



Н. Б. Губергриц¹, И. В. Василенко¹, П. Г. Фоменко¹,
О. А. Голубова¹, Э. Н. Станиславская²

¹ Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

² Донецкое областное клиническое территориальное
медицинское объединение

«Доктовит»: эффективность на уровне гистологии

Авторы обследовали больных с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны до и после лечения с включением репаранта «Доктовит». Полученные после лечения данные свидетельствуют об улучшении морфологической картины слизистой оболочки желудка: ни в одном случае не выявлено лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке. Установлено снижение выраженности воспалительной клеточной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки. Исчезновение лимфоидных фолликулов может быть связано с улучшением состояния эпителия за счет повышения его компенсаторной репаративной регенерации. Об улучшении состояния эпителия желудка после лечения, особенно покровно-мочного, который первым контактирует с факторами внешней среды, свидетельствует повышение его муцинпродуцирующей функции с улучшением качества слизи.

Ключевые слова: «Доктовит», активность гастрита, репарация, желудочная слизь, лектинная гистохимия.

В журнале «Сучасна гастроентерологія», № 1 за 2013 г., была опубликована наша статья о клинической эффективности препарата «Доктовит», который представляет собой комбинацию витаминов В₅ и U, то есть является репаративным [6]. В ней мы осветили динамику жалоб, психосоматического статуса больных, а также представили результаты классического мочевинового дыхательного теста для диагностики *Helicobacter pylori* и эндоскопии. Мы пришли к выводу, что включение препарата «Доктовит» способствует уменьшению выраженности клинических проявлений эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, увеличению частоты их заживления и тенденции к улучшению психосоматического статуса больных.

Продолжение нашего исследования заключалось в оценке динамики в процессе лечения с использованием препарата «Доктовит» гистологических изменений слизистой оболочки желудка.

Среди этиологических факторов хронического гастрита и эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны рассматривают влияние хеликобактерной инфекции, внешней среды, курения, чрезмерного употребления алкоголя, соли, желчного рефлюкса [5]. Не выяснено пред-

положение о защитном действии овощей, фруктов и витаминов в развитии хронического гастрита и пептической язвы желудка [13, 15]. В этом отношении вновь важным становится включение в терапию репаративных.

В формировании гастроинтестинальной защиты значительную роль играет слизиобразование, что связано со способностью поверхностных и железистых эпителиоцитов продуцировать муцины [9–11]. Эпителиальные муцины — это большая группа секретируемых и встроенных в плазмолемму гликопротеинов. Секреторные муцины формируют вязко-эластический слой — защитный барьер, предупреждающий повреждение слизистой оболочки. Доказано участие муцинов в клеточной адгезии, миграции, дифференцировке [7].

В слизистой оболочке желудка, контактирующей с различными веществами из внешней среды, развиты структуры эффективной защиты, в первую очередь иммунной системы, которая представлена межэпителиальными лимфоцитами, лимфоцитами и плазмочитами собственной пластинки, а также лимфатическими фолликулами, которые активируются при развитии хронического гастрита.

Базальная мембрана в желудке — фенестрированная. Это обеспечивает перемещение клеток иммунной системы между эпителием и соб-

ственной пластинкой. Часть эпителиоцитов имеют отростки, проникающие через базальную мембрану в собственную пластинку, где они контактируют с клетками иммунной системы. Через отростки могут проходить макромолекулы, служащие сигналами иммуноцитов [12]. Межэпителиальные лимфоциты могут принимать участие в регуляции регенераторных процессов. Кроме того, эти лимфоциты, как и другие лимфоциты, вероятно, передают «регенераторную информацию» [4, 14].

Клетки, инфильтрирующие собственную пластинку, представлены в основном плазмоцитами, их втрое больше, чем лимфоцитов [3]. Плазмоциты в основном локализируются в межъямочном пространстве и валиках.

Активный хронический гастрит характеризуется инфильтрацией эпителия собственной пластинки полиморфноядерными лейкоцитами. Возможны внутриэпителиальные абсцессы, вскрытие которых ведет к микроэрозиям. Инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами характеризуется повреждением эпителия, затем происходит его регенерация [1].

При гастрите в поверхностных отделах слизистой оболочки желудка на вершине валиков под эпителием часто расположены макрофаги с высокой активностью лизосомальных ферментов, реже их обнаруживают в области шеек желез, где они также могут повреждать эпителий [1].

В норме лишь единичные лимфоидные узелки без светлых центров встречаются в пилорическом отделе. Фолликулы со светлыми центрами — признак хеликобактерной инфекции.

При хроническом гастрите под действием факторов внешней среды и иммунных реакций возникают дистрофические изменения в эпителии, нарушается его обновление, что сопровождается снижением продукции муцина эпителием [1].

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки без признаков гастрита — чрезвычайно редкость. Антральный гастрит увеличивает риск язвенной болезни, фундальный гастрит с атрофией — уменьшает. Риск дуоденальной язвы у больных с атрофией антральной слизистой оболочки желудка возрастает почти в 10 раз. Таким образом, имеется тесная связь между хроническим гастритом и язвенной болезнью [1, 2].

Цель исследования — оценить динамику гистологических изменений слизистой оболочки желудка у больных с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны под влиянием лечения с включением препарата «Доктовит».

Материалы и методы

Обследованы 32 больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и/или двенадцатиперстной кишки разной этиологии. Инфекция *Helicobacter pylori* диагностирована с помощью мочевинового дыхательного теста у 25 (78,1%) больных. У остальных пациентов имело место указание на прием нестероидных противовоспалительных средств.

Выполняли биопсию слизистой оболочки желудка в участках дна, малой и большой кривизны, антрального и пилорического отделов желудка. Для диагностики инфекции *Helicobacter pylori* срезы окрашивали по Гимзе. Оценивали количество *Helicobacter pylori* в слизи и в контакте с эпителием [1].

Для выполнения гистологического исследования биоптаты слизистой оболочки желудка фиксировали в 10% нейтральном формалине. После парафиновой проводки срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для оценки степени продукции муцина и его характера выполняли PAS-реакцию, позволяющую выявить нейтральный желудочный муцин, окрашивали срезы альциановым синим при pH = 2,5 для выявления кислого несulfатированного муцина и при pH = 1 для выявления кислого sulfомуцина. Для детальной расшифровки углеводного состава муцина применяли лектинную гистохимию с панелью из 8 лектинов, меченых пероксидазой. Использовали следующие лектины: лектин зародышей пшеницы (WGA), специфический к глюкозамину, в меньшей степени — к силовым кислотам; лектин арахиса (PNA), специфический к D-галактозе и галактозамину; лектин виноградной улитки (HPA), специфический к галактозамину и глюкозамину; лектин сои (SBA), специфический к D-галактозе и галактозамину; лектин бузины черной (SNA), специфический к силовым кислотам и галактозамину; лектин бобовника (LAL), специфический к L-фукозе; лектин омелы (VAL), специфический к галактозе; лектин чечевицы (LCA), специфический к маннозе, глюкозе и глюкозамину. Связывание лектинов с рецепторами клеток зависит не только от соответствующих моносахаридов, но и от их взаимного расположения, степени гликозилирования структур, возможности блокирования рецепторов к отдельным углеводным детерминантам, чаще всего — силовыми кислотами [8].

Все больные получали ингибиторы протонной помпы в стандартной дозе, а в случае выявления *Helicobacter pylori* — эрадикационную терапию. Дополнительно всем пациентам был назначен «Доктовит» по 1 таблетке в день в течение

ние месяца. Для сравнения анализировали биоптаты слизистой оболочки желудка 28 больных с аналогичной патологией, получавших такое же лечение, но без «Доктовита». Ниже описаны результаты гистологического исследования после лечения, которые отличали группу, принимавшую «Доктовит», от группы сравнения.

Результаты и обсуждение

В биоптатах слизистой оболочки желудка до лечения обнаружен хронический антральный гастрит со слабой до умеренной атрофией желез (18 случаев), реже — до выраженной (14 случаев), с умеренной до выраженной лимфоплазматической инфильтрацией во всех случаях. Встречались единичные межэпителиальные лимфоциты. Активность гастрита во всех случа-

ях была слабой до умеренной. Проявлением активности были очаговые скопления нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов (рис. 1). Обнаружены лимфоидные фолликулы без центров размножения клеток (рис. 2). В большинстве пилорических желез наблюдалась высокая продукция муцина, в области шейки желез — ее очаговое снижение до умеренной. В поверхностном эпителии также выявлено умеренное очаговое снижение продукции муцина (рис. 3). Отмечена низкая обсемененность *Helicobacter pylori*, микроорганизмы располагались в просвете желудочных ямок, редко выявляли единичные бактерии в контакте с эпителием. В одном случае в препарате обнаружена желудочная ямка с кишечной метаплазией эпителия как показатель далеко зашедшей атрофии желез (рис. 4).

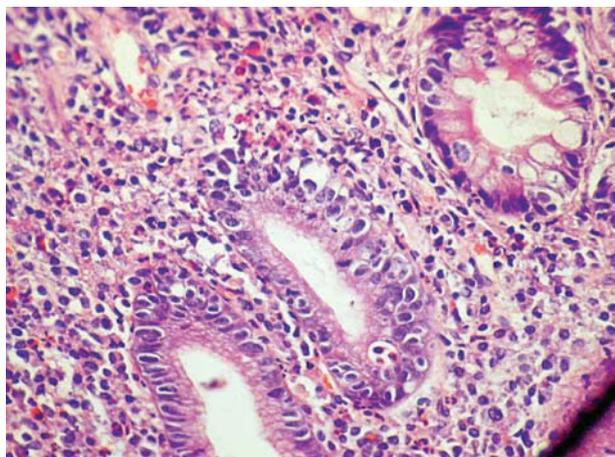


Рис. 1. Резко выраженная лимфоплазматическая инфильтрация с примесью нейтрофилов, межэпителиальных лейкоцитов (признаки выраженного воспаления). Наличие кишечной метаплазии. Окраска гематоксилином и эозином. × 400

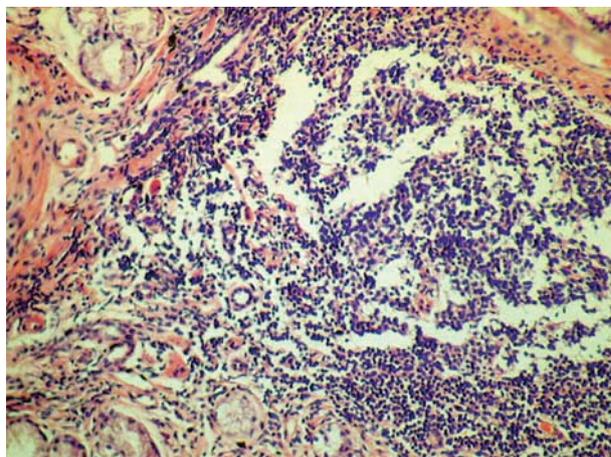


Рис. 2. Крупный лимфоидный фолликул в слизистой оболочке желудка. Окраска гематоксилином и эозином. × 400

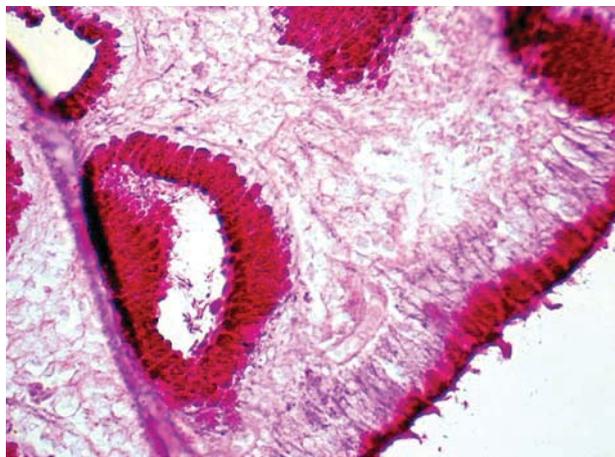


Рис. 3. Слабая секреция муцина в поверхностном эпителии. PAS-реакция. × 400

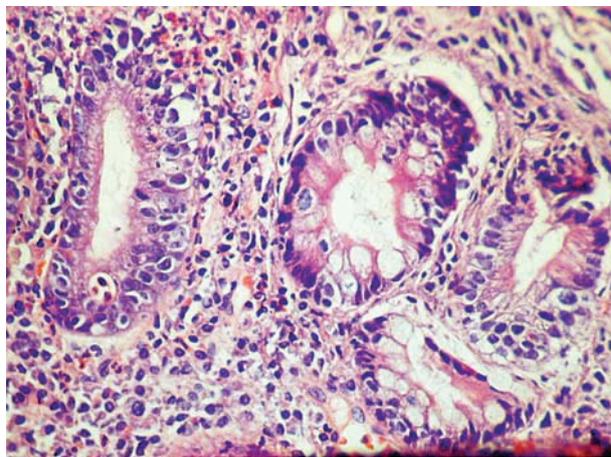


Рис. 4. Кишечная метаплазия в слизистой оболочке желудка с выраженным воспалением. Окраска гематоксилином и эозином. × 400

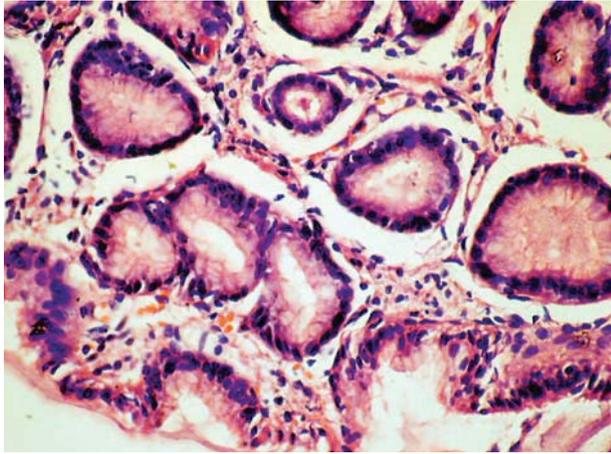


Рис. 5. Слабая воспалительная инфильтрация в слизистой оболочке желудка после лечения. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

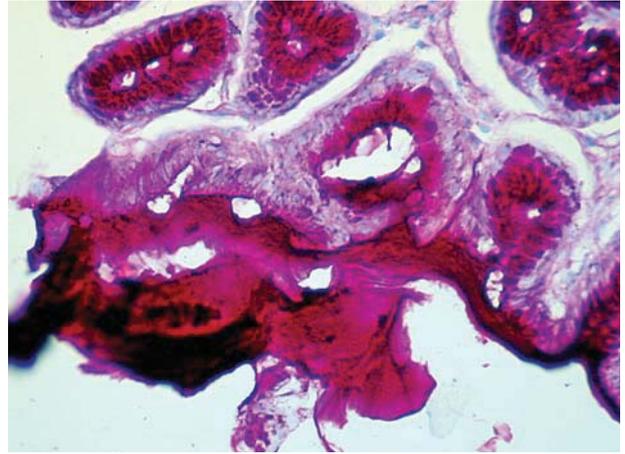
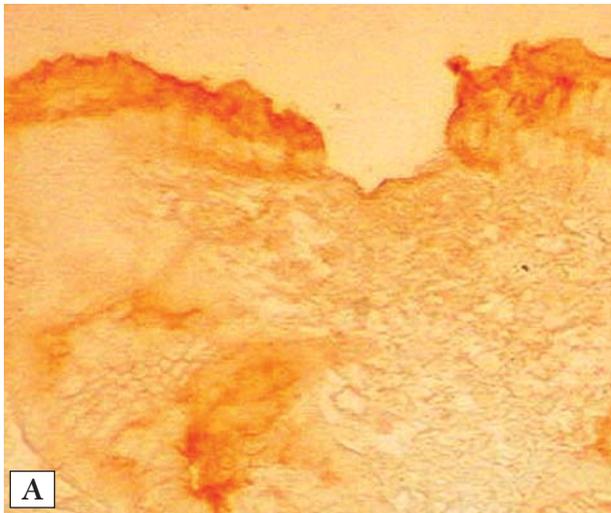
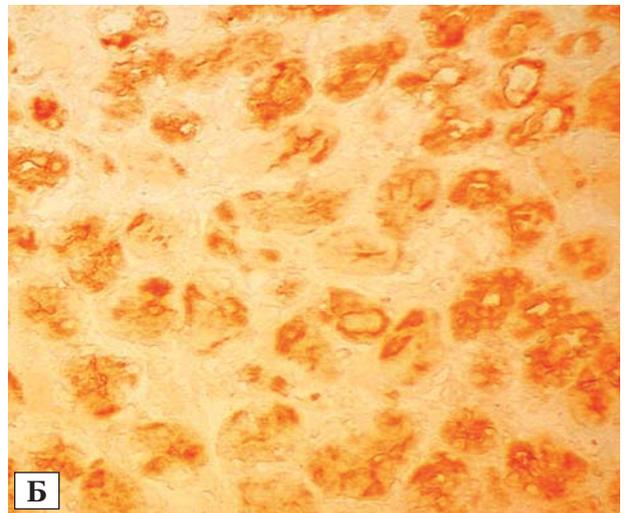


Рис. 6. Значительное повышение секреции муцина покровным эпителием после лечения. PAS-реакция. $\times 400$



А



Б

Рис. 7. Лектинная гистохимия: А — до лечения. Снижение содержания фукозосодержащих углеводов в покровном эпителии. Связывание железистым эпителием лектина бобовника (LAL). $\times 200$; Б — после лечения. Связывание фукозоспецифического лектина бобовника (LAL): умеренное — мукоидными шеечными клетками и более интенсивное — париетальными клетками. $\times 200$

После проведенного лечения в биоптатах слизистой оболочки желудка отмечена умеренная гиперплазия ямочного эпителия, в одном наблюдении ямки были извитые. Лимфоцитарная инфильтрация во всех случаях была слабой (рис. 5), лишь в одном случае после лечения она снизилась от выраженной до умеренной. В пилорических железах определялось очаговое умеренное снижение продукции муцина, тогда как в поверхностном эпителии секреция муцина была высокой вплоть до избыточной (рис. 6). *Helicobacter pylori* ни в одном случае после лечения не определялся.

Результаты лектинной гистохимии после лечения показали, что включение препарата «Док-

товит» в комплексную терапию способствует улучшению состава желудочной слизи. Так, после лечения выявлено увеличение содержания в слизи глюкозамина, который связывался с WGA, D-галактозы, галактозамина (PNA, SBA); галактозамина и глюкозамина (HPA), галактозы (VAL), L-фукозы (LAL). Реже у больных встречалось увеличение содержания маннозы (LCA), сиаловых кислот (SNA) (рис. 7).

Углеводные детерминанты, по данным гистохимического исследования, после лечения с включением препарата «Доктовит» встречались не только в апикальном крае клеток, но и в надъядерной зоне, что является свидетельством активации процесса продукции слизи.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют об улучшении морфологической картины слизистой оболочки желудка после лечения — ни в одном случае не выявлено лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке. Установлено снижение выраженности воспалительной клеточной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки. Исчезновение лимфоид-

ных фолликулов связано с улучшением состояния эпителия за счет повышения его компенсаторной репаративной регенерации. Об улучшении состояния эпителия желудка после лечения, особенно покровно-язвенного, который первым контактирует с факторами внешней среды, свидетельствует и повышение его муцинпродуцирующей функции с улучшением качества слизи.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
2. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения // *Арх. патол.* — 2000. — № 4. — С. 11—18.
3. Аруин Л.И., Шаталова О.Л. Иммуноморфология желудка // *Клин. мед.* — 1981. — № 7. — С. 8—14.
4. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. — М.: Медицина, 1985.
5. Вернигородський С.В., Головченко О.І., Біктіміров В.З. Гістопатологічні особливості різних морфологічних форм хронічних гастритів // *Сучасна гастроентерол.* — 2003. — № 4. — С. 55—58.
6. Губергриц Н.Б., Налетов С.В., Фоменко П.Г. И снова репаранты... // *Сучасна гастроентерол.* — 2013. — № 1. — С. 157—165.
7. Каракешішева М.Б., Бочкарева Н.В., Евтушенко В.А. и др. Роль компонентов желудочной слизи и клеточного состава воспалительного инфильтрата слизистой оболочки в оценке риска развития рака желудка // *Сиб. онкол. журн.* — 2007. — № 4. — С. 57—61.
8. Луцик А.Д., Детюк Е.С., Луцик М.Д. Лектины в гистохимии. — Львов: Изд-во Львов. ун-та, 1989. — 144 с.
9. Могильная Г.М., Могильная В.Л. Гастроинтестинальный защитный барьер // *Морфология.* — 2007. — С. 9—16.
10. Allen A., Flemstrom H. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. 1—43.
11. Andersson R., Wang X., Soltesz V. The significance and potential molecular mechanisms of gastrointestinal barrier homeostasis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 1073—1082.
12. Hashimoto Y., Komuro T. Close relationships between the cells of the immune system and the epithelial cells in the rat small intestine // *Cell. Tis. Res.* — 1988. — Vol. 254. — P. 41—47.
13. Kim N., Park Y.S., Cho S.I. et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease // *Helicobacter.* — 2008. — Vol. 13. — P. 245—255.
14. Sakai A. On the origin of the regeneration factor // *Surg. Gynecol. Obstetr.* — 1977. — Vol. 145. — P. 889—894.
15. Sipponen P., Hyvarinen H., Seppala K.M.J. et al. Pathogenesis of transformation from gastritis to malignancy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Suppl. 1. — P. 61—71.

Н. Б. Губергриц¹, І. В. Василенко¹, П. Г. Фоменко¹,
О. О. Голубова¹, Е. М. Станіславська²

¹Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

²Донецьке обласне клінічне територіальне медичне об'єднання

«Доктовіт»: ефективність на рівні гістології

Автори обстежили хворих з ерозивно-виразковими змінами гастродуоденальної зони до і після лікування з включенням репаранта «Доктовіт». Отримані після лікування дані свідчать про поліпшення морфологічної картини слизової оболонки шлунка: в жодному випадку не виявлено лімфоїдних фолікулів у слизовій оболонці. Установлено зниження вираженості запальної клітинної інфільтрації власної пластинки слизової оболонки. Зникнення лімфоїдних фолікулів може бути пов'язане з поліпшенням стану епітелію внаслідок підвищення його компенсаторної репаративної регенерації. Про поліпшення стану епітелію шлунка після лікування, особливо покривноязвенного, який першим контактує з чинниками зовнішнього середовища, свідчить підвищення його муцинпродукувальної функції з поліпшенням якості слизу.

Ключові слова: «Доктовіт», активність гастриту, репарація, шлунковий слиз, лектинна гістохімія.

N. B. Gubergrits¹, I. V. Vasilenko¹, P. G. Fomenko¹,
O. A. Golubova¹, E. N. Stanislavskaya²

¹ Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

² Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Union

Doktovit and its efficiency on the histology level

The authors have examined patients with erosive and ulcerative gastroduodenal changes before and after treatment with inclusion of the reparant *Doktovit*. The data, obtained after the treatment, indicated an improvement of morphological state of the gastric mucosa: in no one case the lymphoid follicles in the mucosa haven't been revealed. The reduction in the severity of inflammatory cell infiltration in the lamina propria of the mucosa was also demonstrated. The elimination of lymphoid follicles may be associated with the improved state of the epithelium by its increasing compensatory reparative regeneration. The increasing of mucin-producing function with the better quality of mucus can also be the evidence of improved state of the gastric epithelium after treatment, especially of the superficial-foveolar epithelium, which contacts with environmental factors in the first turn.

Key words: *Doktovit*, activity of gastritis, reparation, gastric mucus, lectin histochemistry.

Контактна інформація

Губерґріц Наталія Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губерґріца

83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16

Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 11 грудня 2013 р.