

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ С МАРКЕРАМИ HCV- И HBV-ИНФЕКЦИИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ КОЛОНИЗАЦИИ *Helicobacter pylori*

Давид Львович НЕПОМНЯЩИХ¹, Ольга Алексеевна ПОСТНИКОВА¹,
Елена Ивановна МИГУСЬКИНА², Екатерина Эдуардовна АБРАМОВА¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – изучить структурные особенности клеточных популяций печени и слизистой оболочки желудка пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекции при различной степени колонизации *Helicobacter pylori*. **Материал и методы.** Проведено клинко-морфологическое исследование 95 пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекции (52 мужчины и 43 женщины в возрасте от 16 до 66 лет) и с желудочной дисфункцией, а также 56 больных с хроническим гастритом; результаты сопоставлены со степенью инфицирования *H. pylori*. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что у всех пациентов с хроническим гепатитом в патологический процесс вовлекается слизистая оболочка желудка, при этом преобладает фиброзирующая форма поражения – гастропатия. Существенной корреляции структурных изменений со степенью активности гепатита, а также с наличием *H. pylori* не выявлено. Анализ структурных изменений желудка у пациентов с хроническим гастритом показал, что при высокой степени активности *H. pylori* в слизистой оболочке желудка преобладает катарально-фиброзирующий процесс, при отсутствии *H. pylori* доминируют фиброзирующие изменения.

Ключевые слова: хронические HCV- и HBV-инфекции, гепатопатия, гастропатия, *Helicobacter pylori*.

Микроорганизм *Helicobacter pylori* колонизировал слизистую оболочку желудка, вероятно, много тысяч лет назад, и персистенция его в желудке человека в течение такого длительного периода времени может быть объяснена тем, что он приспособился к своему хозяину [4]. Роль *H. pylori* при патологии печени и желчевыводящих путей окончательно не определена. В последние годы появились данные, указывающие на возможную связь между инфекцией *H. pylori* и поражением других органов и систем [1, 10]. Предполагается что бактерии вида *H. pylori* могут играть кофакторную роль в формировании более тяжелых исходов хронического гепатита С [9]. С другой стороны, вирус гепатита С (HCV) может оказывать влияние на течение гастродуоденальной патологии не только через систему гепатогастральных отношений, но и путем прямого воздействия [6]: у 50 % пациентов с гепатитом С в слизистой оболочке желудка выявляется РНК HCV, причем такое присутствие ассоциировано с

наличием *H. pylori*, а также выраженностью лимфоплазмозитарной инфильтрации [8].

По мнению ряда исследователей, *H. pylori* служит частью микробиоценоза человека и, в зависимости от конкретных условий, выступает в качестве как комменсала, так и патогена, являясь при этом лишь одним из местных факторов патогенеза гастродуоденальных заболеваний [5, 7]. Для более полного понимания характера патологического процесса необходим комплексный анализ структурно-функциональных изменений слизистой оболочки желудка в зависимости от наличия и степени колонизации *H. pylori*, а также учет роли микроорганизма и других факторов неинфекционной и инфекционной природы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клинко-морфологическое исследование 95 пациентов (52 мужчины и 43 женщины в возрасте от 16 до 66 лет) с маркерами ин-

Непомнящих Д.Л. – д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней лечебного факультета

Постникова О.А. – д.б.н., руководитель кафедры математики

Мигуськина Е.И. – к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением

Абрамова Е.Э. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней лечебного факультета

фицирования HCV и вирусом гепатита В (HBV) и с желудочной дисфункцией. Клинико-морфологический анализ состояния желудка проводили в зависимости от степени активности HCV- и HBV-инфекций: 1-я группа (47 пациентов) характеризовалась высокой степенью активности, 2-я группа отличалась выраженной и ранней тенденцией к фиброзу органа II–III стадии (30 человек), в 3-й группе (18 случаев) диагностирована гепатопатия. Выполнено комплексное исследование, включающее анализ биохимических показателей крови, серологических маркеров вирусного гепатита, изучение данных о наличии маркеров репликации HCV и HBV в крови и печени, об уровне виремии, о количестве инфицированных гепатоцитов и генотипах HCV и HBV. Диагностический комплекс включал клинические, биохимические, иммуносерологические методы.

С помощью полимеразной цепной реакции выявляли РНК HCV в сыворотке и мононуклеарных клетках крови, в нативной ткани печени, а также ДНК HBV в образцах крови и ткани печени. Длительность инфицирования устанавливали по первичному обнаружению серологических маркеров HCV- и HBV-инфекции, оценку уровня виремии в сыворотке крови проводили с помощью тест-системы научно-производственной лаборатории ЦНИИ эпидемиологии (Москва), линейный диапазон которой составляет от 1 тыс. до 3 млн геномных копий РНК HCV в 1 мл сыворотки крови. При анализе морфологических изменений в биоптатах печени использованы Лос-Анджелесская классификация хронических гепатитов, выделяющая в качестве ведущей характеристики этиологический фактор, а также определение степени активности инфекционного процесса.

Проведен клинико-морфологический анализ структурных изменений слизистой оболочки желудка у больных с хроническим гастритом в зависимости от степени инфицирования *H. pylori* – 56 клинических наблюдений (26 мужчин и 30 женщин в возрасте от 17 до 64 лет). Пациенты разделены на три группы: 1-я группа – 21 случай со слабой степенью обсеменения *H. pylori*, 2-я группа – 20 человек с выраженной степенью инфицирования; группа сравнения представлена 15 случаями хронического гастрита при отсутствии *H. pylori*. Выполнен сравнительный анализ структурных изменений слизистой оболочки желудка при хроническом «хеликобактерном» гастрите разной степени инфицирования и гастрите при отсутствии *H. pylori*.

Всем пациентам выполняли фиброэзофагогастродуоденоскопическое исследование с использованием гастроскопа GF-B3 («Olympus»,

Япония), проводили панорамный и прицельный осмотр всех отделов желудка; объектом для исследования были биоптаты из антрального и фундального отделов желудка. Для светооптического анализа парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Образцы печени и желудка для электронной микроскопии фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,2–7,4). Полутонкие срезы окрашивали реактивом Шиффа и азуром II. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе «JEM 1010» при ускоряющем напряжении 80 кВ. Для выявления *H. pylori* применяли окрашивание по Гимзе.

Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структурные изменения слизистой оболочки желудка при различной степени колонизации *H. pylori*. Светооптический анализ биоптатов слизистой оболочки желудка выявил патологические изменения, затрагивающие все основные структурные компоненты, независимо от инфицирования. В 1-й группе с одинаковой частотой встречались катарально-фиброзирующие и фиброзирующие изменения, во 2-й группе доминировали катарально-фиброзирующие изменения. При хроническом гастрите при отсутствии *H. pylori* преобладал фиброзирующий гастрит.

При патоморфологическом исследовании слизистой оболочки желудка во всех группах в 100 % случаев обнаружена диффузная дистрофия эпителия. Во всех группах развивались нарушения процессов клеточной дифференцировки эпителия в виде метаплазии и дисплазии. Метапластическая трансформация с большей частотой встречалась в группе со слабой степенью инфицирования *H. pylori*, тогда как во 2-й группе и группе сравнения метаплазия диагностировалась практически с одинаковой частотой. При этом различия с группой контроля были статистически не значимыми. Тяжелая дисплазия чаще выявлялась в группе с высокой степенью микробного обсеменения, различия также были статистически не значимыми.

Анализ структурных изменений покровного эпителия желудка не выявил статистически значимых различий по частоте регистрации таких патоморфологических феноменов, как дистро-

фия, атрофия, метаплазия, дисплазия у больных с хроническим гастритом, неассоциированным с *H. pylori*, и с хроническим «хеликобактерным» гастритом. При эндоскопическом исследовании пациентов с хроническим гастритом доминировала диффузная атрофия слизистой оболочки, наиболее значительная в дистальных отделах желудка, достаточно часто встречались эритематозные изменения. При бактериоскопии биоптатов у большей части пациентов *H. pylori* присутствовали в обоих отделах желудка, бактерии локализовались на поверхности эпителия и в просветах желудочных ямок. При этом в фундальной зоне в 38 % случаев регистрировалась высокая степень колонизации, в 22 % – средняя и в 40 % – низкая [2, 4].

Железистые структуры слизистой оболочки во всех наблюдениях подвергались дистрофическим изменениям, степень выраженности которых варьировала. Атрофия желез чаще формировалась в 1-й и 3-й группах, феномен гиперплазии лимфоидных фолликулов более выражен при гастрите с персистенцией *H. pylori*. При этом статистически достоверных различий между степенью бактериального обсеменения и выраженностью реакции иммунокомпетентных клеток не отмечено.

В пилорической зоне по сравнению с фундальной преобладала более значительная колонизация слизистой оболочки *H. pylori*: в 48 % – высокая, в 28 % – средняя и в 24 % – низкая. В участках кишечной метаплазии эпителия желудка микроорганизмы отсутствовали, но в образцах, где метаплазия имела очаговый характер, нередко обнаруживались в перифокальных зонах сохранившегося желудочного эпителия и выявлялись также в участках дисплазии эпителия слабой и умеренной степени, наиболее отчетливо *H. pylori* выявлялись при ультраструктурном исследовании. В исследовании с умеренной степенью контаминации слизистой оболочки *H. pylori* вблизи апикальных цитолеммфовеолярных клеток обнаружены многочисленные микробные тельца высокой осмиофильности [4].

Персистенция *H. pylori* в желудке сопровождается сложным комплексом структурно-функциональных изменений слизистой оболочки фундального и пилорического отделов, основу которых составляют дистрофический процесс с нарушением пролиферации и клеточной дифференцировки эпителия, полиморфно-клеточная инфильтрация и фиброзирующие преобразования стромального компартмента.

Выявленные структурные изменения эпителия желудка при *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии не являются специфичными, поскольку встречаются и при хро-

нических патологических состояниях в отсутствие бактерий. Тем не менее они указывают на сложный характер взаимоотношений между макро- и микроорганизмом. Реализация патогенного потенциала *H. pylori* происходит в комплексе с другими экзо- и эндогенными факторами, оказывающими свое воздействие на слизистую оболочку желудка (наследственная предрасположенность, психоэмоциональный и психосоциальный статус человека, экологическое и лекарственное воздействие, состояние иммунитета). Это в конечном итоге и определяет развитие конкретной формы гастродуоденальной патологии, вариации их клинического течения и в значительной степени зависит от индивидуальных особенностей макроорганизма, что обосновывает целесообразность индивидуального подхода к проведению эрадикационной терапии [5].

Особенности структурных изменений слизистой оболочки желудка при сочетанной гепатогастральной патологии. При клинико-морфологическом анализе установлено, что в большинстве случаев в биоптатах печени преобладал различной степени выраженности фиброз; иногда выраженность фиброза была столь велика, что процесс оценивался как хронический гепатит с трансформацией в цирроз. Чрезвычайно важным представляется обнаружение своеобразных структурных изменений в биоптатах печени, не соответствующих классической картине гепатита, по результатам комплексного морфологического анализа отнесенных к проявлениям синдрома регенераторно-пластической недостаточности и интерпретируемых как гепатопатия. В этих наблюдениях повреждения паренхиматозных клеток печени, выявляемые светооптически, характеризовались «опустошенностью» цитоплазмы, при этом ультраструктурный анализ показал, что основу этого процесса составляет редукция белоксинтезирующих структур, в целом свидетельствующая о снижении пластического обмена в клетках, а следовательно, и регенераторных реакций [3].

При высокой степени активности хронического гепатита визуально преобладал атрофический гастрит – 42 %, некротические формы обнаружены в 16 %, поверхностный гастрит – в 32 % случаев. Во 2-й и 3-й группах эндоскопически доминировал поверхностный гастрит (65 %). При микроскопии биоптатов желудка у всех обследованных пациентов выявлены структурные изменения с различной степенью интенсивности клеточной инфильтрации, фиброзом слизистой оболочки и атрофией железистых структур, в других – хронический катаральный процесс с резко выраженной воспалительной инфильтраци-

ей и фиброзом стромы. Важно отметить, что во всех случаях дистрофические изменения сочетались со значительным фиброзом всех слоев слизистой оболочки, включая иногда и мышечный. Это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, так как в дальнейшем фиброзирование стенки желудка приводит к диффузной кишечной метаплазии, атрофии желез и снижению их секреторной функции. Изменения слизистой оболочки желудка отмечены у всех пациентов с различными формами хронического вирусного гепатита, при этом преобладающей была фиброзирующая форма поражения – гастропатия [4].

При бактериоскопическом изучении образцов желудка бактериальная микрофлора обнаружена в 96 % случаев, при этом *H. pylori* – в 86 % наблюдений. При хроническом гепатите с высокой степенью активности *H. pylori* найдены в 81 % случаев, при гепатите с минимальной степенью активности – в 83 % наблюдений, при персистирующем гепатите – в 91 % случаев. *H. pylori* локализовались в поверхностном слое слизистой оболочки вблизи покровного эпителия, иногда определялись в просветах желудочных ямок, располагались вдоль эпикальной мембраны. Необходимо отметить, что *H. pylori* одинаково часто обнаруживались в фундальном и антральном отделах желудка, при наличии образцов из обоих отделов желудка они выявлялись в 100 % случаев [2, 4].

Обращало на себя внимание то обстоятельство, что наличие бактерий и интенсивность колонизации не зависели от формы поражения и его стадии. *H. pylori* выявлялись в биоптатах при хроническом гастрите и гастропатии как в стадию обострения, так и в стадию ремиссии. Нередко при наличии тесных микробно-эпителиальных контактов мукоциты сохраняли нормальную структуру, при этом *H. pylori* располагались вдоль апикальной мембраны, но никогда не обнаруживались внутриклеточно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты комплексного клинко-эндоскопического, патоморфологического и ультраструктурного исследования показали, что у всех пациентов с хроническим гепатитом в патологический процесс вовлекается слизистая оболочка желудка. Важно отметить, что при этом преобладает фиброзирующая форма поражения – гастропатия, существенными особенностями которой являют-

ся первично возникающие дистрофия и атрофия паренхиматозных структур (покровно-ямочного и железистого эпителия) и реактивное развитие фиброза [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исаева Г.Ш. Хеликобактериоз у больных хроническим гепатитом С // Фундам. исслед. 2012. (12). 266–269.
2. Лануй Г.А., Бакарев М.А., Непомнящих Г.И., Капустина В.И., Непомнящих Д.Л., Виноградова Е.В., Постникова О.А. Структурные особенности клеточных популяций желудка при хроническом гастрите и хроническом гепатите в условиях персистенции *Helicobacter pylori* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2015. 160. (10). 523–528.
3. Непомнящих Г.И. Биопсия в гепатологии: Общая патология и патоморфология. М.: Изд-во РАМН, 2014. 192 с.
4. Непомнящих Д.Л., Лануй Г.А., Айдагулова С.В., Бакарев М.А. Биопсия в гастроэнтерологии: Морфогенез общепатологических процессов. М.: Изд-во РАМН, 2010. 368 с.
5. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 224 с.
6. Abdel Mageed L.M., Hafez M., El-Hameed A.A., Masoud A.G., Elbasmy A.A. Contribution of hepatitis C virus and *Helicobacter pylori* co-infection as possible predisposing factors in the occurrence of gastric mucosal dysplasia // J. Egypt Natl. Canc. Inst. 2004. 16. (4). 231–236.
7. Atherton J.C., Blaser M.J. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications // J. Clin. Invest. 2009. 119. (9). 2475–2487.
8. Cammarota G., Cianci R., Grillo R.L., Martini M., di Campli C., Pompili M., Pignataro G., Cuoco L., de Lorenzo A., Gasbarrini G., Pandolfi F., Larocca L.M. Relationship between gastric localization of hepatitis C virus and mucosa-associated lymphoid tissue in *Helicobacter pylori* infection // Scand. J. Gastroenterol. 2002. 37. 1126–1132.
9. Esmat G., El-Bendary M., Zakarya S., Ela M.A., Zalata K. Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression // J. Viral. Hepat. 2012. 19. (7). 473–479.
10. Franceschi F., Tortora A., Gasbarrini G., Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases // *Helicobacter*. 2014. 19. (Suppl. 1). 52–88.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE LIVER WITH MARKERS OF HCV- AND HBV-INFECTION AND OF GASTRIC MUCOSA FOR VARYING DEGREES OF *Helicobacter pylori* COLONIZATION

David L'vovich NEPOMNYASHCHIKH¹, Olga Alexeevna POSTNIKOVA¹,
Elena Ivanovna MIGUS'KINA², Ekaterina Eduardovna ABRAMOVA¹

¹Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

²Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

The aim of the investigation was to study the structural features of the liver cell populations and gastric mucosa at varying intensity of *Helicobacter pylori* colonization in patients with HCV and HBV infection markers. **Material and methods.** The clinical and morphological study of 95 patients with markers of HCV and HBV infection and with gastric dysfunction (52 men and 43 women aged 16 to 66 years) and 56 patients with chronic gastritis has been carried out. The results have been compared to the degree of *H. pylori* infection. **Results and discussion.** It is shown that in all patients with chronic hepatitis the gastric mucosa is involved in the pathological process while the fibrosing form of lesions – gastropathy predominated. The significant correlation between structural changes and the hepatitis activity degree as well as with the presence of *H. pylori* has not been revealed. Analysis of the stomach structural changes in patients with chronic gastritis, depending on the presence of *H. pylori* and the infection intensity showed that the catarrhal-fibrotic process predominates in gastric mucosa in case of high degree of *H. pylori* activity and fibrosing changes predominate in the absence of *H. pylori*.

Key words: chronic HCV and HBV infection, hepatopathy, gastropathy, *H. pylori*.

Nepomnyashchikh D.L. – doctor of medical sciences, professor of the chair for internal medicine of department of general medicine, e-mail: dln_nco@mail.ru

Postnikova O.A. – doctor of biological sciences, head of the chair for mathematics, e-mail oap@mail.ru

Migus'kina E.I. - candidate of medical sciences, head of the gastroenterology department, e-mail: miguskina_e@mail.ru

Abramova E.E. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for internal medicine of department of general medicine e-mail: bve52@mail.ru