© Довганюк І.Е.
УДК: 616.33-002.17:611.018.73
Довганюк І.Е.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова 56, м.Вінниця, 20118, Україна)

МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА В ПРОЦЕСІ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО АТРОФІЧНОГО ГАСТРИТУ

Резюме. *Проаналізовано зміну морфологічної картини слизової оболонки шлунка, вплив вільнорадикальних процесів на перебудовні зміни при хронічному атрофічному гастриті. Висвітлено питання профілактики порушень фізіологічної регенерації, підвищення ефективності морфологічної реабілітації слизової оболонки шлунка, завдяки впровадженню в лікувальний комплекс антиоксидантної терапії.*
Ключові слова: *морфологія, атрофія, слизова оболонка шлунка, антиоксиданти.*

Мета роботи: проаналізувати за даними літератури досвід вітчизняних і зарубіжних вчених щодо впливу метаболічних процесів на перебудовні процеси слизової оболонки шлунка. Оцінити важливість ранньої діагностики хронічного атрофічного гастриту та дію антиоксидантної терапії.

Актуальність полягає в обґрунтуванні теоретичних основ перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи (АОС), які дають підстави віднести хронічні захворювання гастродуоденальної зони до вільнорадикальної патології. Зміна морфологічної картини слизової оболонки шлунка (СОШ) в процесі розвитку і перебігу хронічного атрофічного гастриту (ХАГ) - ряд стереотипних реакцій слизової оболонки у відповідь на загальні та місцеві патогенетичні фактори: запалення СОШ, заселеність H.pylori, активізація ПОЛ, які загалом порушують оксидантно-антиоксидантний баланс [Бабак, 2006, 2009; Dai et al., 2011].

Прискорення процесів ПОЛ в гастродуоденальній зоні слизової оболонки супроводжується деформацією мембранних клітинних утворень. До першої лінії захисту від активних радикалів входять антиоксидантні ферменти: супероксиддисмутаза, каталаза, які містяться та співдружньо функціонують у клітинних мембранах. Наступною лінією захисту від активних радикалів є жиророзчинні та водорозчинні антиоксидантні вітаміни. Жиророзчинні вітаміни Е (альфа-токоферол), А (ретинол) містяться і знешкоджують вільні радикали у жировому прошарку клітинних мембран. У внутрішньоклітинній та міжклітинній рідині, крові діють водорозчинні антиоксиданти - аскорбінова кислота, сірковмісні амінокислоти: метіонін, цистеїн, глутатіон, металотіонеїни, фенольні сполуки. А в сироватці крові активно діє антиоксидантний фермент церулоплазмін [Ким, Калмыкова, 2006].

СОШ характеризується високим рівнем клітинного оновлення, порушення якого в значній мірі визначає морфогенез і прогноз майже всіх хронічних захворювань шлунка. Вивчення закономірностей клітинного оновлення СОШ допомагає зрозуміти, що його порушення веде до атрофії, метаплазії, дисплазії, а також і раку шлунка. Їх виникнення пов'язане з порушенням рівноваги між процесами проліферації (збільшення кількості клітин), диференціювання (зростанням різновидності в біохімізмі клітин, що обумовлює виконання специфічних функцій) і апоптозу (природної форми, генетично обумовленої самоліквідації клітин) [Kapadia, 2003]. Процеси проліферації і диференціювання клітин в ході клітинного циклу ідуть паралельно і відносно автоматично. Доля клітини залежить від того, який з процесів проходить швидше. M.Rugge зі співавторами виділили дві протилежні тенденції у розвитку атрофії: гіперпластична реакція покривноямкового епітелію залоз з порушенням його диференціювання і прогресування склерозу власної пластинки та структурною перебудовою всієї СОШ [Rugge et al., 2002].

Поняття атрофії, як загально патологічного процесу, тісно пов'язано з такими процесами, як гіперплазія, атипія та неоплазія, або процесами клітинного оновлення та порушення диференціювання зі зміною клітинного фенотипу. Причини, що зумовлюють атрофію, складають кілька груп: порушення контролю трофіки клітини з боку позаклітинних систем; порушення транспортного забезпечення трофіки; спадкові генетичні ураження [Коган, 2011].

Тривалі спостереження за хворими довели, що потрібен значний проміжок часу, аби сформувався атрофічний гастрит. Інші дослідники вважають, що захворюваність на атрофічний гастрит зростала з віком у хворих на гелікобактеріоз, а у неінфікованих H.pylori осіб цього не спостерігалося [Зак, 2013]. Морфологічні зміни при хронічному атрофічному гастриті можна розглядати як наслідок сумарної невідповідності резистентності екзогенним і ендогенним факторам агресії (в тому числі неконтрольованому посиленню процесів ПОЛ), і порушення механізмів резистентності трофічних процесів слизової оболонки. У ракурсі проблеми резистентності лежить проблема регенерації СОШ, тобто, порушення фаз проліферації та диференціювання [Котелевец, 2007; Степанов, 2012].

При ХАГ клітинне оновлення прискорюється, в результаті чого клітини із генеративної зони, не пройшовши повноцінний процес диференціювання, потрапляють у функціональну зону зрілих епітеліоцитів. Результатом цього є неспроможність залоз до повноцінної

функції. Тобто, порушується біологічний зміст процесу фізіологічної регенерації (відродження) [Dai, 2011]. А в ході репаративної регенерації, при відтворенні клітин, пошкоджених патологічним процесом, включаються додаткові механізми, які сприяють клітинному оновленню. Це є складний процес єдності запалення, регенерації і фіброзу - по суті низка суцільної тканинної реакції на пошкодження, кінцевою метою якої є максимальне анатомічне відтворення тканини з мінімальними функціональними втратами [Фадеенко та ін., 2007; Курик та ін., 2009].

Репаративна регенерація в СОШ може бути повною (реституція), де відбувається заміщення дефекту тканиною по структурі ідентичною попередній і неповною (субституція) при заміщенні дефекту тканини з більш низьким рівнем організації. Дисрегенерація СОШ може бути не тільки "кількісною", при якій проходить транслокація не повністю диференційованих клітин, але й "якісною", коли в ході регенераційного процесу епітелій заміщується невластивими йому клітинами другого виду тканин [Rugge, 2011]. Прикладом є метаплазія, при якій шлунковий епітелій заміщується кишковим. Виділяють два типи метаплазії. Повна метаплазія - зріла, тонкокишкова, I типу. Для неї характерна наявність всіх клітин, властивих тонкій кишці . Наявність клітин Панета - найбільш важлива ознака повної метаплазії. Неповна метаплазія - незріла, товстокишкова II типу. На відміну від повної метаплазії (і нормальної кишки) при неповній поверхневі відділи залоз майже не відрізняються від глибоких, що свідчить про порушення визрівання і аберантну диференціацію. Ці типи відрізняються не об'ємом заміщення СОШ, а співвідношенням клітинних елементів і деякими гістохімічними властивостями. Зберігається неоднозначна оцінка КМ, як попередника та джерела раку шлунка [Котелевец 2007].

Кишкова метаплазія довго вважалася найпоширенішим передраковим станом шлунка. Однак чисельні дослідження довели, що КМ I і КМ II не можна вважати достовірним маркером підвищеного ризику раку шлунка. Вважається, що в більшості випадків варіант КМ II з дисплазією епітелію справді призводить до раку шлунка, але виявляють цю форму не часто - 1-5%. Значно важливіша оцінка обсягу кишкової метаплазії. У разі її обсягу, що перевищує 20% поверхні епітелію шлунка, складають умови для розвитку дисплазії та аденокарциноми шлунка [Tanko et al., 2008].

Найбільш суттєвою передраковою зміною є дисплазія епітелію. В широкому розумінні дисплазією називається відхилення від нормальної структури клітин, виникнення атипії клітин з втратою полярності і шарування. Ступінь важкості дисплазії зазвичай корелюється з виразністю гастриту. В залежності від виразності структурних змін виділяють три ступені дисплазії: 1 - слабка, (легка) 2 - помірна, 3 - виражена або важка [Аруин, 2002].

Багатьма вченими вважається, що найбільш суттєвими передраковими змінами в багатьох КМ є дисплазія епітелію, котра може розвиватися в осередках КМ товстокишкового типу. Фоном для дисплазії завжди слугує атрофія і нерідко метаплазія СОШ, а ступінь важкості дисплазії зазвичай корелюється з вираженістю гастриту [Курик та ін., 2009; Соловьева 2011].

Слабка дисплазія пов'язана з гіперпластичними і запальними процесами, з посиленням клітинного оновлення. При помірній дисплазії посилюється виразність перебудовних змін в СОШ - подовження ямок, збільшення діаметру і гіперхроматозу ядер. Найбільш важливе клінічне значення має важка дисплазія. Вона характеризується клітинною атипією, анізоцитозом, гіперхроматозом ядер, різким збільшенням ядерно-цитоплазматичних співвідношень і розповсюдженням псевдостратифікації. Число клітин у фазі синтезу ДНК різко підвищується, морфологічна картина нагадує карциному in situ [Бабак, 2009; Курик та ін., 2009].

Диспластичні зміни епітелію не завжди вдається відрізнити від епітелію регенеруючого. При заживленні виразки молодий проліферуючий епітелій просуваючись по шляху диференціації стає зрілим, а диспластичні зміни зберігаються. Найбільш важливою ознакою, що дозволяє не тільки відрізнити істинну дисплазію (пренеопластичну) від дисрегенераторних змін, але в якійсь мірі прогнозувати її наслідок, є експресія p53. Порушення регуляції апоптоза в результаті мутації p53 є "ранньою подією" в канцерогенезі раку шлунка, у всякому випадку, кишкового типу. Відповідно можна припустити, що та дисплазія, котра експерсує p53, є безумовним передраком, якщо вже не раком на молекулярному рівні [Лук'янова и др., 2000].

Поняття про дисплазію було запропоновано для позначення передракових змін, формування груп підвищеного ризику раку шлунка і, в оптимальному варіанті, для превентивного лікування. За даними ряду авторів, зворотньому розвитку може підлягати не тільки дисплазія 2-го але й 3-го ступеня, хоча ця думка є суперечливою [Kokkola et al., 2002].

За даними P.Correa дисплазія низького ступеня в 50% випадків може регресувати, в 25% - перебувати в стані персистенції і в 15% випадків можливе виникнення дисплазії високого ступеня. А дисплазія високого ступеня може регресувати лише в 5%, перебувати в стадії персистенції в 15%, а в 80% трансформується в рак шлунка [Correa et al., 2000].

Метаболічні розлади в шлунку пов'язані не з окремими симптомами, а з патогенетичною суттю хронічних захворювань гастродуоденальної зони, відповідно активізація ПОЛ стійко підтримує запальні та перебудовні процеси в СОШ. На думку фахівців, антиоксиданти є регуляторами процесів регенерації. Властивістю церулоплазміну є посилення репарації, регулювання синтезу простогландинів. Головною особливістю зовнішньоклітинного антиоксиданта церулоплазміну (препарат "Біоцерулін") є мембранопротекторна дія, яка обумовлює його

антиоксидантні властивості і позитивну дію в регресі перебудовних змін СОШ [Довганюк, 2004].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Узагальнюючи висвітлені в літературі результати проведених досліджень, слід відзначити, що формування низки послідовних подій при прогресуванні хронічного гастриту, розвитку атрофії та передракових змін СОШ, перш за все, є порушення на клітинному рівні. Тобто, при порушенні фізіологічної регенерації, яка виражається в перевазі процесів проліферації епітелію над процесами диференціювання. При цьому, епітелій не старіє, а омолоджується, поступово набуваючи "злоякісних рис".

2. Аналізуючи інформацію стосовно регресу атрофічних та передракових змін СОШ, стає зрозумілим, що після ерадикації H.pylori відбувається зворотний розвиток у морфологічній картині СОШ без атрофії, його активності та запалення. Атрофія теоретично може мати зворотній розвиток, але це відбувається дуже повільно і не у всіх хворих.

3. Для попередження прогресування атрофічних та передракових змін при H.pylori-асоційованих станах, раціонально застосовувати антигелікобактерну терапію у поєднанні з топічною антиоксидантною терапією, яка здатна перешкоджати ендогенному утворенню канцерогенних речовин та їх метаболічній активності, здійснювати стабілізуючу дію на мембрани, нормалізуючи вплив на процеси порушення клітинного циклу та, відповідно, позитивно впливати на регрес метаболічних і морфологічних процесів в СОШ.

Питання профілактики порушень фізіологічної регенерації, підвищення ефективності морфологічної реабілітації СОШ зумовлюють необхідність у подальшому уточнити актуальне питання регресу атрофічних та перебудовних змін завдяки удосконаленню діагностики та оптимізації комплексної лікувальної тактики.

Список літератури

Аруин Л.И. Новая международная классификация дисплазий слизистой оболочки желудка //Росс. журнал гастроентерол., гепатол., колопроктол.- 2002.- №3.- С.15-17.

Бабак О.Я. Атрофический гастрит: прогнозы и перспективы /О.Я.Бабак / /Здоров'я України.- 2006.- №21/1.- С.5-6.

Бабак О.Я. Современное представление об оценке риска развития и профилактике рака желудка /О.Я.Бабак / /Сучасна гастроентер.- 2009.- №6 (50).-С.62-66.

Довганюк І.Е. Церулоплазмін - біологічна роль. Досвід застосування при атрофічних гастритах // Гастроентерологія. - Дніпропетровськ, 2004. - Вип. 35. - С.444-449.

Зак М.Ю. Динаміка серологічних та морфологічних показників атрофічного гастриту в результаті ерадикації Helicobacter pylori /М.Ю.Зак // Сучасна гастроентерол.- 2013.- №3 (71).- 53-58.

Ким Л.Б. Диагностическое и прогностическое значение сывороточного церулоплазмина /Л.Б.Ким, Е.Ю.Калмыкова //Клин. лабор. диагностика.- 2006.- №5.- С.13-19.

Коган Е.А. Атрофический гастрит как предраковое состояние желудка: новый вигляд на старую проблему / Е.А.Коган //Клин. мед.- 2011.- №1.- С.34-37.

Котелевец С.М. Морфофункциональное сопоставление при развитии кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка //Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 2007.- №2.- С.80-83.

Курик О.Г. Хронічний гастрит і передракові зміни слизової оболонки шлунка: морфологічні аспекти /О.Г.Курик, Г.А.Соловйова, В.О.Яковенко / /Сучасна гастроентерол.- 2009.- №4 (48).- С.88-93.

Лукьянова Н.Ю. Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей /Н.Ю.Лукьянова, Г.И.Кулик, В.Ф.Чехун //Вопр. онкологии.- 2000.- Т.46, №2.- С.121-128.

Степанов Ю.М. Атрофічний гастрит: оптимізація діагностики, класифікації та прогнозування /Ю.М.Степанов / /Метод. рекоменд.- К.,2012.- 32с.

Фадєєнко Г.Д. Атрофічний гастрит: механізми виникнення, окремі питання діагностики та оборотності розвитку /Г.Д.Фадєєнко, К.О.Просоленко, Т.А.Соломенцева //Сучасна гастроентерол.- 2007.- №2 (34).- С.8-12.

Dai V.C. How to assess the severity of atrophic gastritis //V.C.Dai, Z.P.Tang, Y.L.Zhang //World J. Gastroenterol.- 2011.- Vol.17(13).- P.1690-1693.

Correa P. Chemoprevention of gastric dysplasia: Randomized trial of antioxidant supplements and anti-Helicobacter pylori therapy /P.Correa, E.T.Fontham, J.C.Bravo //J. Nat. Cancer. Inst.- 2000.- Vol.92.- P.1881-1888.

Kokkola A. The effect of Helicobacter pylori eradication on natural course of atrophic gastritis with dysplasia /A.Kokkola, P.Sipponen, H.Rautelin //Aliment. Pharmacol. Ther.- 2002.- №16.- P.515-520.

Rugge M. Gastric mucosal at rophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading / M.Rugge, P.Correa, M.Dixon // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002.- №16.- P.1249-1259.

Relatson between Helicobacter pylori inflammatory activity, chronic gastric, gastric atrophy and intestinal metaplasia /M.N.Tanko, A.N.Manasseh, G.O.Echejon [et al.] //Niger. J. Clin. Pract.- 2008.- Vol.11 (3).- P.270-274.

Довганюк И.Э.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В ПРОЦЕССЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Резюме. *Проанализированы изменения морфологической картины слизистой оболочки желудка, влияние свободнорадикальных процессов на перестроичные изменения при хроническом атрофическом гастрите. Освещено вопросы профилактики нарушений физиологической регенерации, повышение ефективности морфологической реабилитации слизистой оболочки желудка, благодаря внедрению в лечебный комплекс антиоксидантной терапии.*

Ключевые слова: *морфология, атрофия, слизистая оболочка желудка, антиоксиданты.*

Dovganiuk I.E.

MORPHOLOGIC AND METABOLIC STATE OF GASTRIC MUCOSA IN PROGRESSION OF CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS

Summary. *Morphologic changes in gastric mucosa structure, the influence of free radicals on the changing processes in chronic atrophic gastritis and peptic ulcer were analyzed. The problems of prevention of physiologic regeneration disturbances as well as the improvement of morphologic rehabilitation of gastric mucosa due to introduction of antioxidant therapy in treatment regimen were elucidated.*
Key words: *morphology, atrophy, gastric mucosa, antioxidants.*

Стаття надійшла до редакції 14.11.2014

Довганюк Інна Едуардівна - к. мед. н., доцент кафедри терапії з курсом загальної практики - сімейної медицини факультету післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І.Пирогова; dovganyuki@mail.ru