

Особливості порушень мікроциркуляції слизової оболонки шлунка у хворих з хронічним гастритом при неалкогольному стеатогепатиті

А.С. СВИНЦІЦЬКИЙ¹, д. мед. н., професор, О.Г. КУРИК², д. мед. н., доцент, Н.Є. ДОЛГАЯ¹

¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ;

²Універсальна клініка «Оберіг», Київ/

Резюме

Особенности нарушений микроциркуляции в слизистой оболочке желудка у пациентов с хроническим гастритом при неалкогольном стеатогепатите

А.С. Свинцицкий, Е.Г. Курик, Н.Е. Долгая

Статья посвящена изучению особенностей тканевого кровотока в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом по сравнению с пациентами без сопутствующих поражений печени. Выявлено, что у больных с хроническим гастритом при неалкогольном стеатогепатите преобладают стазы в капиллярах и венах, микрокровоизлияния (в теле и антральном отделе желудка), тромбозы в антральном отделе желудка. Также у них достоверно чаще определяются расширение просветов капилляров и венул, утолщение стенок микрососудов в теле и антральном отделе, а также фиброзные изменения собственной пластинки слизистой оболочки антрального отдела желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, неалкогольный стеатогепатит, нарушения микроциркуляции, тело желудка, антральный отдел желудка

Summary

Peculiarities of the Microcirculation in the Gastric Mucosa in Patients with Chronic Gastritis with Nonalcoholic Steatohepatitis

A.S.Svintsitsky, E.G.Kuric, N.E.Dolgaya

The article is dedicated to the study of the features of tissue blood flow in the gastric mucosa in chronic gastritis in patients with nonalcoholic steatohepatitis compared with patients without associated liver diseases. It was found that the stasis in the capillaries and venules, microbleeds (in the body and antrum of the stomach), thrombosis in the antrum of the stomach were more prevalent among patients with chronic gastritis and NAFLD. The expansion gaps of capillaries and venules, thickening of the walls of the microvasculature in the body and antrum and fibrotic changes in lamina propria mucosa of the gastric antrum were significantly more often determined in this group of patients.

Key words: chronic gastritis, nonalcoholic steatohepatitis, microcirculation, body and antrum of the stomach

Протягом останніх років активно обговорюється питання про ураження шлунково-кишкового тракту при хронічних дифузних захворюваннях печінки. Залучення до патологічного процесу гастродуоденальної зони визначається тісним анатомо-фізіологічним зв'язком та функціональною взаємодією між шлунком, дванадцятипалою кишкою та печінкою. З моменту введення терміна «портальна, печінкова гастропатія» у 1985 році, вивчаються механізми її розвитку, клінічні та морфологічні особливості [2]. Але, незважаючи на досягнуті успіхи, багато аспектів цієї проблеми залишаються недостатньо розкритими та потребують подальших досліджень.

Сьогодні багато уваги приділяється таким питанням, як портальна гіпертензійна гастропатія, варикозне розширення вен шлунка та стравоходу, судинна ектазія антрального відділу шлунка, які об'єднуються під поняттям «GAVE-syndrome» (gastric antral vascular ectasia syndrome), що призводить до розвитку кровотеч при різних захворюваннях печінки та зустрічається в 17–41% випадків порушення кровопостачання в портальній системі [1, 7, 9, 11]. Також доведено, що при портальній гіпертензійній гастропатії та GAVE-синдромі формуються множинні анастомози між мікросудинним руслом слизової оболонки шлунка (СОШ), розширеними

венами, прекапілярами шлунка та стравоходу, при цьому в СОШ розвиваються зміни, для яких характерно поєднання різноманітних макроскопічних ознак при відсутності мікроскопічних запальних змін та ерозування СОШ. При дослідженні антрального відділу шлунка можна виявити розширення прекапілярів СОШ з фібриновими тромбами, фіброзно-м'язову гіперплазію та фіброгіаліоз [6]. Проте оцінка стану СОШ при цих захворюваннях доволі суперечлива та дискусійна з погляду на кореляцію макро- та мікроскопічної картини [6, 10].

Також у літературі відсутні дані про порушення мікроциркуляції у СОШ при захворюваннях печінки до розвитку прециротичних та циротичних змін. Тому метою нашого дослідження було проведення ретельного аналізу мікроциркуляторних змін у СОШ шляхом виявлення таких порушень тканинного кровотоку, як стаз в артеріолах, венах та капілярах, тромбози в артеріолах, венах та капілярах, мікрокрововиливи (геморагії у периваскулярній сполучній тканині), розширення просвітів капілярів та венул, потовщення стінок мікросудин, фіброзні зміни власної пластинки слизової оболонки та набряк стінок мікросудин і периваскулярних структур, які оцінювалися в гастробіоптатах тіла та антрального відділу шлунка.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використані матеріали обстеження 128 хворих з хронічним *H. pylori*-асоційованим гастритом при неалкогольному стеатогепатиті (I група) та 67 хворих з ХГ, асоційованим з *H. pylori*, без супутньої патології печінки (II група).

Пацієнти знаходились на обстеженні та лікуванні в Універсальній клініці «Оберіг» та Республіканській клінічній лікарні МОЗ України. У дослідження включалися пацієнти від 35 до 60 років, середній вік пацієнтів I групи становив $47,7 \pm 3,4$ р., II групи – $43,5 \pm 3,8$ р. Всі пацієнти, включені у дослідження, були статистично однорідними за статтю ($p > 0,05$), 64,1% пацієнтів I групи та 51,9% пацієнтів II групи склали жінки. Статистично достовірних відмінностей щодо тривалості захворювання у досліджуваних хворих не було ($p > 0,0001$). Переважна більшість пацієнтів мала стаж перебігу захворювання до 5 років.

Критеріями включення у дослідження були відсутність HBV-, HCV-, HDV-інфекції, відсутність аутоімунного гепатиту, відсутність вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах (20 г/добу для жінок та 40 г/добу для чоловіків). У всіх пацієнтів I групи при проведенні біохімічного дослідження крові виявлено підвищення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гамаглутамінтранспептидази (ГТПТ) та/або лужної фосфатази (ЛФ). При проведенні ФіброМаксу у пацієнтів I групи спостерігалася активність некро-запальної реакції (Акти-Тест) та наявність стеатозу (Стеато-Тест), позитивний результат Неш-тесту (діагностика неалкогольного ушкодження печінки з визначенням його активності – неалкогольного стеатогепатита та негативний результат Аш-тесту (діагностика алкогольного ушкодження печінки з визначенням його активності), а при проведенні ультразвукового дослідження (еластографії) та магнітно-резонансного обстеження, комп'ютерної томографії органів черевної порожнини, виконаних за потребою – наявність дифузного або обмеженого стеатозу. Всі пацієнти I групи мали одну або декілька ознак метаболічного синдрому: інсулінорезистентність, підвищення толерантності до вуглеводів, гіперхолестеринемію, гіперліпідемію, надлишкову масу тіла та/або ожиріння.

Супутня патологія, яка зустрічалася у пацієнтів обох груп, істотно не впливала на перебіг основного захворювання і в період спостереження не потребувала активного лікування. Пацієнти обох досліджуваних груп були статистично однорідними за наявними супутніми захворюваннями, окрім пацієнтів I групи, у яких достовірно частіше зустрічались гіпертонічна хвороба II стадії ($p > 0,05$) та цукровий діабет 2-го типу в стадії компенсації ($p > 0,05$).

У комплексному дослідженні застосовувались загальноклінічні лабораторні методи; ендоскопічні: стандартна ендоскопія та відеоендоскопія з високою роздільною здатністю, високим збільшенням (до $\times 115$), вузькосмуговою візуалізацією та хромоскопією; морфологічні – для оцінки ступеня запалення, активності гастриту, атрофії, метаплазії, дисплазії слизової оболонки тіла та антрального відділу шлунка; методи діагностики *H. pylori* (гістологічний, біохімічний, визначення антигену HP в калі) – для оцінки ступеня обсіменіння *H. pylori* СОШ. Для діагностики супутніх захворювань використовували сучасні лабораторні, ультразвукові (включаючи еластографію) дослідження, мультиспіральну комп'ютерну томографію, відеокolonоскопію, магнітно-резонансну томографію, ендосонографію, рентгенографію, електрокардіографію.

Відеоезофагогастроуденоскопія виконувалася за допомогою відеокомплексу Olympus EVISEXERAll двома відеоезофаго-

гастроуденоскопами: Olympus Q-180 з високою роздільною здатністю і вузькосмуговою візуалізацією та Olympus Q-160Z з функціями з високою роздільною здатністю, високим збільшенням (до $\times 115$), вузькосмуговою візуалізацією.

Для морфологічної діагностики брали шматочки СОШ не менше, як із 5 зон шлунка: 3 – антрума (з великої та малої кривизни і кута шлунка); 2 – тіла (з великої і малої кривизни або передньої і задньої стінки). Шматочки слизової з кожної зони, що були 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 різки парафінових блоків – ротаційний мікротом серії HM-340E, для фарбування гістологічних препаратів – автомат Robot-Stainer HMS-740 (всі апарати фірми CarlZeiss MicroImaging GmbH, Hamburg, Germany). Препарати зафарбовували гематоксилином-еозинном, альціановим синім. Використовували мікроскоп Axioskop 40 з фотокамерою AxioCam MRC5 (CarlZeiss).

Оцінку порушень мікроциркуляції у гастробіоптатах гістологічним методом виконували при збільшенні мікроскопу 200, 400.

Також було проведено морфометричний аналіз гістологічних зрізів за допомогою комп'ютерної програми «OlympusDP-Soft». Однією з функцій даної програми є можливість визначити середні величини досліджуваних показників в кожному полі зору, мінімальні та максимальні показники, середньостатистичне їх відхилення, стандартну похибку.

Проводилась оцінка: кількість судин (N) на 1 мм^2 зрізу, середній розмір судин (S) у мкм^2 та відносний об'єм судин у слизовій оболонці у відсотках (%).

При проведенні аналізу розміри судин були розподілені на 4 класи [8]:

- малі ($25\text{--}249 \text{ мкм}^2$);
- середні ($250\text{--}999 \text{ мкм}^2$);
- великі ($1000\text{--}2000 \text{ мкм}^2$);
- дилатовані (понад 2000 мкм^2).

Статистичні методи. Проведено аналіз частотних характеристик досліджуваних параметрів з оцінкою статистичної значимості показників з прийнятим рівнем ймовірності похибки першого роду не вище 5% ($p < 0,05$). Порівняння частотних характеристик для оцінки суттєвості різниці показників проводилось з використанням методів порівняння пропорцій (Z-критерій), критерію Хі-квадрат (χ^2 – Персона), а у випадку малої кількості спостережень в будь-якій з підгруп – критерій Фішера. При порівнянні досліджуваних показників проводилась оцінка характеру їх розподілу (на предмет нормальності), що було обґрунтуванням необхідності застосування методів непараметричного аналізу – критерій Вілкоксона (Манна – Уїтні).

Результати та їх обговорення

При дослідженні тканинного кровотоку у СОШ виявлялись такі порушення мікроциркуляції, як стаз в артеріолах, венулах та капілярах, тромбози в артеріолах, венулах і капілярах, мікрокрововиливи (геморагії у периваскулярній сполучній тканині), розширення просвіту капілярів та венул, потовщення стінок мікросудин, фіброзні зміни власної пластинки слизової оболонки та набряк стінок мікросудин та периваскулярних структур, які оцінювалися у пацієнтів обох досліджуваних груп в гастробіоптатах тіла (рис. 1, рис. 1а) та антрального відділу шлунка.

Частота виявлення мікроциркуляторних порушень у слизовій оболонці тіла шлунка у пацієнтів I та II груп представлена в таблиці 1.

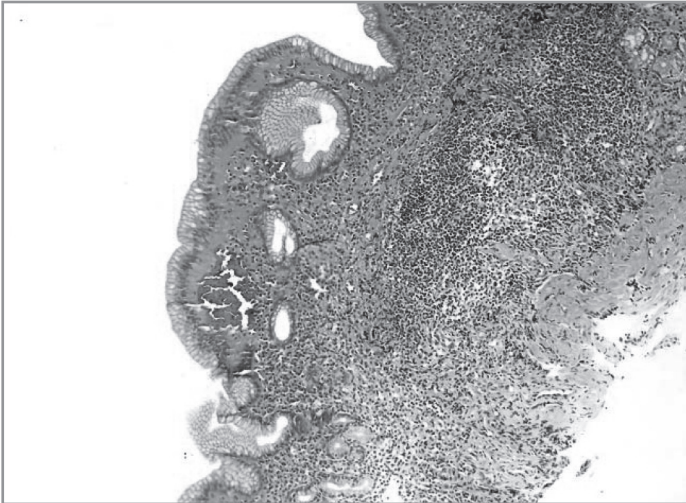


Рис. 1. Хронічний атрофічний гастрит тіла шлунка з утворенням у стромі лімфоїдного фолікула. Виражене розширення капіляра, повнокрів'я, стази, екстравазати. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення $\times 200$

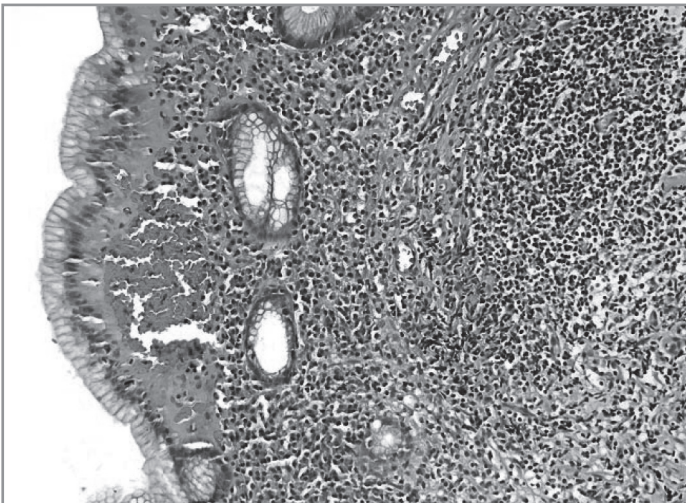


Рис. 1а. Фрагмент рис. 1. Збільшення $\times 400$

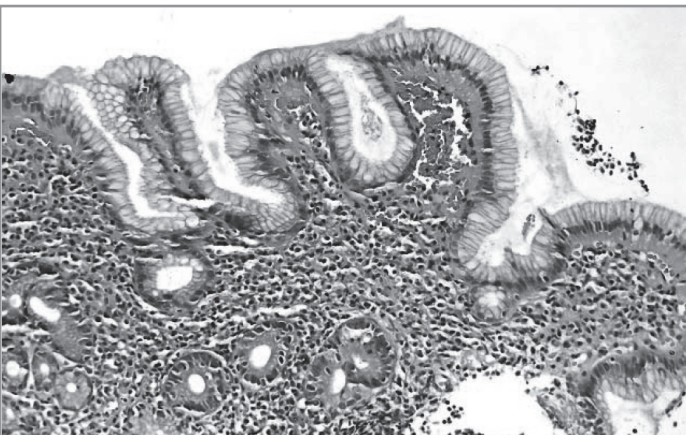


Рис. 2. Хронічний атрофічний антральний гастрит з вогнищевою спеціалізованою кишковою метаблазією епітелію залоз. Повнокрів'я, стази, розширення просвіту капілярів; екстравазати в стромі залоз. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення $\times 200$

Таблиця 1. Частота виявлення мікроциркуляторних порушень у слизовій оболонці тіла шлунка у пацієнтів досліджуваних груп (% , р)

Ознака		I група n = 128	II група n = 67	Оцінка р Критерій χ^2
Стаз:	в артеріолах	47 37,9	15 22,4	$p = 0,034$ $\chi^2 = 4,5$
	в венулах, капілярах	31 24,2	8 11,9	
Тромбози	в артеріолах	25 19,5	7 10,5	$p = 0,10$ $\chi^2 = 2,6$
Мікрокрововиливи (геморагії у периваскулярній сполучній тканині)		52 40,6	17 25,4	$p = 0,034$ $\chi^2 = 4,5$
Розширення просвітів капілярів і венул		49 38,3	13 19,4	$p = 0,007$ $\chi^2 = 7,2$
Потовщення стінок мікросудин		53 41,4	6 9,0	$p = 0,00003$ $\chi^2 = 21,9$
Фіброзні зміни власної пластинки слизової оболонки		44 34,4	15 22,4	$p = 0,08$ $\chi^2 = 3,0$
Набряк стінок мікросудин і периваскулярних структур		48 37,5	17 25,4	$p = 0,088$ $\chi^2 = 2,9$

Таблиця 2. Частота виявлення мікроциркуляторних порушень у слизовій оболонці антрального відділу шлунка у пацієнтів досліджуваних груп (% , р)

Ознака		I група n = 128	II група n = 67	Оцінка р Критерій χ^2
Стаз:	в артеріолах	26 20,5	8 11,5	$p = 0,16$ $\chi^2 = 2,4$
	у венулах, капілярах	36 28,1	10 14,9	
Тромбози:	в артеріолах	24 18,8	6 9,0	$p = 0,072$ $\chi^2 = 3,2$
	у венулах, капілярах	56 43,8	12 17,9	
Мікрокрововиливи (геморагії у периваскулярній сполучній тканині)		71 55,5	15 22,4	$p = 0,00001$ $\chi^2 = 19,5$
Розширення просвітів капілярів і венул		68 53,1	21 31,3	$p = 0,004$ $\chi^2 = 8,4$
Потовщення стінок мікросудин		96 61,5	17 27,0	$p = 0,0004$ $\chi^2 = 21,4$
Фіброзні зміни власної пластинки слизової оболонки		78 60,9	19 28,4	$p = 0,00002$ $\chi^2 = 18,6$
Набряк стінок мікросудин і периваскулярних структур		59 46,1	26 38,8	$p = 0,33$ $\chi^2 = 0,95$

При аналізі даних мікроциркуляторних змін слизової оболонки тіла шлунка у хворих I групи достовірно частіше, ніж у пацієнтів II групи виявляються такі порушення, як стаз в артеріолах – у 37,9% ($p = 0,034$), стаз у венулах та капілярах – у 24,2% ($p = 0,041$), мікрокрововиливи або геморагії у периваскулярній сполучній тканині – у 40,6% ($p = 0,034$), розширення просвітів капілярів та венул – у 38,3% ($p = 0,007$) та потовщення стінок мікросудин – у 41,4% ($p = 0,00003$).

Частота виявлених мікроциркуляторних порушень після проведеного морфологічного дослідження гастрооб'єктів слизової оболонки антрального відділу шлунка представлена у таблиці 2 (рис. 2–5).

Оцінюючи дані порушень мікроциркуляторних змін у слизовій оболонці антрального відділу шлунка у пацієнтів I групи, виявлено,

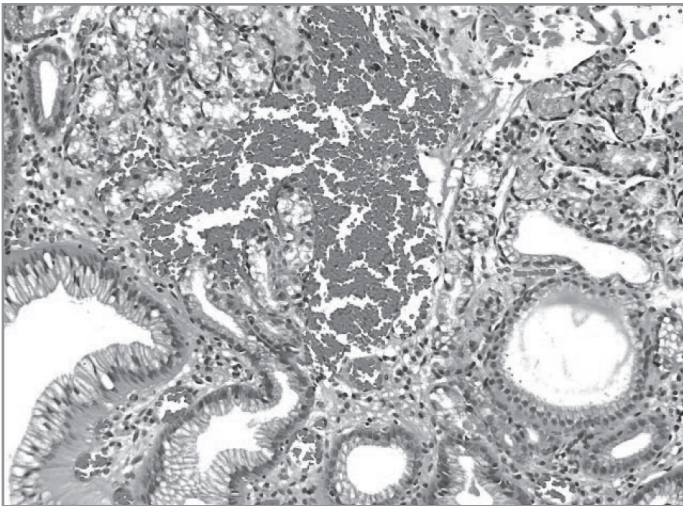


Рис. 3. Слизова оболонка антрального відділу шлунка. Виражене розширення судин, повнокрів'я, стази. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення $\times 200$

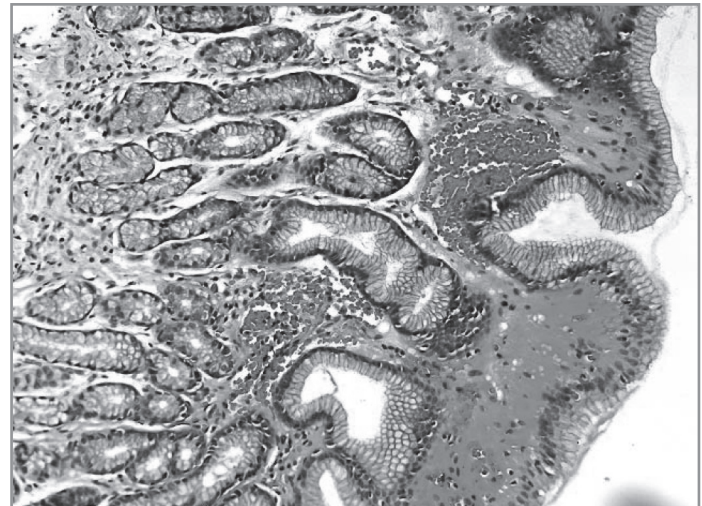


Рис. 5. Хронічний атрофічний гастрит антрального відділу шлунка. Розширення капілярів, повнокрів'я, стази, плазморагії. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення $\times 400$

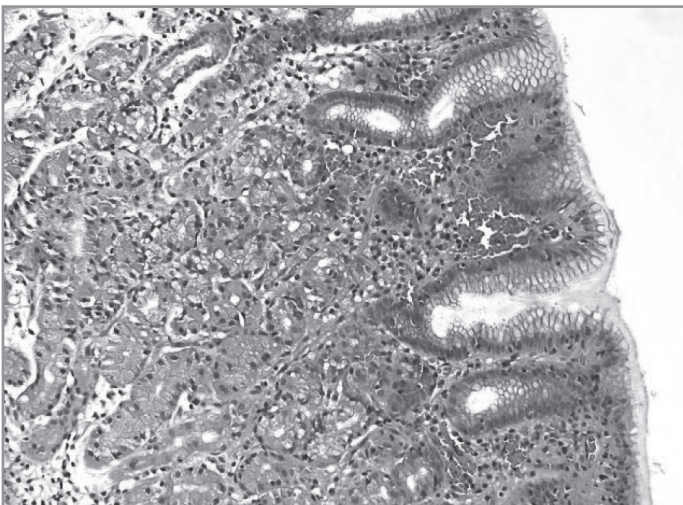


Рис. 4. Хронічний атрофічний гастрит антрального відділу шлунка. Стази в капілярах, розширення просвіту капілярів. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення $\times 200$

що у порівнянні з пацієнтами II групи достовірно частіше мали місце такі порушення, як стаз у венулах та капілярах – у 28,1% ($p = 0,0039$), тромбози у венулах та капілярах – у 43,8% ($p = 0,0003$), геморагії у периваскулярній сполучній тканині – у 55,5% ($p = 0,00001$), розширення просвітів капілярів та венул – у 53,1% ($p = 0,004$), потовщення стінок мікросудин – у 61,5% ($p = 0,0004$) та фіброзні зміни власної пластинки слизової оболонки – у 60,9% ($p = 0,00002$).

Згідно з даними літератури, СОШ при хронічних дифузних захворюваннях печінки, особливо при портальній гіпертензійній гастропатії, відрізняється помітною перебудовою ангіоархітектоники судинного русла власної пластинки. Під час гістологічного вивчення гастробіоптатів у власній пластинці виявляється збільшення кількості капілярів, звивистість (застійний ангіоматоз), повнокрів'я та нерівномірність калібру судин із спустошенням частини з них, потовщення капілярних стінок, мікротромбози, фіброзування власної пластинки. При гістологічному дослідженні діаметру та товщини стінки капілярів у здорових людей та у хворих на цироз

печінки виявлено, що діаметр капілярів у цих групах не відрізнявся, в той час як товщина стінки капілярів у хворих була значно більшою. Також при проведенні електронної мікроскопії встановлено, що при портальній гіпертензії капіляри власної оболонки шлунка звужені. При вивченні ультраструктури морфологічних змін СОШ у хворих із портальною гіпертензійною гастропатією спостерігається діapedез еритроцитів через ушкоджені ділянки ендотелію в інтраепітеліальний простір [3, 4, 5].

Отже, з метою додаткового вивчення особливостей мікроциркуляторного русла у пацієнтів з хронічним *H. pylori*-асоційованим гастритом при неалкогольному стеатогепатиті було проведено морфометричне дослідження слизової оболонки тіла та антрального відділу шлунка, у ході якого визначалась кількість, розмір та відносний об'єм мікросудин СОШ. Дані, отримані в результаті проведеного дослідження, представлені у таблиці 3.

При аналізі отриманих даних встановлено, що достовірної різниці у кількості, розмірі та відносному об'ємі судин у слизовій оболонці тіла та антрального відділу шлунка у пацієнтів досліджуваних груп немає.

Таблиця 3. Морфометричні показники мікроциркуляторного русла слизової оболонки тіла та антрального відділу шлунка у пацієнтів досліджуваних груп

	I група n = 128	II група n = 67	Оцінка p
Тіло шлунка			
Кількість судин (N) на 1 мм ² зрізу	238 \pm 12	218 \pm 22	p = 0,52
Середній розмір судин (S), мкм ²	184 \pm 13	196 \pm 16	p = 0,57
Відносний об'єм судин в слизовій оболонці, %	4,6 \pm 0,42	4,4 \pm 0,32	p = 0,75
Антральний відділ			
Кількість судин (N) на 1 мм ² зрізу	174 \pm 12	198 \pm 8	p = 0,17
Середній розмір судин (S), мкм ²	256 \pm 11	274 \pm 18	p = 0,48
Відносний об'єм судин в слизовій оболонці, %	4,9 \pm 0,31	5,6 \pm 0,52	p = 0,28

Висновки

1. При аналізі тканинного кровотоку в СОШ, проведеного гістологічним методом, при хронічному *H. pylori*-асоційованому гастриті у хворих з неалкогольним стеатогепатитом, на відміну від пацієнтів без ураження печінки, частіше виявляються такі порушення мікроциркуляції: стази в капілярах та венулах (як в тілі, так і антральному відділі шлунка), тромбози в антральному відділі шлунка, мікрокрововиливи в тілі та антральному відділі шлунка. Також суттєво переважають розширення просвітів капілярів та венул, потовщення стінок мікросудин у тілі та антральному відділі, а також фіброзні зміни власної пластинки слизової оболонки антрального відділу шлунка.
2. Статистично достовірної різниці в кількості, розмірі та відносному об'ємі судин у слизовій оболонці тіла та антрального відділу шлунка у хворих на хронічний *H. pylori*-асоційований гастрит при неалкогольному стеатогепатиті та без супутніх уражень печінки немає.

Література

1. Буланов К.И. Декомпенсированный цирроз печени [Текст] / К.И. Буланов, С.Н. Чуклин. – Львов, 1991. – 191 с.
2. Козлова И.В. Некоторые механизмы формирования и прогрессирования гастропатий при хронических диффузных поражениях печени [Текст] / И.В. Козлова, М.В. Сафонова, И.М. Кветной // Вестник Волгоградского мед. универ. – 2008. – № 3 (27). – С. 74–77.
3. Малаева Е.Г. Клинико-морфологические особенности портальной гипертензивной гастропатии у больных циррозом печени: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.47 [Текст] / Е.Г. Малаева; Белорус. мед. акад. последиплом. образов. – Минск, 2008. – 21 с.
4. Малаева Е.Г. Портальная гипертензивная гастропатия [Текст] / Е.Г. Малаева, Н.Н. Силивончик // ARS MEDICA. – 2009. – №6 (16). – С. 87–97.
5. Некачалов Н.Н. Патоморфологическая характеристика заболеваний желудка по материалам эндоскопических биопсий: учеб. пособие [Текст] / Н.Н. Некачалов. – СПб., 1997. – 30 с.
6. Степанов Ю.М. Основные причины кровотечений при заболеваниях печени [Текст] / Ю.М. Степанов // Мистецтво лікування. – 2007. – № 7/1. – С. 33–35.
7. Степанов Ю.М. Шлунково-кишкові кровотечі у практиці лікаря-інтерніста (причина, діагностика та лікування): метод. рекомендації [Текст] / Ю.М. Степанов, Б.Ф. Шевченко, В.І. Залевський, О.В. Косинський. – Дніпропетровськ, 2006. – 36 с.
8. Хомерики С.Г. Морфологические особенности капиллярной сети слизистой оболочки желудка у больных с портальной гипертензией [Текст] / С.Г. Хомерики, А.Г. Жуков // Архив патологии. – 2011. – № 4. – С. 43–47.
9. Шерлок Ш. Заболевания печени. Перевод с англ. [Текст] / Под ред. З.Г. Апросиной, И.А. Мухина / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: ГЭОТАР-медицина, 1999. – 864 с.
10. Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis [Текст] / V. Arroyo // Ann. Hepatol. – 2002. – Vol. 1 (2). – P. 72–79.
11. Krige J.E.J. ABC of diseases of liver, pancreas and biliary system [Текст] / J.E.J. Krige // BMJ. – 2001. – Vol 322. – P. 416–418.