

На правах рукописи

Мальцева Юлия Геннадьевна

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССОВ
РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЕ**

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Агеева Татьяна Августовна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Майбородин Игорь Валентинович

(Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, ведущий научный сотрудник лаборатории стволовой клетки)

доктор медицинских наук

Кливер Евгений Эдуардович

(Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина, ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Томск)

Защита состоится « ____ » _____ 2012 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.05, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

А. В. Волков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Патоморфологические изменения при язвенной болезни характеризуются волнообразной сменой периодов повреждения и репарации слизистой оболочки и подлежащих слоев стенки желудка, при этом прогрессирование язвенного дефекта происходит на высоте выраженности воспалительных изменений. Возникающие нарушения процессов физиологической и репаративной регенерации в слизистой оболочке желудка при длительном течении язвенной болезни усугубляются персистенцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и цитокиновым влиянием клеток индуцированного им воспалительного инфильтрата [Нургалиева Б.К. и др., 2005; Romero-Adrián T.B. et al., 2010]. Морфологические исследования сосредоточены на изучении изменений в слизистой оболочке желудка, возникающих при хеликобактерном гастрите в отсутствие язвы [Бардахчян Э.А. и др., 2002; Леханова С.Н., Аргунов В.А., 2008; Широкова Н.Ю. и др., 2010; Tsuyi H. et al., 1999]. Значительна доля работ, оценивающих изменения в слизистой оболочке желудка после эрадикации инфекционного агента [Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И., 2007, 2008; Казимирова А.А., 2008; Лапина Т. И. и др., 2009]. Имеется целый ряд морфологических исследований, посвященных изучению процессов клеточного обновления как при хеликобактерном гастрите [Аруин Л.И., 2002; Бондаренко О.Ю. и др., 2003; Targa A.C. et al., 2007], так и после эрадикационной терапии [Осадчук А.М. и др., 2008; Guarner J. et al., 2005; Brajsa K., et al., 2006]. При этом лишь в некоторых работах анализу подверглись структурные преобразования в прилежащих околожазвенных зонах слизистых оболочек в периоды обострения и ремиссии язвенной болезни [Булгин Д.В., 2004; Бобровских А.М., 2005; Маев И.В. и др., 2007; Хутиев С.Ц. и др., 2009], еще реже объектом исследования является непосредственно зона язвенного дефекта [Яковлева Э.В., Мозговой С.И., Кононов А.В., 2009]. Имеются единичные работы, в которых рассматриваются процессы репаративной регенерации в периульцерозной зоне по мере удаления от язвенного дефекта [Абдулхаков Р.А. и др., 2004], в то время как в полной мере не определены границы морфологических изменений в околожазвенной зоне и не дана их полная патоморфологическая характеристика.

Таким образом, исследования, характеризующие состояние слизистой оболочки желудка в периаульцерозной зоне с топографическим указанием морфологических изменений на различном удалении от язвенного дефекта, разрознены и их явно недостаточно. Выше изложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы. Изучить патоморфологию и процессы репаративной регенерации слизистой оболочки желудка в периаульцерозной зоне на различном удалении от язвенного дефекта.

Задачи исследования

1. Оценить степень обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* на различном удалении от язвенного дефекта.
2. Дать патоморфологическую характеристику состояния слизистой оболочки желудка в пределах 8 см от язвенного дефекта.
3. Изучить клеточный состав воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка периаульцерозной зоны на различном удалении от язвенного дефекта.
4. Оценить активность апоптоза и пролиферации слизистой оболочки желудка на различном удалении от язвенного дефекта.

Научная новизна. Впервые дана патоморфологическая характеристика, представлена обсемененность *H. pylori* и исследованы процессы репаративной регенерации периаульцерозной зоны слизистой оболочки желудка в крае язвенного дефекта и по удалении от него на 1 см, 3 см, 5 см и 8 см.

Впервые исследованы процессы апоптоза (p53, bcl-2) и пролиферации (Ki-67, PCNA) эпителия слизистой оболочки желудка в крае язвенного дефекта и по удалении от него на 1 см, 3 см, 5 см и 8 см.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенное исследование дополнило сведения о морфологическом состоянии и процессах репарации периаульцерозной зоны слизистой оболочки желудка в период обострения язвенной болезни.

Выявленные закономерности воспалительных изменений и процессов регенерации на различном удалении от язвенного дефекта следует учитывать в практической деятельности врачей-эндоскопистов и патологоанатомов для

объективизации результатов при заборе и оценке гастробиоптатов из периульцерозной зоны.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При *Helicobacter pylori* – ассоциированной хронической язве желудка в период обострения обсемененность инфектом неравномерна в пределах восьмисантиметровой околоживенной зоны с показателями на уровне популяционных значений на расстоянии от 1 см до 5 см от язвенного дефекта, ниже популяционных – в крае и на расстоянии 8 см. Нарушения репаративной регенерации в виде хаотичного сочетания склеротических и гиперпластических процессов отмечаются во всей исследуемой области, по совокупности которых можно выделить определенные зоны в слизистой оболочке желудка вокруг язвенного дефекта.

2. В крае хронической язвы и на расстоянии 1 см от него значительные изменения структуры слизистой оболочки обусловлены рецидивирующими процессами повреждения и репарации, характеризуются высоким уровнем апоптоза и пролиферации эпителия. Слизистая оболочка желудка в зоне 3 см от язвенного дефекта испытывает воздействие деструктивных процессов и *Helicobacter pylori*, но при этом является наиболее эффективной зоной регенерации вследствие активных процессов пролиферации и минимального уровня апоптоза. Патоморфологическое состояние слизистой оболочки желудка в 5 см и 8 см от очага повреждения формируется преимущественно под прямым и косвенным влиянием *Helicobacter pylori*.

Апробация работы. Основные положения и выводы диссертации доложены и обсуждены на III Международном симпозиуме и IX Чуйской научно-практической конференции (Бишкек, 2007), на конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2007» (Новосибирск, 2007), на Всероссийской юбилейной научно-практической конференции патологоанатомов с международным участием к 100-летию профессора П. Г. Подзолкова (Красноярск, 2008), на III съезде Российского общества патологоанатомов (Самара, 2009). Апробация работы проведена 25 мая 2012 г. на объединённом заседании проблемной комиссии «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» и сотрудников кафедры анатомии

человека, кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, кафедры патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в практику диагностической работы патологоанатомического и эндоскопического отделений Дорожной клинической больницы на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», в учебный процесс и научную работу кафедры патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. Всего по теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 3 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, их обсуждения, выводов и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 7 таблицами, 32 рисунками. Указатель литературы содержит 291 источник, из которых 188 отечественных, 103 зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 11 от 5 марта 2009 г.).

Объектом исследования служили гастробиоптаты от пациентов с язвенной болезнью желудка в стадии обострения, находившихся на амбулаторном лечении в 2006-2009 гг. в гастроэнтерологическом отделении Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска (главный врач – профессор Л.А. Шпагина).

Критерии включения: возраст от 25 лет, язвенная болезнь желудка с клиническими признаками обострения, язвенный дефект располагается в

антрально-пилорическом отделе желудка по малой кривизне, длительность течения болезни от 1 года до 5 лет. Имелось информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения: клинико-морфологические признаки пенетрации язвы в подлежащие органы, диаметр язвы более 2 см, наличие морфологически подтвержденной карциномы слизистой оболочки желудка, острые и симптоматические язвы желудка, неинформативный биопсийный материал.

В исследование включено 43 человека с клинически диагностированной хронической язвой желудка в стадии обострения в возрасте от 26 до 78 лет, из них 31 мужчина (72,1 %) и 12 женщин (27,9 %). Средний возраст больных составил $52,0 \pm 2,4$ года. По клиническим показаниям пациентам выполняли диагностическую эзофагофиброгастродуоденоскопию с забором биопсийного материала слизистой оболочки желудка из края язвенного дефекта, на расстоянии 1 см, 3 см, 5 см и 8 см.

При проведении *патоморфологических исследований* использовали руководство по гистологической технике (Меркулов Г.А., 1969; Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996). Из парафиновых блоков приготавливали микротомные срезы. По стандартной методике окрашивали их гематоксилином и эозином, для выявления фиброзных изменений использовали окраску по ван Гизону, для верификации *Helicobacter pylori* – по Гимза.

Морфологическое состояние слизистой оболочки желудка оценивали в соответствии с визуально-аналоговой шкалой M.F. Dixon с соавт. (1996) по пяти признакам: выраженность хронического воспаления, его активность, обсемененность *H. pylori*, наличие атрофии и кишечной метаплазии, выделяя минимальную, умеренную и выраженную степени каждого признака. Проводился подсчет лимфатических фолликулов с выделением зрелых и аттенуированных форм.

Морфометрическое исследование структурной организации слизистой оболочки желудка проводили в соответствии с рекомендациями Г.Г. Автандилова и др. (1984, 1990). Вычисляли процентную среднюю величину количества находящихся в собственной пластинке слизистой оболочки желудка плазматических клеток, лимфоцитов, нейтрофильных

лейкоцитов, эозинофильных лейкоцитов, макрофагов, фибробластов и фиброцитов (подсчитывались как суммарная группа) в 5 произвольных полях зрения на 100 клеток инфильтрата. На световом уровне стереометрические параметры слизистой оболочки желудка высчитывали при увеличении микроскопа в 300 и 600 раз с использованием закрытой тестовой системы из 25 точек (тестовая площадь $AT = 64000 \text{ мкм}^2$), подсчитывали объемную плотность желез, собственной пластинки слизистой оболочки желудка (стромы), склеротических изменений стромы и гиперпластических структур.

Иммуногистохимическое исследование проводили для определения экспрессии белков пролиферации (Ki-67, PCNA) и апоптоза (bcl-2, p53) на депарафинированных и предварительно демаскированных на водяной бане срезах, инкубируя их с антителами к белкам Ki-67, PCNA, bcl-2, p53 («Dako», Дания) по стандартной методике. Для иммунного окрашивания использовали полимерный метод («DAKO», Дания, En Vision, HRP), ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. При 400-кратном увеличении микроскопа подсчитывали количество позитивно окрашенных эпителиальных клеток. Рассчитывали индекс метки (ИМ) Ki-67, PCNA и p53 как процентное отношение числа иммуногистохимически позитивных ядер к общему числу эпителиальных клеток в биоптате в 5 случайно выбранных полях зрения (≥ 500 клеток). Для bcl-2 ИМ рассчитывали как отношение клеток с окрашенной цитоплазмой на 1000 эпителиальных клеток в 10-ти случайно выбранных полях зрения.

Просмотр, морфометрию и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axiostar-plus (Zeiss) при увеличении до $\times 400$.

Статистическую обработку полученных данных проводили, руководствуясь рекомендациями для статистической обработки медико – биологических объектов (С. Гланц, 1999) при помощи программы статистической обработки данных SPSS 16.0 для Windows. Выборка характеризовалась с помощью подсчета средней арифметической (M) и ее ошибки (m). Для проверки гипотезы о различии средних для двух групп использовали критерий Стьюдента (t). При анализе качественных признаков использовали таблицы сопряженности с вычислением критерия χ^2 (кси-

квадрат). Значения считали достоверными при $p \leq 0,05$. Для сравнения групповых дисперсий использовали метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для характеристики силы связи между отдельными клеточными популяциями мы использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Патоморфологическая характеристика гастробиоптатов. Во всех биоптатах слизистой оболочки желудка на протяжении восьмисантиметровой околоязвенной зоны определялась морфологическая картина хронического гастрита с выраженной диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.

В радиусе всей изученной периаульцерозной зоны воспаление сохраняло активный характер, о чем свидетельствовало присутствие в инфильтрате сегментоядерных лейкоцитов (нейтрофилов и эозинофилов), но степень выраженности воспалительного процесса прогрессивно уменьшалась: частота регистрации биоптатов с максимальной степенью активности уменьшилась в 10 раз между показателями в крае язвы и на расстоянии 5 см; на 8 см выраженная активность воспаления в слизистой оболочке отсутствовала; частота выявления биоптатов с минимальной степенью активности возросла в 4 раза между показателями в крае язвы и на расстоянии 8 см.

В нашем исследовании *H. pylori* обнаружен у 100 % пациентов, но обсемененность им в различных точках восьмисантиметровой околоязвенной зоны была различной. Реже всего бактерия обнаруживалась в крае язвенного дефекта – в 20,9 % случаев, что согласуется с выводами ранее проведенных исследований о невозможности существования *H. pylori* в зоне дефекта слизистой оболочки вследствие утраты микробом своей биологической ниши. На удалении 1 см, 3 см и 5 см от язвенного дефекта обсемененность соответствовала общепопуляционным значениям и колебалась в пределах 74,4 % – 79,1 %. На 8 см от очага деструкции этот показатель обнаруживал значительное снижение до 53,5 %, что ниже популяционных значений.

Степень обсемененности хеликобактером также была различной: минимальная степень обсемененности выявлялась в минимальном количестве биоптатов и не имела значимых различий на протяжении исследованной зоны,

что необходимо учитывать при получении эндоскопических биопсий.

Умеренная степень обсемененности *H. pylori* диагностирована в наибольшем числе биоптатов на расстоянии 1 см, 3 см и 5 см, в наименьшем числе случаев – в крае дефекта. Выраженная степень обсемененности *H. pylori* определялась в значительном числе гастробиоптатов на протяжении всей периаульцерозной зоны (чаще на расстоянии 3 см) кроме края язвы, где она выявлялась лишь у 4,6 % пациентов.

Метаплазия эпителия (кишечная и пилорическая) была выявлена в незначительном количестве гастробиоптатов на протяжении всей восьмисантиметровой периаульцерозной зоны. Кишечная метаплазия чаще встречалась в крае язвенного дефекта и на расстоянии 1 см от него, по мере удаления от зоны некроза частота ее регистрации уменьшалась. Выраженность метапластических изменений преимущественно была минимальной, зарегистрировано по 1 случаю умеренно выраженной кишечной метаплазии в крае язвы и на удалении 1 см.

Атрофические изменения слизистой оболочки желудка, определяемые как дефицит специализированных желез, наиболее часто встретились в крае язвенного дефекта и на расстоянии 1 см от него – в 62,8 % и 60,5 % исследованных гастробиоптатов соответственно, на расстоянии 3 см они обнаруживались в минимальном количестве случаев (37,2 %), на расстоянии 5 см и 8 см атрофия отмечена в 53,5 % и 46,5 % биоптатов соответственно. В преимущественном числе гастробиоптатов на протяжении всей периаульцерозной зоны атрофические изменения были выражены значительно.

Патоморфологическая характеристика процессов репарации в крае язвенного дефекта. Деструктивные процессы в стенке желудка сопровождаются репаративной регенерацией, направленной на устранение язвенного дефекта. В крае язвенного дефекта выявили минимальную частоту обсемененности *H. pylori*, что связано с процессами деструкции слизистой оболочки и отсутствием надэпителиальной слизи – среды существования микроорганизма, при этом именно в этой зоне была выраженной активность хронического воспалительного процесса, обусловленная некрозом ткани и привлечением в очаг деструкции сегментоядерных лейкоцитов. Одновременное

наличие крупноочагового заместительного склероза в преимущественном числе гастробиоптатов из края язвы (76,7 %) объясняется тем, что дефект слизистой оболочки подвергается неоднократному рубцеванию вследствие циклического течения язвенной болезни. Активность апоптоза в крае язвенного дефекта выражена максимально, что подтверждается наибольшим значением ИМ проапоптотического ядерного белка p53 ($0,76 \pm 0,52$) и низким уровнем ИМ антиапоптотического цитоплазматического белка bcl-2 ($0,029 \pm 0,014$). Высокая апоптотическая активность и гибель эпителиоцитов в зонах фибриноидного некроза способствуют активации регенераторных процессов в слизистой оболочке, о чем судили по максимальным значениям показателей ИМ пролиферации – ядерным белкам Ki-67 и PCNA, которые в крае язвенного дефекта имели значения $27,4 \pm 2,1$ и $46,4 \pm 3,4$ соответственно. Позитивно окрашенные клетки в большом количестве располагались в области шеек и перешейка желез, а также поднимались вверх: крупные скопления и отдельные Ki-67- и PCNA-позитивные эпителиоциты обнаруживали в покровно-ямочном эпителии на поверхности желудочных валиков, единичные меченые клетки встречались в доньях желез. Данным показателям соответствуют наибольшая частота регистрации и выраженность гиперпластических реакций слизистой оболочки желудка в виде фовеолярной гиперплазии и гиперпластических полипов – в крае дефекта они зарегистрированы в 58,1 % гастробиоптатов, сочетание данных типов гиперплазии выявлено в 18,6 % случаев.

Определение объемной плотности участков желез, стромы, гиперплазии и склероза в составе гастробиоптатов выявило наибольшие показатели доли склероза ($27,2 \pm 2,32$) и гиперплазии ($20,8 \pm 2,2$) при наименьших показателях объемной доли сохранного железистого компартмента ($15,6 \pm 2,48$) в крае язвенного дефекта, при этом, на всем протяжении периульцерозной восьмисантиметровой зоны значительную долю в биоптатах занимала строма с воспалительным инфильтратом.

Патоморфологическая характеристика процессов репарации на расстоянии 1 см от язвенного дефекта. Обсемененность *H. pylori* соответствовала показателям популяционных значений (74,4 %). В слизистой оболочке желудка преобладали в совокупности умеренная и высокая степени

активности хронического воспаления, но выраженная степень регистрировалась в 2 раза реже, чем в крае язвенного дефекта. Склеротические изменения чаще в виде крупноочагового заместительного склероза встречались в 79,1 % биоптатов. Индекс метки проапоптотического белка p53 выявлялся в 1,5 раза реже, чем в крае язвы, но при этом значение его оставалось высоким. Индекс метки антиапоптотического белка bcl-2 обнаруживал наименьшее значение среди своих показателей в радиусе 8 см ($0,015 \pm 0,008$). Показатели пролиферации Ki-67 и PCNA сохранялись на высоком уровне и не имели статистически значимых различий с аналогичными показателями в крае язвенного дефекта ($26,4 \pm 2,8$ и $36,4 \pm 3,1$ соответственно). Распределение Ki-67 и PCNA-позитивных эпителиоцитов повторяло характер распределения меток пролиферации в крае язвы – основное количество окрашенных эпителиоцитов обнаруживалось в герменативной зоне и в покровно-ямочном эпителии на поверхности желудочных валиков, единичные меченые клетки встречались в доньях желез. Соответственно значительному количеству делящихся клеток в покровно-ямочном эпителии в зоне 1 см гиперпластические образования выявлялись в 46,5 % случаев, что однако в 1,25 раза реже, чем в крае язвенного дефекта. Объемная доля склеротических и гиперпластических изменений несколько уменьшилась ($23,2 \pm 2,72$ и $16,4 \pm 1,64$ соответственно), а доля железистого компартмента возросла ($16,3 \pm 1,76$), но эти показатели не имели статистически значимых различий с аналогичными показателями в крае язвенного дефекта.

Патоморфологическая характеристика процессов репарации на расстоянии 3 см от язвенного дефекта. Обсемененность хеликобактером оставалась в пределах популяционных значений (76,7 %), но активность воспалительного процесса значительно снизилась – в 1,6 раза уменьшилась регистрация в биоптатах выраженной степени активности по сравнению с аналогичным показателем на расстоянии 1 см, в 2 раза наиболее часто регистрировалась минимальная степень активности воспаления, относительно аналогичного показателя в крае язвенного дефекта. Склеротические изменения слизистой оболочки желудка обнаружены в половине исследованных гастробиоптатов в виде сочетания крупноочагового и диффузного сетчатого

склероза. Индекс мечения p53 имел минимальные значения ($0,29 \pm 0,39$), что в 2,6 раза меньше аналогичного показателя в крае язвенного дефекта, а индекс мечения bcl-2 вырос в 2 раза ($0,054 \pm 0,013$) относительно аналогичного показателя в крае язвы, что обуславливает минимальный уровень апоптоза в данной точке исследования. Индексы меток пролиферации Ki-67 и PCNA незначительно уменьшились в сравнении с показателями на расстоянии 1 см (в 1,3 и 1,1 раза соответственно). Наибольшая плотность Ki-67- и PCNA-экспрессирующих клеток наблюдалась в области шеек и перешейка желез, отдельные меченые клетки и небольшие скопления их находили в покровно-ямочном эпителии, отдельные меченые эпителиоциты обнаруживали в доньях желез.

В совокупности, минимальный уровень апоптоза и сохраняющийся высокий уровень пролиферации, обеспечили наибольшую объемную долю сохранного железистого компартмента ($36,0 \pm 1,92$), минимальную объемную долю склероза ($9,2 \pm 1,08$) и высокий уровень гиперпластических процессов слизистой оболочки (в 46,5 % в гастробиоптатах) на расстоянии 3 см от очага деструкции с наличием сочетания фовеолярной и полиповидной гиперплазии в 25,6 % биоптатов. Объемная плотность стромы с воспалительным инфильтратом увеличилась в сравнении с показателем в крае язвы в 1,2 раза, что позволяет думать о наличии «неопределенной» атрофии в гастробиоптатах данной зоны, обусловленной выраженной воспалительной инфильтрацией.

Патоморфологическая характеристика процессов репарации на расстоянии 5 см от язвенного дефекта. Частота обсемененности *H. pylori* достигает наибольших значений (79,1 %), уменьшается ее выраженность – в 2 раза снизилась частота регистрации выраженной степени и в 1,6 раза увеличилась частота регистрации умеренной степени обсемененности в сравнении с аналогичными показателями на расстоянии 3 см. Хроническое воспаление сохраняло активный характер в 100 % биоптатов, однако в 3,5 раза снизилась частота выраженной степени обсемененности относительно показателя, зарегистрированного на расстоянии 3 см. Склероз собственной пластинки слизистой оболочки регистрируется наиболее часто – в 1,3 раза чаще, чем на расстоянии 3 см и представлен преимущественно диффузным

сетчатым склерозом. Индекс метки p53 несколько увеличился (в 1,3 раза), а индекс мечения bcl-2 уменьшился (в 1,4 раза) в сравнении с показателями на 3 см, что отражает незначительную активацию апоптоза и объясняет некоторое увеличение частоты атрофических (с 37,2 % до 53,5 %) и склеротических (в 1,8 раза) изменений в биоптатах на расстоянии 5 см в сравнении с аналогичными показателями на 3 см. Объемные доли железистого компартмента, стромы с воспалительным инфильтратом и гиперплазии несколько снижаются, но показатели их не имеют статистически значимых различий с показателями на расстоянии 3 см. Показатели пролиферации снижаются незначительно – индекс метки Ki-67 практически не изменяется, а индекс PCNA уменьшается в 1,2 раза, в сравнении с аналогичными показателями на расстоянии 3 см. Характер распределения Ki-67- и PCNA-экспрессирующих клеток оказался аналогичным их распределению на расстоянии 3 см.

Патоморфологическая характеристика процессов репарации на расстоянии 8 см от язвенного дефекта. Уровень обсемененности хеликобактером снизился в 1,5 раза по сравнению с этим показателем на 5 см от язвы. В 4,7 % биоптатов хроническое воспаление было неактивным, в остальных фрагментах слизистой оболочки желудка активность хронического воспаления была минимальной либо умеренной. Склеротические изменения в гастробиоптатах были представлены преимущественно диффузным сетчатым склерозом и определялись у 48,9 % пациентов, что в 1,3 раза меньше, чем на расстоянии 5 см от язвенного дефекта. Индекс метки p53 уменьшился в 1,2 раза ($0,32 \pm 0,18$), индекс метки bcl-2 повысился в 1,6 раза ($0,062 \pm 0,016$) по сравнению с аналогичными показателями на расстоянии 5 см, что обеспечило снижение активности апоптоза на расстоянии 8 см от язвы. Показатель индекса пролиферации Ki-67 уменьшился незначительно (на 8 %), а PCNA – на 18 % от аналогичных показателей на расстоянии 5 см, что сочеталось со снижением частоты регистрации гиперпластических процессов на 7 %. На удалении 8 см от очага деструкции клетки, вступившие в пролиферацию, определялись небольшими группами и скоплениями в шеечном отделе, перешейке и мелкими скоплениями в донных отделах желез, единичные рассеянные эпителиоциты

встретились в покровно-ямочном эпителии.

Объемная доля зон гиперплазии и специализированных желез незначительно уменьшилась (каждый показатель в 1,2 раза), а доля стромы с воспалительной инфильтрацией несколько возросла (на 12 %), что также может свидетельствовать о наличии в биоптатах «неопределенной» атрофии и при низкой степени обсемененности хеликобактером позволяет предполагать, что максимальное развитие диффузного сетчатого склероза собственной пластинки обусловлено индуцированным *H. pylori* персистирующим хроническим воспалительным инфильтратом.

Таким образом, обобщая патоморфологическое состояние слизистой оболочки желудка на различном расстоянии от язвенного дефекта в острый период, можно выделить зоны с однотипными морфологическими изменениями, в том числе и соотношением процессов повреждения и репарации. В крае язвы и на расстоянии 1 см крупноочаговый склероз развивается вследствие периодического повреждения слизистой оболочки, выраженные гиперпластические процессы направлены на восстановление дефекта. Зона пролиферации смещается в сторону покровно-ямочного эпителия. Максимальная активность хронического воспаления при минимальной частоте обсемененности *H. pylori* индуцирована язвенным дефектом.

На расстоянии 3 см от очага повреждения крупноочаговый склероз сочетается с диффузным склерозом, что свидетельствует о частичном заместительном характере склеротических изменений на повреждение слизистой оболочки. Данная точка – область наибольших регенераторных возможностей при минимальном уровне апоптоза и сохраняющейся высокой пролиферативной активности эпителия. Наибольшей областью пролиферирующего эпителия является генеративная зона. Выраженный характер хронического воспалительного инфильтрата при наибольшей сохранности железистого компартмента и минимальном склерозе позволяет думать о наличии «неопределенной» атрофии в биоптатах.

На расстоянии 5 см и 8 см от язвенного дефекта диффузный сетчатый склероз обусловлен *H. pylori* и индуцированным им хроническим

воспалительным инфильтратом. Зона пролиферации к расстоянию 8 см несколько расширяется к области доньев желез. Снижающийся уровень апоптоза и пролиферации определяет снижение темпов клеточного обновления, который, однако, превышает показатели при физиологической регенерации. Полученные результаты необходимо учитывать в практической деятельности при проведении лечебных и диагностических мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *H. pylori*-инфекцией, в период обострения частота выявления инфекта неоднородна в исследуемой периульцерозной зоне: в крае язвы она минимальна (20,9 %), соответствует популяционным значениям (74,4 % – 79,1 %) на расстоянии от 1 см до 5 см от хронической язвы, на 8 см частота обсемененности *H. pylori* не достигает уровня популяционных значений (53,5 %).

2. Наличие хронической язвы в периоде обострения сопровождается развитием хронического воспаления в обширной периульцерозной зоне, степень активности которого прогрессивно уменьшается по мере удаления от язвенного дефекта, но при этом сохраняется на расстоянии до 8 см. Персистирующее хроническое воспаление при язвенной болезни сопровождается хаотичным сочетанием склеротически-атрофических и гиперпластических процессов в слизистой оболочке околоязвенной области. В зависимости от степени выраженности патоморфологических феноменов и их сочетания в слизистой оболочке выделяется ряд зон.

3. В крае хронического язвенного дефекта и на расстоянии 1 см от него проявления репаративной регенерации выражаются в сочетании крупноочагового заместительного склероза и выраженной фовеолярной и полиповидной гиперплазии покровно-ямочного эпителия, чему соответствуют максимальные показатели пролиферации и апоптоза. В крае язвенного дефекта высокая активность воспалительного процесса обусловлена деструктивными изменениями при минимальной частоте и степени обсемененности *H. pylori*.

4. На расстоянии 3 см от края хронической язвы степень выраженности атрофических изменений минимальна, что отражается в виде наибольшей

объемной плотности сохранного железистого компартмента. Высокие показатели пролиферации в регенеративной зоне и минимальный уровень апоптоза создают наиболее эффективные условия для регенерации слизистой оболочки и служат основой для выраженных гиперпластических реакций в этой зоне.

5. На расстоянии 5 см и 8 см от очага деструкции *H. pylori* и индуцированный им персистирующий хронический воспалительный инфильтрат стимулируют развитие диффузного сетчатого склероза при сохраняющейся минимальной либо умеренной активности воспаления даже на расстоянии 8 см. В этой зоне уменьшаются проявления атрофии и гиперплазии слизистой оболочки при снижающихся показателях экспрессии белков пролиферации и апоптоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При исследовании хронической язвы для адекватного выявления *H. pylori* следует производить забор гастробиоптатов на расстоянии от 1 см до 5 см от язвенного дефекта. Полученные данные об особенностях патоморфологических изменений, состоянии процессов регенерации и апоптоза в исследованных точках периульцерозной зоны следует учитывать в практике врача-патологоанатома при описании гастробиоптатов и оценке стадии течения болезни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мальцева Ю.Г., Агеева Т.А., Чернова Л.Н. Морфологические и иммуногистохимические характеристики воспалительных и дисрегенераторных процессов периульцерозной зоны слизистой оболочки желудка при обострении хронической язвы // **Сибирское медицинское обозрение**. Красноярск, 2010. Т. 65, № 5. С. 29 – 32, автора – 0,17 п.л.

2. Агеева Т.А., Мальцева Ю.Г., Чернова Л.Н. Патоморфологическая характеристика процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни // **Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина**. 2011. Т. 9, № 3. С. 6 – 13, автора – 0,33 п.л.

3. Агеева Т.А., Мальцева Ю.Г. Морфологическое состояние периульцерозной зоны при обострении *Helicobacter pylori*-ассоциированной

хронической язвы желудка // **Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал.** 2012. № 4. Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=765. 4 с., автора – 0,25 п.л.

4. Агеева Т.А., **Мальцева Ю.Г.** Динамика морфологических изменений в слизистой оболочке периаульцерозной зоны хронической язвы желудка // Проблемы саногенного и патогенного эффектов экологического воздействия на внутреннюю среду организма : материалы VIII Международного симпозиума и IX Чуйской науч.-практич. конф. Бишкек, 2007. С. 11 – 15, автора – 0,31 п.л.

5. Агеева Т.А., **Мальцева Ю.Г.**, Чернова Л.Н. Патоморфологические изменения и дисрегенераторные процессы в периаульцерозной зоне при обострении хронической язвы желудка // Актуальные вопросы современной патологии : материалы Всероссийской юбилейной науч.-практич. конф. патологоанатомов с международ. участием к 100-летию профессора П. Г. Подзолкова. Красноярск, 2008. С. 42 – 45, автора – 0,17 п.л.

6. Агеева Т.А., **Мальцева Ю.Г.**, Чернова Л.Н., Романенко И.А. Состояние процессов клеточного обновления в периаульцерозной зоне слизистой оболочки желудка // III съезд Российского общества патологоанатомов : материалы. Самара, 2009. Т. 2. С. 11-13, автора – 0,09 п.л.

7. **Мальцева Ю.Г.** Динамика процессов воспаления и регенерации в слизистой оболочке периаульцерозной зоны хронической язвы желудка // Авиценна-2007 : материалы конкурс-конференции студентов и молодых ученых. Новосибирск, 2007. С. 72 – 73, автора – 0,25 п.л.