

ОЦЕНКА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ И СОСТОЯНИЯ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ В МОРФОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

К. И. Панченко*, доктор медицинских наук,
А. С. Надежин, кандидат медицинских наук,
Н. В. Денисов

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

РЕЗЮМЕ Чтобы установить, какую роль играет локализация в развитии аденокарцином кишечного типа, оценивались связи между морфологическими признаками патологического процесса, митотическим режимом эпителия и состоянием лимфоидной ткани слизистой оболочки в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Исследован биопсийный и операционный материал от 218 больных с гастритами, дуоденитами, энтеритами и колитами, гиперпластическими полипами, аденомами и аденокарциномами. В результате выявлены две группы морфологических показателей, связанных прямо и обратно пропорционально с прогрессией хронического патологического процесса в направлении аденокарциномы кишечного типа.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, пролиферация эпителия.

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: K-I-Panchenko@yandex.ru

На большом массиве данных установлены прямые связи между характером патологического процесса (неопухольевые пролифераты, аденомы, аденокарциномы) и количеством лимфоцитов (CD4 и CD8), митотическим индексом и патологическими митозами [3]. Однако использование общих закономерностей в диагностическом процессе все же требует учитывать и особенности локализации процесса.

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) функционально и морфологически неоднородна. Её отделы различаются по частоте и этиологии развивающихся в них патологических процессов. Результаты многих исследований показывают, что гастрит, вызываемый *Helicobacter*

pylori (HP), – фактор риска развития рака желудка [2, 9, 13]. В изучении толстой кишки основное внимание привлечено к дисфункции генетического аппарата и связи аденома – карцинома, причем генетический анализ изменений при развитии аденокарциномы в желудке и толстой кишке показал только частичное их сходство [5]. Расхождение может быть обусловлено тем, что пациенты со спорадическими аденомами имеют повышенную пролиферативную активность эпителиоцитов толстой кишки [6]. Первичные же эпителиальные опухоли тонкой кишки – редкое заболевание [4, 7, 8, 11, 12].

Цель исследования – установить связь между локализацией патологического процесса в ЖКТ и

THE EVALUATION OF EPITHELIAL PROLIFERATIVE PROCESSES AND LYMPHOID TISSUE IN MORPHOGENETIC DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT

Panchenko K. I., Nadezhin A. S., Denisov N. V.

ABSTRACT Gastrointestinal tract is the united system but its zones differ by frequency of developing pathological processes. In order to determine the role of localization in the development of adenocarcinoma of intestinal type the authors evaluated the correlations between morphological signs of pathological process, epithelium mitotic regime and the state of lymphoid tissue of mucous membrane in various zones of gastrointestinal tract. Biopsy and operation materials were examined in 218 patients with gastritis, duodenitis, enteritis and colitis, hyperplastic polyp, adenoma and adenocarcinoma. As the result two groups of morphological indices are determined; they are connected directly proportionally and inversely proportionally to the progression of chronic pathological process in the direction of adenocarcinoma of intestinal type.

Key words: gastrointestinal tract, epithelium proliferation.

его морфологическими признаками, включая митотический режим эпителия и состояние лимфоидной ткани слизистой оболочки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на биопсийном и операционном материале 218 больных с различными формами хронических гастритов, дуоденитов, энтеритов и колитов, гиперпластическими полипами, аденомами и аденокарциномами кишечного типа (табл. 1).

Материал фиксировали, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией с альциановым синим, обрабатывали кроличьими сыворотками, мечеными ФИТЦ, содержащими антитела к иммуноглобулинам А, G и М и лимфоцитарным антигенам CD103, CD4, CD8 человека. Состояние слизистой оболочки оценивали по правилам Модифицированной сиднейской системы 1996 года, примененной ко всем органам и дополненной оценкой деструкции (от 0 до 3 – отсутствие, микроэрозия, эрозия, язва) и дисплазии эпителия (от 0 до 4 – отсутствие, легкая, средняя, тяжелая, аденокарцинома), инфильтрации эозинофильными лейкоцитами (ИЭЛ) от 0 до 3 баллов. Определяли митотический индекс (МИ), долю патологических митозов (ДПМ), индексы (количество соответствующих клеток инфильтрата на 1000 эпителиоцитов) суб- и внутриэпителиальных мононуклеарных лейкоцитов (ИСЭМ, ИВЭМ), внутриэпителиальных нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов CD4, CD8 и CD103 (ИЛ-CD4, ИЛ-CD8, ИЛ-CD103) (рис. 1). В препаратах, обработанных мечеными ФИТЦ сыворотками против IgA, IgG и IgM при помощи люминесцентного микрофотометра (ФМЭЛ-1) подсчитывали количество клеток по отдельным классам иммуноглобулинов (в тыс. кл. на 1 мм² среза). С помощью

программы Statistica 6.0 осуществляли анализ соответствий для корректной группировки и кодировки качественных данных и дисперсионный анализ-вариант.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было обнаружено, что органы различаются частотой развития патологических процессов, отражающих эволюцию хронического процесса от воспаления до аденокарциномы (рис. 2). Как и следовало ожидать, с этой эволюцией связана степень дисплазии эпителия. Установлены две группы показателей.

1. Прямо пропорциональны прогрессированию патологического процесса в направлении аденокарциномы, кроме дисплазии эпителия, такие показатели, как степень атрофии слизистой оболочки и активности воспаления, ИГ, митотический индекс и доля патологических митозов эпителиоцитов, ИЛ-CD4, ИЛ-CD8 (табл. 2, рис. 3, 4). Аналогично изменяются, но статистически не значимо, выраженность воспаления, метаплазия и деструкция слизистой оболочки, количество лимфоидных фолликулов и клеток, содержащих IgA и IgM в ней. Перечисленные показатели были относительно высоки в желудке, значительно меньше в двенадцатиперстной кишке, минимальны в тощей и подвздошной кишках и существенно возрастали в толстой кишке. Показателям этой группы соответствовал уровень НР-обсеменности, но только в желудке и тонкой кишке.

2. Обратны пропорциональны частоте развития патологических процессов от хронического воспаления до аденокарциномы такие показатели, как ИСЭМ, ИВЭМ, ИЭЛ, доля метафаз в эпителиоцитах (табл. 2). Сходно, но не статистически значимо варьируют количества лимфоцитов CD103 и клеток с IgG. Показатели этой группы

Таблица 1. Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта в зависимости от локализации патологического процесса в исследованном материале

Патологический процесс	Локализация								Всего
	КОЖ	ТЖ	ПОЖ	ДПК	ТК	ОК	СК	ПК	
Хроническое воспаление	8	14	16	30	16	5	4	3	96
Гиперпластический полип	2	2	12	3	0	3	8	4	34
Аденома папиллярная	1	0	0	1	0	3	8	2	15
Аденома тубулярная	2	3	6	0	0	7	17	3	38
Аденокарцинома папиллярная	2	0	0	1	0	1	4	0	8
Аденокарцинома тубулярная	3	4	5	1	3	0	9	2	27

Примечание: КОЖ – кардиальный отдел желудка, ТЖ – тело желудка, ПОЖ – пилорический отдел желудка, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ТК – тонкая кишка, ОК – ободочная кишка, СК – сигмовидная кишка, ПК – прямая кишка.

Таблица 2. Морфометрическая оценка пролиферативной активности эпителия и состояния лимфоидной ткани слизистой оболочки различных отделов желудочно-кишечного тракта

Локализация		Прямо пропорциональные показатели							Обратно пропорциональные показатели				
		Актив-ность	Атрофия	ГИ	МИ	ДПМ	ИЛ-CD4	ИЛ-CD8	НР-обсе-менен-ность	ИВЭМ	ИСЭМ	ИЭЛ	Доля метафаз
Кардиальный отдел желудка	M ± m	2 ± 0	2 ± 0	18 ± 4	9 ± 1	5 ± 1	291 ± 56	187 ± 0	1 ± 0	40 ± 4	29 ± 2	0 ± 0	43 ± 2
	ДИ*	1—2	1—2	8—28	6—12	2—9	50—531	185—188	2 ± 0	31—50	25—33	0—0	39—47
Тело желудка	M ± m	2 ± 0	2 ± 0	16 ± 3	17 ± 2	6 ± 1	161 ± 44	119 ± 23	1—2	20 ± 2	24 ± 2	0 ± 0	43 ± 3
	ДИ	2—3	2—3	9—24	12—22	4—9	63—259	70—168	1—2	15—26	19—29	0—0	37—48
Пилорический отдел желудка	M ± m	2 ± 0	2 ± 0	19 ± 3	16 ± 1	7 ± 1	107 ± 18	83 ± 12	2 ± 0	24 ± 2	22 ± 1	0 ± 0	41 ± 2
	ДИ	2—2	2—2	13—25	13—19	5—9	68—145	59—108	2—2	20—29	19—25	0—0	37—45
Двенадцатиперстная кишка	M ± m	1 ± 0	2 ± 0	4 ± 1	7 ± 1	4 ± 1	80	26	1 ± 0	49 ± 3	43 ± 3	2 ± 0	47 ± 2
	ДИ	1—1	2—2	2—6	5—10	3—6	—	—	0—1	42—56	37—49	1—2	43—51
Тонкая кишка	M ± m	1 ± 0	1 ± 0	3 ± 1	7 ± 1	4 ± 1	33 ± 4	24 ± 1	0 ± 0	119 ± 10	40 ± 4	1 ± 0	56 ± 3
	ДИ	0—1	0—1	0—6	5—10	2—7	21—45	21—27	0—1	99—140	32—47	0—1	51—62
Ободочная кишка	M ± m	1 ± 0	2 ± 0	24 ± 4	15 ± 2	6 ± 1	39 ± 8	81 ± 13	0 ± 0	26 ± 4	21 ± 2	0 ± 0	35 ± 2
	ДИ	1—2	2—3	15—33	10—20	4—7	21—57	54—110	0—0	17—35	17—25	0—0	31—39
Сигмовидная кишка	M ± m	2 ± 0	3 ± 0	15 ± 2	29 ± 3	11 ± 1	96 ± 14	119—44	0 ± 0	28—2	21 ± 1	0 ± 0	35 ± 1
	ДИ	2—2	2—3	11—19	23—35	9—13	68—125	15—223	0—0	24—32	19—23	0—0	33—38
Прямая кишка	M ± m	2 ± 0	2 ± 0	14 ± 4	18 ± 6	7 ± 2	116 ± 87	43 ± 11	0 ± 0	35 ± 5	23 ± 2	0 ± 0	42 ± 3
	ДИ	1—2	1—3	5—23	6—30	2—11	0—358	13—73	0—0	25—46	19—28	0—1	35—48
Всего	M ± m	2 ± 0	2 ± 0	14 ± 1	17 ± 1	7 ± 0	104 ± 11	90 ± 9	1 ± 0	38 ± 2	27 ± 1	0 ± 0	42 ± 12
	ДИ	1—2	2—2	12—16	15—19	6—8	81—126	73—109	1—1	34—42	25—29	0—1	40—43

Примечание: *ДИ – доверительный интервал при p = 95%.

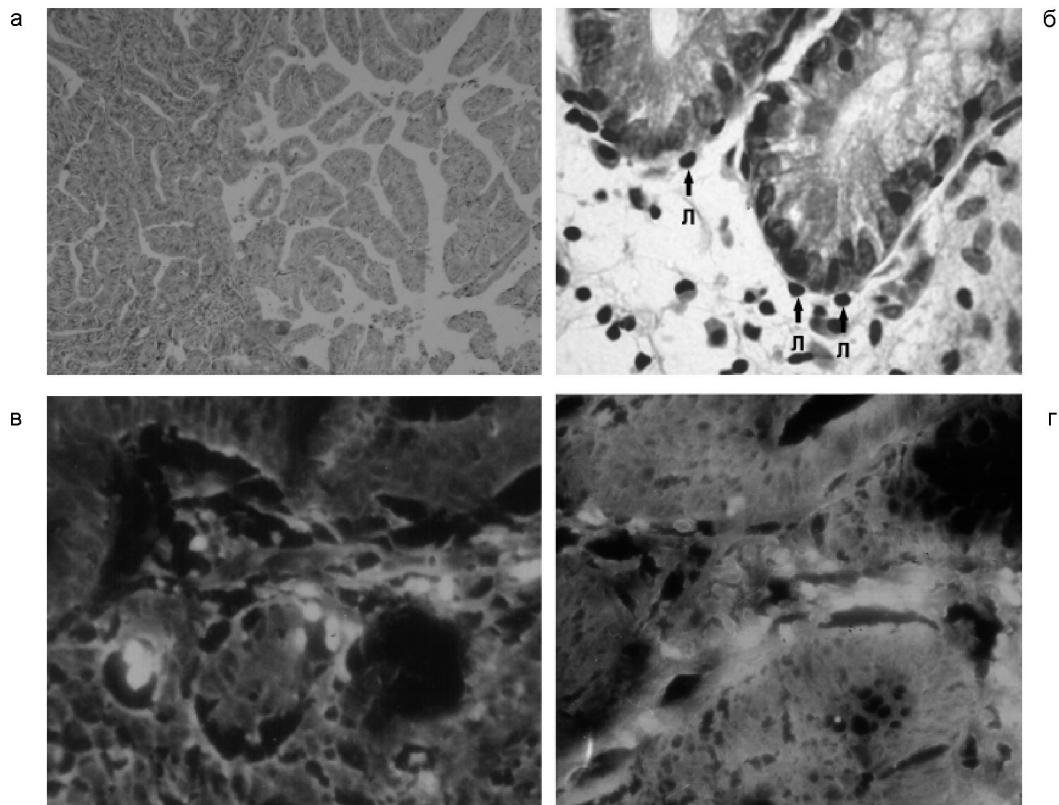


Рис. 1. Морфологические признаки патологических процессов желудочно-кишечного тракта:

а – ворсинчатая аденокарцинома двенадцатиперстной кишки; б – субэпителиальные мононуклеарные лейкоциты при хроническом дуодените, в – лимфоциты в тубулярной аденокарциноме желудка; г – лимфоциты в тубулярной аденокарциноме прямой кишки. Окраска гематоксилином и эозином (а, б), прямая иммунолюминесценция с сывороткой против лимфоцитарных антигенов CD4 (в) и CD8 (г). Увел. 44 (а), 320 (б, в, г)

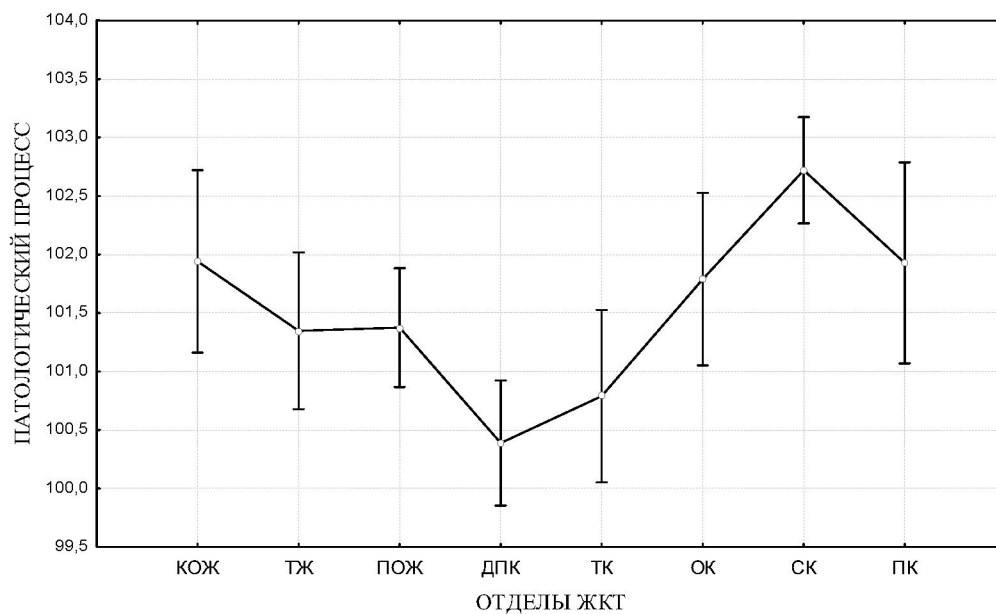


Рис. 2. Патологические процессы в отделах желудочно-кишечного тракта: хроническое воспаление – 100, гиперпластический полип – 101, аденома папиллярная – 102, аденома тубулярная – 103, аденокарцинома папиллярная – 104, аденокарцинома тубулярная – 105; КОЖ – кардиальный отдел желудка; ТЖ – тело желудка; ПОЖ – пилорический отдел желудка; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ТК – тонкая кишка; ОК – ободочные кишки; СК – сигмовидная кишка; ПК – прямая кишка.

Примечание: Wilk's $\lambda = 0,9111$, $F(70, 1178, 8) = 8,5567$, $p = 0,00$.

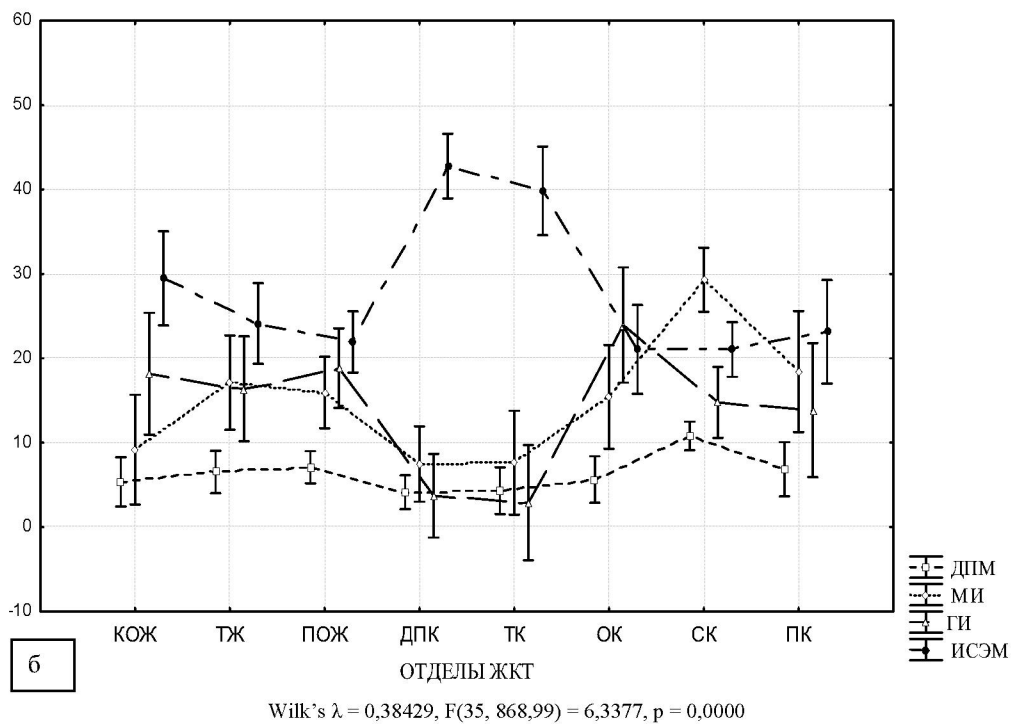
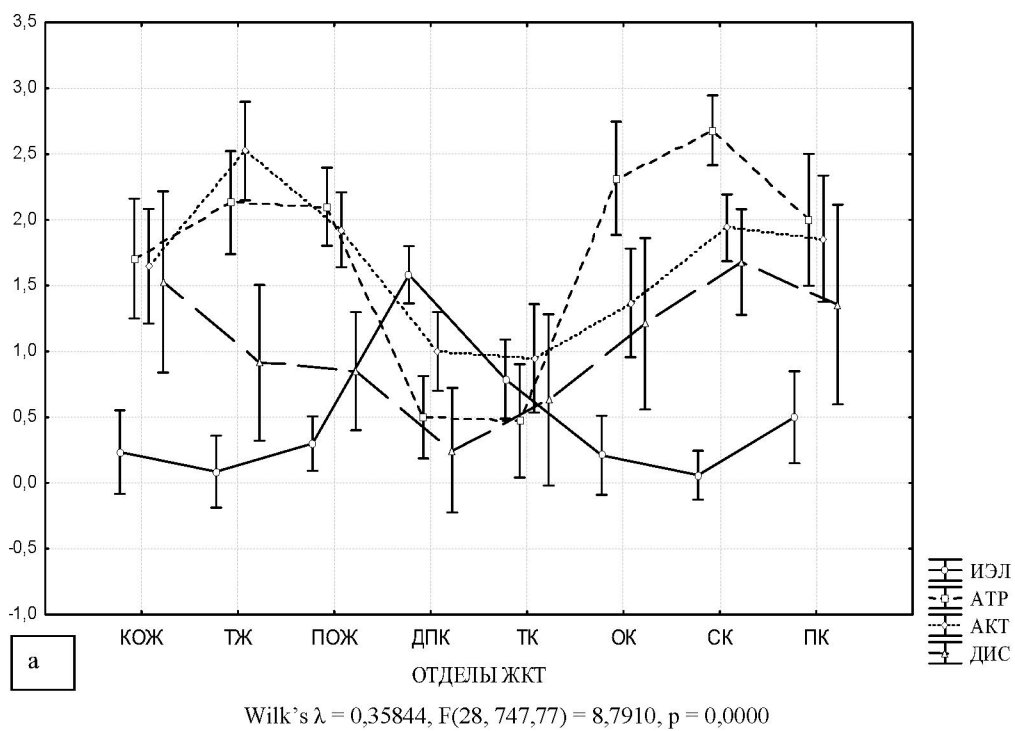


Рис. 3. Средние значения признаков патологического процесса в отделах желудочно-кишечного тракта

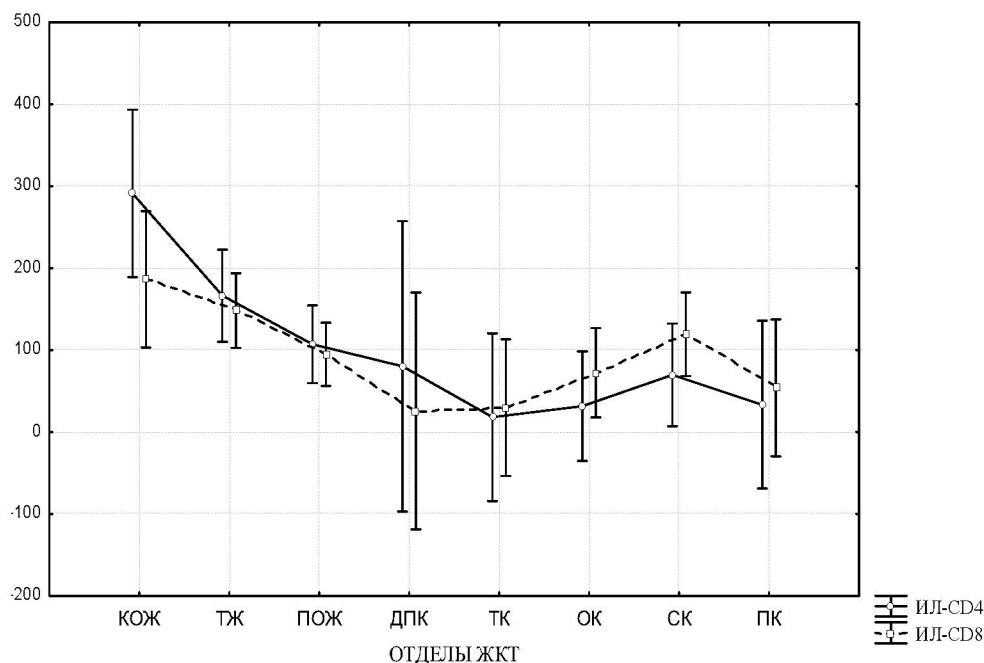


Рис. 4. Средние значения лимфоцитарных индексов CD4 и CD8 по отделам ЖКТ

Примечание: Wilk's $\lambda = 0,50082$, $F(14, 80) = 2,3604$, $p = 0,00854$.

были наименьшими в желудке, возрастали в ДПК и особенно в тощей и повздошных кишках и опять снижались в толстой кишке. ИЭЛ отличался максимумом в ДПК.

Таким образом, те отделы ЖКТ, в которых первичные эпителиальные опухоли развиваются редко, характеризуются низкими значениями показателей воспаления, атрофии, деструкции слизистой оболочки, меньшими МИ и ДПМ, индексами лимфоцитов CD4 и CD8 при различных пролиферативных заболеваниях, а также высокими значениями ИСЭМ, ИВЭМ, ИЭЛ, что отличало их от желудка и толстой кишки. Эти данные указывают на то, что хроническое повреждение слизистой оболочки пищеварительного тракта различными факторами приводит к ее атрофии, развитию опухолеподобных процессов и опухолей. Подобная эволюция хронического патологического процесса, хорошо известная в отношении опухолей желудка, вероятно, имеет место и при заболеваниях кишечника.

МИ и ДПМ в эпителии слизистой оболочки ЖКТ увеличиваются прямо пропорционально активности воспаления и увеличению степени дисплазии. То есть прогрессирование воспалительного и опухолевого процессов одинаково связано с пролиферативной активностью эпителия. Это может свидетельствовать в пользу того, что опухолевая прогрессия в эпителии ЖКТ связана с усилением его пролиферативной активности и

стимулируется обострением хронического воспаления. Подобные результаты соответствуют данным других авторов о влиянии хронического повреждения слизистой оболочки на канцерогенез [1, 2, 14].

Высокие значения ИВЭМ, ИСЭМ, ИЭЛ и доля метафаз среди фаз митозов эпителиоцитов в тонкой кишке характеризуют иммунный контроль за состоянием ее эпителиального пласта, включая его пролиферативную активность. Известно, что тонкая кишка отличается стабильностью бактериального гомеостаза, высокой скоростью обновления слизистой оболочки, эффективной иммунной системой в отношении антигенов [1]. В нашем исследовании обнаружена обратная корреляция между МИ и ИСЭМ, а также уровнем ИЭЛ. Эозинофильным лейкоцитам приписывается роль иммуномодуляторов и факторов противоопухолевого иммунитета [10]. Наши данные свидетельствуют, что это свойственно и субэпителиальным лимфоцитам, включая контролирующие пролиферацию эпителиоциты.

Хотя лимфоциты CD4 и CD8 являются частью внутриэпителиальных лимфоцитов, в нашем исследовании была обнаружена обратная корреляция между их индексами и ИВЭМ. Прямо пропорционален последнему ИЛ-CD103, но без должного уровня статистической значимости.

ВЫВОДЫ

Во всех отделах ЖКТ исследованные показатели, объективно характеризующие воспаление слизистой оболочки, её атрофию и перестройку, митотический режим эпителия и состояние лимфоидной ткани, оказались связаны друг с другом и с развитием патологического процесса от хронического воспаления до аденокарциномы.

Прямо пропорционально эволюции патологического процесса в направлении аденокарциномы связаны степени активности воспаления и атрофии, МИ и ДПК в нём, индексы CD4 и CD8 лимфоцитов и внутриэпителиальный гранулоци-

тарный индекс, а также обсеменённость НР в желудке и в ДПК.

Обратно пропорционально с прогрессированием патологического процесса оказались связаны ИВЭМ, ИСЭМ, ИЭЛ и доля метафаз в эпителиоцитах.

Для локализаций с большой частотой развития рака (кардиальный и пилорический отделы желудка и сигмовидная кишка) характерна большая величина показателей первой группы и меньшая – второй, а для органов, в которых рак возникает редко (ДПК и особенно остальные отделы тонкой кишки), – наоборот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев, А. В. Желудочно-кишечный тракт как среда обитания бактерий / А. В. Григорьев // Раздел 1. Морфология желудочно-кишечного биотопа. – Киев ; М., 2004. – 96 с.
2. Кононов, А. В. Воспаление как основа НР-ассоциированных болезней / А. В. Кононов // Арх. патологии. – 2006. – Вып. 6. – С. 3–10.
3. Связь между митотическим режимом эпителия и лимфоцитами внутри его на этапах развития аденокарцином / К. И. Панченко [и др.] // Российский иммунологический журн. – 2008. – Т. 2 (11), № 2–3. – С. 318.
4. A case of adenocarcinoma of small intestine surviving for many years / S. Sawazaki [et al.] // Gan To Kagaku Ryoho. – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 393–395.
5. Bang, S. Differential expression in normal-adenoma-carcinoma sequence suggests complex molecular carcinogenesis in colon / S. Bang, K. Song // Oncol. Rep. – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 747–754.
6. Calcium or resistant starch does not affect colonic epithelial cell proliferation throughout the colon in adenoma patients: a randomized controlled trial / B. A. van Gorkom [et al.] // Nutr. Cancer. – 2002. – Vol. 43, № 1. – P. 31–38.
7. Clinical analysis of primary small intestinal neoplasms in 305 cases / W. L. Yang [et al.] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2007. – Vol. 29, № 10. – P. 781–783.
8. Chen, Z. Primary small intestinal malignant tumors: survival analysis of 48 postoperative patients / Z. Chen // J. Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 42, № 2. – P. 167–173.
9. Ding, S. Z. Helicobacter pylori infection induced gastric cancer; advance in stem research and the remaining challenges / S. Z. Ding, P. Y. Zheng // Gut Pathol. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 18.
10. Fulkerson, P. C. Origin, regulation and physiological function of intestinal eosinophils / P. C. Fulkerson, M. E. Rothenberg // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 411–423.
11. Primary adenocarcinoma of the jejunum. Diagnostic challenge by a rare tumour / J. Pinocy [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 133, № 20. – P. 1064–1067.
12. Prognostic factors in primary adenocarcinoma of the small intestine: 13-year single institution experience / K. Chaiyasate [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 31, № 6. – P. 12.
13. Relatedness of Helicobacter pylori populations to gastric carcinogenesis / Q. J. Dong [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 45. – P. 6571–6576.
14. Schetter, A. J. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways / A. J. Schetter, N. H. H. Heegaard, C. C. Harris // Carcinogenesis. – 2010. – № 1. – P. 37–49.