



О.Г. Курик, Г.А. Соловйова,  
В.О. Яковенко

Медичний центр «Універсальна  
клініка «Оберіг», Київ

## Хронічний гастрит і передракові зміни слизової оболонки шлунка: морфологічні аспекти

### Ключові слова

Хронічний гастрит, інфекція *H. pylori*, атрофія, метаплазія, дисплазія.

Проблема профілактики, сучасної діагностики і лікування раку шлунка пов'язана із вивченням ролі передпухлинної патології в його генезі. На підставі рекомендацій ВООЗ до передракових станів зараховують хвороби, що зумовлюють підвищення ризику виникнення раку, а до передпухлинних змін — морфологічні зміни тканин, в яких ймовірність виникнення раку більша, ніж у нормальних тканинах.

Центральне місце у проблемі передракових станів шлунка займає хронічний гастрит — найпоширеніша хвороба шлунка. Вважається, що від 50 до 80 % дорослого населення потерпають від хронічного гастриту [17]. Однак вірогідність оцінки поширення хвороби обмежена об'єктивними труднощами його діагностики. З одного боку, хронічний гастрит тривалий час може не мати клінічних симптомів, що дають привід для звернення до лікаря, а з іншого — верифікація діагнозу можлива лише на підставі морфологічного дослідження [4].

Термін «хронічний гастрит» в буквальному перекладі означає хронічне запалення всієї стінки шлунка, однак клініко-морфологічно йдеться лише про слизову оболонку, де поряд із запальними і дистрофічними процесами розвивається порушення клітинного оновлення — не менш важлива ознака хронічного гастриту. Саме дисрегенерація визначає морфогенез, клініко-морфологічну картину і прогноз хронічного гастриту.

Щодо класифікації хронічного гастриту відомий морфолог-гастроентеролог професор Л.Й. Аруїн вважає, що вона повинна визначати тактику лікування і прогноз хвороби. В наш час більшість

гастроентерологів користуються Х'юстонським переглядом Сіднейської класифікації (1996). Ця класифікація враховує етіологію, топографію і морфологію слизової оболонки шлунка

Головним етіологічним чинником хронічного гастриту є *Helicobacter pylori*.

Топографія хронічного гастриту значною мірою визначає прогноз: переважно антральний гастрит, що супроводжується гіперсекрецією соляної кислоти, сприяє виникненню дуоденальної виразки (виразковий фенотип), а гастрит тіла шлунка — раку і виразки шлунка (раковий фенотип).

Морфологічна класифікація виділяє гастрит атрофічний і неатрофічний, а за типом запалення — активний (переважно нейтрофіли) і неактивний (переважно лімфоцити).

Сіднейська класифікація пропонує за допомогою візуально-аналогової шкали оцінювати виразність колонізації *H. pylori*, активність хронічного запалення, атрофію і метаплазію слизової оболонки шлунка.

У 2002 р. Міжнародна група з вивчення атрофії (Новий Орлеан) запропонувала нову морфологічну класифікацію хронічного гастриту. В ній атрофія визначена як зменшення об'єму залоз, що властиво згаданому відділу шлунка, і виникнення кишкової метаплазії. Також введено поняття про невизначену атрофію, коли залоз у гістологічних препаратах мало, бо вони розсунуті запальним інфільтратом. У класифікації виділено дві основні форми атрофії — з метаплазією і без метаплазії. Однак більшість вчених з цим не погоджуються, оскільки у гістологічному зрізі

метаплазії може не бути не тому, що її немає, а тому, що вона не потрапила у біоптат.

У 2005 р. група, в яку увійшли патоморфологи майже з усіх країн, запропонувала Міжнародну класифікацію, що дістала назву OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). У ній оцінюють ступінь і стадію хронічного гастриту. Ступінь визначають за виразністю запальної інфільтрації, а стадію — за виразністю атрофії [20]. На відміну від Сіднейської класифікації, активність у новій класифікації не оцінюють, а ступінь хронічного гастриту визначають за сумарною інфільтрацією нейтрофілами і лімфоцитами. За такого підходу втрачаються інформація, корисна для прийняття рішення про ерадикацію.

У 2008 р. група OLGA запропонувала візуально-аналогову шкалу для оцінки атрофії. Ця шкала досить складна, і навіть професор Л.Й. Аруїн зазначає, що нею складно буде користуватися у повсяденній практиці [3].

#### Візуально-аналогова шкала OLGA (2008)

1. У кожному з 5 біоптатів (3 з антруму і 2 з тіла шлунка) оцінюють по 10 правильно орієнтованих залоз.
2. Помічають, скільки з них атрофовані × 10 (відсоток атрофії).
3. Визначають середній відсоток атрофії для антруму і тіла — сума відсотків, поділена на кількість біоптатів.
4. Переводять відсотки у бали.

Із кількох сучасних класифікацій хронічного гастриту основною робочою залишається Сіднейська система (Х'юстонський перегляд). З нових міжнародних класифікацій можна використовувати запропоновані неметапластичний і метапластичний типи атрофії, поняття про невизначену атрофію (до слова, якщо є кишкова метаплазія, про невизначеність атрофії мови не може бути — за даними більшості дослідників, якщо є кишкова метаплазія, то буде й атрофія слизової оболонки шлунка). Також у класифікації 2008 р. важливою є характеристика стадій хронічного гастриту. Встановлення стадії потрібно для формування груп ризику раку шлунка, дослідження вікової патології, динаміки гастриту, наслідків лікування.

Розвиток хронічного атрофічного гастриту зазвичай пов'язаний з інфекцією *H. pylori* і порушенням аутоімунних процесів. Під час проспективного десятирічного дослідження встановлено, що в інфікованих *H. pylori* пацієнтів хронічний атрофічний гастрит розвивається у 40 % випадків і в жодному — без гелікобактерної інфекції [6].

Інфікування *H. pylori* відбувається переважно в дитинстві, в подальшому щорічно заражається лише 0,3–0,5 % дорослого населення [2]. Причому спочатку виникає гостра інфекція шлунка. Запальна реакція слизової оболонки шлунка виявляється у вигляді нейтрофільного гастриту із транзиторною гіпохлоргідрією, що зберігаються приблизно протягом 4 міс без застосування ерадикаційної терапії. Потім запалення переходить у хронічну стадію.

Загальноприйнято вважати, що у дітей хронічний атрофічний гастрит не помічають, однак в останні роки з'явилися публікації про те, що його діагностують у дітей від 8 років [6].

Визначено специфічні гістоморфологічні ознаки хронічної хелікобактерної інфекції — вогнищеve пошкодження епітеліальних клітин і запальний інфільтрат у власне пластинці слизової оболонки, який складається з поліморфнонуклеарних лейкоцитів, еозинофілів і мононуклеарних клітин (до останніх зараховують лімфоцити, моноцити і плазматичні клітини). Також специфічною гістоморфологічною ознакою хронічної *H. pylori*-інфекції є лімфоїдні фолікули (рис. 1), яких, за даними більшості авторів, ніколи не буває у неінфікованих *H. pylori* пацієнтів [11].

За даними російських дослідників [10], ретроспективний аналіз висновків патоморфологів щодо стану слизової оболонки шлунка засвідчив, що гістологічно нормальна слизова оболонка зустрічається вкрай рідко (не більш як у 3–4 % біопсій). З одного боку, це можна пояснити тим, що ЕГДС виконують за певними показаннями, переважно пацієнтам зі скаргами диспепсичного характеру, і наявність у них морфологічних змін слизової оболонки шлунка можна мотивувати. Однак результати обстеження практично здорових осіб, наприклад, під час щорічних профілак-

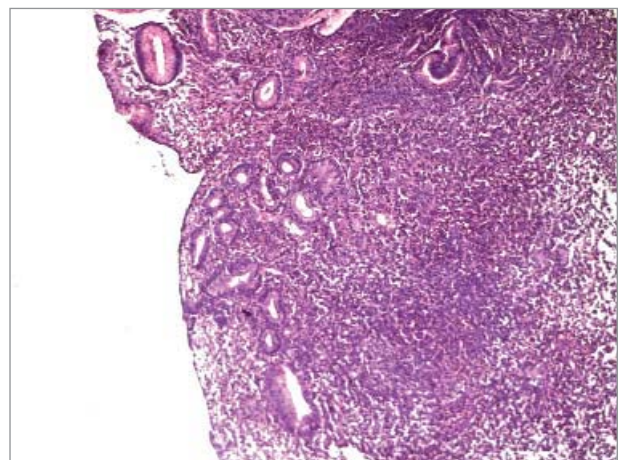


Рис. 1. Хронічний гастрит з утворенням лімфоїдного фолікула

Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36. 100

тичних оглядів, мало чим відрізняються від даних хворих. Складається ситуація, що патоморфологи уникають визначення «гістологічно незмінена слизова оболонка». Напевне, це зумовлено рекомендаціями Сіднейської класифікації, згідно з якими прийнято вважати, що в нормальній слизовій оболонці шлунка виявляють не більше 2–5 лімфоцитів або 2–3 моноцитів у полі зору за 400-кратного збільшення, а наявність хоча б однієї плазматичної клітини свідчить про хронічне запалення. Проаналізувавши велику кількість випадків, вчені дійшли висновку, що незначна мононуклеарна і лімфоплазматична інфільтрація може з'являтися після порушення харчування, прийому лікарських препаратів, інфекційних хвороб, скажімо, ГРВІ [10]. Ця інфільтрація зникає в короткий термін, про що свідчать результати повторного обстеження за 2–3 тиж. Виходячи з цих даних, можна рекомендувати встановлювати діагноз хронічного неатрофічного гастриту на підставі повторних ЕГДС з біопсією.

Повторна біопсія потрібна і для морфологічної діагностики атрофії. Проблема точної діагностики полягає в тому, що атрофія слизової оболонки може бути імітована у випадках дифузної запальної інфільтрації, яка розсуває залози, знижує їхню кількість у полі зору, але не змінює їхньої абсолютної кількості (рис. 2). Визначити справжню атрофію можна лише на підставі повторного морфологічного дослідження після курсу протизапальної терапії. Якщо залишаються фіброзні прошарки і мала кількість залоз, то це справжня атрофія (рис. 3). При цьому слід враховувати, що зменшення лімфоплазматичної інфільтрації можна очікувати не раніше, як за кілька місяців. Повторну біопсію доцільно призначати через 6 міс після ерадикації.

До атрофії сьогодні зараховують також стан, коли кількість залоз залишається нормальною, але клітини втрачають спеціалізацію, підлягають метаплазії. В цьому разі йдеться про атрофію наперед стосовно функції органа [9].

Отже, атрофія слизової оболонки шлунка має два основних типи: метапластичний і неметапластичний. Неметапластичний тип характеризується втратою залоз, що супроводжується фіброзом або фібромускулярною проліферацією власної пластинки слизової оболонки. За метапластичного типу атрофії заміщується епітелій залоз клітинами, що не властиві або всьому органу (кишкова метаплазія), або його функціонально-морфологічному відділу (пілорична метаплазія у фундальному відділі).

Кишкову метаплазію описав Купфер понад 100 років тому, але й нині її продовжують активно

вивчати, оскільки вона може мати зв'язок із раком шлунка. Кишкова метаплазія поділяється на повну (тонкокишкову, I тип) й неповну (товстокишкову, II і III типи). Повна метаплазія характеризується появою клітин Панета і келихоподібних клітин, що продукують сіаломуцини, характерні для слизової тонкої кишки (рис. 4). Неповна кишкова метаплазія характеризується наявністю призматичного епітелію і келихоподібних клітин (рис. 5), які продукують сіаломуцини і сульфомуцини. За II типу кишкової метаплазії клітини секретують нейтральні або кислі сіаломуцини, а за III — сульфомуцини [23]. Розмежування типів кишкової метаплазії має прогностичне значення — у разі III типу кишкової метаплазії ймовірність розвитку раку шлунка в 4 рази вища, ніж за I [21].

Ступінь атрофії вважають легкою за втрати менше 30 % залоз, помірною — 30–60 %, тяжкою — понад 60 %.

Окремі дослідники наводять дані про те, що після лікування спостерігається зворотний процес атрофії слизової оболонки шлунка [5], однак це питання дискусійне і потребує подальшого вивчення.

Тривале існування атрофії і кишкової метаплазії супроводжується дисплазією — відхиленням у структурі клітин в напрямку неопластичного розвитку, що виявляється клітинною атипією і порушенням диференціювання епітелію.

У разі хронічної атрофії слизової оболонки шлунка порушується клітинне оновлення із десинхронізацією фаз генерації. Підвищується мітотична активність, генеративна зона розширюється, і клітини з неповним визріванням зміщуються вглибину залоз і на вершини валиків. Утворюються клітини-міксти з ознаками покривних і додаткових клітин. Підсилення проліферації не повністю диференційованих клітин з часом може розвинути у дисплазію [16].

Якщо кишкова метаплазія має цілком конкретне визначення і її діагностика нескладна, то виявити дисплазію нелегко навіть морфологові. Труднощі у встановленні дисплазії зумовлені також тим, що немає загальноприйнятого її визначення. Як і розуміння біологічної ролі дисплазії: чи є цей процес передраковим станом, чи лише тлом, на якому може і не розвинути злоякісна пухлина.

Значні труднощі виникають у патоморфолога під час диференціальної діагностики слабковизірної дисплазії (рис. 6) і регенеративних змін слизової оболонки шлунка, а також дисплазії тяжкого ступеня (рис. 7) та раннього раку шлунка.

За рекомендаціями ВООЗ [24], найхарактернішими ознаками дисплазії є: 1) клітинна атипія



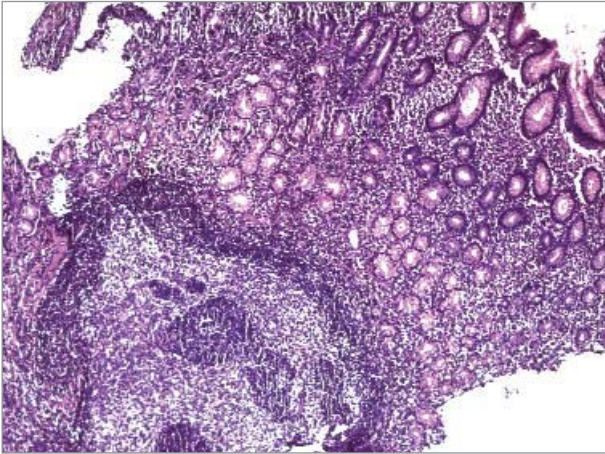


Рис. 2. Хронічний гастрит з виразним запальним інфільтратом, що розсуває залози та імітує атрофію  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 100

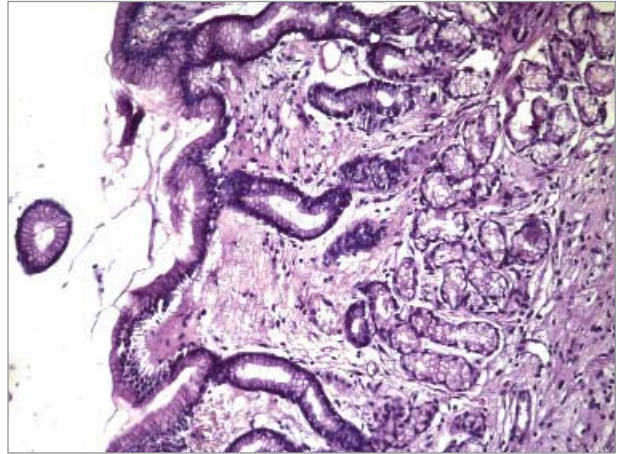


Рис. 3. Хронічний атрофічний гастрит — мала кількість залоз і значні фіброзні прошарки у слизовій оболонці  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 100

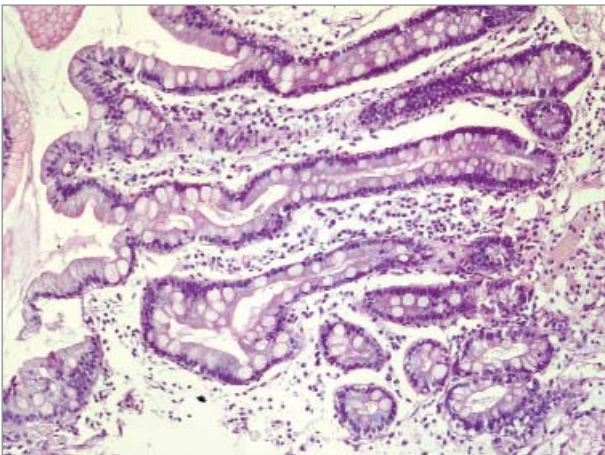


Рис. 4. Хронічний атрофічний гастрит з повною (тонкокишковою) метаплазією залоз  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200

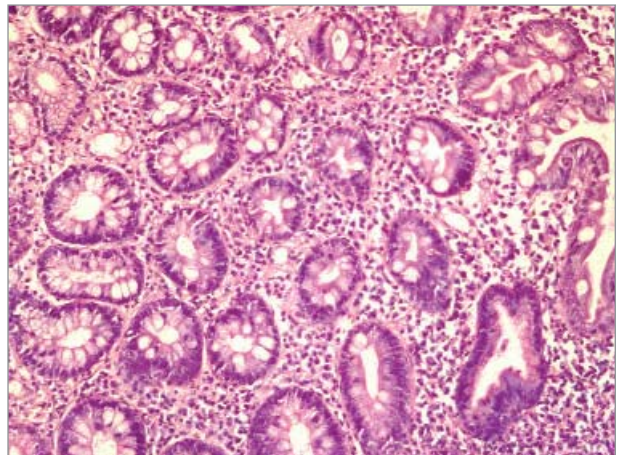


Рис. 5. Хронічний атрофічний гастрит з неповною (товстокишковою) метаплазією залоз  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200

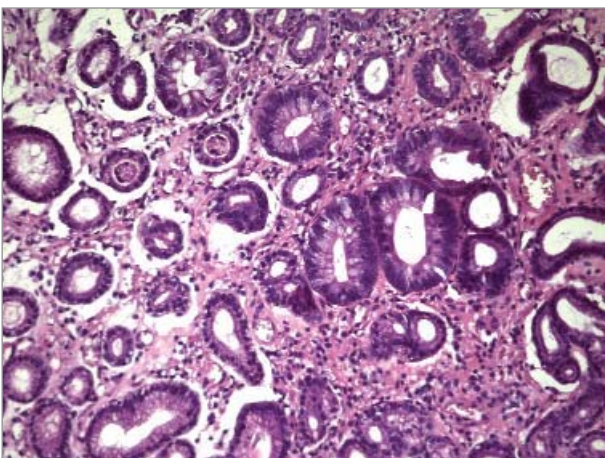


Рис. 6. Слабковиразна дисплазія слизової оболонки шлунка  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200

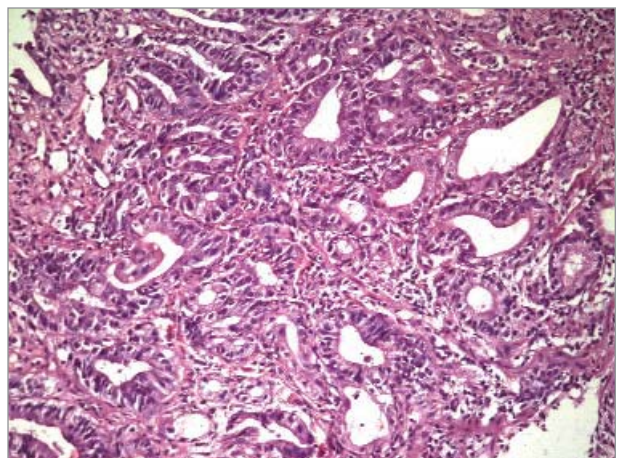


Рис. 7. Дисплазія слизової оболонки шлунка тяжкого ступеня  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200



(ядерний поліморфізм, гіперхромазія, стратифікація ядер, збільшення ядерно-цитоплазматичного індексу); 2) порушення диференціювання (зникнення або зменшення кількості келихоподібних клітин і клітин Панета у метаплазованому епітелії; зменшення або припинення продукції слизу клітинами шлункового епітелію; 3) порушення архітекtonіки слизової оболонки (ірегулярна структура крипт, проліферація і розгалуження залоз із формуванням поверхневих і внутрішньозалозистих сосочкових структур).

Парадигма змін слизової оболонки шлунка, що починаються із запальної інфільтрації, містить феномен кишкової метаплазії, який призводить до атрофії, дисплазії і неоплазії епітелію, а зрештою й до раку шлунка кишкового типу, називається каскадом Корреа [7].

Разом із тим виникає запитання: кишкова метаплазія, атрофія слизової оболонки шлунка, дисплазія і неоплазія — ланцюг подій, що розвиваються послідовно, чи це відносно незалежні морфологічні феномени? Ця послідовність може стосуватися раку шлунка кишкового типу [14]. При раку шлунка дифузного типу така послідовність не простежується, і він зазвичай розвивається на тлі хронічного неатрофічного гастриту [18].

Виділяють два шляхи канцерогенезу. Для першого характерно первинне пошкодження механізмів проліферації і диференціації. Цей процес тривалий, початок його — хронічний активний гастрит, який через кишкову метаплазію і дисплазію завершується розвитком раку кишкового типу.

Другий шлях канцерогенезу характеризується порушенням експресії або мутацією генів, відповідальних за синтез білків базальної мембрани. Процес розгортається доволі швидко і призводить до формування раку з неопластичного шийкового епітелію [22].

Ініціює обидва шляхи канцерогенезу хелікобактерний активний хронічний гастрит, що втягує в процес генеративну зону епітелію шлунка. Міжнародне агентство з вивчення раку ВООЗ визнало достатніми наявні докази канцерогенності інфекції *H. pylori* і за цим критерієм зарахували її до канцерогенів I групи [1].

Для переривання патологічного каскаду подій, що пов'язують хронічний гастрит і рак шлунка, належить видалити один із чинників ризику, тобто провести ерадикацію *H. pylori* [8].

Згідно з Маастрихтським консенсусом III (2000), для ерадикації *H. pylori* в якості першої лінії використовують схему потрійної терапії — інгібітори протонної помпи (ІПП), кларитроміцин та амоксицилін (або метронідазол) або схему квадротерапії — вісмуту трикалію дицитрат, ІПП і два антибіотики. Щодо ІПП, то перевагу надають пантопразолу («Контролоку»), оскільки доведено, що він не конкурує з кларитроміцином — основним антибіотиком у складі антигелікобактерної терапії [12]. Терапія повинна зберігати ерадикаційну ефективність з урахуванням постійного зростання антибактеріальної резистентності *H. pylori*.

Отже, при хронічному атрофічному гастриті ерадикація *H. pylori* має принципове значення як найбільш обґрунтований захід для профілактики раку шлунка.

## Список літератури

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Трианда-Х, 1998. — 496 с.
2. Аруин Л.И. Клеточное обновление слизистой оболочки желудка в условиях инфекции *H. pylori* // Педиатрия. — 2002. — № 2. — С. 27—33.
3. Аруин Л.И. Следует ли врачу возобновлять в памяти классификацию хронического гастрита? // Матер. симпозиума «Хронический гастрит. Лечение банального заболевания или путь канцерпревенции?» — М., 2008. — С. 3—4.
4. Ивашкин В.Т. Современная гастроэнтерология и предопухолевые заболевания пищеварительной системы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 3. — С. 3—7.
5. Кашин С.В., Надежин А.С., Иваников И.О. Атрофия, метаплазия, дисплазия — факторы риска развития рака желудка: обратимые ли эти изменения слизистой оболочки // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2006. — № 5. — С. 13—17.
6. Князев М.В. Атрофия слизистой оболочки желудка как предраковое заболевание: методы диагностики // Клин. эндоскоп. — 2008. — № 4. — С. 2—12.
7. Кононов А.В. Атрофический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия — существует ли последовательная зависимость? // Матер. симпозиума «Хронический гастрит. Лечение банального заболевания или путь канцерпревенции?» — М., 2008. — С. 8—9.
8. Лапина Т.Л. Хронический гастрит и рак желудка: последовательные или независимые события? // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 1. — С. 96—98.
9. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 4. — С. 38—47.
10. Мельченко Д.С., Белова Г.В., Сазонов Д.В., Будзинский А.А. Предопухолевые изменения слизистой оболочки желудка: морфологические аспекты изучения биопсийного материала // Клин. эндоскоп. — 2008. — № 3. — С. 38—45.
11. Пасечников В.Д., Котелевец С.М., Чуков С.З. Морфологические проявления атрофии слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — Т. 1. — С. 26—32.
12. Ткач С.М. Ведение больных с язвами желудка // Therapia. — 2008. — № 9. — С. 2—3.
13. Хомерики С.Г. Процессы регенерации в слизистой оболочке желудка и канцерогенез // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. 2. — С. 17—23.
14. Faraji E.I., Frank B.B. Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma // Gastroenterol. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 31, N 2. — P. 499—516.

15. Fock K.M., Talley N.J. Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic person from high-risk population to prevent gastric cancer // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 510—514.
16. Fox J.G., Wang T.C. Inflammation, atrophy and gastric cancer // *J. Clin. Invest.*— Vol. 117.— P. 60—69.
17. Genta R.M. Screening for gastric cancer: does it make sense? // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Suppl. 2.— P. 42—47.
18. Lambert R. Upper gastrointestinal tumors // *Endoscopy.*— 2006.— Vol. 38.— P. 133—136.
19. Ito M., Haruma K., Kamada T. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 16, N 8.— P. 1149—56.
20. Rugge M., Genta R.M. Staging gastritis: an international proposal // *Gastroenterology.*— 2005.— Vol. 129, N 5.— P. 1807—1808.
21. Saez C., Japon M.A., Poveda M.A., Segura D.I. Mucinous (colloid) adenocarcinomas secrete distinct O-acetylated forms of sialomucins: a histochemical study of gastric? Colorectal and breast adenocarcinomas // *Histopathol.*— 2001.— Vol. 39, N 6.— P. 554—560.
22. Shang J., Pena A.S. Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 27.— P. 4131—39.
23. Smith J.L., Dixon M.F. Is subtyping of intestinal metaplasia in the upper gastrointestinal tract a worthwhile exercise? An evaluation of current mucin histochemical stains // *Br. J. Biomed. Sci.*— 2003.— Vol. 60, N 4.— P. 180—186.
24. Sobin L.H., Greene F.L. Global TNM advisory group // *Cancer.*— 2004.— Vol. 100, N 5.— P. 1106.

Е.Г. Курик, Г.А. Соловьёва, В.А. Яковенко

## Хронический гастрит и предраковые изменения слизистой оболочки желудка: морфологические аспекты

В статье представлены современные клинко-морфологические классификации хронического гастрита. Выделен основной этиологический фактор хронического гастрита — инфекция *H. pylori*. Дано определение понятия атрофии, отмечено, что она может быть имитирована за счет воспалительного инфильтрата. Рассмотрены типы атрофии — метапластический и неметапластический. Охарактеризованы типы метаплазии слизистой оболочки желудка — полная (тонкокишечная) и неполная (толстокишечная). Отмечено, что неполная метаплазия является предраковым состоянием. Дана характеристика дисплазий слизистой оболочки желудка. Рассмотрены два пути канцерогенеза рака желудка и отмечено, что *H. pylori* относится к канцерогенам I группы. Указано, что одним из наиболее эффективных методов профилактики рака желудка является эрадикация *H. pylori*.

O.G. Kuryk, G.A. Solovyova, V.O. Yakovenko

## Chronic gastritis and pre-cancer changes of gastric mucosa: modern morphological aspects

The article presents the modern clinical and morphological classification of chronic gastritis. The main etiological factor of chronic gastritis has been highlighted — *H. pylori* infection. The definition of gastric mucosa atrophy has been formulated, and the fact that atrophy may be imitated by inflamate infiltrate has been marked. Two types of atrophy — metaplastic and non-metaplastic was examined. The types of metaplasia of gastric mucosa — complete (intestinal) and incomplete (colonic) have been characterized. It has been emphasized that incomplete metaplasia is a precancer condition. The characteristics of gastric mucosa dysplasia have been given. Two cancerogenesis pathways of gastric are presented, and *H. pylori* is referred to the I group cancerogene. It is noted that *H. pylori* eradication of is one of the most effective methods of gastric cancer profilactics.

### Контактна інформація

Олена Георгіївна Курик, д. мед. н., доцент, зав. патогістологічним центром Універсальної клініки «Оберіг»  
03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3, корп. В  
Тел. (044) 390-03-03

Стаття надійшла до редакції 6 липня 2009 р.