

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА

И.М.БАЙБЕКОВ, Ю.И.КАЛИШ, Г.В.ХАН, А.А.ТУРСУМЕТОВ, Н.Б.РУЗМЕТОВ

Morphometric characteristics of mucous coat of stomach in cases of different types of stomach ulcer

I.M.BAYBEKOV, Y.I.KALISH, G.V.KHAN, A.A.TURSUMETOV, N.B.RUZMETOV

Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В. Вахидова

С помощью световой микроскопии и стереоморфометрии исследовалась слизистая оболочка фундального и пилорического отдела желудка при истинных (I тип), сочетанных (IIA тип) язвах кольца привратника и препилорического отдела (III тип); вторичных, развившихся на фоне существующих язв двенадцатиперстной кишки (IIB тип), и самих язв желудка различного типа. При вторичных и сочетанных язвах имеет место выраженное увеличение относительной объемной доли главных и париетальных клеток, определяющих факторы агрессии, и некоторое снижение относительной объемной доли слизиобразующих клеток, определяющих факторы защиты. При истинных язвах, язвах кольца привратника и препилорических в большей мере выражено ослабление факторов защиты при не столь выраженном усилении факторов агрессии. В этом основные различия структурного статуса при язвах желудка.

Mucous coat of fundic and pyloric parts of stomach was studied with the use of light microscopy and stereomorphometry. Studied ulcer types included genuine (type I), combined ulcer (type II A), ulcer of pylorus ring and prepyloric part (type III); as well as secondary ulcers developed in addition to the ulcers of duodenum and genuine stomach ulcers of different types. In cases of secondary and combined ulcers considerable augmentation of the quantity of cellulas principalis and cellulas parietalis defining aggression factor took place as well as reduction of the quantity of mucin-producing cells defining protection factor. In cases of genuine ulcers, ulcers of pylorus ring and prepyloric part considerable weakening of protection factor was observed whereas aggression factor was not significantly intensified. These are the main differences of the structural status in cases of stomach ulcers.

Впервые целесообразность выделения нескольких типов хронических язв желудка была обоснована Johnson [17,18]. Такое же подразделение язв желудка предлагали и другие авторы [8,9]. Почти два десятилетия классификация, предложенная Johnson и соавт., в которой различалось три типа язв желудка, базировалась исключительно на основании их локализации. Позже различия подтвердились и уровнем секреторной активности, главным образом, кислотопродуцирующей функции фундальных желёз.

В 80-90-х гг. в исследованиях, проведенных совместно хирургами и патологами, были показаны выраженные отличия функциональной морфологии желудка и двенадцатиперстной кишки при различных типах язв желудка, как особый тип выделены вторичные язвы желудка [5,7,8].

Эти исследования во многом определили дифференциальный подход к хирургическому лечению язвенной болезни (ЯБ).

В значительной мере на тактику лечения язвенной болезни, в том числе и хирургического, повлияло патогенетическое обоснование возникновения язвенной болезни, структурно-функциональные причины появления и персистирования язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Анализ многочисленных теорий этиологии и патогенеза язвенной болезни, большой объем новых данных, полученных во второй половине прошлого века, позволили сформулировать общепризнанную в настоящее время патогенетическую концепцию язвенной болезни. Основой ее является нарушение соотношения факторов агрессии и защиты, связанных с секреторной функцией

слизеобразующих клеток фундальных и пилорических желёз и других структурно-функциональных формирований желудка и двенадцатиперстной кишки.

Факторы агрессии, как известно, связаны с секреторной активностью главных и париетальных клеток фундальных желёз. Первые вырабатывают пепсиноген, вторые – хлористоводородную кислоту, которая для активации пепсиногена и перехода его в пепсин обеспечивает соответствующий уровень pH желудочного сока.

Факторы защиты обусловлены функционированием многочисленных слизиобразующих клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Они определяются также уровнем микроциркуляции стенки желудка, пролиферации эпителиоцитов и другими составляющими [5].

Выяснение основных структурно-функциональных закономерностей деятельности желудка, открытие роли хеликобактера пилори (НР) в этиологии и патогенезе язвенной болезни позволили пересмотреть основные принципы лечения язвенной болезни [2-16,19]. Однако вопреки ожиданиям, современные знания этиологии и патогенеза язвенной болезни не избавили людей от язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК).

Новые подходы к лечению язвенной болезни, основанные в том числе и на открытии В. Marshall, J. Warren, полностью не решили проблему язвенной болезни, особенно тех её форм, которые требуют хирургического лечения. С другой стороны, с НР стали связывать и иные заболевания желудка и других отделов пищеварительного тракта – от ротовой полости до нижних

отделов кишечника. В частности, с НР, помимо язвенной болезни, ассоциируют хронический гастрит, рак желудка и мальтомы желудка [2-16,19]. Это, как справедливо отмечает М.Ж.Власер [14], ставит два вопроса: как может один и тот же микроб вызвать столь разные заболевания? Какие факторы со стороны хозяина (человека) определяют возможность развития НР – ассоциированных заболеваний.

Современные исследования показывают, что язвенная болезнь не всегда ассоциирована с НР. По данным М.В.Фенерти и соавт. [16], число негативных форм ЯБДПК составляет не менее 8%. Р.Витцер, Р.С.Тягбжаерд [15] полагают, что таких больных не менее 12%. Е.К.Баранская [6] считает, что НР – негативные формы ЯБ составляют до 30% при дуоденальных язвах и до 50% при язвах желудка.

К этой группе относятся и те формы ЯБЖ, которые связаны с наличием сочетанных и вторичных язв желудка. По мнению большинства исследователей, они требуют хирургического лечения. Это диктует необходимость разработки и оптимизации этих методов, а следовательно, сравнительного изучения особенностей, в том числе и структурных, различных типов язв и слизистой оболочки желудка.

Материал и методы

Исследовались образцы слизистой фундального и пилорического отделов желудка при истинных (I тип), сочетанных (IIA тип), язвах кольца привратника и препилорического отдела (III тип); вторичных, развившихся на фоне существующих язв двенадцатиперстной кишки (IIБ тип), и самих язв желудка различного типа.

Для световой микроскопии образцы тканей фиксировали в 10 – 12% растворе формалина на фосфатном буфере по Лилли. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Светлооптически исследовали и полутонкие эпоксидные срезы (ПЭС), окрашенные метиленовым синим – фуксином. Для их приготовления образцы ткани фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном или какодилатном буфере, после обезвоживания в спирте – ацетоне заливали эпон – аралдитовой смесью. ПЭС получали на ультратоме Ultracut.

Стереоморфометрические исследования на парафиновых и полутонких срезах продольно срезанных

желёз и язв проводили по Г. Г. Автандилову [1].

Микрофотографии получали в микроскопе Axioscope (Zeiss) с помощью цифровой камеры Sony.

Статистическую обработку данных проводили на компьютере Pentium – III с помощью программы BS – Statistica, а также прикладных программ «Excel –Office» Microsoft- «Windows-98».

Результаты и обсуждение

Как показали морфометрические исследования (табл.1), фундальные желёзы при истинных язвах желудка, сочетанных с язвами двенадцатиперстной кишки, язвах кольца привратника и препилорического отдела и при так называемых вторичных язвах, развившихся на фоне существующих язв двенадцатиперстной кишки, имели существенные структурные различия.

Наибольшие изменения фундальных желёз, свидетельствующие о доминировании факторов агрессии, наблюдались при вторичных язвах (возникших на фоне предшествующих дуоденальных и выраженном гастростазе). Эти изменения особенно затрагивали плавные клетки. При сочетанных язвах желудка с язвами двенадцатиперстной кишки (IIA тип) изучаемые показатели не отличаются от таковых при вторичных язвах (IIБ тип). При язвах же I типа (истинные язвы желудка) и язвах кольца привратника и препилорического отдела (III тип) морфометрические показатели фундальных желёз, отражающие состояние факторов агрессии, имеют много общего. При язвах кольца привратника и препилорического отдела показатели, отражающие состояние факторов агрессии, даже были несколько ниже, чем при истинных язвах (I типа).

Нами также установлено, что при язвах IIA и IIБ типа объёмная доля париетальных и плавных клеток фундальных желёз достоверно выше нормы. Эти показатели при язвах I и III типов мало отличаются от таковых в норме. Существенные различия имеет и характер распределения париетальных и плавных клеток вдоль желёзы. При язвах I и III типов относительная объёмная доля париетальных клеток в верхней и нижней трети фундальных желёз близка к таковой в норме, а в нижней трети даже меньше нормы. Число плавных клеток в средней трети фундальных желёз достоверно меньше, чем в норме. Установлено, что относительная объёмная доля париетальных клеток наибольшая в средней трети фундальных желёз. При язвах

Таблица 1. Относительный объём париетальных и главных клеток фундальных желёз при различных типах хронических язв желудка, %

ГРУППА	ПАРИЕТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ			ГЛАВНЫЕ КЛЕТКИ	
	верхняя треть	средняя треть	нижняя треть	средняя треть	нижняя треть
НОРМА	21,0±0,1	36,6±0,2	13,3±0,0	18,0±0,4	62,7±0,3
I тип истинные	28,2±0,2	50,1±0,2*	18,0±0,1	18,3±0,1	61,4±0,3
IIA тип сочетанные	34,2±0,2*	51,1±0,3*	17,3±0,1*	18,4±0,1	68,2±0,3
III тип кп и препил	26,2±0,1*	36,4±0,2	15,1±0,1*	15,3±0,1	62,1±0,3
IV тип вторичные	35,8±0,2*	55,7±0,3*	20,5±0,3*	20,2±0,1	68,3±0,3*

*Статистически достоверно по отношению к норме.

IIA и IIB типа относительная объёмная доля париетальных клеток достоверно больше в верхней трети фундальных желёз. Относительная доля же главных клеток достоверно выше в нижней трети желёз.

Стереоморфометрические исследования клеточного состава стромы вблизи края язвы на полутонких срезах выявили выраженные различия в зависимости от типа хронической язвы желудка.

Относительная объёмная доля клеток соединительной ткани значительно больше при сочетанных и вторичных язвах. Особенно это касается тучных клеток, фибробластов и нейтрофильных лейкоцитов. Причём, при вторичных язвах, в отличие от сочетанных, наибольшая плотность инфильтрации отмечается в поверхностных слоях межямочной стромы (табл. 2).

Относительный объём перечисленных клеток иногда в 2 раза больше, чем при истинных язвах или язвах кольца привратника и препилорических, при сочетанных и особенно при вторичных язвах желудка.

Относительная объёмная доля микрососудов при язвах кольца привратника и препилорических язвах желудка соответственно меньше, хотя здесь встречаются единичные микрососуды с расширенными просветами.

Выше нами было отмечено, что для развития язвенной болезни, наряду с наличием хеликобактеров и других микроорганизмов, в том числе и грибов, необходим сдвиг соотношения факторов агрессии и защиты в пользу первых.

Большинство исследований, посвящённых функциональной морфологии желудка в норме и при язвенной болезни, касается состояния главных и париетальных клеток фундальных желёз, то есть рассматривает факторы агрессии.

Несмотря на то, что в фундальных железах предполагаются и слизесекретирующие добавочные клетки, во всех отделах имеются покровно-ямочные и клетки шеек, секретирующие слизь, то есть основной компонент фактора защиты, до сих пор они привлекали меньше внимания исследователей. Такие структурно-функциональные формирования как пилорические железы при язвенной болезни до сих пор остаются малоизученными [4,5].

Секреция слизи является важным составляющим

компонентом факторов защиты [11]. Она обеспечивается несколькими типами слизеобразующих клеток желудка, органов, формирующих так называемый «слизистый барьер». Этот барьер понятие функционально-морфологическое, а не чисто структурное [2].

Проведенные нами стереоморфометрические исследования показали, что объёмная доля слизеобразующих клеток при различных типах язв желудка имеет довольно существенные различия.

При язвах I и III типа наблюдается уменьшение объёма покровно-ямочных клеток более чем на 1/3, а также добавочных клеток.

Относительная объёмная доля шеечных клеток возрастает.

При истинных язвах (I тип) и язвах кольца привратника и препилорических (III тип) отмечается достоверное уменьшение относительной объёмной доли добавочных клеток.

Иная картина наблюдается при язвах IIA и IIB. Снижение относительной объёмной доли покровно-ямочных клеток выражено в меньшей степени (табл. 3).

Объёмная доля шеечных клеток, как и при язвах I и III типа, возрастает. Относительная же объёмная доля добавочных клеток при язвах IIA и IIB типа существенно больше, чем при язвах I и III типа.

Наименее изученными при различных типах язв желудка являются пилорические железы. Как показали наши исследования, в пилороантральном отделе желудка при всех типах язв выражены воспалительные изменения, сочетающиеся с атрофией пилорических желёз. Снижение индекса пилорических желёз (соотношение концевых отделов этих желёз и числа ямок) происходит независимо от типа язвы.

В норме индекс пилорических желёз составляют $6,0 \pm 0,4$. При первичных истинных язвах желудка (I тип) он уменьшается до $2,2 \pm 0,2$, при препилорических и язвах кольца привратника (III тип) – до $1,5 \pm 0,1$, при сочетанных язвах (IIA тип) – до $2,7 \pm 0,2$, при вторичных (IIB тип) – до $2,4 \pm 0,2$.

Таким образом, структурные изменения указывают на усиление факторов агрессии и снижение факторов защиты, особенно при сочетанных и вторичных язвах желудка.

Таблица 2. Клеточный состав стромы вблизи краёв различных типов хронических язв желудка (в относительных объёмных долях, –%)

Клеточный состав стромы	I тип (истинные)	IIA тип (сочетанные)	III тип (кп и препил)	IIB тип (вторичные)
Плазмациты	$13,1 \pm 0,2$	$16,4 \pm 0,3$	$11,3 \pm 0,3$	$17,6 \pm 0,3^*$
Лимфоциты	$8,9 \pm 0,3$	$11,6 \pm 0,2^*$	$9,3 \pm 0,2$	$12,5 \pm 0,2$
Тучные клетки	$2,4 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1^*$	$1,8 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,1^*$
Эозинофилы	$5,1 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,2^*$	$4,9 \pm 0,1$	$8,1 \pm 0,3^*$
Сегментоядерные				
нейтрофилы	$1,8 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,2^*$	$1,6 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,2^*$
Фибробласты	$1,4 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2^*$	$1,9 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,1^*$
Сосуды	$0,9 \pm 0,02$	$2,2 \pm 0,03^*$	$0,8 \pm 0,02$	$2,3 \pm 0,01^*$
Макрофаги	$0,8 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$
Ретикулярен.				
Прочие	$1,8 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2^*$	$1,6 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,1^*$

*Статистически достоверно по отношению к истинным язвам.

Таблица 3. Относительный объём слизеобразующих клеток слизистой оболочки желудка при различных типах хронических язв желудка, %

Группа	Тип клеток		
	покровно-ямочные	шеечные	добавочные
Норма	36,7±2	8,9±0,6	8,9±0,5
I тип (истинные)	22,3±0,3*	10,1±0,2	5,8±0,3*
IIA тип (сочетанные)	27,4±0,4**	10,2±0,3	12,1±0,3**
III тип (кап. и препил.)	21,1±0,2*	9,9±0,2	6,3±0,3*
IIБ тип (вторичные)	28,9±0,3**	10,8±0,4	10,1±0,3**

* $P < 0,05$ по сравнению с ИИ;

** статистически достоверно по отношению к норме.

Наряду с разнообразными микроорганизмами, включая хеликобактеры и грибы, которые особенно часто встречаются при вторичных язвах, эти изменения лежат в основе этиологии и патогенеза язвенной болезни.

Ранее было показано, что при язвенной болезни имеется прямая корреляционная зависимость между структурным статусом образований, обуславливающих факторы агрессии (состояние и относительная объемная доля париетальных и главных клеток) и факторы защиты (состояние и относительная объемная доля слизеобразующих клеток).

Одним из морфологических отличий фундальных желёз при вторичных язвах является тенденция к быстрому «старению» париетальных клеток в их верхних отделах, где обычно располагаются молодые париетальные клетки и единичные главные. Это, видимо, обусловлено как гиперфункцией этих клеток, так и воздействием содержимого желудка из-за гастростаза. Этим же влиянием можно объяснить и более выраженную инфильтрацию поверхностных слоёв межъямочной стромы во всех отделах, особенно фундальном, и инфильтрацию стромы пилорических желёз.

При истинных язвах, язвах кольца привратника и препилорических в большей степени выражено ослабление факторов защиты при не столь значительном усилении факторов агрессии. В этом проявляются основные различия структурного статуса при язвах желудка.

Одной из особенностей язв желудка является то, что независимо от их типа увеличивается число малодифференцированных клеток шеек – предшественников всех типов клеток как фундальных желёз, так и покровно-ямочных.

Проведенные исследования показали, что, видимо, имеет место сдвиг дифференцировки этих клеток в сторону париетальных и главных, что способствует усилению факторов агрессии.

Заключение

Таким образом, эти исследования показали наличие выраженных структурных изменений, указывающих на усиление факторов агрессии и снижение факторов защиты. Усиление факторов агрессии особенно выражено при сочетанных и вторичных язвах желудка. Усиление этих факторов при истинных и препилорических язвах и язвах кольца привратника выражено в меньшей степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М Медицина 1990; 383.

2. Друин Л.И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни. Экспер и клин энтерол 2004; 1: 36-41.

3. Байбеков И.М. Морфологические аспекты лазерных воздействий (на хронические язвы и печень): Под ред. Ф.Г.Назырова. Ташкент: Изд. Абу Али ибн Сино 1996.

4. Баранская Е.К., Ивашкин Е.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2002; 3: 7-14.

5. Вахидов В.В., Ходжибаев А.М. Постваготомные синдромы и их хирургическая коррекция. Ташкент Правда Востока 1993.

6. Калиш Ю.И., Саидханов Б.А., Хачиев Г.Л. Вторичные язвы желудка. Вестн хир 1992; 3: 151-156.

7. Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. Неоплодная хирургическая гастроэнтерология. СПб Питер 2001.

8. Ивашкин В.Т. *Helicobacter pylori*: биологические характеристики, патогенез, перспективы эрадикации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1997; 1: 21-23.

9. Ивашкин В.Т., Дорофеев Г.И. Нарушения резистентности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастрите и язвенной болезни. Сов мед 1983; 2: 10-15.

10. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь (Очерки клинической гастроэнтерологии). Пермь 2000; 256.

11. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* - инфекцией: состояние проблемы и перспективы. Клин мед 2006; 3: 9-19.

12. Blaser M.J. Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. J Infect Dis 1999; 179 (6): 1523-1530.

13. Bytzer P., Tagilbjaerd P.S. *Helicobacter pylori* - negative duodenal ulcers; Prevalence, clinical characteristics and prognosis; Results from randomized trial with 2-year follow-up. Amer J Gastroenterol 2001; 96: 1409 - 1416.

14. Fenerty M.B., Kovacs T.O., Krause R. et al. A comparison of 10 and 14 days of famoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Arch Intern Med 1998; 158: 1651-1656.

15. Johnson H.D. The classification and principles of treatment of gastric ulcers. Gastroenterology 1957; 33: 121-123.

16. Johnson H.D. Gastric ulcer: classification, blood, group characteristics, secretion pattern and pathogenesis. Ann surg 1965; 162 (6): 996-1004.

17. Iaine L., Hopkins R., Gerardi L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United

States been overstated? – Anata-analysis of regirously disignet triel. Amer J Gastrocenterol 1998; 93 (9): 1409–1415.

Меъданинг мар хил турдаги яра касалликлариди шиллиі іаватининг морфометрик г'зига хослиги

И.М. Байбеков, Ю.И. Калиш, Г.В. Хан,

А. Турсуметов, Н.Б. Рузметов

Акад. В. Воицдов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия маркази

Меъдани чин (I тур), биргаликдаги (IIA тур), привратникни халиасида ва припилорик (III тур) сорада жойлашган гн икки бармоіли ичак яра касаллиги рисобига ва меъдани келиб чиіиши б'йича мар хил б'лган яраларида, меъданинг

фундал ва пилорик исмларининг шиллиі іаватини табиий нурли микроскопия ва морфометрик текширишлар олиб борилди.

Меъдани иккиламчи ва биргаликда учрайдиган яра касаллигида бош ва париетал хужайраларни нисбатан к'п учраши кузатилди, бу хужайралар г'з фаолияти билан, яра касаллиги ривожланишидаги асосий г'ринни эгаллаб турган «агрессор» фактор рисобланади. Ушбу молатда іарама-іарши шиллиі іаватнинг, шиллиі ишлаб чиіарувчи мужайраларнинг (римоя факторининг) камайиши кузатилади.

Меъданинг чин, привратник халиаси ва припилорик яраларда эса агрессия факторини кучайиши юіори б'лмасдан, римоя факторини рам паст б'лади. Меъда яраларида ушбу г'згаришлар, шиллиі іаватнинг структур даражасида кузатилади.