



Степанов Ю.М.¹, Коваленко О.М.², Ошмянська Н.Ю.¹

¹ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

²ДУ «Дорожня лікарня» ДП «Одеська залізниця», м. Одеса, Україна

Значення кишкової метаплазії та дисплазії у морфологічній діагностиці хворих на хронічний рефлюкс-гастрит

For cite: *Hastroenterolohiya*. 2017;51:1-7. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97865

Резюме. У роботі за допомогою сучасних гістологічних, гістохімічних і морфометричних методів дослідження проаналізовано біоптати 120 хворих на хронічний рефлюкс-гастрит. Під час гістологічного дослідження слизової оболонки шлунка атрофічні процеси спостерігалися у 73,3 % випадків, при цьому у 46,7 % до атрофії приєднувалися більш глибокі ураження: кишкова метаплазія та гіперплазія, а у 15 % випадків — дисплазія шлункових залоз. Авторами запропоновано використання інтегрального показника «кишкова метаплазія + дисплазія» як додаткового критерію оцінки тяжкості передракових змін слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний рефлюкс-гастрит, вірогідно пов'язаного з гіперплазією шлункових залоз, інфекцією *H.pylori*, підвищенням рівня нітритів і тенденцією до збільшення рівня нітратів і гастрину.

Ключові слова: хронічний рефлюкс-гастрит; атрофія шлункових залоз; кишкова метаплазія; дисплазія

На сьогодні передракові стани шлунка, до яких насамперед відноситься кишкова метаплазія (КМ) [1–3], як і раніше, є пріоритетом для охорони здоров'я в країнах Західної Європи і являють собою епідеміологічну проблему для країн Східної Європи, Центральної і Східної Азії, а також деяких регіонів Південної Америки [1, 4–6].

КМ є результатом неправильного диференціювання шлункових клітин з відхиленням фенотипу в сторону клітин тонкої або товстої кишки і характеризується розвитком залоз з наявністю келихоподібних муцинопродуруючих клітин, клітин Панета і поглинаючих клітин [2, 3]. Було відзначено, що дана патологія частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок, і має тенденцію прогресувати з віком [6]. Частота КМ коливається в широких межах у різних країнах/континентах і залежить від етнічних особливостей [7]. Деякі автори вважають, що КМ може відігравати певну роль у розвитку карциноми шлунка [6], але останнім часом у літературі термін «передраковий стан» широко критикується, тому що КМ набагато частіше буває пов'язана з розвитком доброякісних новоутворень [7, 8].

Патогенез КМ залишається не до кінця з'ясованим. Згідно з широким колом досліджень, до її розвитку призводить рефлюкс жовчних кислот, вплив на H_2 -рецеп-

тори, пілоропластика або ваготомія [9]. З іншого боку, КМ вірогідно зменшується після введення цистеаміну [10], що стимулює секрецію шлункового соку, гістаміну або видалення піднижньощелепних залоз [11, 12]. Щодо впливу дуоденогастрального рефлюксу на стан слизової оболонки (СО), то тут вчені не дійдуть єдиного висновку. У відомому дослідженні Л.Й. Аруїна (1998) проводиться аналіз змін, що відбуваються у слизовій оболонці шлунка під впливом дуоденального рефлюксату у пацієнтів із оперованим шлунком [13]. Автор зазначає, що при цьому спостерігаються деструктивні та метапластичні зміни, тому ризик розвитку передракового стану у пацієнтів цієї групи значно підвищений. У той час І.Ю. Колеснікова та ін. (2003) стверджують про захисний механізм виникнення дуоденогастрального рефлюксу, оскільки найчастіше він виявляється при підвищеній секреторній активності шлунка [14]. Тут може мова йти у подальшому про сприяння лужного рефлюксату заселенню слизової оболонки шлунка бактеріями *H.pylori*, що, у свою чергу, значно підсилює канцерогенний потенціал змін у слизовій оболонці.

З оглядом на те, що сучасне визначення шлункової атрофії — це «втрата відповідної будови залоз» [7], міжнародна група дослідників патології шлунково-кишкового тракту запропонувала класифікацію

гістологічного спектра атрофічних змін. Зменшення площі або повне зникнення залізистих одиниць за умов заміщення розширеною (фіброзованою) власною пластинкою СО призводить до зменшення залозистої маси, але не має на увазі будь-яких змін нативного клітинного фенотипу. Іноді (особливо в умовах *H.pylori*-асоційованого гастриту) сильне запалення може призвести до зміщення залоз, що робить надійну оцінку атрофії СО неможливою. Такі випадки можуть бути (тимчасово) позначені як «невизначений ступінь атрофії», і остаточне рішення може бути відкладено до регресії запалення (наприклад, після ліквідації інфекції *H.pylori*). Зменшення площі нативних залоз за рахунок метаплазії не обов'язково супроводжується зменшенням загальної кількості залоз, але метапластична заміна нативних залоз призводить до порушення функції. Така умова узгоджується з визначенням «втра-та відповідної будови залоз».

Усе вищезгадане обумовлює актуальність поглибленого вивчення стану проліферативної активності СО шлунка та покращення гістологічної діагностики.

Таким чином, **метою** нашої роботи було надати морфологічну характеристику кишкової метаплазії та дисплазії у хворих на хронічний рефлюкс-гастрит (ХРГ) в аспекті структурних і функціональних змін слизової оболонки шлунка.

Матеріали та методи

Обстежено 140 осіб, із яких 120 осіб — хворі на хронічний рефлюкс-гастрит (РГ) і 20 осіб — умовно здорові. Матеріалом для вивчення структурних змін у СО шлунка стали гастробіоптати, отримані під час фіброгастроскопії.

Для гістологічних досліджень біоптати СО шлунка фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації і заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозинном, ставили PAS-реакцію, клітини в стані кишкової метаплазії визначались за допомогою забарвлення альціановим синім [15]. Для ідентифікації *Hp*-інфекції використовували бактеріоскопію відбитків, забарвлених за методом Романовського — Гімзи [15].

Для морфометричного дослідження зрізи, забарвлені гематоксиліном і еозинном, фотографувалися за допомогою світлового мікроскопа XSP-139TP (Ulab, Україна), фотоапаратом Canon PowerShot A630 та вимірялися за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.45S [16] (National Institutes of Health, США).

При аналізі результатів використовувалися методи описової статистики [17]: розрахунок середнього значення, 95% інтервалу і стандартної помилки у вибірці, результат записувався як $M \pm m$.

Результати та обговорення

При гістологічному дослідженні СО шлунка в групі умовно здорових людей у 100 % ознаки атрофії були відсутніми, ямки розташовані регулярно, залози в достатній кількості. Незначна кількість лімфоци-

тів і плазматичних клітин залишалася локалізованою на рівні фовіолярного шару строми. Атрофічні процеси спостерігались у цілому у 88 хворих із 120 (73,3 %; рис. 1А). При цьому наявність атрофії в нашому дослідженні не залежала від етіології рефлюксу. КМ було виявлено у 32 хворих, тобто загальна її частота становила 26,7 % (рис. 1Б).

Із збільшенням віку хворих частота метапластичних змін різко підвищувалася: проведений аналіз показав, що у пацієнтів віком до 30 років КМ I та КМ II виявляється найрідше (6,25 %). У наступній віковій категорії (30–55 років) виявляється збільшення частоти КМ до 31,25 %, тоді як у віковій категорії понад 55 років КМ спостерігається найчастіше, досягаючи частоти 62,5 %, що вірогідно перевищує аналогічний показник у попередніх вікових категоріях ($p < 0,05$).

У 15 % випадків на тлі хронічного РГ відмічалася дисплазія шлункових залоз, яка при порівнянні із КМ характеризувалася в першу чергу гіперхромазією та відносним збільшенням ядер клітин при частково збереженій залозистій будові (рис. 2).

Нами було проаналізовано залежність частоти виявлення диспластичних змін від їх віку і також знайдено пряму залежність наведених параметрів. З'ясовано, що дисплазія у пацієнтів віком до 30 років не виявлялась. Для наступної вікової категорії (30–55 років) частота виявлення дисплазії становила 33,3 %, а найвищих значень показники досягли у віковій категорії понад 55 років (66,7 %). Цей факт вказує, що ймовірність розвитку онкопроцесу в СО шлунка у пацієнтів віком старше 55 років більш висока.

Варто також відзначити зв'язок диспластичних змін з інфекцією *H.pylori*: серед хворих на дисплазію хелікобактерна інфекція визначалась у 100 %, із них легкий ступінь обсіменіння — лише в 11,1 % ($p > 0,05$), помірний — у 33 % ($p > 0,05$), а виражений — у 55,6 % ($p < 0,05$).

Фовеолярна гіперплазія, що відображає процеси регенерації, характерні для рефлюкс-гастриту, відмічена у 40 %, при цьому у 30,9 % — в антральному відділі, у 25,7 % випадків — у фундальному відділі. Вона характеризувалась значним зменшенням ядерно-цитоплазматичного відношення, супроводжувалась активацією проліферативних процесів, що знайшло відображення в збільшенні кількості мітозів, та розширенням дрібних судин фовіолярного шару строми (рис. 3).

Для встановлення залежності КМ від вираженості власної атрофічних змін СО шлунка було проведено додатковий аналіз частоти виявлення КМ при різних ступенях вираженості атрофії (рис. 4).

Отримані дані показали, що виявлення КМ I та КМ II було чітко пов'язано з вираженістю власної атрофічних змін СО шлунка: у більшості хворих КМ супроводжувалась атрофічними змінами помірного (43,75 %) та вираженого (56,25 %) ступеня, проте при легкому ступені вираженості КМ не зустрічалось (0 %). Також варто відмітити, що в обох випадках КМ I зустрічалась в декілька разів частіше, ніж КМ II.

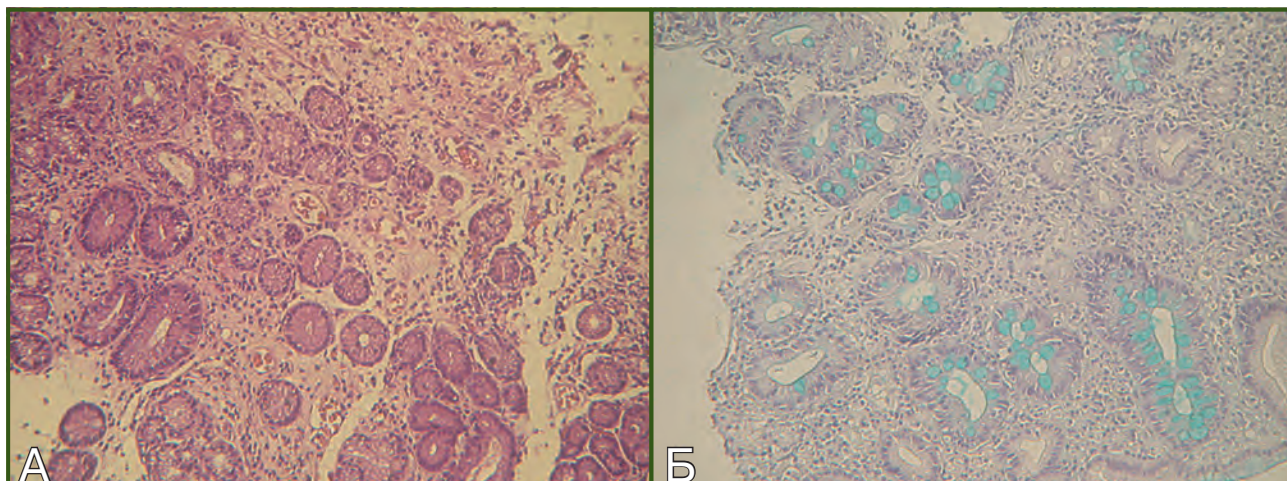


Рисунок 1 — Перебудова СО шлунка у хворих на ХРГ. А — атрофія нативних залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 100$; Б — острівці кишкової метаплазії серед залоз шлунка. Забарвлення альціановим синім, зб. $\times 100$

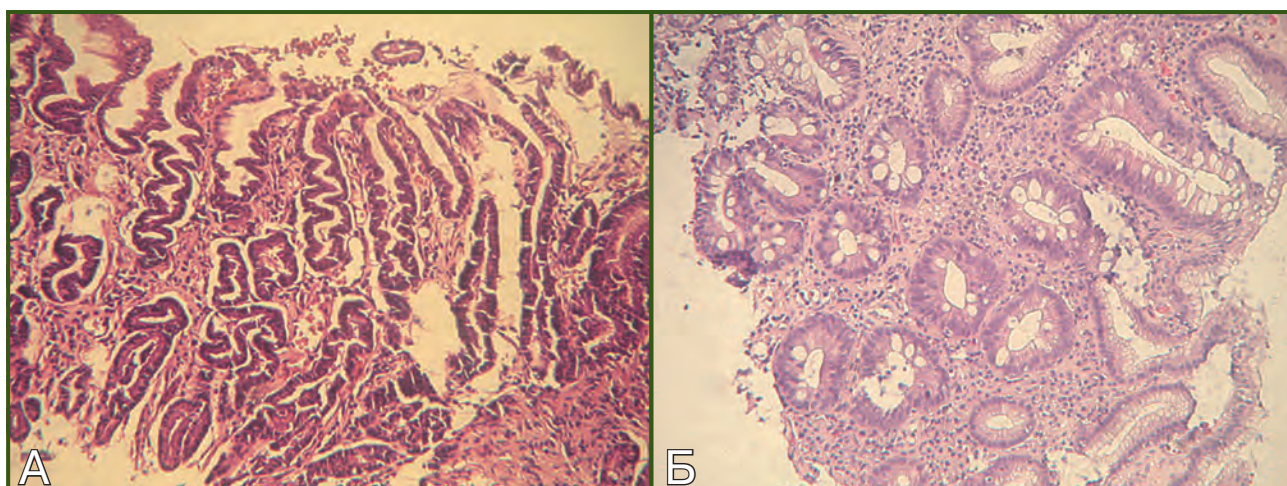


Рисунок 2 — Дисплазія СО шлунка у хворих на ХРГ (А) порівняно з КМ (Б). Гіперхромазія та відносно збільшенням ядер клітин при частково збереженій залозистій будові. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 100$

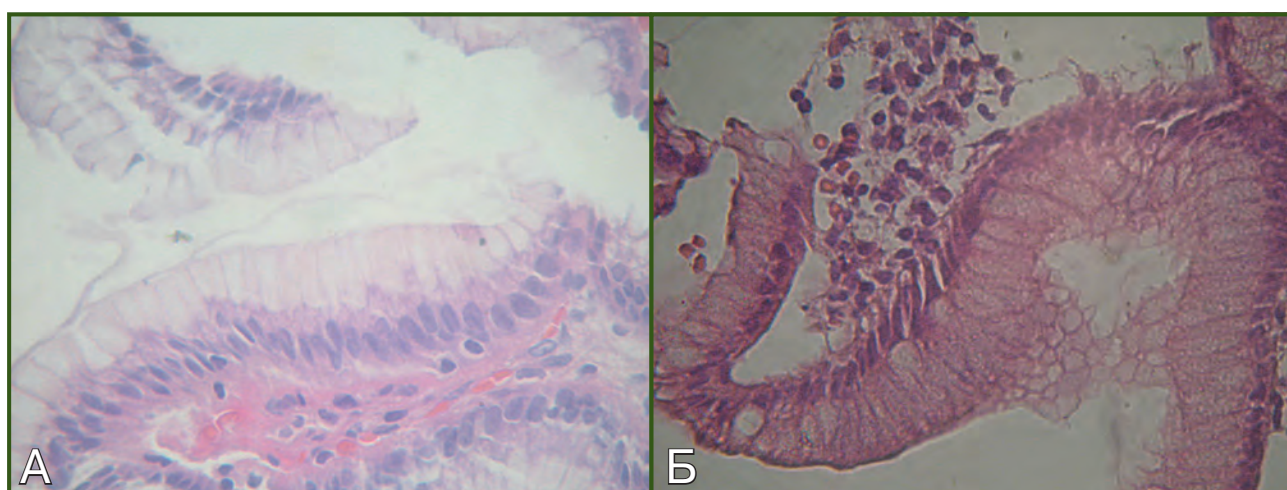


Рисунок 3 — Фовеолярна гіперплазія нативних залоз СО шлунка (А) та в осередку КМ (Б) у хворих на ХРГ. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 400$

Беручи до уваги також відому залежність частоти виявлення дисплазії від наявності атрофії, нами було досліджено цей показник залежно від ступеня вираженості атрофічних змін СО шлунка у хворих на ХРГ. У нашому дослідженні наявність дисплазії була вірогідно пов'язана з тяжким ступенем атрофії, оскільки серед усіх хворих із дисплазією вона відмічена у 66,7 %, тоді як легка атрофія виявлялась лише у 1 пацієнта з дисплазією (11,1 %; рис. 5).

Враховуючи морфологічну та функціональну гетерогенність різних відділів шлунка, а також дані, підтверджені статистикою, щодо відмінностей в частоті раку шлунка цих відділів, проведено аналіз частоти виявлення КМ залежно від її локалізації у шлунку (рис. 6А).

Отримані результати свідчать, що у хворих на хронічний РГ КМ найчастіше спостерігалась в антральному відділі шлунка, сумарно 75 проти 25 % ($p < 0,001$). Для КМ I частота становила 62,5 % в антральному відділі проти 18,75 % у фундальному відділі шлунка ($p < 0,001$), що свідчить про вірогідно вищу частоту КМ, зокрема КМ I, в антральному відділі. Щодо КМ II, то спостерігалась лише тенденція ($p > 0,05$) до збільшення частоти. Подібно до цього в антральному відділі дисплазія спостерігалась в 2 рази частіше, ніж у фундальному відділі (рис. 6Б).

Варто відзначити, що дисплазія СО шлунка часто супроводжувала виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки (16,7 %), а також гастрит на тлі постхолецистектомічного синдрому (20 %), що є підставою для більш ретельного морфологічного дослідження у таких хворих.

Ще одним фактором ризику може виступати наявність клітин запалення в СО шлунка. Як відомо, запальні цитокіни можуть впливати на клітини шлункових залоз, а особливо на клітини в осередках КМ, значно посилюючи перебіг атрофічного гастриту [1]. У нашому дослідженні лімфоплазмозитарна

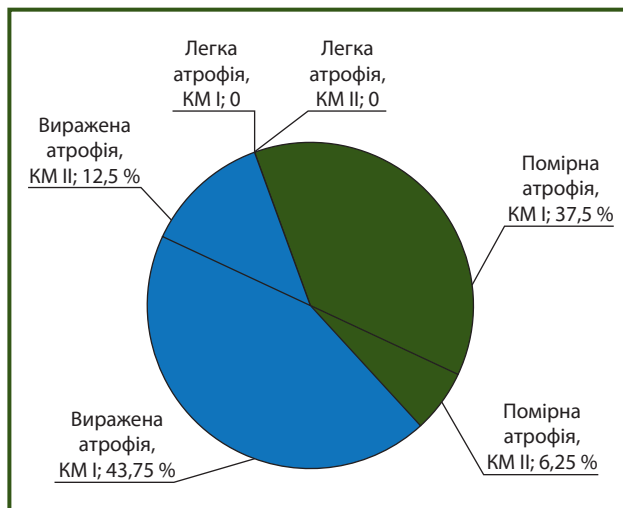


Рисунок 4 – Частота виявлення атрофії різної вираженості та КМ у хворих на ХРГ

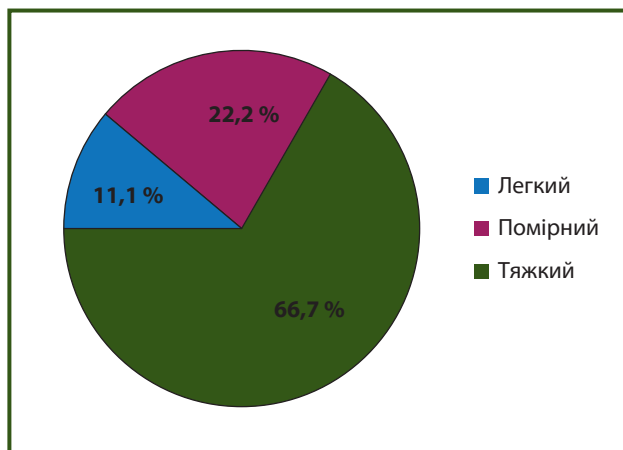


Рисунок 5 – Частота виявлення атрофії різної вираженості та дисплазії у хворих на ХРГ

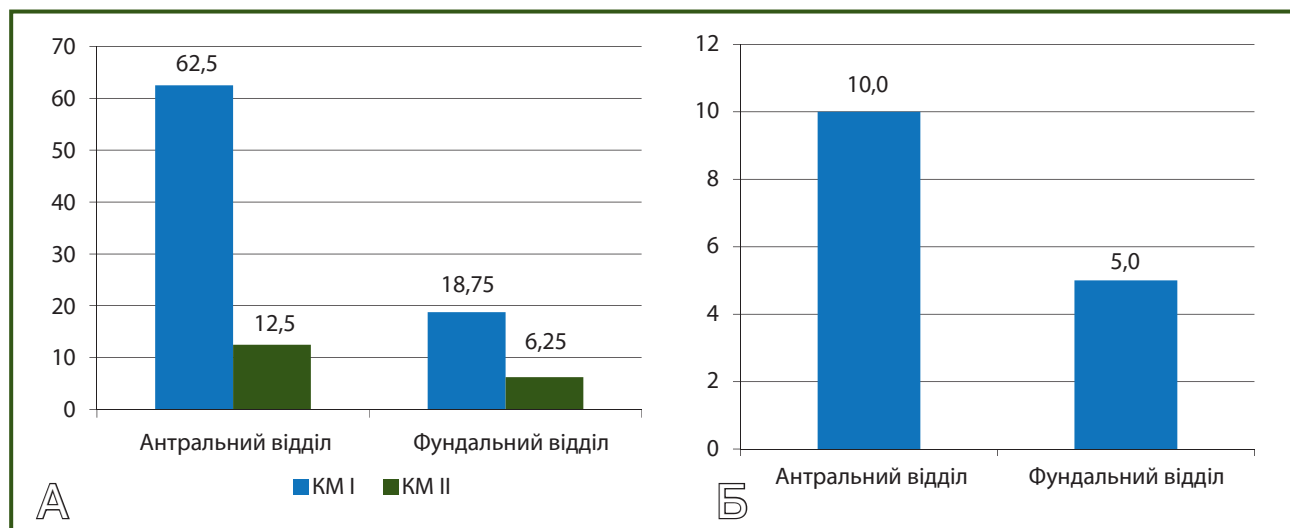


Рисунок 6 – Частота (%) виявлення КМ (А) та дисплазії СО шлунка (Б) у різних відділах шлунка у хворих на ХРГ

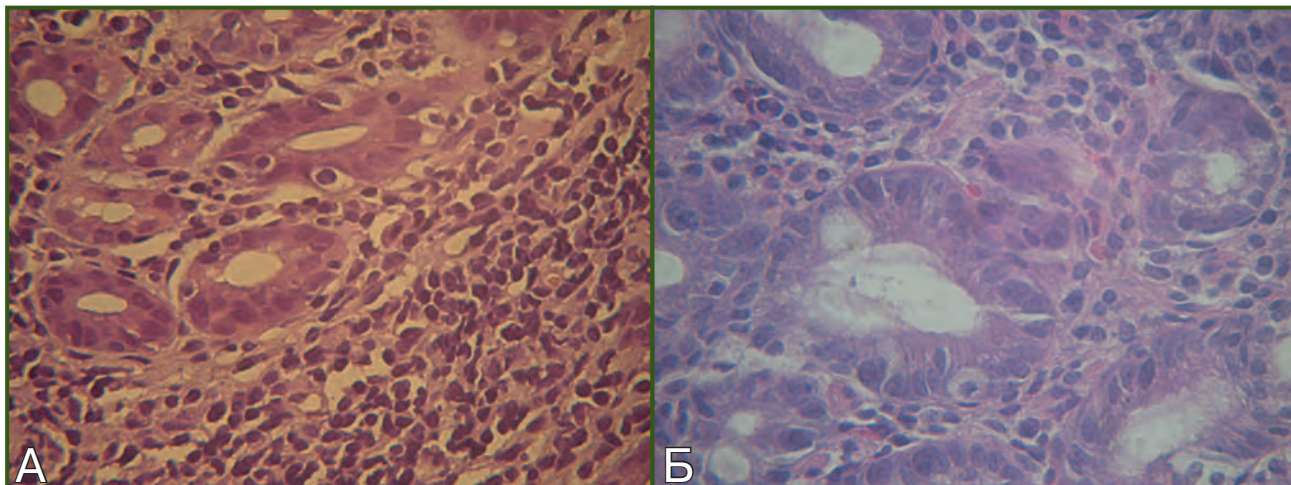


Рисунок 7 – Нейтрофільні лейкоцити на тлі вираженої лімфоплазмозитарної інфільтрації СО шлунка (А); еозинофільний компонент запалення СО шлунка (Б). Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. × 400

Таблиця 1 – Рівень гастрину та нітросполук у хворих на ХРГ залежно від наявності передракових змін СО шлунка

	Наявність передракових змін	Хворі на ХРГ	Група порівняння	Вірогідність розбіжностей між КМ + Д та без КМ/Д
Нітрати (мкмоль/л)	КМ + Д	9,79 ± 1,33	0,97 ± 0,21	> 0,05
	Без КМ/Д	7,65 ± 1,42		
Нітриди (мкмоль/л)	КМ + Д	10,62 ± 1,43	0,30 ± 0,12	< 0,001
	Без КМ/Д	6,84 ± 1,26		
Рівень гастрину, пг/мл	КМ + Д	261,55 ± 19,67	100,6 ± 2,9	< 0,05
	Без КМ/Д	205,38 ± 23,04		

інфільтрація різного ступеня вираженості супроводжувала КМ у 100 % випадків. У меншій кількості хворих визначалась нейтрофільна інфільтрація (54,2 % — в антральному відділі, 41,9 % — у фундальному відділі; рис. 7А), що вказувало на активність процесу. Рідше запалення характеризувалось еозинофільним компонентом (8,5 % — в антральному відділі, 6,8 % — у фундальному відділі; рис. 7Б).

Водночас треба зауважити, що є певна неоднозначність цих даних, оскільки при проведенні морфологічних досліджень, зокрема оцінці вираженості диспластичних змін СО шлунка, існують певні складнощі щодо її чіткого розмежування, а також суб'єктивізм дослідника. У полі зору морфолога частіше потрапляють одразу декілька варіантів передракових змін, тому в конкретному морфологічному препараті вони дуже рідко присутні ізольовано в одному варіанті.

Через це вирішено для оцінки передракового потенціалу дослідити сумарну частоту виявлення передракових змін СО шлунка у вигляді такого морфологічного показника, як кишкова метаплазія у поєднанні з дисплазією (КМ + Д).

Отримані нами результати свідчать про те, що морфологічні зміни в групі КМ + Д вірогідно частіше

супроводжуються гіперплазією залоз та інфекцією *H.pylori* ($p < 0,05$). При цьому серед хворих з КМ II типу та дисплазією.

Аналогічно проведено порівняння рівня гастрину та нітросполук у хворих із кишковою метаплазією та/або дисплазією та без цих змін СО шлунка (табл. 1).

З цих даних виходить, що рівень нітритів був вірогідно підвищеним у хворих з метаплазією та/або дисплазією СО шлунка порівняно із хворими без цих змін ($p < 0,05$). Різниця у рівні нітратів була лише тенденцією ($p > 0,05$). Рівень гастрину також було дещо підвищено у групі КМ + Д.

Висновки

1. При гістологічному дослідженні СО шлунка хворих на ХРГ атрофічні процеси спостерігались в цілому у 73,3 % хворих, при цьому у 46,7 % до атрофії приєднувалися більш глибокі ураження: кишкова метаплазія та гіперплазія залоз. У 15 % випадків відмічалася дисплазія шлункових залоз, яка при порівнянні із КМ характеризувалася в першу чергу гіперхромазією та відносним збільшенням ядер клітин при частково збереженій залозистій будові.

2. Частота виявлення дисплазії шлункових залоз у хворих на ХРГ була тісно пов'язана із наявністю хелікобактерної інфекції та її ступенем: легкий ступінь обсіменіння було визначено лише в 11,1 % випадків ($p > 0,05$), помірний — у 33 % ($p > 0,05$), а виражений — у 55,6 % ($p < 0,05$).

3. У зв'язку з більшою частотою виявлення метапластичних і диспластичних змін СО шлунка у хворих на ХРГ підставою для більш ретельного морфологічного дослідження є наявність загострення хронічного гастриту, а також супутні діагнози виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, а також постхолецистектомічного синдрому.

4. Інтегральний показник «кишкова метаплазія + дисплазія» може слугувати додатковим критерієм оцінки тяжкості передракових змін СО шлунка у хворих на ХРГ, що вірогідно пов'язаний із гіперплазією шлункових залоз, інфекцією *H.pylori*, підвищенням рівня нітритів та тенденцією до збільшення рівня нітратів і гастрину.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Park YH, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *Journal of Cancer Prevention*. 2015;20(1):25-40. doi: 10.15430%2FJCP.2015.20.1.25.
2. Vernigodsky SV. Pathomorphological criteria in diagnosis of different types of chronic gastritis. *Visnik morfologii*. 2014;20(2):493-496. (in Ukrainian).
3. Lee SY. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med*. 2016;31(5):835-44. doi: 10.3904%2Fkjm.2016.166.
4. Rugge M, Genta RM. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1807-8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.056.
5. Lee JY, Park HW, Choi JY, Lee JS, Koo JE, Chung EJ, et al. *Helicobacter pylori* infection with Atrophic Gastritis Is an Independent Risk Factor for Advanced Colonic Neoplasm. *Gut Liver*. 2016 Nov 15;10(6):902-909. doi: 10.5009/gnl15340.

6. Butorin NN, Vasjutin AV, Amelchugova OS, Nowicka MI. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2014;2:149-152.

7. Chiba T, Kato K, Masuda T, Ohara S, Iwama N, Shimada T, Shibuya D. Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell predominant type) by retrospective and prospective analyses of endoscopic findings. *Dig Endosc*. 2016;28(7):722-730. doi: 10.1111/den.12676. Epub 2016 Jun 15.

8. Ohba R, Iijima K. Pathogenesis and risk factors for gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastrointest Oncol*. 2016 Sep 15;8(9):663-72. doi: 10.4251%2Fwjgo.v8.i9.663.

9. Fujii I, Watanabe H, Naito M, Kawashima K, and Ito A. The induction of intestinal metaplasia in rats by pyloroplasty or pyloroplasty plus vagotomy. *Pathol Res Pract*. 1985;180:502-5. doi: 10.1016/S0344-0338(85)80012-1.

10. Watanabe H, Kamikawa M, Nakagawa Y, Takahashi T, and Ito A. The effects of ranitidine and cysteamine on intestinal metaplasia induced by X-irradiation in rats. *Acta Pathol Jpn*. 1988;38:1285-96.

11. Watanabe H, Okamoto T, Fudaba Y, Ogundigie PO, and Ito A. Influence of gastric pH modifiers on development of intestinal metaplasia induced by X-irradiation in rats. *Jpn J Cancer Res*. 1993;84:1037-42.

12. Kinoshita K, Watanabe H, Ando Y, Katayama M, Yamamoto H, Hirano N, Yoshikuni S, and Yamamoto T. Effects of subtotal resection of the fundus on development of intestinal metaplasia induced by X-ray irradiation in Donryu rats. *Pathol Int*. 2000;50:879-83.

13. Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. *Morfologicheskaja diagnostika boleznej zheludka i kishechnika [Morphological diagnosis of stomach and intestinal diseases]*. Moscow: Triada-X; 1998. 496p.

14. Volkov VS, Kolesnikova IYu, Belyaeva GS, Durov VV, Schepachev AG, Makarov II, Alexandrov SS. On the role of duodenal reflux in the pathogenesis of duodenal ulcer. *Terapevicheskaja gastroenterologija*. 2003;1:12-17.

15. Korzhevsky DE, Gilyarov AV. *Osnovy gistologicheskoy tekhniki [Basics of histological techniques]*. St. Petersburg: SpetsLit; 2010.

16. Rasband W. *Image J: image processing and analysis in Java*. Bethesda: National Institute of Mental Health; 2012.

17. Samuels ML, Witmer AJ, Schaffner A. *Statistics for the Life Sciences*. 4th ed. — New York: Pearson; 2012.

Отримано 20.01.2017 ■

Степанов Ю.М.¹, Коваленко О.М.², Ошмянская Н.Ю.¹

¹ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

²ГУ «Дорожная больница» ГП «Одесская железная дорога», г. Одесса, Украина

Значение кишечной метаплазии и дисплазии в морфологической диагностике больных хроническим рефлюкс-гастритом

Резюме. В работе при помощи современных гистологических, гистохимических и морфометрических методов исследования проанализированы биоптаты 120 больных хроническим рефлюкс-гастритом. При гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка атрофические процессы наблюдались в 73,3 % случаях, при этом в 46,7 % к атрофии присоединялись более глубокие поражения: кишечная метаплазия и гиперплазия, а в 15 % случаев — дисплазия желудочных желез. Авторами предложено использование интеграль-

ного показателя «кишечная метаплазия + дисплазия» в качестве дополнительного критерия оценки тяжести предракочных изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим рефлюкс-гастритом, достоверно связанного с гиперплазией желудочных желез, инфекцией *H.pylori*, повышением уровня нитритов и тенденцией к увеличению уровня нитратов и гастрину.

Ключевые слова: хронический рефлюкс-гастрит; атрофия желудочных желез; кишечная метаплазия; дисплазия

Yu. M. Stepanov¹, O. M. Kovalenko², N. Yu. Oshmyanska¹

¹State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²State Institution "Road Hospital" of State Enterprise "Odesa railway", Odesa, Ukraine

Significance of intestinal metaplasia and dysplasia in morphological diagnosis of patients with chronic reflux gastritis

Abstract. The present study was undertaken to analyze biopsies in 120 cases of chronic reflux gastritis with the help of modern histological, histochemical and morphometric methods. Histological study showed atrophic processes in the gastric mucosa in 73.3 % of cases, while in 46.7 %, atrophy was accompanied by deeper processes: intestinal metaplasia and hyperplasia, and in 15.0 % — by dysplasia of gastric glands. Authors proposed the use of the integral index "intestinal metaplasia + dysplasia" as

an additional criterion for assessing the severity of precancerous changes in the mucous membrane of the stomach in patients with chronic reflux gastritis, which was significantly associated with hyperplasia of the gastric glands, infection of *H. pylori*, increasing levels of nitrites and tendency to increase the level of nitrates and gastrin.

Keywords: chronic reflux gastritis; atrophy of the gastric glands; intestinal metaplasia; dysplasia