

К ВОПРОСУ О ВЗАИМООТНОШЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

И РАКА ЖЕЛУДКА

Л.В.Прохорова

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в настоящее время в диагностике и лечении злокачественных опухолей человека, онкологические заболевания остаются наиболее актуальной проблемой современной медицины. Злокачественные новообразования занимают второе место среди причин смерти, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Рак желудка (РЖ) занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости и смертности в различных возрастных группах в ряде развитых стран.

Решение проблемы РЖ может быть достигнуто не столько усовершенствованием методов лечения, сколько разработкой совершенных методов ранней диагностики заболевания. Эффективность лечения больных РЖ прямо зависит от выявления заболевания в максимально ранние сроки. Проблема ранней диагностики опухолевого поражения желудка требует разработки критериев риска возникновения РЖ посредством тщательного всестороннего анализа патологических состояний слизистой оболочки желудка (СОЖ), отражающих предстадии и стадии опухолевого перерождения, поскольку любое злокачественное новообразование возникает на фоне предшествующих предопухолевых изменений тканей, даже если эти изменения манифестируются лишь на субклеточном или молекулярном уровнях.

Предрак, в широком смысле слова, — это разнообразные тканевые нарушения, связанные с патологической регенерацией эпителия, возникшей на почве хронического повреждения. В предраковом состоянии находятся ткани, в которых сочетаются дистрофические и регенераторные явления, а обязательными морфологическими критериями являются клеточная пролиферация (непролиферирующие клетки к опухолевой трансформации не способны — Шабал Л.М., 1979), гиперплазия и дисплазия разной степени выраженности.

Слизистая оболочка желудка является постоянно обновляющейся системой, для которой характерны процессы клеточной пролиферации и дифференцировки, с другой стороны, хронический гастрит (ХГ) в основе своего морфогенеза имеет нарушение физиологической регенерации СОЖ в виде преобладания пролиферации клеток над их дифференцировкой (Аруин Л.И., 1972), т.е. при ХГ существуют, как минимум, два условия, позволяющие отнести к предраковым состояниям те его формы, при которых проявления дискоординации процессов размножения и созревания кле —

точных структур выражены в наибольшей степени.

Взаимоотношения ХГ и РЖ, несмотря на обширную информацию по этому вопросу, все еще являются предметом изучения и дискуссии. Взгляд на ХГ как на обязательный этап в процессе развития опухоли желудка существует давно и достаточно обоснован (Василенко В.Х. и соавт., 1981, Блохин Н.Н. и соавт., 1981, Авербах А.М., 1985). Частота выявления РЖ у больных ХГ колеблется от 1,3 до 24,6% (Александров Н.Н. и соавт., 1978, Бутов Д.Л., 1979 и др.). Морфологическое исследование СОЖ у больных РЖ с большой частотой (73,5–96%) обнаруживает сочетание рака с различными формами ХГ: выраженным диффузным атрофическим гастритом, диффузным или регионарным атрофически-гиперпластическим гастритом, гастритом "перестройки" (Чаклин А.В. и соавт., 1979, Комаркова О. и соавт., 1985, Кекии М., Сиппонен П., 1985). Возникновение РЖ у больных ХГ, частое обнаружение разных форм ХГ при РЖ еще не являются абсолютным доказательством патогенетической связи этих заболеваний, тем более, что ХГ – заболевание весьма распространенное, а злокачественные опухоли желудка выявляются по сравнению с ним относительно редко.

Важнейшим аспектом проблемы взаимоотношения ХГ, как предопухолевого состояния, и РЖ являются поиск и выделение из широкого понятия "предрак" тех морфологических и функциональных характеристик гастритической СОЖ, которые с наибольшей долей вероятности могут свидетельствовать о возможности ее опухолевой трансформации.

Предраковые изменения СОЖ обозначаются термином "дисплазия" и проявляются клеточной пролиферацией, атипией, нарушением дифференровки и структуры СОЖ. В зависимости от степени активации пролиферации, выраженности клеточной атипии, вовлечения в процесс части или всей толщи эпителиального пласта, выделяют три степени дисплазии, являющиеся последовательными этапами нарушения структуры СОЖ. При этом дисплазия первой степени, возникающая в ответ на повреждающие воздействия, характеризуется способностью к обратному развитию; тяжелая дисплазия третьей степени не подвергается обратному развитию, характеризуется устойчивостью морфологических проявлений и рассматривается некоторыми авторами как внутрислизистый или поверхностный рак.

Диспластические изменения СОЖ, выраженные в разной степени, с неодинаковой частотой выявляются практически при всех предопухолевых заболеваниях желудка и рассматриваются в качестве маркера повышенного риска возникновения злокачественного роста в желудке (Серов В.В., Аруин Л.И. и др., 1985, Пинская М.Н. и соавт., 1984, Элерт В. и соавт., 1979). Практически во всех случаях РЖ, в том числе ранних его форм,

определяется дисплазия II-III степени, при этом диспластические изменения локализуются в тех же участках СОЖ, что и очаги опухолевого роста или в непосредственной близости от них (Авербах А.М., 1985, Минг С., 1984). Частота обнаружения дисплазии СОЖ при ХГ широко варьирует (от 2-3 до 62%)—Элерт В., 1983, Охара Т., 1981). Существует корреляция между тяжестью атрофических изменений и степенью дисплазии. Наиболее часто дисплазия II-III степени выявляется при выраженном атрофически-гиперпластическом гастрите, характеризующемся наличием очаговых пролифератов поверхностного и железистого эпителия на фоне выраженной атрофии СОЖ. Морфологические варианты ХГ, для которых характерно наличие очаговой или диффузной дисплазии покровно-ямочного и железистого эпителия в сочетании с глубокой перестройкой СОЖ, рассматриваются как наиболее опасные в отношении возможной опухолевой трансформации.

Оценка морфологических изменений СОЖ у больных атрофическим и атрофически-гиперпластическим гастритом значительно затруднена, т.к., во-первых, диспластические изменения СОЖ по многим морфо-функциональным характеристикам трудно отличимы от обычных регенераторных проявлений и метапластических изменений; во-вторых, очаги дисплазии чаще всего локализуются в тех же зонах, где и в обычных условиях осуществляется регенерация желудочного эпителия; в-третьих, дисплазия возникает, как правило, в той стадии ХГ, когда уже имеют место выраженные нарушения регенераторного цикла эпителиальных клеток (Бутов Д.Л., 1979, Жданов В.С. и соавт., 1982, Саркисов Д.С. и соавт., 1983).

Отсутствие четких критериев дисплазии и регенерации делает интерпретацию морфологических изменений СОЖ при указанных формах гастрита крайне сложной, поэтому окончательное заключение о характере патологического процесса должно основываться на совокупности его клинико-морфологических проявлений (Краевский Н.Н. и соавт., 1986). В настоящее время не существует достоверных морфологических признаков, позволяющих четко определить начало опухолевой трансформации в очаге дисплазии II-III степени. Возникает необходимость поиска дополнительных критериев определения возможности появления злокачественного роста в СОЖ.

В клетках малигнизированных тканей нарушается не только морфологическая, но и биохимическая дифференцировка, что проявляется нарушением (усилением или ослаблением) функциональной активности разнообразных ферментных систем, исчезновением некоторых маркерных изо-энзимов, обеспечивающих специфичность функций клеток (Шапот В.С., 1975), и появлением новых изоферментов (Голубев А.М., 1981). Изменения биохимии —

ческих характеристик тканей, подвергшихся опухолевому перерождению, возникают на самых ранних этапах неопластической трансформации и предшествуют появлению морфологических признаков злокачественного роста, определяемых методом световой микроскопии (Шабад Л.М., 1979). Изучение циклонуклеотидфосфатного обмена (содержание цАМФ и цГМФ, активности цАМФ-зависимой протеинкиназы – гистонкиназы (ГК) и характеристик перекисного окисления липидов (ПОЛ): содержание диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот, гидроперекисей липидов, активность ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (К) в СОЖ при различных морфологических вариантах ХГ у 110 больных и в случаях опухолевого перерождения СОЖ (70 больных РЖ), оценка абсолютных величин и относительных показателей не только выявили особенности биохимических характеристик СОЖ при указанных патологических состояниях, но и уточнили существование общих черт метаболических нарушений в СОЖ при гастритическом и опухолевом процессах.

Прогрессирование ХГ сопровождается выраженными изменениями метаболизма циклонуклеотидов в СОЖ в сравнении с аналогичными показателями у здоровых лиц: неуклонным снижением содержания цАМФ в слизистой оболочке фундального и антрального отделов желудка, увеличением уровня цГМФ в слизистой антрального отдела, прогрессирующим снижением коэффициента цАМФ/цГМФ. В наибольшей степени выявленные сдвиги обмена циклонуклеотидов, свидетельствующие о формировании своеобразной "циклонуклеотидфосфатной диссоциации", выражены при атрофическом гастрите. Прогрессивное падение уровня цАМФ обусловило определенное снижение активности ГК; известно, что содержание цАМФ и активность цАМФ-зависимых протеинкиназ находятся в достаточно тесной зависимости (Ниммо Г., 1977). Одновременно по мере нарастания глубины и распространенности гастритических изменений СОЖ происходит отчетливое снижение активности ключевого фермента антирадикальной защиты – СОД и возрастание активности каталазы. Разнонаправленность сдвигов активностей указанных ферментов обусловлена, вероятно, первичным угнетением активности СОД в силу формирующегося при ХГ дефицита природного неферментного антиоксиданта – витамина Е, последующим накоплением перекисных соединений и вторичной активацией К. Параллельно описанным изменениям активности СОД и К в СОЖ больных ХГ происходит накопление промежуточных продуктов перекисидации липидов. В СОЖ больных ХГ, особенно атрофическими его формами, складывается ситуация, характеризующаяся интенсификацией процессов ПОЛ в мембранных структурах клеток слизистой оболочки, что влечет за собой изменение

функционального состояния клеточных и внутриклеточных мембран. Известно, что активация ПОЛ и накопление в СОЖ гидроксильных радикалов создают условия для активации гуанилатциклазы и накопления в СОЖ цГМФ, являющегося в свою очередь промотором пролиферативной активности клеток, тормозящим процессы клеточной дифференцировки. Описанные изменения в системах, регулирующих клеточный метаболизм в СОЖ больных ХГ, обуславливают структурную перестройку, снижение резистентности слизистой оболочки, глубокие нарушения ее функциональной активности, что, в конечном итоге, определяет прогрессирование гастритического процесса и создает условия для выраженных нарушений соотношения клеточной дифференцировки и клеточной пролиферации в сторону преобладания последней.

Опухолевая трансформация желудочного эпителия сопровождается значительными изменениями процесса липидной пероксидации в сравнении с гастритическим поражением СОЖ: в опухолевой ткани резко снижено (практически в 3 раза в сравнении с аналогичными показателями у больных атрофическим гастритом) содержание промежуточных продуктов ПОЛ при одновременном значительном снижении активности СОД и К. Известно, что снижение содержания свободных радикалов в опухолевых тканях сочитается со значительным накоплением их в интактных тканях и органах (Бурлакова Е.Б. и соавт., 1975); с учетом полученных данных можно предположить, что при злокачественной трансформации СОЖ происходит перераспределение антиоксидантов в пределах одного органа — желудка: опухоль "забирает" антиоксиданты в ущерб окружающей паренхиме желудка. Обнаруженные нами низкие уровни активности СОД и К в опухолевой ткани могут свидетельствовать о том, что снижение интенсивности ПОЛ обусловлено изменением соотношения активности различных компонентов системы антиоксидантной защиты, накоплением в опухоли по мере ее прогрессии природного антиоксиданта — витамина Е (Нейфах Е.А. и соавт., 1970), а также активацией других антиоксидантных ферментов (Гуревич С.М. и соавт., 1982).

Изменения в обмене циклонуклеотидов в опухолевой ткани аналогичны таковым в гастритической СОЖ по направленности, но достоверно (в 2 раза и более) отличаются количественно: выраженный дефицит цАМФ, высокое содержание цГМФ, повышение активности цАМФ-независимой протеинкиназы — казеинкиназы максимально выражены при ранних раках желудка и в наименее дифференцированных опухолях. Особенно наглядно описанные тенденции в обмене циклических нуклеотидов демонстрируются динамикой уровня коэффициента $\frac{цАМФ}{цГМФ}$, рассчитанного для ткани опухоли. На —

копление в СОЖ, подвергшейся опухолевой трансформации, цГМФ имеет, видимо, иные механизмы, отличные от тех, что обуславливают повышение уровня цГМФ в СОЖ при гастрите. Одним из таких механизмов может служить появление в организме онкогенных белков (Киселев В.В., 1985).

Гастритическое поражение СОЖ, не являясь облигатно препракковым состоянием, тем не менее имеет некоторые сходные с опухолевой тканью биохимические характеристики, что диктует необходимость динамического эндоскопического наблюдения за больными с выраженными атрофическими гастритами с целью своевременной диагностики перехода количественных изменений в метаболизме СОЖ в новое качество – опухолевую трансформацию слизистой оболочки.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ПОСТВАГОТОМИЧЕСКОМ ДЕМПИНГ-СИНДРОМЕ

Т.В.Лисовская, С.Д.Медведева, А.В.Клейн

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений хирургического лечения язвенной болезни является демпинг-синдром (у 45–60% после резекции желудка и у 2,7–21,9% – после различных видов ваготомии). Развитие демпинг-синдрома отмечено даже после изолированной ваготомии без дренирующих операций, что объясняется не анатомическим укорочением путей эвакуации из желудка в тонкую кишку (как это имеет место после резекции желудка и ваготомии с дренирующими операциями), а изменением толерантности серотониновых хеморецепторов тонкой кишки на фоне нарушенных нервных связей и морфологических изменений в париетальных железах в результате операции.

В связи с этим определенный научный и практический интерес представляют данные изучения гистологических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с постваготомическим демпинг-синдромом.

Клинико-морфологическое исследование проведено у 42 чел., из них у 30 больных с постваготомическим демпинг-синдромом и у 12 пациентов с "хорошими результатами" операции по шкале Visick (контрольная группа). Для верификации демпинг-синдрома проводились рентгенологическое исследование пассажа бариевой взвеси по гастродуоденальной зоне и пероральный тест с глюкозой по стандартной методике.

Биоптаты слизистой оболочки брали при эндоскопическом исследовании с последующей фиксацией в 1% нейтральном формалине, заливкой в