

© П. Д. ФОМІН, Г. В. ГУЛА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Патоморфологічні зміни при гострокровоточивих гастродуоденальних виразках у хворих на цукровий діабет 2 типу

P. D. FOMIN, H. V. HULA

National Medical University by O. O. Bohomolets

PATHOLOGICAL GASTRIC AND DUODENAL CHANGES IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER BLEEDING AND TYPE 2 DIABETES

Проведено патоморфологічне дослідження біопатів слизової оболонки тіла, антрального відділу шлунка, дванадцятипалої кишки, країв виразки (188 біопатів), резекованих під час операції тканин шлунка та дванадцятипалої кишки з виразкою (6), автопсійного матеріалу (16) з використанням методів світлової та електронної мікроскопії у 72 хворих. Морфологічні зміни шлунка та дванадцятипалої кишки мали патогістологічну картину хронічної виразки у стадії загострення, з рядом особливостей, зумовлених супутнім цукровим діабетом. Результати електронної трансмісійної та скануючої мікроскопії підтверджують та поглиблюють факти значних альтеративно-дистрофічних змін епітелію, катаболічної скерованості обмінних процесів, глибоких порушень у відповідальних за енергетичний та протейновий обмін структурах, руйнування базальних мембран, склерозування власної пластинки з пошкодженням гладких міоцитів, зумовлених мікроангіопатією слизової оболонки, а також – імунну реакцію слизової оболонки на пошкодуючі чинники. Описані електронно-мікроскопічні зміни доводять, що мікроангіопатія – це не ускладнення, а невід’ємна універсальна ланка у патогенезі цукрового діабету. Тому ареактивний перебіг виразкової хвороби у хворих на цукровий діабет, із зниженням больової чутливості, призводить до глибоких морфологічних змін шлунка та дванадцятипалої кишки, із формуванням виразок значних розмірів, що проявляються у стадії ускладнень.

A pathological study of mucosal biopsies of the body, antrum, duodenum, ulcer edges (188 biopsies), resected tissue during surgery of the stomach and duodenum with ulceration (6) autopsy material (16) using the methods of light and electron microscopy in 72 patients. Morphological changes of the stomach and duodenum were histopathological picture of chronic ulcers in the acute stage, with a number of features due to concomitant diabetes. The results of transmission electron microscopy and scanning confirm and deepen facts significant alternative-degenerative changes of the epithelium, finality catabolic metabolism, profound disturbances in charge of energy and protein metabolism structures, destruction of the basal membrane, sclerosis of the lamina propria smooth muscle cells from damage caused by microangiopathy mucosa, and – immune response in mucosal damaging factors. Electron microscopic changes suggest that microangiopathy – this is not a complication, but an integral universal link in the pathogenesis of diabetes are shown. Therefore not reaktive course of peptic ulcer disease in patients with diabetes, with reduced pain sensitivity leads to profound morphological changes of gastric and duodenal ulcers with the formation of considerable size, which appear in the stage of complications.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Незважаючи на досягнення сучасної медицини у діагностиці та лікуванні виразкової хвороби (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), виразкові гастродуоденальні кровотечі (ВГДК) залишаються актуальною проблемою невідкладної хірургії, із стабільно високою захворюваністю, а також – частотою рецидиву кровотечі (РК) та летальністю, яка сягає 20 % [1–4]. Частота цукрового діабету (ЦД) серед хворих із ВГДК, за різними даними, становить 9,8–13,9 %, а показники летальності – 2,7–16,6 % проти 1,1–10,1 % серед хворих без ЦД, і причини таких відмінностей залишаються нез’ясованими [5–7].

Оскільки особливості перебігу ВГДК безпосередньо зумовлені патологічними змінами шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки (ДПК), вивчення їх патоморфологічних змін набуває особливого значення при даній поєднаній взаємообтяжуючій патології.

Мета роботи: дослідити патогістологічні та ультраструктурні характеристики кровоточивої виразки, зміни тканини шлунка й ДПК на тлі супутнього ЦД, із визначенням провідних патогенетичних механізмів та патоморфологічних передумов ВГДК.

Матеріали і методи. Проведено патоморфологічне дослідження біопатів слизової оболонки

(СО) тіла, антрального відділу шлунка, ДПК, країв виразки (188 біоптатів), резекованих під час операції тканин шлунка та ДПК з виразкою (6), автопсійного матеріалу (16) з використанням методів світлової та електронної мікроскопії у 72 хворих. Біопсію СО тіла, антрального відділу шлунка, ДПК, країв виразки проводили під час ЕГДС при госпіталізації, ЕГДС-моніторингу через 12–24 год та ЕГДС-контролі перед виписуванням.

Патоморфологічне дослідження біоптатів СО шлунка, ДПК, країв виразки, резекованих під час операції тканин шлунка та ДПК з виразкою, автопсійного матеріалу проводили з використанням світлової та електронної мікроскопії. Для світлової мікроскопії препарати товщиною 6–8 мкм фарбували гематоксилином та еозином за Ван-Гізона та азур-еозином за Романовським-Гімзою.

З метою електронної мікроскопії біоптати шлунка та ДПК фіксували в розчині 2 % глутаральдегіду, 0,2 М какодилатному буфері (рН–7,2) з наступною фіксацією в 1,5 % розчині чотириокису осмію, зневоднювали в зростаючих концентраціях етилового спирту, проводили через окис пропілену і поміщували в епоксидну смолу Епон-812. Переглядали в електронному трансмісійному мікроскопі JEM-100. Для скануючої мікроскопії поверхню СО шлунка та ДПК фіксували, напилювали сріблом у вакуумній установці ВУП-5М, досліджували в електронному скануючому мікроскопі JEOL JSM-T220A.

Результати досліджень та їх обговорення.

Морфологічні зміни, виявлені при дослідженні виразкового ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, а також прилеглих до виразок СО органів, мали патогістологічну картину хронічної виразки у стадії загострення, водночас – з рядом особливостей, зумовлених супутнім цукровим діабетом. У ділянці дна і країв виразкового дефекту знайдено широку зону фібриноїдного некрозу та нашарування фібрину, які містили змішаноклітинний інфільтрат із переважанням нейтрофілів. У тканинному детриті були присутні групи сидерофагів та скупчення гранул гемоглобіногенних пігментів, що вільно розміщувалися в некротичних масах. Зона некрозу обмежена ділянками грануляційної тканини різного ступеня дозрівання з великою кількістю тонкостінних судин та колагенових пучків різної товщини; грануляції також містили змішаноклітинний інфільтрат (гранулоцити, макрофаги, лімфоцити).

Безпосередньо під грануляційною тканиною розміщувався шар фібротизованої сполучної тканини з ділянками ангіоматозу, поодинокими лімфоцитарними інфільтратами та фолікулоподібними скупченнями лімфоцитів. Стінки судин потовщені

внаслідок ділянок фібриноїдного набухання та склерозу, в багатьох судинах просвіт звужений або облітерований, в окремих судинах просвіти заповнені тромботичними масами. В окремих випадках зустрічалися вогнища дезорганізації сполучної тканини у вигляді ділянок мукоїдного та фібриноїдного набухання. Далі вглиб стінки шлунка розташовувалася зона замісного склерозу, що поширювалася на всі шари і у більшості випадків сягала субсерозної жирової тканини.

Судини всіх шарів стінок виразки – з ознаками мікроангіопатії. Дрібні артерії і артеріоли – з потовщеними стінками внаслідок склерозу, зустрічалися ділянки фібриноїдного набухання: вогнищева базофілія та вогнищева гомогенізація стінок судин. У артеріях дрібнішого калібру: ознаки гіалінозу – потовщена стінка судини гомогенізована, еозинофільна, розподіл на шари стертий або відсутній, в окремих судинах спостерігали субтотальний гіаліноз всіх шарів. Слизова оболонка періульцерозної зони також мала прояви хронічного гастриту та варіабельного склерозу. Склеротичні зміни власної пластинки СО були вогнищевими, нерідко виявляли вогнищевий ангіоматоз. Пучки гладком'язових клітин м'язової оболонки були оточені прошарками фібротизованої сполучної тканини, а гладком'язові клітини мали ознаки вакуольної дистрофії. У 95,8 % випадків було діагностовано хронічний гастрит із проявами атрофії різного ступеня – кількість залоз зменшена (менш ніж 3–4 залози в полі зору при великому збільшенні мікроскопа), клітинний склад залоз мноморфний. Ознаки інтестинальної метаплазії зустрічали у 16,7 % пацієнтів. У частини залоз виявлено прояви фовеолярної гіперплазії з видовженням ямок; епітелій цих ділянок не мав ознак секреції. У просвіті поодиноких залоз були розташовані групи нейтрофілів. Поверхневий епітелій мав дрібні ділянки ерозуювання, розташовані на верхівках складок. Дрібні судини СО та підслизового шару також мали прояви мікроангіопатії зі склерозом та гіалінозом стінок, стенозуванням просвіту. Власна пластинка вогнищево склерозована, містила надмірний дифузний інфільтрат з наявністю плазматичних клітин та макрофагів, поодиноких гранулоцитів. Лише у 33,3 % хворих при патоморфологічному дослідженні у власній пластинці СОШ знайдено фолікулоподібні скупчення лімфоцитів, з гермінативними центрами в окремих із них, та бактерії *H. pylori* при забарвленні за Романовським-Гімзою.

Таким чином, виразкові дефекти шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки у хворих на цукровий діабет характеризувалися значною глибиною, розширеною зоною некрозу. Ознаки мікроангіопатії СО шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки є

обов'язковим морфологічним проявом цукрового діабету та одним із головних чинників трофічних розладів у СО, які зумовлюють прогресування альтеративних змін, що й призводить до виникнення кровотечі з виразки. Періульцерозна зона СО має риси хронічного гастриту, з проявами атрофії різного ступеня та варіабельного склерозу, у 33,3 % випадків – з ознаками гелікобактерної інфекції.

За результатами електронно-мікроскопічного дослідження біоптатів СО шлунка та ДПК, у хворих на ІД при ВГДК виявлено ряд патологічних змін. Епітеліальні клітини були дистрофічно змінені, мали ознаки інтрацелюлярного набряку: мітохондрії набрякли, вакуолізовані, кристи фрагментовані; цитоплазматичний матрикс просвітлений, цистерни цитоплазматичного ретикулуму (ЦПР) вакуолізовані, неправильної форми, дилатовані. На поверхні клітин розміщена зменшена кількість електронно щільних мікрворсин, що не однорідні за формою та розміром, частина з них фрагментована (дистрофічно-атрофічні зміни облямівки). У випадку глибшої альтерації поверхня епітеліоцитів була майже гладка, мікрворсинки облямівки відсутні, на поверхні розміщувалися деструктивно змінені органели.

Часто апікальна поверхня була деструктивно зміненою: плазматична мембрана відсутня, безпосередньо вздовж апікальної частини клітин розміщені розширені цистерни ЦПР, набрякли мітохондрії, фрагменти цитоплазматичного матриксу виходять у просвіт ШКТ крізь дефекти плазматичної мембрани (прояви утворення некротичного детриту). Базальна мембрана клітин потовщена, інтерстиційний проміжок – надмірно гідратований, розширений, із скупченнями елементів клітинного детриту у вигляді вакуолізованих цистерн, білкових агрегатів, що відповідало інтерстиційному набряку з наявністю в субепітеліальному просторі елементів клітинного детриту та свідчило про деструкцію епітелію в мікрооточенні. У розширених, набряклих інтерцелюлярних проміжках ентероцитів розташовані плазматичні клітини (інтраепітеліальна локалізація) (рис. 1).

Клітини ендокринного типу також були ушкоджені: містили секреторні гранули, які мали щільну центральну частину та просвітлену периферійну зону, а також множинні вторинні лізосоми; цистерни ЦПР вакуолізовані, мітохондрії набрякли; плазматична мембрана – з множинними дефектами, місцями відсутня, клітинний вміст виходить в інтерстиційний проміжок. Плазматична мембрана епітеліоцитів та обкладкових клітин мала дрібновогнищеві дефекти. Базальна мембрана епітеліальних клітин була потовщена, розшарована, з мультиплікацією та колагенізацією її речовини, до зовнішньої

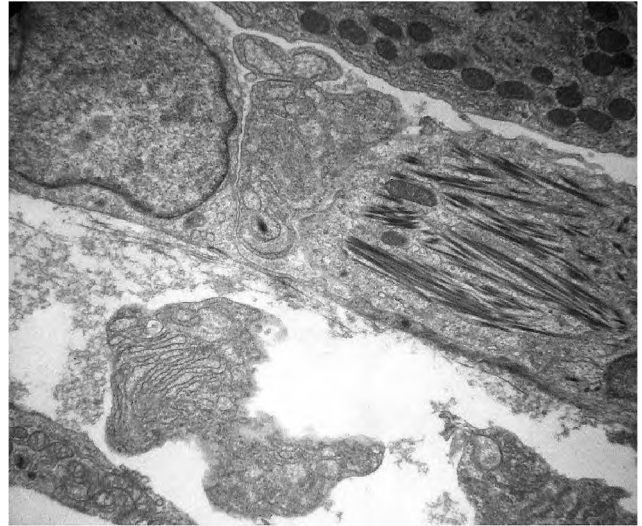


Рис. 1. Інтерстиційний набряк, елементи клітинного детриту в інтерстиційних проміжках та "інтраепітеліальні" плазматичні клітини. Зб. 6000.

частини прилягали гіперплазовані відростки фібробластів та колагенові фібрили.

Власна пластинка мала ознаки склерозування: гіперплазовані фіброласти, множинні неупорядковані дрібні пучки колагенових фібрил, альтеративно змінені клітини інфільтрату. Гладком'язові клітини власної пластинки СО альтеровані: плазматична мембрана зруйнована, змінені органели вільно розміщувалися в дилатованому набряклому інтерстиції; основна речовина електронно прозора, колагенові пучки розпушені, колагенові фібрили розміщувалися поодиночці, що відповідало формуванню некротичного детриту. Базальна мембрана гладком'язових клітин потовщена, неоднорідна за електронною щільністю, зовнішній шар її колагенізований, з ознаками мультиплікації та колагенізації зовнішнього шару.

У склерозованій власній пластинці виявлено розлади мікроциркуляції з ознаками стазу. Просвіт капілярів щілиноподібний. Ендотеліальні клітини були звичайної будови: ядро овальної форми, водночас – із ознаками незначного пікнозу та крайової агрегації хроматину. Мітохондрії ендотелію були набрякли. На люмінальній поверхні ендотеліальні клітини формували множинні цитоплазматичні виступи та міхурці, оточені плазматичною мембраною, що відшаровувалися в просвіт судини (мікроклазмотоз ендотелію, що є проявом апоптозу), поряд з тим були ділянки пошкоджень капілярів із повною деструкцією (некрозом) ендотеліальних клітин, і просвіт капіляра обмежували елементи клітинного детриту.

В основі патогенезу діабетичної мікроангіопатії лежить гіперглікемія, що посилює синтез та відкладення глікопротеїдів у мікроциркуляційному руслі.

При цьому уражаються базальні мембрани капілярів, де власне й відбувається обмін речовин та засвоєння кисню. Результатом є порушення оксигенації тканин, гіпоксія та мікроциркуляторні порушення.

Базальна мембрана демонструвала прояви мікроангіопатії: потовщена, склерозована, розшарована (мультиплікація), надмірно фібрилярна, розпушена, неоднорідно підвищеної електронної щільності, зовнішня межа її нечітка, субендотеліальна щілина відсутня, з зовнішньої поверхні до базальної мембрани прилягають пучки колагенових волокон та фібробласти (периваскулярна колагенізація). Ушкоджений залозистий епітелій формувалася некротичний детрит, розміщений у набряклих периваскулярних просторах. Об'єм інтерстицію збільшений. У периваскулярному просторі розташовані активовані плазматичні клітини з гіперплазованими, частково дилатованими цистернами ЦПР, що свідчить про наявність клітинного пошкодження в мікрооточенні (рис. 2).



Рис. 2. Еритроцитарні агрегати. Мікроклазматоз ендотелію. Потовщення та мультиплікація базальної мембрани ендотеліальних клітин венули. Інтерстиційний набряк. Зб. 6000.

Розвиток мікроангіопатії пов'язаний також із тканинним ацидозом та хронічним ДВЗ-синдромом – гіперкоагуляцією та мікротромбозом. У результаті зниження градієнта перфузійного тиску між артеріальним та венозним відділами капілярного русла розвиваються венозний стаз, стійкі локальні порушення мікроциркуляції та обмінних процесів у тканинах. Виявлено порушення мікроциркуляції у вигляді агрегації еритроцитів з дегрануляцією тромбоцитів: у просвіті кровеносних капілярів розміщені групи еритроцитів, які деформовані й щільно прилягають один до одного, та фрагменти тромбоцитів на різних стадіях дегрануляції, часто фіксовані до ендотелію. Просвіт дрібних венул власної пластинки

заповнений еритроцитами з ознаками сладжу: клітини деформовані внаслідок еритроцитарного агрегату, що заповнює весь просвіт; еритроцити неоднорідної електронної щільності, електронно світлий проміжок між клітинами звужений. Ознаки гемолізу відсутні. Подібні еритроцитарні агрегати формуються при стазі (рис. 3).

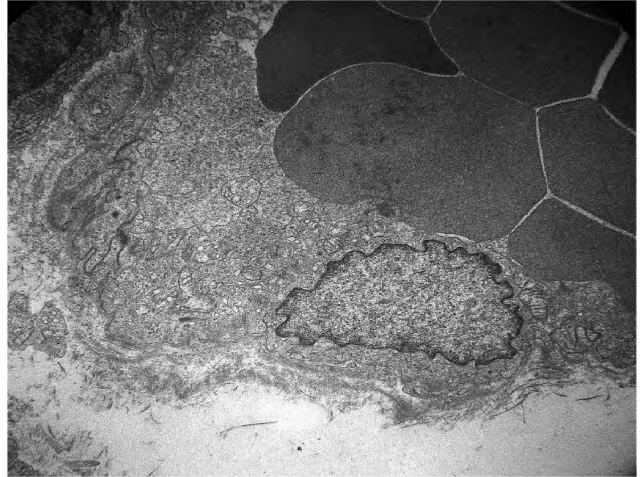


Рис. 3. Еритроцитарні агрегати. Мікроклазматоз ендотелію. Потовщення та мультиплікація базальної мембрани ендотеліальних клітин венули. Інтерстиційний набряк. Зб. 6000.

Як наслідок цих трофічних розладів у шлунку та ДПК виникають виразково-некротичні зміни. Описані електронно-мікроскопічні зміни доводять, що мікроангіопатія – це не ускладнення, а невід'ємна ланка у патогенезі ЦД універсального характеру. Мікросудини, поряд з проявами мікроангіопатії, мали ділянки крововиливів: еритроцити та плазма розміщені в інтерстиційному проміжку, навколо – фрагменти клітин судинної стінки, елементи клітинного детриту (рис. 4).

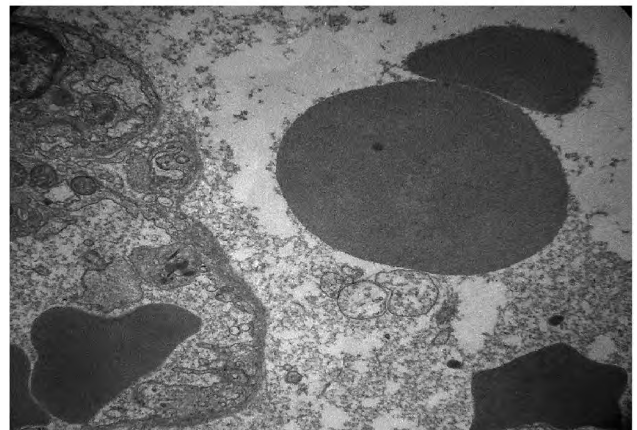


Рис. 4. Мікросудина з ознаками мікроангіопатії, активації тромбоцитів та крововиливу. Зб. 6000.

Згідно з сучасними позиціями, у патогенезі діабетичної мікроангіопатії суттєву роль відіграють імунні механізми. Власна пластинка СО мала прояви імунної реакції на дію пошкоджувального фактора: містила активовані Т-лімфоцити та плазматичні клітини з розташованими поряд елементами клітинного детриту (рис. 5).

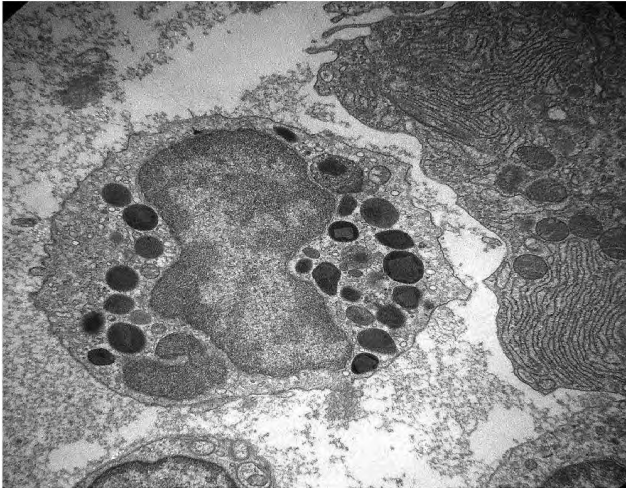


Рис. 5. Прояви імунної реакції слизової оболонки. Зб. 6000.

При дослідженні СО шлунка у скануючому електронному мікроскопі виявлено, що її поверхня не однорідна, з ділянками згладження. Клітини поверхневого епітелію полігональні, поліморфні, міжклітинні щілини неглибокі або майже не визначаються внаслідок набухання клітин та зменшеного міжклітинного простору. Кількість ямок зменшена, збережені гирла ямок щілиноподібні. На поверхні клітин розміщуються сплюснені мікрворсинки. Мікрворсини апікальної поверхні епітеліальних клітин звичайної будови не зустрічаються, більшість мікрворсин потовщена та вкорочена, овальної або булавоподібної форми. На апікальній поверхні поодиноких клітин – пальцеподібні формації. Знайдені епітеліальні клітини зі значними змінами плазматичної мембрани апікальної поверхні, у вигляді великої кількості дрібних круглих дефектів, що однорідні за розміром. Поруч розташовані клітини, які мають деструктивні зміни – поверхня їх дуже нерівна, позбавлена плазматичної мембрани (рис. 6).

На поверхні СО з альтеративними змінами поверхневого епітелію постійно виявляються еритроцити, лише поодинокі з них мають типову дископодібну форму, більшість кулеподібні або деформовані, водночас еритроцити з ехіноцитоїдною поверхнею не зустрічались (рис. 7).

У ділянках виразкування епітеліальні клітини на поверхні препаратів відсутні або представлені фрагментованими уривками. На поверхні дефекту роз-

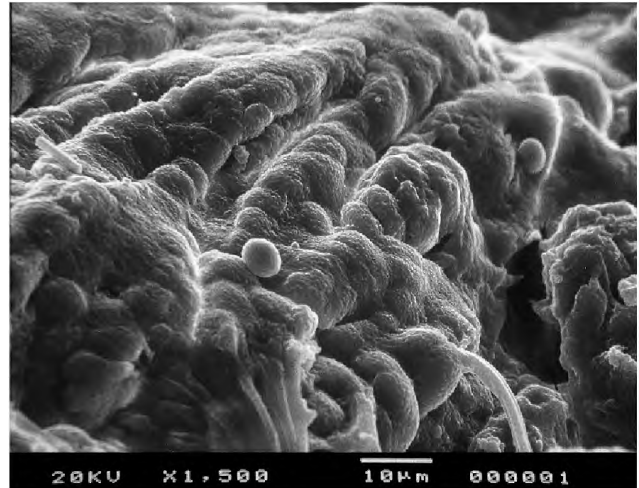


Рис. 6. Прояви діабетичної гастропатії. Зб. 1500.

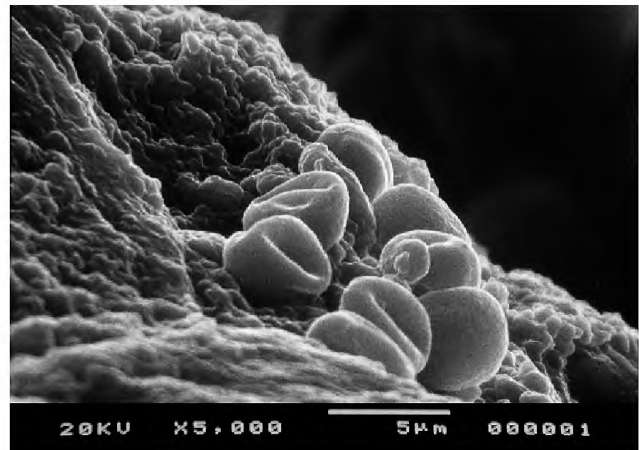


Рис. 7. Ділянка крововиливу на СО шлунка. Зб. 5000.

міщуються поодинокі колагенові волокна, що вкриті нашаруваннями фібрину (рис. 8).

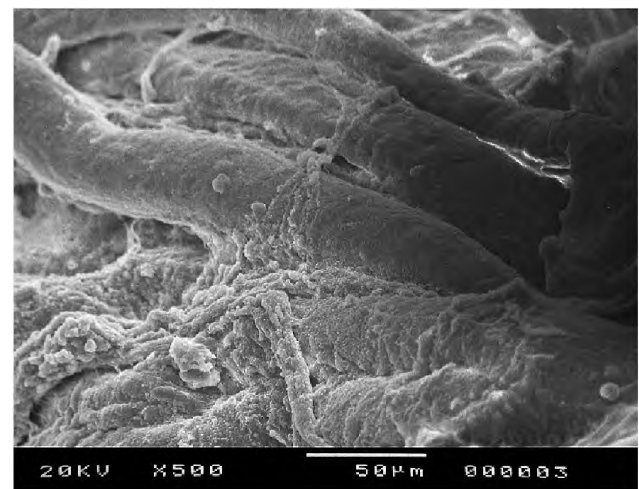


Рис. 8. Ділянка виразкування. Епітеліальні клітини альтеративно змінені, десквамовані. На сканограмі помітні колагенові пучки (волокна), що частково вкриті нашаруваннями фібрину. Зб. 500.

У ділянках слизової оболонки, розміщених періульцерозно, поверхня епітеліальних клітин вкрита слизом, елементами кишкового вмісту, коагулятами фібрину, присутні поодинокі еритроцити. Враховуючи, що у ділянці пошкодження волокна не мають ознак розпушення на окремі фібрили, найвірогідніше, що вони сформувалися в результаті склерозування власної пластинки на тлі діабетичної мікроангіопатії.

Таким чином, за результатами скануючої електронної мікроскопії, типовими змінами поверхні СО у хворих на ЦД з ВГДК були згладженість поверхні, порушення будови мікрворсин, зменшення їх числа, деформація та зменшення кількості шлункових ямок. Виявлено морфологічні ознаки альтеративних змін епітелію у вигляді дрібних дефектів плазматичної мембрани, а в ділянках ерозування знайдено структурні прояви колагенізації.

Характерні для ЦД наростаюче звуження просвіту капілярного русла, зміни реологічних та адгезивних властивостей крові, формування мікротромбів на тлі порушень фібринолітичної активності у результаті дають клініку ускладнених мікроангіопатій – гострокровоточивих виразкових дефектів шлунка та ДПК. Появу локальних хронічних виразкових дефектів можна, зокрема, пояснити феноменом “кінцевих артерій”, коли кровопостачання стінки

шлунка та ДПК здійснюється єдиною центральною артеріолою в результаті тромбування колатеральних та комунікантних судин. Внаслідок порушення кровотоку в цій єдиній артеріолі формується вогнище деструкції та некрозу слизової оболонки та глибших шарів. Також виявлено окремі колагенові фібрили, з наявністю типової поперечної посмугованості, вони новосформовані після альтерації.

Отже, результати електронної трансмісійної та скануючої мікроскопії підтверджують та поглиблюють факти значних альтеративно-дистрофічних змін епітелію, катаболічної скерованості обмінних процесів, глибоких порушень у відповідальних за енергетичний та протеїновий обмін структурах, руйнування базальних мембран, склерозування власної пластинки з пошкодженням гладких міоцитів, зумовлених мікроангіопатією слизової оболонки, а також – імунну реакцію СО на пошкоджувальні чинники.

Висновок. Описані електронно-мікроскопічні зміни доводять, що мікроангіопатія – це не ускладнення, а невід’ємна універсальна ланка в патогенезі ЦД. Тому ареактивний перебіг ВХ у хворих на ЦД, із зниженням больової чутливості, призводить до глибоких морфологічних змін шлунка та ДПК, із формуванням виразок значних розмірів, що проявляються у стадії ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Братусь В. Д. Острокровоточащие гигантские язвы желудка / В. Д. Братусь, В. М. Сидоренко, Н. М. Стець // *Мат. респ. наук.-практ. конф. “Хірургічне лікування рецидивуючих гастродуоденальних виразок і їх ускладнень”* (24–25 листопада 1995 р., Київ). – К.: Здоров’я, 1995. – С. 58–59.
2. Еволюція тактичних підходів до вибору хірургічного лікування ускладнених форм виразкової хвороби / П. Д. Фомін, В. Д. Братусь, В. І. Нікішаєв, М. В. Щербина // *Шпитальна хірургія*. – 2005. – № 1. – С. 189–194.
3. Outcomes of bleeding peptic ulcers: a prospective study / N. J. Liu, C. S. Lee, J. H. Tang [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 340–347.
4. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based

- study / S. Loperfido, V. Baldo, E. Piovesana [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 70, № 12. – P. 212–224.
5. The influence of diabetes mellitus on short-term outcomes of patients with bleeding peptic ulcers / A. Murata, S. Matsuda, K. Kuwabara [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 701–707.
6. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: A nationwide population-based cohort study / Y. L. Peng, H. B. Leu, J. C. Luo [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 1295–1299.
7. Diabetes and 30-day mortality from peptic ulcer bleeding and perforation: a Danish population-based cohort study / R. W. Thomsen, A. Riis, S. Christensen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, № 4. – P. 805–810.

Отримано 01.07.14