

Шалімова¹ В.М.,
 Чепласов¹ Е.В.,
 Шалімов-Заде² Т.А.,
 Шалімова² Т.Є.

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЦИБУЛИНИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ДУОДЕНІТІ ТА ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, АСОЦІЙОВАНИХ З *HELICOBACTER PYLORI*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

ІНІ «Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова АМН України», м. Київ

Резюме. Робота присвячена вивченню морфологічних змін слизової оболонки цибулини дванадцятипалої кишки при дуоденіті та виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, асоційованих з *Helicobacter pylori*. Здійснено морфологічне вивчення біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки, одержаних при ендоскопічному дослідженні 60 хворих на дуоденіт, 20 хворих на виразку та 5 практично здорових волонтерів.

Ключові слова: дуоденіт, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, *Helicobacter pylori*, морфологія слизової оболонки.

На теперішній час доведено [1,2], що головним чинником виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки (ДК) є *Helicobacter pylori* (НР). Визначення НР етіопатогенетичним фактором розвитку запальної та виразкової патології гастродуоденальної ділянки шлунково-кишкового тракту створення ефективних схем етіотропної терапії призвели до значного підвищення інтересу клініцистів до функції та будови слизової оболонки у НР-інфікованих хворих.

Мета дослідження

Встановити характер та динаміку морфологічних змін епітелію, сполучнотканинних компонентів, лімфоїдної тканини та гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки цибулини ДК при дуоденіті та виразковій хворобі ДК, асоційованих з НР; визначити роль порушень пластичних та протекторних процесів в патогенезі пошкодження слизової оболонки ДК.

Матеріал і методи

Морфологічне дослідження виконано на матеріалі дуоденобіоптатів, отриманих під час діагностичної фіброезофагогастродуоденоскопії від 60 хворих на дуоденіт та 20 хворих на виразку ДК, які перебували на обстеженні у лабораторії досліджень органів травлення з групою нової медичної техніки (зав. - к.м.н. О.М.Бурий) Інституту хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова. Для визначення НР цитологічні препарати забарвлювали за методом Романовського-Панза. Для патогістологічного дослідження відбирали ділянки слизової оболонки цибулини ДК тільки у хворих з середнім та

високим ступенем НР-інфікованості. У випадках з виразками ДК були відібрані ділянки слизової оболонки поза межами виразок. Контролем були дуоденобіоптати, одержані від 5 практично здорових волонтерів. Біоптати одразу ж після видалення обробляли відповідно до подальшого аналізу - світлооптичного чи електронно-мікроскопічного - загальноприйнятими методами. Парафінові зрізи забарвлювали за допомогою оглядових гістологічних та селективних гістохімічних методик (з відповідними контролюями). Ультратонкі зрізи контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю і вивчали в електронно-мікроскопі ЕМВ-100Б.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених нами досліджень свідчать, що зміни слизової оболонки цибулини ДК у хворих на дуоденіт та виразкову хворобу ДК при середньому та високому ступені НР-інфікованості – це загальний неподільний процес реакції на НР. Практично, мова йде про різний ступень виразності інфекційного процесу і його локальні особливості, що призводять до появи атрофії, ерозій та виразок. У зв'язку з цим при викладанні одержаних даних ми користувались принципом „від загального до окремого”.

В ході проведення дослідження слизової оболонки ДК у всіх випадках ми спостерігали ендоскопічну і морфологічну картину хронічного дуоденіту, на фоні якого формувались ерозії та виразки. При цьому слід відзначити, що хронічний дуоденіт – термін морфологічний, і тому, як свідчать отримані

нами результати, діагностика форми (ступеня) дуоденіту можлива тільки після патогістологічного дослідження. Проведене нами ендоскопічне дослідження пацієнтів показало, що найбільш часто хронічний дуоденіт локалізується в ділянці цибулини ДК. Цю форму дуоденіту можна позначити терміном „бульбіт”. Як правило такий „бульбіт” – ізольований, але навіть при дифузному дуоденіті був відмічений орально-аборальний градієнт зменшення запальних змін. Щоб уникнути багатозначності ми користуємось терміном „дуоденіт”, але при цьому треба зважати на те, що в роботу увійшли результати патогістологічного дослідження біоптатів тільки слизової оболонки цибулини ДК, причому (у випадках з виразками ДК) поза межами виразок.

Нами встановлено, що в умовах вираженої НР-інфекції хронічний дуоденіт характеризується запальною інфільтрацією слизової оболонки і дисрегенераторними змінами у вигляді сплюснення ентероцитів, їх шлункової метаплазії, вкорочення ворсинок і заглиблення крип. Обов'язковим проявом НР-індукованого дуоденіту був той чи інший ступінь атрофії ворсинок.

На гістологічних препаратах та на електроннограмах ми іноді визначали доволі велику кількість НР. У тих випадках, коли слиз був достатньо густим та структурованим, НР розміщувався в слизу на деякій відстані від епітеліальної поверхні або утворював з нею глікокаліксні зв'язки, що переходили в глибокі вдавлювання бактеріального тіла в ентероцит з порушенням цілісності клітинної мембрани.

В усіх зареєстрованих нами випадках НР прилягав до ентероцитів ДК, що втратили мікроросинки. Втрата мікроросинок була пов'язана з руйнуванням апікальної поверхні ентероцита, яка, однак, швидко поновлювалася (але мікроросинки при цьому втрачалися незворотно). Слід підкреслити, що ультраструктурні зміни апікальних ділянок ентероцитів з посмуговою облямівкою спостергалися нами навіть при відсутності їх безпосереднього контакту з НР. Це свідчить про своєрідний „дистантний” ефект мікроорганізмів, що, ймовірно, здійснюється за допомогою токсичних речовин, які вони продукують.

Нами відмічено, що при поверхневому дуоденіті рельєф слизової оболонки цибулини ДК помітно змінюється: з'являється багато вкорочених ворсинок, листоподібні

та гребнеподібні ворсинки суттєво переважають за кількістю пальцеподібні, складчастість їх при цьому менша, ніж у нормі. Окремі ворсинки деформовані та розгалужені. В таких деформованих ворсинках виявлені обмежені геморагії; в епітелії визначається дрібновогнещева шлункова метаплазія, ділянки якої інфільтровані нейтрофілам та лімфоцитами.

При поверхневому дуоденіті має місце поверхнева дифузна руйнація мікроросинок посмуговою облямівкою ентероцитів, яка відбувається на тлі накопичення (підтвердженого на гістологічних препаратах PAS-реакцією) певної кількості гранул глікогену в цитоплазмі. Ділянки цитоплазми ентероцитів з посмуговою облямівкою у локусах тотальної руйнації мікроросинок випинають у просвіт ДК і підлягають клазматозу (відшаровуються за рахунок злиття мікророзвезикул).

Відшаровані переповнені гранулами глікогену клазмосоми та окремі вільні гранули глікогену є звичайним (при вивченій патології) компонентом прилеглої до епітелію вмісту ДК. Наслідком деструкції мікроросинок, клазматозу та неповноцінної репарації ентероцитів стає поява на ворсинках ентероцитів без посмуговою облямівкою (що є провідною ознакою шлункової метаплазії епітелію ДК).

При атрофічному (та ерозивному) дуоденіті шлункова метаплазія обіймає доволі великі ділянки епітелію вкорочених ворсинок, на яких нами відмічені: втрата палісадного (у вигляді стовпчиків) характеру розподілу епітеліоцитів; зменшення висоти епітеліоцитів та їх вакуолізацію; велика кількість келихоподібних клітин; інтенсивна інфільтрація нейтрофілам та лімфоцитами.

При ерозивному дуоденіті епітелій окремих ворсинок ДК підлягає субтотальному некрозу, ознакою якого є вакуолізацію цитоплазми, численні розриви плазмолемі і далі – руйнування клітин з утворенням клітинного детриту. Наслідком цього стає злушення епітеліального покриву від базальної мембрани та утворення дефектів останньої. Некротичний процес стає розповсюдженим, переходить на кишкові крипти і сягає м'язової пластинки слизової оболонки.

Зміни епітелію слизової оболонки ДК при ерозивному дуоденіті відбуваються на тлі його виразної нейтрофільної інфільтрації. При цьому, в епітелії ворсинок ДК зустрічаються тільки нейтрофіли в стані вивільнення

гранул (активовані нейтрофіли) та деградовані нейтрофіли з ушкодженою плазмолемою. Проведене нами електронномікроскопічне дослідження показало, що активовані міжепітеліальні нейтрофіли інтенсивно синтезують вміст специфічних гранул. Міграція нейтрофілів за напрямом до просвіту кишки супроводжується викидом токсичного для тканин мікробіцидного вмісту гранул з клітини в міжепітеліальні простори, що веде до руйнування спеціалізованих міжепітеліальних контактів та до їх розширення. У зв'язку з цим роль метаплазованого епітелію в захисті слизової оболонки стає мінімальною. Цю функцію беруть на себе лімфоцити, що мігрують через епітелій в напрямку НР. Таким чином, запальний процес в слизовій оболонці ДК при НР-інфекції набуває потужної імунопатологічної складової.

При ерозивному дуоденіті та виразковій хворобі ДК має місце широке залучення до патологічного процесу клітин та позаклітинного матриксу власної пластинки слизової оболонки ДК та її підслизової основи, в яких визначаються лімфоцити, плазматичні клітини, нейтрофіли, а також активовані тучні клітини, макрофаги та еозинофіли. Усе це супроводжується капілярним та венозним повнокрів'ям, „сладж – синдромом”.

Нейтрофільна інфільтрація відмічена нами не тільки в епітелії ворсинок ДК, але також в епітелії кишкових крипт (у тому числі і в ділянці дна крипт – в зоні стовбурових клітин і клітин Панета).

Таким чином, вивчення структурних аспектів запальної відповіді слизової оболонки ДК показало, що ціллю для НР-інфекції є не тільки ділянки шлункової метаплазії ворсинок (первинні зони виразкоутворення), але й кишкові крипти (джерело проліферації епітелію при фізіологічній та репаративній регенерації).

В ході проведеного дослідження слизової оболонки цибулини ДК при дуоденіті і виразковій хворобі ДК, асоційованих з НР, нами вперше виявлені і описані структурні зміни клітин Панета (гіперплазія, гіпертрофія, апікальний некроз), а також апоптоз стовбурових клітин в кишкових криптах, які в сукупності можуть бути оцінені як маркер передвиразкового стану слизової оболонки ДК.

Апікальний некроз можна розцінювати як прояв секреторної гіперактивності клітин Панета, при якій нами відмічені їх фенотипові зміни, пов'язані зі змінами типів секре-

ції (від мерокринового до голокринового). Така секреторна гіперактивність клітин Панета веде до їх виснаження (і появи функціонально неповноцінних клітин Панета) чи до їх некрозу. На даний час встановлено [2-9], що продуковані клітинами Панета дефензини виконують спеціальну функцію захисту розташованих поруч стовбурових клітин від мікробного ураження. Приймаючи до уваги значення інфекції НР як провідного етіологічного фактора виразки ДК, логічно зазначити, що порушення головної ланки проти-мікробного захисту може привести до появи нової системи взаємовідносин між мікро- та макроорганізмом, наслідком якої стає надмірний апоптоз стовбурових клітин, порушення проліферативних і регенеративних процесів в епітелії слизової оболонки ДК.

У світлі викладеного вище, відмічені нами зміни клітин Панета слід визнати досить значним фактором ульцерогенезу. У зв'язку з цим можна передбачити, що однією з цілей для НР є саме клітини Панета, а прогресивний розвиток ерозій і виразок пов'язаний не тільки з ураженням диференційованого епітелію, але й з порушенням клітинного оновлення в слизовій оболонці ДК. Відмічені структурні порушення створюють сприятливе підґрунтя для колонізації кишкових крипт НР і для повного знищення стовбурових клітин в них. В цілому, на перше місце при вивченій патології виступає пластична недостатність ентероцитів, обумовлена як тривалою альтерацією епітеліального покриву слизової оболонки ДК при неперервному чи рецидивному впливі НР, так і частковою втратою джерела оновлення епітелію – стовбурових клітин.

Нами була встановлена провідна роль апоптозу зрілих ентероцитів і стовбурових клітин в патогенезі дуоденіту і виразкової хвороби ДК, асоційованих з НР. Судячи з отриманих матеріалів, саме апоптоз запускає структурні перебудови слизової оболонки ДК при її НР-інфікуванні. Аналізуючи дані проведеного дослідження з загальнобіологічних позицій, слід особливо відмітити загальновідомий факт, що гомеостаз тканин забезпечується рівновагою між новоутворенням клітин (мітоз) і їх загибеллю (апоптоз). Перевага (абсолютна і відносна) мітозів над апоптозами веде до гіперплазії, апоптозів над мітозами – до атрофії. Апоптоз клітин слизової оболонки ДК – це нормальний процес, і його порушення веде до нелегітимного виживання клітин (і до раку) або до їх

надлишкової загибелі (розвиток атрофічного та ерозивного дуоденіту, а потім утворення виразок).

Відмічена нами раніше гіперрегенераторна атрофія слизової оболонки ДК при дуоденіті пов'язана з двома процесами: 1) атрофією ворсинок (за рахунок некрозу і апоптозу зрілих ентероцитів); 2) гіперплазією кишкових крипт (за рахунок проліферації їх епітелію). Процес посилення проліферацій в умовах порушення протекції епітелію кишкових крипт (за рахунок змін клітин Панета) і дії патогенної мікрофлори обов'язково приводить до появи клітин з пошкодженим геномом, які піддаються апоптозу. Таким чином адекватний апоптоз епітеліоцитів кишкових крипт є компенсаторним, однак надлишковий апоптоз призводить до ульцерогенезу.

Але чи може посилюватись (під дією НР) апоптоз стовбурових клітин (так як апоптоз і некроз ентероцитів ворсинок) первинно, і, в свою чергу, стимулювати проліферацію епітеліоцитів кишкових крипт чи це тільки відповідь на гіперпроліферацію (своєрідний гіперконтроль), залишається незрозумілим. Створюється враження, що в ряді випадків, апоптоз стовбурових клітин – перша реакція слизової оболонки ДК, що настає після ураження клітин Панета, а потім вже йде гіперпроліферація, яка, в свою чергу, стимулює апоптоз. При цьому слід враховувати ймовірність того, що апоптоз всіх стовбурових клітин однієї крипти може привести до її повної загибелі (і сприяти атрофії ворсинки, яку вона обслуговує), але, одночасно, може стимулювати гіперплазію іншої крипти. Ця гіперплазія здатна компенсувати функцію однієї чи декількох загиблих кишкових крипт.

Таким чином нами встановлено, що зміни слизової оболонки цибулини ДК при дуоденіті та виразковій хворобі ДК, асоційованих з НР, проявляються комплексом патоморфологічних ознак, які є відображенням процесів альтерації та компенсаторно-приспосувальних реакцій. При цьому, інтегральний стан кишкових крипт обумовлює характер розвитку патології слизової оболонки та її локальні трансформації (викликані змінами співвідносин між альтерацією, запаленням, регенерацією, фіброзом).

Поширення процесів альтерації слизової оболонки цибулини ДК при вивченій патології пов'язане з: а) виснаженням та порушенням системи протимікробного захисту

(а саме клітин Панета та лімфоїдної тканини ДК); б) надлишковим апоптозом та некрозом стовбурових клітин кишкових крипт (єдиного джерела проліферації епітелію слизової оболонки).

Нами встановлено, що зміни лімфоїдної тканини ДК при дуоденіті і виразковій хворобі виявляються підсиленням трансмуральної міграції лімфоцитів в лімфатичних вузлах, появою в посткапілярних венулах “високого ендотелію”, проліферацією та виразним апоптозом лімфоцитів. Поєднання таких різних за своїм функціональним значенням явищ свідчить про особливість імунної відповіді організму на НР-інфекцію (своєрідне “пригнічення імунної відповіді, обумовлене активацією”).

При НР-індукованому запаленні слизової оболонки цибулини ДК відбувається руйнування спеціалізованих контактів, перебудова взаємовідносин “клітина-клітина” та “клітина-матрикс” в стінці кровоносних капілярів та в епітелії слизової оболонки, які супроводжуються виразною патологією їх базальних мембран: розпушенням, аморфністю, багат шаровістю. Ця патологія базальних мембран поєднується з: а) відшаруванням ентероцитів і ендотеліоцитів без їх суттєвого пошкодження та порушення міжклітинних контактів; б) відшаруванням ентероцитів і ендотеліоцитів, їх вогнищевим некрозом та/або апоптозом, які призводять до пошкоджень відповідних бар'єрів (епітеліального та судинного).

Компенсаторно-приспосувальні реакції, скеровані на забезпечення порушених клітинно-матриксних взаємовідносин та бар'єрної функції епітелію слизової оболонки ДК проявлялись у вигляді: 1) мультиплікації базальної мембрани; 2) локального потовщення базальної мембрани, яке призводило до нерівномірності товщини базальної мембрани і супроводжувалося топографічною „поєднаністю” та щільним контактом скупчень колагенових волокон з речовиною базальної мембрани. Описана картина має виразний мозаїчний характер, обумовлений: 1) підвищенням синтетичної активності ентероцитів, ендотеліоцитів та прилеглих фіброblastів (продуцентів речовини базальної мембрани), яке супроводжувалося активацією фібрилогенеза; 2) інтенсифікацією інволютивних процесів в базальній мембрані (її потовщенням, розпушенням, повним локальним руйнуванням). Останні сприяють безповоротному відшаруванню

навіть непошкоджених ентероцитів та ендотеліоцитів. Інволютивні процеси в базальній мембрані супроводжується виразним набряком і втратою впорядкованої структурованості основної речовини сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки ДК та її підслизової основи, а також структурними проявами активації тучних клітин.

Результати нашого дослідження свідчать, що морфологічна характеристика стану слизової оболонки цибулини ДК при асоційованій з НР виразковій хворобі ДК, відповідає такій при дуоденіті (бульбіті). Спростуючи, можна зауважити, що виразкова хвороба ДК — це пептична виразка, яка розвивається на тлі дуоденіту (бульбіту). При цьому слід підкреслити, що (як свідчать отримані нами дані та дані літератури) наявність середнього та високого ступеня інфікування слизової оболонки ДК НР нерозривно пов'язана з описаним нами вище хронічним (і достатньо специфічним) хелікобактерним запаленням, яке, судячи з всього, має первинний характер і при наявності виразки. Морфологічні форми дуоденіту — поверхневий, дифузний, атрофічний, ерозивний дуоденіт — є, більшою мірою, зручною оцінкою ступеня виразу дуоденіту (прояву темпів його розвитку та глибини пошкодження слизової оболонки ДК). Таким чином, асоційованій з НР дуоденіт не можна розглядати поза контексту патогенезу виразки, запобігти якому можна шляхом ерадикації НР. Зважаючи на вищевказане, логічним є припущення, що в основі обох вивчених патологій знаходиться один механізм, залежний від характеру та ступеня змін факторів пошкодження й захисту

слизової оболонки ДК. Зміни цих факторів зумовлюють спотворення стереотипної динаміки цілісної реакції на пошкодження й уможливають: хронізацію запалення; неадекватну запальну й імунну відповідь; неспроможність ефективного протимікробного захисту, який забезпечують клітини Панета; надлишковий апоптоз; незавершеність регенерації, атрофію і метapлазію; патологію мікроциркуляції; порушення слизоутворення та обумовлену цим недостатність цитопротекції; утворення ерозій та виразок.

Висновки

Комплексне вивчення морфофункціональних особливостей слизової оболонки ДК при дуоденіті та виразковій хворобі ДК, асоційованих з НР, дозволило дати морфологічну характеристику новим встановленим факторам пошкодження та захисту слизової оболонки ДК, що виявляється у визначенні залежності альтерації та дисрегенерації епітелію від фенотипових змін та пошкодження клітин Панета, від характеру апоптоза, від розладів мікроциркуляції та порушень захисного слизового бар'єру, від специфічності структурних механізмів запальної та імунної відповіді. Загалом ці фактори доповнюють існуючі уявлення про базисні механізми альтерації слизової оболонки при інфікуванні НР, що створює патоморфологічне підґрунтя для нового вирішення важливої наукової проблеми гастроентерології — патогенезу дуоденіту та дуоденальної виразки.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ДУОДЕНИТЕ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С HELICOBACTER PYLORI

Благодаров В.Н., Черкасов Э.В., Башир-Заде Т.А., Глотова Т.Е.

Резюме. Статья посвящена морфофункциональной характеристике слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки при дуодените и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Работа выполнена на материале дуоденобиоптатов, полученных во время диагностической фиброэзофагогастродуоденоскопии от 60 больных дуоденитом и 20 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, морфология слизистой оболочки.

**STRUCTURAL CHANGES OF DUODENAL CAP MUCOSA
IN HELICOBACTER PYLORI – ASSOCIATED DUODENITIS
AND DUODENAL ULCER DISEASE**

Blagodarov V.N., Cherkasov E.V., Bashir-Zade T.A., Glotova T.E.

Abstract. *The article is devoted to study of morphofunctional changes in mucosa in Helicobacter pylori – associated duodenitis and duodenal ulcer disease. Morphological study of the endoscopic biopsies taken from duodenal mucosa of 60 patients with duodenitis, 20 patients with duodenal ulcer and 5 healthy volunteers was carried out.*

Key words: *duodenitis, duodenal ulcer disease, Helicobacter pylori, morphology of mucosa.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М.: Триада-Х, 1998. - 496 с.
2. Передерий В.Г., Ткач СМ., Швец Н.И. и др. Язвенная болезнь или пептическая язва? Современные представления о причинах возникновения, новых подходах в лечении и возможностях вылечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. - К., 1997. - 158 с.
3. Bevins C.L., Martin-Porter E., Gans T. Defensins and innate host defense of the gastrointestinal tract // Gut. - 1999. - V. 45, № 6. - P. 911-915.
4. Booth C., Potten Ch. Gut instincts: thoughts on intestinal epithelial stem cells // J. Clin. Invest. - 2000. - V. 105, № 11. - P. 1493-1499.
5. Gassler M., Scholzer M., Rocr C. et al. Expression of calnexin reflects Paneth cell differentiation and function // Lab. Invest. - 2002. - V. 82, № 12. - P. 1647-1659.
6. Garabedian E.M., Roberts J.J., McNevin M.S., Gordon J.I. Examining the role of Paneth cells in the small intestine by lineage ablation in transgenic mice // J. Biol. Chem. - 1997. - V. 272, № 38. - P. 23729-23740.
7. Gordon D. Defending against intestinal infection // Gastroenterology. - 1999. - V. 117, № 6. - P. 1267-1268.
8. Lencer W. Paneth cells: On the front line or in the backfield // Gastroenterology. - 1998. - V. 114, № 6. - P. 1343-1345.
9. Quелlette A.J. Paneth cell antimicrobial peptides and the biology of the mucosal barrier // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 1999. - V. 277, № 2. - P. 257-261.