

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ И ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА

Степанова И.Ю.¹, Семенова Е.В.², Павлидин В.Г.¹, Василенко С.П.¹, Степанова А.А.²,
Тюменцева В.Р.²

¹ФГКУ «416 Военный госпиталь» МО РФ, Воронеж, e-mail: maluzhenko@gmail.com;

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж

Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки занимают основное место в гастроэнтерологии. Желудок – это важный орган, отвечающий за общее состояние организма, поэтому важно знать причины его болезней и методы диагностики. К заболеваниям могут привести неправильное питание, стрессы, нарушение режима труда и отдыха, воздействие вредных веществ, активность бактерий *Helicobacter pylori* и т.д. Своевременная диагностика поражений органов пищеварения позволяет предотвратить развитие отрицательных изменений в клетках, которые при соответствующих условиях могут привести к развитию хронического процесса, предраковому состоянию и раку. Сравнительный анализ эндоскопического диагноза и цитологической картины предопухолевых заболеваний желудка, таких как гастрит, полип и язва, показывает, что изменения клеток покровно-ямочного эпителия не являются строго специфичными для каждого заболевания: в одних наблюдениях отмечается только незначительный полиморфизм эпителиальных клеток, в других – явно преобладают незрелые, молодые элементы с некоторыми признаками атипии. Для установления диагноза необходимо применять другие дополнительные методы исследования (например, гистологические, иммуноморфологические, молекулярно-биологические, генетические), так как на основании только цитологических данных не представляется возможным диагностировать эти процессы.

Ключевые слова: гастроэнтерология, эндоскопия, цитология, предопухолевое заболевание, покровно-ямочный эпителий

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS AND CYTOLOGIC DIAGNOSTICS OF PREMALIGNANT STOMACH DISEASES

Stepanova I.Y.¹, Semenova E.V.², Pavlidin V.G.¹, Vasilenko S.P.¹, Stepanova A.A.²,
Tumentseva V.R.²

¹FGKU «416 Military hospital» DD RF, Voronezh, e-mail: maluzhenko@gmail.ru;

²FGBOU VO «State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh

The diseases of stomach and duodenum occupy the main place in gastroenterology. It is responsible for general condition of the organism. Therefore, it is important to know the causes of diseases and methods of diagnostics. Unhealthy food, stresses, disturbance of regime of work and rest, exposure of harmful substances, *Helicobacter pylori* activity and others are the reasons of diseases. Early diagnosis let to prevent the negative growth in the cells. Which can lead to the development of chronic process, precancer and cancer. At comparative analysis of endoscopic diagnosis and cytologic picture of premalignant stomach diseases, it was shown that changes in the cells of gastric superficial-foveolar epithelium were strictly specific for each disease. In some cases, insignificant polymorphism of epithelial cells have been detected, while in others immature. Young elements with some signs of atypia has been observed. Therefore, it is impossible to diagnose these processes based on cytological data only. To establish the diagnosis, it is necessary to use additional methods of investigation (for example histological, immunomorphological, molecular-biological, genetic).

Keywords: gastroenterology, endoscopy, cytology, precancer, superficial-foveolar epithelium

Изучение заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности желудка и двенадцатиперстной кишки, является основой узкого направления медицины – гастроэнтерологии. Причин возникновения заболеваний желудка множество: неправильное питание, стрессы, нарушение режима труда и отдыха, воздействие вредных веществ, активность бактерий *Helicobacter pylori* и т.д. [1–3]. Желудок – важный орган, отвечающий за

общее состояние организма, из-за желудочных состояний страдают все системы. Поэтому важно знать причины болезней желудка, основные его заболевания. Если рассматривать заболевания желудка с ракурса онкологии, то предвестниками данной патологии могут стать часто встречающиеся в повседневной практике гастроэнтерологов язвенная болезнь желудка, острый и хронический гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, полипы, а также эрозия желудка. В ходе мониторинга пациентов стационарного и амбулаторного лечения данная группа заболеваний желудочно-кишечного тракта занимает лидирующее положение среди расстройств, которые в совокупности различных факторов окружающей среды, а также индивидуальных особенностей чаще других приводят к канцерогенной активности. Любое предраковое заболевание развивается поэтапно с нарастанием и углублением отрицательных изменений, происходящих в желудке. На некоторых стадиях любой процесс полностью обратим, то есть болезнь излечима. По мере углубления деструкции возможность обратимости снижается, наступает стойкая хронизация процесса, а болезнь становится неизлечимой. Переходу в предрак или рак способствуют наиболее глубокие стадии, когда болезнь развивается внутри клеток. Гастрит – это одно из наиболее распространенных желудочно-кишечных заболеваний воспалительного или воспалительно-дистрофического характера, поражающих слизистую оболочку желудка [4]. В связи со множеством разновидностей этой болезни термин «гастрит» является собирательным и служит для обозначения различных по происхождению воспалительных и дистрофических изменений в слизистой этого органа. Гастриты классифицируют по нескольким показателям – по типу, локализации воспалительного процесса, этиологическому фактору, эндоскопической картине, морфологическим изменениям слизистой оболочки желудка. Все эти показатели очень важны для диагностики и выбора способа лечения заболевания. Особого внимания заслуживает атрофический гастрит – длительно текущая форма хронического заболевания, при которой происходят деструктивные изменения в слизистой оболочке желудка. В результате патологического процесса ее площадь и количество функционирующих клеток резко уменьшаются. Многие специалисты считают [5–7], что этот подвид хронического гастрита является предраковым состоянием, как следствие угроза развития злокачественного процесса очень велика. При атрофическом гастрите запускается механизм перерождения нормальных клеток желудка; главные и добавочные клетки, принимающие участие в выработке пепсиногена и хлороводородной кислоты – основных составляющих желудочного сока, перестают функционировать в оптимальном режиме. Вместо него добавочные клетки желудка в большем объеме начинают продуцировать мукополисахариды – слизь. В результате резко снижается кислотность желудочного сока. То, что клетки меняют свою специализацию и перестают выполнять основную функцию, свидетельствует о том, что в

организме есть сбой в системе гормональных, иммунных, ферментных и прочих регуляторов физиологических процессов. Язвенная болезнь желудка является одной из основных причин заболеваемости и смертности среди более семи миллионов ежегодно диагностируемых патологий желудочно-кишечного тракта [8]. Диагностика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки предполагает наличие таких симптомов, как потеря веса, перенасыщенность, боли в эпигастральной области, чувство переполнения, вздутие живота, тошнота. К сожалению, наличие данных симптомов также вписывается в клиническую картину гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диспепсии и гастрита, в связи с чем диагностирование язвенной болезни желудка затруднено. Бессимптомное протекание данной патологии часто не позволяет провести диагностику на ранних стадиях развития болезни, заболевание остается незамеченным вплоть до клинических проявлений, а именно кровотечений желудочно-кишечного тракта [9]. Слизистая оболочка желудка выстлана одним слоем эпителиальных клеток, который поддерживается тонкими элементами рыхлой соединительной ткани, покрытой тонким слоем гладких мышечных волокон. У многих людей желудочный эпителий, помимо собственных кислых и ферментативных выделений желудка, подвергается воздействию *Helicobacter pylori*. Маленькие граммотрицательные палочки *Helicobacter pylori* обладают уникальной приспособленностью к колонизации желудка человека [10]. Наличие данных микроаэрофильных микроорганизмов приводит к возникновению ряда субклинических и клинических показателей, которые зависят от свойств заражающего штамма, хозяина и окружающей среды [11]. Ряду пациентов с язвенной болезнью желудка или развивающейся лимфомой желудка, которые ранее подвергались лечению с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, показана эрадикационная терапия. Но нельзя игнорировать тот факт, что данная терапия может ухудшить гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и увеличить риск развития рака пищевода [12]. Желудочные полипы представляют собой аномально растущую массу клеток, которые образуются на слизистой оболочке желудка. Наличие данной патологии является редкостью, и чаще всего заболевание протекает бессимптомно [13]. Большие полипы вызывают кровотечение, анемию, боль в животе или редко могут приводить к обструкции из-за своей локализации. Только определенные типы полипов способны обладать канцерогенной активностью и увеличивать риск развития онкологии в будущем, и в зависимости от этого выбирается дальнейшая стратегия лечения, которая может включать как хирургическое удаление полипа, так и мониторинг его изменений, и консервативное лечение [14].

Оценка морфологической структуры клеток возможна с помощью цитологического исследования, которое широко применяют в клинической практике как исключительно

чувствительный, точный, эффективный метод диагностики злокачественных опухолей и ряда неопухолевых поражений всех органов пищеварительной трубки у больных с симптомами заболевания органов ЖКТ, а также при скрининге в группах высокого риска по развитию рака этих органов [15]. Микроскопически злокачественные клетки выстилают желудочные железы и крипты и представляют собой эпителиальные клетки, прорывающиеся через базальную мембрану и вторгающиеся в подслизистую оболочку и мышечный слой. Отдельные клетки теряют свою дифференцированность по отношению к соседним клеткам и представлены многочисленными митотическими фигурами [16]. Для предупреждения развития онкологических заболеваний важно раннее выявление таких состояний, а также их качественное обследование. Внедрение и максимальное использование современной эндоскопической техники значительно расширило возможности цитологической диагностики органов ЖКТ и, более того, открыло перспективы применения метода, поскольку цитологический материал пригоден для проведения имеющих неограниченное дифференциально-диагностическое значение иммуноморфологических, молекулярно-биологических и генетических исследований [17, 18].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ и выявить характерные морфологические цитологические признаки при различных доопухолевых заболеваниях желудка.

Материал и методы исследования

Оценены результаты эндоскопической и цитологической диагностики у 153 больных с доопухолевыми заболеваниями желудка за последние три года. Исследования проводили с помощью видеоэндоскопа GIF-LV1 фирмы OLYMPUS. Материалом для цитологического исследования служили отобранные при биопсии ткани слизистой оболочки желудка пациентов, имеющих язвенное заболевание желудка и двенадцатиперстной кишки, полипы желудка. Из собранных тканей были сделаны мазки-оттиски. Для оценки препаратов использовали метод световой микроскопии с окрашиванием по Романовскому–Гимзе [19]. Материалы были запечатлены с помощью цифровой техники. Все цитологические заключения были подтверждены гистологически.

Результаты исследования и их обсуждение

При цитологическом исследовании тканей желудка пациентов с неосложненным атрофическим гастритом нет никаких отличительных особенностей. Мазки содержат сплоченные агрегаты железистых эпителиальных клеток и различное количество смешанных воспалительных элементов [20]. Диспластические образцы включают небольшие или большие агрегаты с несколько нерегулярными или неровными краями. Составляющие железистые клетки содержат ядра, которые больше нормальных, часто имеют удлиненную

форму или форму сигары и включают одно или несколько ядрышек. Их хроматин мелкозернистый и темноокрашенный. Ядерные контуры варьируются от гладких до слегка нерегулярных. Цитоплазматический муцин уменьшается или не проявляется, а отношения ядерный к цитоплазматическому увеличиваются [21]. В зависимости от стадии протекающего процесса есть характерные особенности: наличие широких участков, чередующихся с полями западений серо-белого цвета разнообразной формы истонченной слизистой оболочки желудка, свидетельствует об умеренно выраженной атрофии. Выраженная атрофия отличается сухой истонченной слизистой оболочкой, складки почти отсутствуют, ткань ранимая, сосуды просвечивают, имеют сероватый цвет с цианозным оттенком. Внутри агрегатов аномальные ядра выглядят переполненными, отлитыми и перекрытыми. Ткани слизистой оболочки желудка истончены, вследствие чего приобретают светло-серый цвет, складки уменьшаются в размерах, сосудистый рисунок выражен. Утолщенные извитые складки со скоплениями слизи между ними, отек и гиперемия слизистой оболочки являются признаками гипертрофического гастрита. Исходя из этих особенностей необходимо отличать дисплазию желез от доброкачественной репарации. Может возникать трудность при различии дисплазии и хорошо дифференцированной аденокарциномы. Единственной отличительной характеристикой является наличие индивидуально диспергированных и интактных аномальных железистых клеток. С помощью выявления этой особенности диагностируется аденокарцинома. При эрозивном гастрите на стенках желудка эрозии выявляются в виде очаговых воспалений. Таких очагов может быть несколько, степень их развития зависит от того, насколько сильно развивается заболевание. Эндоскопическая картина геморрагического гастрита полиморфна, так как зависит от морфологической основы, послужившей причиной кровотечения, времени осмотра и степени анемизации больного. Эрозии диаметром до 0,3 см покрыты геморрагическим налетом, окаймлены венчиком гиперемированной слизистой оболочки. Островками виднеются внутрислизистые кровоизлияния [22]. При изучении цитологических препаратов при гастритах выявляли признаки пролиферации покровно-ямочного эпителия. Отдельные группы клеток имеют признаки атипии в виде резкого укрупнения размеров клеток и ядер, отмечаются неправильное расположение и нагромождение ядер (рис. 1).

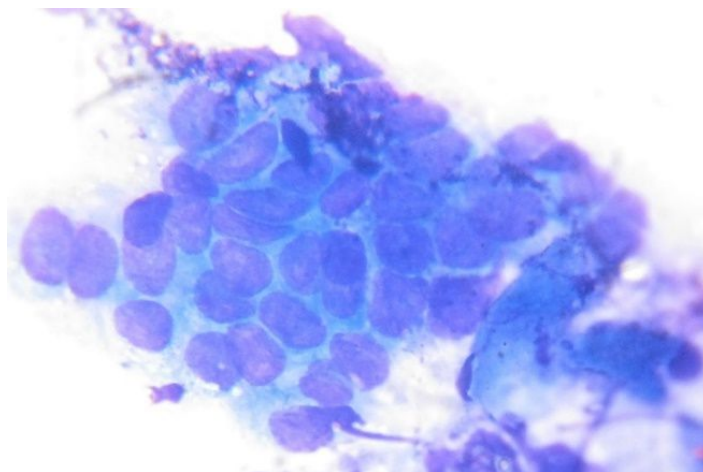


Рис. 1. Клетки покровно-ямочного эпителия с признаками гиперплазии

В случаях кишечной метаплазии в мазках-отпечатках обнаруживались высокие клетки цилиндрической, призматической или бокаловидной формы (рис. 2).

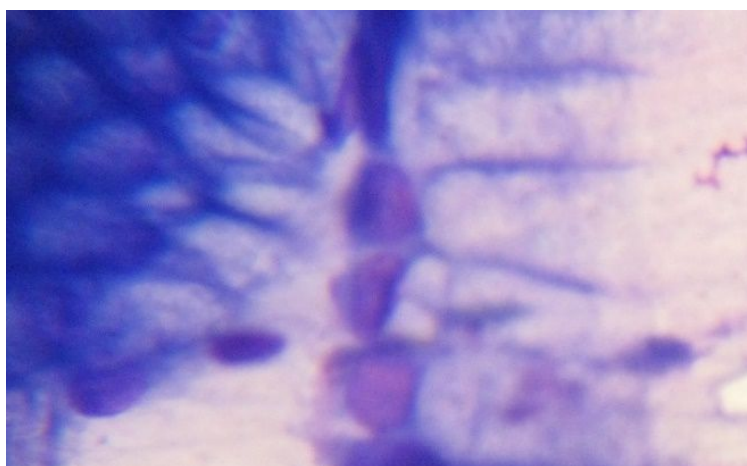


Рис. 2. Клетки покровно-ямочного эпителия с признаками кишечной метаплазии по тонкокишечному типу

Наблюдаются ядра больших и средних размеров, их расположение в клетках эксцентричное, окрашены интенсивно. Цитоплазма характеризуется базофильной окраской, у ядра и апикальной части почти прозрачная, широкая в апикальной части и узкая, более вытянутая в базальной. В исследуемых тканях имеются скопления лимфоидных элементов, а также плазматические клетки и сегментоядерные нейтрофилы. Эндоскопическая картина заживающей язвы характеризуется уменьшенной гиперемией слизистой оболочки, отсутствием некротических тканей и гнойных масс. Исчезает глубина язвы, воспаленные края язвы сглаживаются, формируется «красный рубец» – гиперемированная ткань слизистой оболочки, которая впоследствии после втяжения стенок формирует соединительнотканый «белый рубец» [23, 24]. Микроскопическое строение слизистой

оболочки зависит от периода развития язвы. В цитологических мазках определяли десквамированные клетки эпителия, лейкоциты и эритроциты, фибробласты, гистиоциты, плазматические клетки и лимфоциты. Непосредственно по краю хронической язвы слизистая оболочка желудка подвергается значительному утолщению за счет интенсивной пролиферации ямочного эпителия. В цитологических препаратах можно найти все упомянутые выше клеточные элементы. В материале, полученном с краев хронической язвы, обычно обнаруживали полиморфные, различной степени зрелости клетки покровно-ямочного эпителия. Преобладание незрелых крупных клеток с большими ядрами и базофильной цитоплазмой может свидетельствовать об интенсивной пролиферации эпителия. В период обострения язвы в большом количестве встречаются дегенеративно измененные эпителиальные клетки без четких границ с укрупненными ядрами. Рисунок хроматина в них разреженный, в виде грубых волокон. В связи с большим клеточным распадом и явлениями цитолиза в материале, особенно полученном со дна язвы, можно видеть много «голых» ядер. В этих препаратах преобладали сегментоядерные лейкоциты и в значительном количестве встречаются элементы грануляционной ткани. В период рубцевания язвы в мазки попадают очень полиморфные клетки гистиоцитарного типа, которые бывает трудно отличить от атипических эпителиальных клеток [25]. В ходе эндоскопического исследования полипов оценивались количество, форма, размеры, поверхность, цвет, консистенция, воспалительные процессы и локализация новообразований. Цитологические препараты характеризовались большим количеством пластов и скоплений покровно-ямочного эпителия. При аденоматозных полипах встречаются также и железистоподобные структуры. По сравнению с цитологическими описаниями гастритов при этих заболеваниях отмечалось преимущество незрелых клеток, ядра светлые, укрупнены, рисунок хроматина нежно-сетчатый. Клетки эпителия желез и лимфоидные элементы определяются в небольшом количестве. В случаях грануляционных полипов с обильными воспалительными инфильтратами в их строме в цитологические препараты могут попадать в значительном количестве нейтрофильные лейкоциты.

Заключение

В ходе проведенных исследований выявлены изменения в составе и морфологии клеток слизистой оболочки желудка, которые наблюдаются при гастрите, полипозе и язве, не являются строго специфическими. При всех этих заболеваниях может определяться различная степень пролиферации покровно-ямочного эпителия: в одних наблюдениях отмечается только незначительный полиморфизм эпителиальных клеток, в других – явно преобладают молодые элементы с некоторыми признаками атипии. Для установления диагноза необходимо применять дополнительные методы исследования, так как на

основании только цитологических данных не представляется возможным диагностировать эти процессы.

Список литературы

1. Барановский А.Ю., Тимофеева Н.М. Научные основы питания здорового и больного человека // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2010. № 1. С. 66-82.
2. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H.pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3) // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2006. № 1. С. 3-8.
3. Размахнина О.А. Этиология хронических гастритов у детей // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (5). С. 964-967.
4. Грищенко Е.Б. Хронические гастриты в клинической практике врача-гастроэнтеролога // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 8. С. 8-12.
5. Креймер В.Д., Тюрин В.П., Коган Е.А., Хомякова И.А. Атрофический гастрит как предраковое состояние желудка: новый взгляд на старую проблему // Клиническая медицина. 2011. № 1. С. 34-37.
6. Степанов Ю.М., Симонова Е.В., Мосийчук Л.Н. Современные эндоскопические методы диагностики предраковых состояний желудка: проблемы и перспективы // Гастроэнтерология. 2017. № 1. С. 64-72.
7. Маев И.В., Мельникова Е.В., Кашин С.В., Надежин А.С., Крюкова Т.В. Серологический скрининг предопухолевого патологического состояния и раннего рака желудка // Клиническая медицина. 2008. № 11. С. 43-48.
8. Cryer B., Mahaffey K.W. Gastrointestinal ulcers, role of aspirin, and clinical outcomes: pathobiology, diagnosis, and treatment. Journal of multidisciplinary healthcare. 2014. vol. 7. P. 137-146.
9. Аракава Т., Ватанабе Т., Танигава Т., Томинага К., Фудзивара Ю. Моримото К. Качество заживления язв в желудочно-кишечном тракте: его патофизиология и клиническое значение // Всемирный журнал гастроэнтерологии. 2012. № 18. С. 4811-4822.
10. Khoder G., Al-Menhali A.A., Al-Yassir F., Karam S.M. Potential role of probiotics in the management of gastric ulcer. Experimental and therapeutic medicine. 2016. vol. 12. no. 1. P. 3-17.
11. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* и предраковые изменения желудка // Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / Второй Международный симпозиум «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения» (Москва, 1-

2 апреля 1999 г.). 1999. С. 33-37.

12. Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Кашин С.В., Агамов А.Г., Политов Я.В., Гончаров В.И. Современные эндоскопические методики диагностики и лечения предопухолевого патологического процесса и раннего рака желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002. № 3. С. 52-56.

13. Olmez S., Sayar S., Saritas B., Savas A.Y., Avcioglu U., Tenlik I., Ozaslan E., Koseoglu H.T., Altiparmak E. Evaluation of patients with gastric polyps. Northern clinics of Istanbul. 2018. vol. 5. no. 1. P. 41-46.

14. Elhanafi S., Saadi M., Lou W., Mallawaarachchi I., Dwivedi A., Zuckerman M., Othman M. O. Gastric polyps: Association with Helicobacter pylori status and the pathology of the surrounding mucosa, a cross sectional study. World journal of gastrointestinal endoscopy. 2015. vol. 7. no. 10. P. 995-1002.

15. Шапиро Н.А., Шибанова А.И., Елеубаева Ж.Б. Цитологическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и кишки. М.: Алматы, 2011. 240 с.

16. Conrad R., Shobha Castelino-Prabhu, Cobb C., Raza A. Role of cytopathology in the diagnosis and management of gastrointestinal tract cancers. Journal of gastrointestinal oncology. 2012. vol. 3. no. 3. P. 285-298.

17. Dias-Silva D., Pimentel-Nunes P., Magalhães J., Magalhães R., Veloso N., Ferreira C., Figueiredo P., Moutinho P., Dinis-Ribeiro M. The learning curve for narrow-band imaging in the diagnosis of precancerous gastric lesions by web-based video. Gastrointest Endosc. 2014. vol. 79. no. 6. P. 910-920.

18. Cohen J. Successful training in gastrointestinal endoscopy. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2011. 410 p.

19. Шабалова И.П., Полонская Н.Ю. Основы клинической цитологической диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 136 с.

20. García-Alonso F.J., Martín-Mateos R.M., González Martín J.A., Foruny J.R., Vázquez-Sequeiros E., Boixeda de Miquel D. Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in our center. Rev Esp Enferm Dig. 2011. vol. 103. no. 8. P. 416-420.

21. Park Yo Han, Nayoung Kim. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. Journal of cancer prevention. 2015. vol. 20. no. 1. P. 25-40.

22. Нечипай А.М. Роль эндоскопического исследования в диагностике предопухолевого патологического процесса и формировании «группы риска»: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1987. 184 с.

23. Савельев В.С., Исаков Ю.Ф., Лопаткин Н.А., Коновалов А.Н. и др. / Под ред. Савельева В.С., Буянова В.М., Лукомского Г.Н. Руководство по клинической эндоскопии. Медицина, 1985. 544 с.

24. Савельев В.С., Буянова В.М., Балалыкин А.С. Эндоскопия органов брюшной полости. Медицина, 1977. 247 с.
25. Secemsky B.J., Robinson K.R., Krishnan K., Matkowskyj K.A., Jung B.H. Gastric hyperplastic polyps causing upper gastrointestinal hemorrhage in a young adult. World J. Clin. Cases. 2013. vol. 1. no. 1. P. 25-27.