



Т.Д. Звягинцева, Я.К. Гаманенко

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Возникновение хронических эрозий желудка с позиций нарушения функциональной морфологии энтерохромаффинных клеток диффузной эндокринной системы

Ключевые слова

Хронические эрозии желудка, диффузная эндокринная система, ЕС-клетки.

В исследованиях последних лет прослеживается четкая тенденция к увеличению частоты эрозивных поражений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и их осложнений [5]. В отечественных и зарубежных публикациях в основном обсуждаются механизмы образования язв, эрозий, а не хронизации, поэтому вопросы, посвященные патогенезу хронических эрозий желудка (ХЭЖ), остаются до конца не выясненными, а причины развития патологического процесса — до конца не изученными [2].

В настоящее время доказано, что нарушение в межклеточных механизмах энтерохромаффинных (ЕС-клеток) клеток связано с нарушением функциональной морфологии диффузной эндокринной системы (ДЭС). Процессы клеточного обновления ЕС-клеток регулируются ДЭС, поэтому нарушение ее функциональной морфологии может создать предпосылки для воспалительных изменений СОЖ при ХЭЖ [3, 6].

Продолжается изучение характера влияния ДЭС на клеточный гомеостаз ЕС-клеток при заболеваниях пищеварительного канала (ПК). Данная проблема имеет важное значение, поскольку основные процессы повреждения связаны с нарушением регенераторной функции СОЖ, обусловленным гиперплазией ЕС-клеток, что создает условия для развития и прогрессирования ХЭЖ [4, 7].

Цель исследования — изучить причины возникновения ХЭЖ с учетом показателей морфофункциональной активности ЕС-клеток СОЖ и функционирования ДЭС.

Материалы и методы

Нами изучены морфофункциональные особенности ЕС-клеток у 64 пациентов с ХЭЖ в стадии обострения в возрасте от 21 до 40 лет (средний возраст — $(28,3 \pm 1,75)$ года), среди них было 49 (76,6 %) мужчин и 15 (23,4 %) женщин.

Больные были распределены на две группы: в первую группу вошли 19 (29,7%) пациентов, у которых ХЭЖ диагностированы впервые, во вторую — 45 (70,3 %) больных с ХЭЖ длительностью до 5 лет. Во второй группе выделены 2 подгруппы: Па — 30 (66,7 %) человек, в терапии которых применялся мелатонин, Пб — 15 (33,3 %) человек, у которых использовалась антихеликобактерная терапия без применения мелатонина. Все пациенты были адекватно подобраны по возрасту, эндоскопическим, морфологическим и гистохимическим признакам.

Пациентам обеих групп проводили антихеликобактерную терапию по традиционной схеме с применением лансопразола в дозе 30 мг 2 раза в сутки, амоксициллина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки и «Мелаксена» по 6 мг на ночь в течение 12 дней.

Больные группы сравнения получали традиционную схему эрадикации 1-й линии.

Обе группы больных с ХЭЖ обследовали в динамике по единой программе, включавшей клинические методы исследования, фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), общее морфологическое и гистохимическое исследование с определением морфофункциональной активности ЕС-клеток. Для оценки характера изменений показателей морфофункциональной активности ЕС-клеток мы сравнивали их с показателями контрольной группы практически здоровых людей. Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse (ув. 400, об. 40, ок. 10, фильтр 0,8) регистрировали цифровой цветной видеокамерой Nikon DXM1200, вмонтированной в тубус микроскопа и передавали в компьютер с последующим микрофотографированием.

Материал для гистологического исследования забирали из антрального отдела желудка. Полученные методом щипка 3–4 биоптата СОЖ из краев хронической эрозии фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах, заливали в парафин, после чего изготавливали серийные срезы толщиной $4 \cdot 10^{-6}$ – $5 \cdot 10^{-6}$ м. Для определения *H. pylori* применяли гистологический метод исследования с окраской по методу Шубича и толуидиновым синим. Степень обсемененности СОЖ *H. pylori* оценивали по классификационным критериям, предложенным Л.И. Аруином [1].

Для окрашивания ядер ЕС-клеток применяли гематоксилин-эозин и толуидиновый синий. Светоабсорбционный максимум окрашенного метакроматически образования отличается от абсорбционного максимума красителя. При окраске толуидиновым синим «зернышки» ЕС-клеток окрашиваются в фиолетово-красный цвет, в то время как другие образования принимают оригинальный синий цвет красителя. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилин-эозином, использовали для общей оценки состояния ЕС-клеток. Для более детального изучения ядерной структуры ЕС-клеток использовали энтерохромаффинную реакцию, для которой характерно выявление в протоплазме «зернышек». При применении данного метода ЕС-клетки окрашиваются в темно-красный цвет. Согласно новейшим исследованиям в химическом составе «зернышек» присутствует 5-гидрокситриптамин [8].

Для определения уровня морфофункциональной активности ЕС-клеток использовали следующие формулы. Объем ядра ($V_{я}$):

$$V_{я} = \frac{4}{3} \pi r^3,$$

где r — радиус ядра.

Объем цитоплазмы ($V_{ц}$):

$$V_{ц} = V_{к} - V_{я},$$

где $V_{к}$ — объем клетки.

Ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ):

$$ЯЦИ = \frac{V_{к}}{V_{ц}}.$$

Показатели, характеризующие клеточный гомеостаз ЕС-клеток СОЖ антрального отдела желудка, определяли до проведения комплексной терапии и через (12 ± 4) дня от начала лечения.

Результаты исследования обрабатывали с помощью статистического пакета программ Excel.

Результаты и обсуждение

В зависимости от уровня концентрации и функционального состояния ЕС-клеток мелатонин проявляет многофазовое действие в механизме возникновения ХЭЖ. Это позволило предположить, что степень тяжести клинического течения ХЭЖ может изменяться в зависимости от нарушения морфофункциональной активности ЕС-клеток СОЖ.

При морфологическом исследовании гастробиоптатов у пациентов первой и второй групп после лечения выявлено отсутствие участков фиброза, уменьшение просвета желудочных желез, наличие демаркационного вала и инфильтрации периэрозивной зоны, то есть получено морфологическое подтверждение эпителизации ХЭЖ. Однако в группе сравнения морфологическая картина у 53,4 % больных осталась практически неизменной, а у 27 % отмечено усиление полиморфно-клеточной инфильтрации в СОЖ.

Проводя контроль эрадикации, мы отметили, что в первой группе больных эрадикация *H. pylori* была достигнута в 82,3 % случаев, во второй — в 85 %, а в группе сравнения — в 74,3 %. Таким образом, комбинированная терапия, проводимая курсом длительностью 12 дней, оказывала значимое антихеликобактерное действие, сохраняющееся через 1 мес после окончания лечения.

При комплексном изучении морфометрических показателей активности ЕС-клеток у больных первой группы выяснилось, что они равномерно распределены по всему слою СОЖ среди эпителиальных клеток желез. У больных второй группы выявлено усиление деструктивных процессов с увеличением степени воспаления вплоть до гибели (апоптоза) эндокриноцитов и прилегающих к ним эпителиальных клеток. Наряду с этим отмечено интенсивное выведение из клетки секреторного материала путем растворения секреторных гранул и диффузии секрета через клеточную мембрану. Установлено явное преобладание эндокриноцитов с полигональным ядром и сильно вакуолизирован-

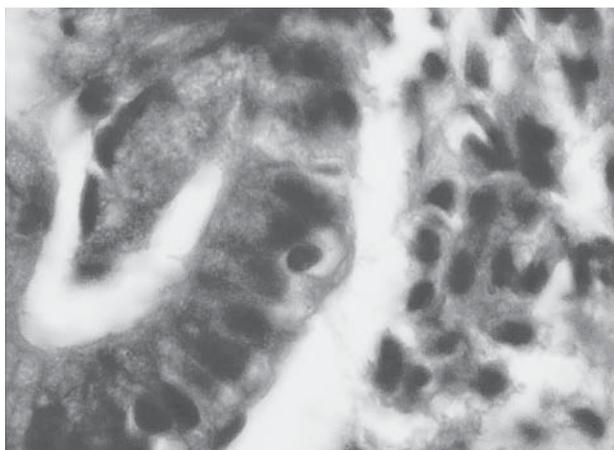


Рис. 1. СОЖ больного с ХЭ 1-й группы до лечения. ЕС-клетки имеют округлую форму, овальное гиперхромное ядро. Окраска толуидиновым синим. $\times 400$

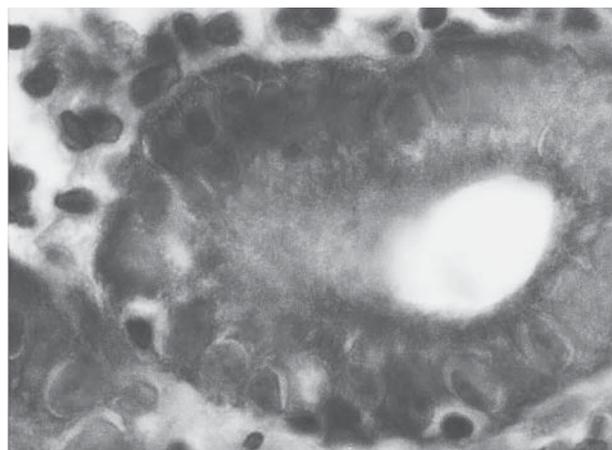


Рис. 2. СОЖ больного с ХЭ 2-й группы до лечения. В поверхностном эпителии желез расположены крупные ЕС-клетки со светлой цитоплазмой и расположенным по центру ядром. Окраска толуидиновым синим. $\times 400$

ной цитоплазмой (рис. 1, 2). Таким образом, отмечен высокий уровень функциональной активности оставшихся малочисленных эндокриноцитов.

Судя по гистологической картине СОЖ больных второй группы, можно предположить, что резкое увеличение потребности в синтезе мелатонина приводит к исчерпанию морфофункциональной возможности ЕС-клеток. Это может быть следствием недостаточной «протекции» в виде эндогенного мелатонина, что является основанием для использования экзогенного мелатонина в комплексной терапии ХЭЖ, так как в оптимальном варианте патогенетическая терапия должна быть направлена не только на эрадикацию бактерий, но и на патогенетические механизмы хронизации самого процесса.

Для оценки эффективности влияния комплексной терапии на морфофункциональное сос-

тояние клеток ДЭС у больных с ХЭЖ проанализирована динамика показателей активности ЕС-клеток только у пациентов второй группы и в группе сравнения, так как морфофункциональная картина больных первой группы была идентична такой контрольной группы, что свидетельствует о достаточном мелатонинсинтезирующем уровне ЕС-клеток (таблица).

У больных второй группы ЕС-клетки расположены более компактно. Отмечено наличие ЕС-клеток с крупным ядром и эозинфильной цитоплазмой, что также свидетельствует об активном синтезе нейромедиаторов. Выраженность апоптоза намного меньше, чем в группе сравнения (пациенты, не получавшие мелатонин). Это можно объяснить тем, что при использовании комбинированной терапии формируется необходимый уровень мелатонинсин-

Таблица. Основные морфометрические показатели энтерохромаффинных ЕС-клеток у больных с ХЭЖ длительностью до 5 лет и в группе сравнения ($M \pm m$)

| Показатель | Контрольная группа (n = 15) | II группа (n = 61) | | Группа сравнения (n = 15) | |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------------|--------------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Диаметр клетки, мкм | 9,57 \pm 0,17 | 12,51 \pm 0,38 | 11,02 \pm 0,09* | 13,27 \pm 0,41 | 13,09 \pm 0,27# |
| Объем клетки, мкм ³ | 245,01 \pm 8,25 | 468,27 \pm 11,24 | 253,66 \pm 8,9*** | 472,49 \pm 11,33 | 451,03 \pm 10,9# |
| Диаметр ядра, мкм | 5,12 \pm 0,09 | 8,46 \pm 0,12 | 6,09 \pm 0,1* | 9,52 \pm 0,18 | 9,16 \pm 0,11# |
| Объем ядра, мкм ³ | 157,3 \pm 4,16 | 209,78 \pm 7,12 | 164,2 \pm 4,87** | 214,23 \pm 7,56 | 199,7 \pm 5,39# |
| Объем цитоплазмы, мкм ³ | 201,05 \pm 8,03 | 258,49 \pm 12,3 | 217,04 \pm 9,5* | 281,07 \pm 13,2 | 273,1 \pm 10,8# |
| ЯЦИ | 1,13 \pm 0,014 | 0,67 \pm 0,012 | 0,99 \pm 0,017*** | 0,54 \pm 0,009 | 0,52 \pm 0,007# |

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ при сравнении аналогичных показателей до и после лечения у больных II группы; # $p > 0,05$ при сравнении аналогичных показателей до и после лечения в группе сравнения.

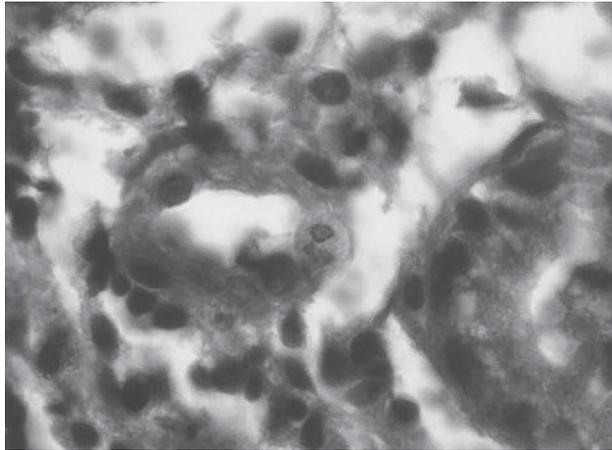


Рис. 3. СОЖ пациентов второй группы после лечения. ЕС-клетки имеют округлую форму, овальное гиперхромное ядро. На всем протяжении поверхностного эпителия встречаются ЕС-клетки, содержащие большое количество светлых гранул, часто заполняющих всю цитоплазму. Окраска толуидиновым синим. $\times 400$

тезирующей функции с удовлетворением «потребностей» организма за счет «Мелаксена» (рис. 3). После проведенного курса терапии у больных II группы отмечено восстановление морфофункциональной активности ЕС-клеток.

У пациентов группы сравнения в воспалительном инфильтрате на месте погибших ЕС-клеток появляются обширные поля-пустоты, сохраняется высокий уровень функциональной активности оставшихся малочисленных ЕС-клеток. Этот факт может рассматриваться как причина задержки репаративной регенерации в СОЖ (рис. 4).

Выводы

Результаты морфологического исследования показали, что снижение цитопротективных свойств и регенераторной функции СОЖ обусловлено гиперплазией ЕС-клеток, что создает условия для развития воспаления и прогрессирования ХЭЖ. Изменение функциональной морфологии ДЭС свидетельствует о патогенетической роли нарушений местного гормонального гомеостаза в формировании воспалительно-дистрофических процессов в СОЖ при ХЭЖ.

Список литературы

1. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* и хронизация гастродуоденальных язв // *Клин. мед.* — 2003. — № 2. — С. 60—64.
2. Звягинцева Т.Д., Гаманенко Я.К., Проценко Е.С., Ремнева Н.А. Морфофункциональные особенности ЕС-клеток слизистой оболочки желудка при хронических эрозиях желудка // *Гастроэнтерология.* — 2008. — Вып. 41. — С. 41—50.
3. Осадчук А.М., Коган Н.Ю., Кветной И.М. Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с

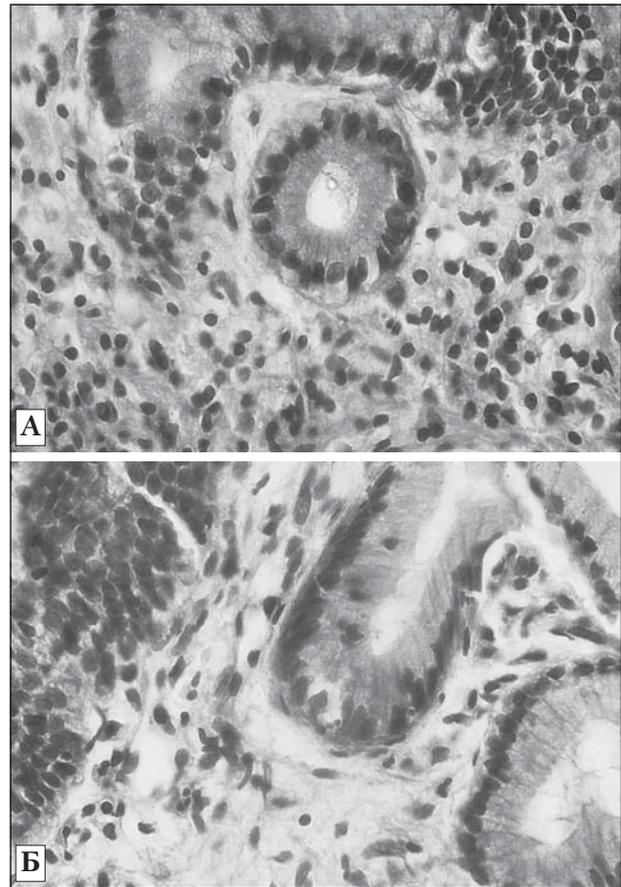


Рис. 4. СОЖ больного из группы сравнения до (А) и после лечения (Б). В ЕС-клетках обнаруживается значительное количество апоптотических телец. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Проведенными исследованиями установлено, что развитие ХЭЖ сопровождается изменением морфофункциональных показателей ЕС-клеток. Это, с одной стороны, свидетельствует о сложных эндогенных механизмах развития ХЭЖ, с другой — открывает новые возможности коррекции развития патологических процессов и оптимизации их лечения.

При использовании в комплексной терапии «Мелаксена» показатели функциональной морфологии ЕС-клеток восстанавливаются в значительно большей мере, чем при применении стандартной антихеликобактерной терапии.

- Н. pylori // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2007. — № 4. — С. 20—24.
4. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Исламова Е.А., Кветной И.М. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2009. — № 4. — С. 19—24.
5. Свінціцький А.С., Ревенок К.М., Соловійова Г.А., Бардах Л.Б. Сучасні уявлення про патогенез ерозій шлунка // *Сучасна гастроентерол.* — 2005. — № 4 (24). — С. 58.

6. Kedinger M., Lefebvre O., Duluc I. et al. Cellular and molecular partners involved in gut morphogenesis and differentiation // *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond.*— 2002.— Vol. 65, N 19.— P. 847—856.
7. Raikhlin N.T., Kvetnoy I.M., Tolkachev V.N. Melatonin may be synthesized in enterochromaffin cells // *Nature*.— 2003.— Vol. 255, N 7.— P. 344—345.
8. Talley N.J. Review article: 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 6, N 8.— P. 27—31.

Т.Д. Звягінцева, Я.К. Гаманенко

Виникнення хронічних ерозій шлунка з позицій порушення функціональної морфології ентерохромафінних клітин дифузної ендокринної системи

Залежно від рівня концентрації та функціонального стану ентерохромафінних клітин (ЕС-клітин), мелатонін виявляє багатофазну дію в механізмі виникнення хронічних ерозій шлунка (ХЕШ). Це дало підстави припустити, що ступінь тяжкості клінічного перебігу ХЕШ може корелювати з вираженістю порушень продукції мелатоніну, що стало підставою для проведення дослідження.

T.D. Zvyagintseva, Ya.K. Gamanenko

The onset of chronic gastric erosions from the point of view of the disorders of functional morphology of EC-cells of the diffuse endocrine system

It has been shown that, depending on the level of concentration and functional state of the EC-cell, melatonin renders multi-phase action on the mechanisms of the chronic gastric erosions' (CGE) onset. This makes the ground for the assumption that the severity of the clinical CGE course may correlate with the intensity of violations in melatonin production, which made the basis for performance of this study.

Контактна інформація

Звягінцева Тетяна Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58
Тел. (57) 760-11-65

Стаття надійшла до редакції 24 червня 2010 р.