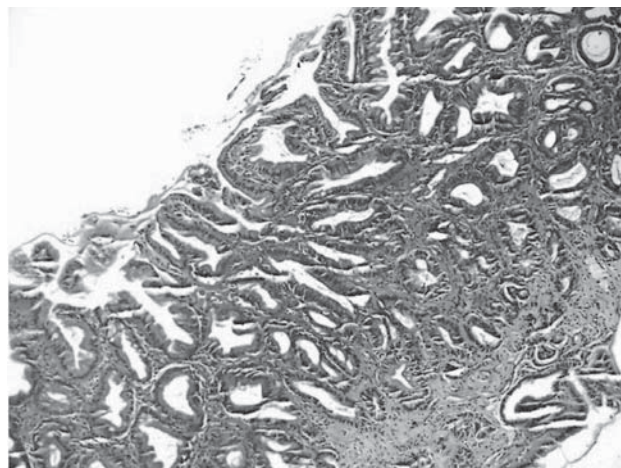


Рис. 4. Хронічний атрофічний гастрит тіла шлунка з вогнищевою дисплазією залоз низького ступеня. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 100$

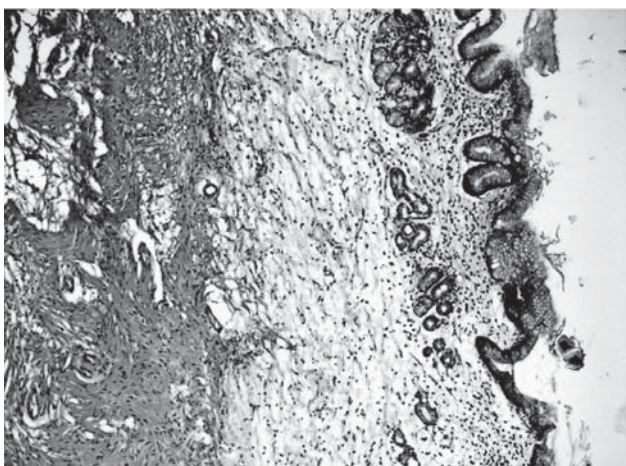


Рис. 5. Хронічний атрофічний гастрит. Мала кількість залоз і значні фіброзні прошарки в слизовій оболонці (атрофія III ступеня). Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 100$

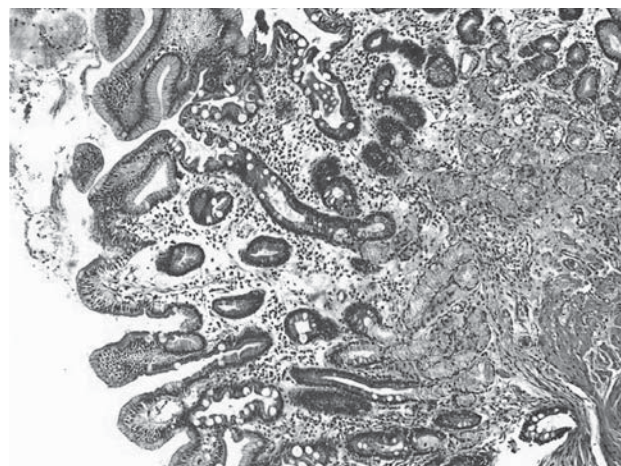


Рис. 6. Хронічний атрофічний гастрит з повною (тонкокишковою) метаплазією залоз. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 100$

Таблиця 2. Морфологічна характеристика атрофії, кишкової метаплазії, дисплазії в антральному відділі шлунка у досліджуваних групах

Ознака	1-ша група (n = 151)	2-га група (n = 73)	3-тя група (n = 70)	P ₁₋₂	P ₁₋₃
Атрофія	122 (80,8 %)	58 (79,4 %)	55 (78,6 %)	p = 0,81; $\chi^2 = 0,06$	p = 0,70; $\chi^2 = 0,14$
I ступеня	101 (82,8 %)	44 (75,9 %)	49 (89,1 %)	p = 0,28; $\chi^2 = 1,2$	p = 0,28; $\chi^2 = 1,2$
II ступеня	9 (15,6 %)	13 (22,4 %)	6 (10,9 %)	p = 0,26; $\chi^2 = 1,3$	p = 0,41; $\chi^2 = 0,68$
III ступеня	2 (1,6 %)	1 (1,7 %)	—	p = 0,56; $\chi^2 = 0,34$	
Метаплазія	115 (76,2 %)	22 (30,1 %)	32 (45,7 %)	p < 0,0001; $\chi^2 = 43,9$	p < 0,0001; $\chi^2 = 19,9$
Повна (тонкокишкова)	68 (59,1 %)	15 (68,2 %)	18 (56,6 %)	p = 0,42; $\chi^2 = 0,6$	p = 0,77; $\chi^2 = 0,08$
Неповна (товстокишкова)	47 (40,9 %)	7 (31,8 %)	14 (43,8 %)	—	—
Дисплазія низького ступеня	6 (4,0 %)	1 (1,4 %)	2 (2,9 %)	p = 0,29; $\chi^2 = 1,1$	p = 0,67; $\chi^2 = 0,2$

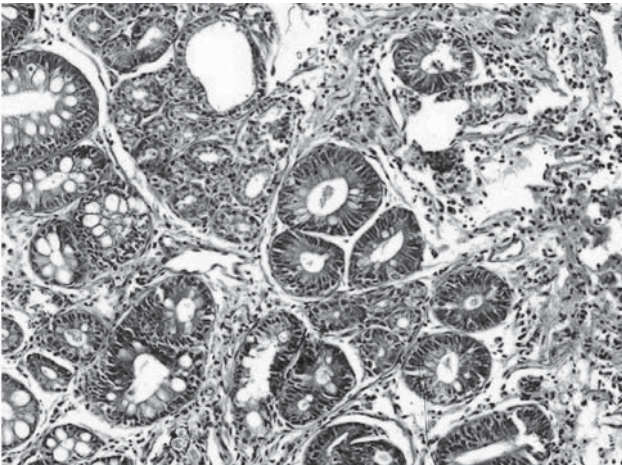


Рис. 7. Хронічний атрофічний гастрит з неповною (товстокишковою) метаплазією залоз. Забарвлення гематоксиліном-еозинном. $\times 200$

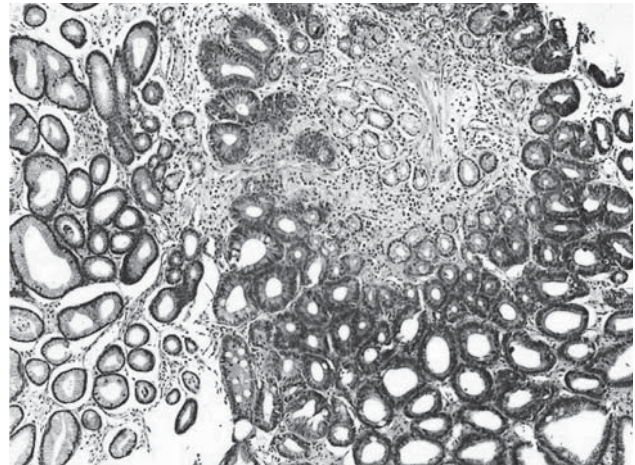


Рис. 8. Хронічний гастрит з дисплазією залоз низького ступеня (слабовираженою). Забарвлення гематоксиліном-еозинном. $\times 100$

ки хронічного гастриту, поєданого з *H. pylori*, практично в усіх обстежених пацієнтів (табл. 2).

Атрофію виявлено у 122 (80,8 %) пацієнтів 1-ї групи, у 58 (79,4 %) — 2-ї та у 55 (78,6 %) — 3-ї групи. Достовірної різниці в наявності атрофії між групами пацієнтів не виявлено ($p_{1-2} = 0,81$; $p_{1-3} = 0,70$). Також не виявлено достовірної різниці у ступені атрофії в антральному відділі шлунка. У пацієнтів усіх груп переважав I ступінь атрофії антрального відділу шлунка. Виявлено 3 випадки III ступеня атрофії (рис. 5).

У пацієнтів 1-ї групи кишкову метаплазію в антральному відділі шлунка виявляли набагато частіше, ніж у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп. В усіх групах переважав тонкокишковий тип метаплазії (рис. 6) перед товстокишковим (рис. 7). Дисплазію (рис. 8) виявляли значно частіше у хворих 1-ї групи, але статистичної різниці між групами не зафіксовано, ймовірно, через малу кількість пацієнтів.

Таким чином, антральний гастрит у пацієнтів з ерозіями шлунка та захворюваннями жовчовивідних шляхів порівняно з пацієнтами з еро-

зіями шлунка та ВХ ДПК або хронічним гастритом характеризується достовірно більшою частотою кишкової метаплазії. Достовірної різниці в частоті атрофії між групами не виявлено.

Висновки

У пацієнтів з ерозіями шлунка та захворюваннями жовчовивідних шляхів більше поширені передракові зміни шлунка (атрофія, кишкова метаплазія) порівняно з пацієнтами з ерозіями шлунка та ВХ ДПК або хронічним гастритом.

У пацієнтів з ерозіями шлунка та захворюваннями жовчовивідних шляхів достовірно частіше виявляється атрофія (I ступінь), кишкова метаплазія з переважанням тонкокишкової метаплазії в тілі шлунка.

Антральний гастрит у пацієнтів з ерозіями шлунка та захворюваннями жовчовивідних шляхів порівняно з пацієнтами з ерозіями шлунка та ВХ ДПК або хронічним гастритом характеризується достовірно більшою частотою кишкової метаплазії за однакової частоти атрофії.

Список літератури

1. Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2004.— № 1 (внеочередной вып.).— С. 12—18.
2. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2004.— Т. 1, № 1.— С. 36—41.
3. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит.— Амстердам, 1993.— 362 с.
4. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника — М.: Трида-Х, 1998.— 496 с.
5. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Новая классификация хронического гастрита // Актуальные вопросы патологической анатомии: Матер. III съезда Рос. общ. патологоанатомов.— Самара, 2009.— Т. 1.— С. 5—8.
6. Бабак О.Я. Современные представления об оценке риска развития и профилактике рака желудка // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 6.— С. 62—66.
7. Бурдина Е.Г., Мишушкин О.Н., Зверков И.В. и др. Рациональная фармакотерапия хронического гастрита // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии.— 2009.— № 1.— С. 1—5.
8. Вахрушев Я.М., Никишина Е.В. К вопросу о патогенезе и лечении эрозивных гастритов и дуоденитов // Клин. медицина.— 1999.— № 2.— С. 28—31.

9. Кашин С.В., Надежин А.С., Иваников И.О. Атрофия, метаплазия, дисплазия — факторы риска развития рака желудка: обратимые ли эти изменения слизистой оболочки // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*— 2006.— № 5.— С. 13—17.
10. Князев М.В. Атрофия слизистой оболочки желудка как предраковое заболевание. Методы диагностики // *Клин. эндоскопия.*— 2008.— С. 2—4.
11. Кононов А.В. Атрофический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия — существует ли последовательная зависимость? // *Матер. симпозиума «Хронический гастрит. Лечение банального заболевания или путь канцерпревенции?».*— М., 2008.— С. 8—9.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г. Новые подходы к диагностике и лечению хронических эрозий желудка // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2003.— № 4.— С. 43—49.
13. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., Местулова М.В. Современные подходы к диагностике и лечению атрофического гастрита // *Сб. статей о диагностике атрофического гастрита и оценке риска развития рака желудка по образцам сыворотки крови с помощью иммуноферментного метода «Гастропанель».*— К., 2007.— 36 с.
14. Annibale B., Lahner E. Assessing the severity of atrophic gastritis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 19.— P. 1059—1063.
15. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis // *Amer. J. Surg. Pathol.*— 1995.— Vol. 19.— P. S37—S43.
16. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention // *Cancer. Res.*— 1992.— Vol. 52.— P. 6735—6742.
17. Dixon M., Genta R., Yardley J. et al. Classification and grading of gastritis // *Am. J. Surg. Pathol.*— 1996.— Vol. 20.— P. 1161—1181.
18. Sipponen P., Graham D.Y. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 42.— P. 2—10.
19. Stollte M., Eidt S. Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of Helicobacter pylori-induced gastritis // *Z. Gastroenterol.*— 1992.— N 30.— P. 846—850.
20. Stollte M., Meining A. The updated Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment // *Can. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 15.— P. 591.
21. Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis // *Digestion.*— 2011.— Vol. 83.— P. 253—260.
22. Weck M.N., Brenner H. Association of Helicobacter pylori infection with chronic atrophic gastritis: meta-analyses according to type of disease definition // *In. J. Cancer.*— 2008.— Vol. 123.— P. 874—881.

Г.А. Соловьёва

Морфологические признаки предраковых изменений желудка у пациентов с эрозиями желудка при заболеваниях желчевыводящих путей

Приведены результаты сравнения частоты предраковых изменений желудка в трех группах пациентов: с эрозиями желудка при заболеваниях желчевыводящих путей, с эрозиями желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, с эрозиями желудка при хроническом гастрите. Показано, что у пациентов с эрозиями желудка при заболеваниях желчевыводящих путей чаще встречаются предраковые изменения: у них достоверно чаще выявляют атрофию, кишечную метаплазию с преобладанием тонкокишечной в теле желудка, кишечную метаплазию в антральном отделе желудка.

G.A. Solovyova

Morphologic signs of pre-cancer changes in stomach in patients with chronic gastric erosions at biliary tract disease

The article presents the results of comparison of the frequency of the pre-cancer changes of the stomach in the three groups of patients: with gastric erosions and biliary tract diseases, with gastric erosions and duodenal ulcer disease, with gastric erosions and chronic gastritis. The pre-cancer changes has been shown to be more frequent in patients with gastric erosions and biliary tract diseases: the atrophy, intestinal metaplasia with predominant small intestine in gastric body, and intestine metaplasia in antral part of the stomach were revealed significantly more frequent in these category of patients.

Контактна інформація

Соловьова Галина Анатоліївна, к. мед. н., доцент, зав. гастроентерологічного центру
03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3, корп. В
Тел. (44) 390-03-03

Стаття надійшла до редакції 12 червня 2012 р.