

Ультраструктурні зміни слизової оболонки стравоходу у пацієнтів, які тривало застосовують нестероїдні протизапальні препарати

М.А. Бичков, С.В. Бичкова, Я.Б. Швидкий

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. На матеріалі обстеження 78 хворих зі скаргами на щоденну печію (64 пацієнти ревматологічного профілю і 14 — з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ)) установа на наявність розширення міжклітинного простору у осіб, які довгостроково застосовують нестероїдні протизапальні препарати, і у пацієнтів із неерозивною ГЕРХ. Авторами зроблений висновок, що оцінка біоптатів стравоходу за допомогою електронної мікроскопії може бути використана як стандарт ранньої діагностики ГЕРХ у пацієнтів ревматологічного профілю.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, електронна мікроскопія.

Вступ

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — група лікарських засобів, що найбільш широко застосовуються у клінічній практиці та у повсякденному житті. Особливе значення мають ці препарати для лікування ревматичних захворювань. НПЗП дозволяють суттєво зменшити вираженість основних симптомів у хворих ревматологічного профілю і значно покращити якість їх життя (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000). Однак застосування НПЗП супроводжується низкою небажаних ефектів, перш за все з боку шлунково-кишкового тракту (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000). Найчастіше хворі ревматологічного профілю скаржаться на різні неприємні відчуття — печію, відрижку кислим (прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ)) (Каратеев А.Е. і соавт., 2005). Ця патологія суттєво впливає на якість життя пацієнтів із хронічними захворюваннями суглобів, утруднює проведення адекватної терапії основної патології та значно збільшує реальну вартість терапії НПЗП за рахунок супутнього прийому гастропротекторів (Каратеев А.Е. і соавт., 2005).

При власному вивченні поширеності печії серед хворих ревматологічного профілю встановлено, що цей симптом турбує близько 50% осіб з цією патологією, а у хворих на ревматоїдний артрит та деформівний остеоартроз достовірно частіше виникає щоденна печія (Вдовиченко В.І. та співавт., 2006). Проте при дослідженні ендоскопічних ознак ураження стравоходу серед пацієнтів, що тривало вживають НПЗП, ерозивні зміни встановлені лише у 4,1% осіб (Бичков М.А., Бичкова А.М., 2008). Таким чином є достатньо велика кількість пацієнтів ревматологічного профілю з клінікою ГЕРХ, але без інструментального підтвердження патологічних змін стравоходу.

Відомо, що у 70% пацієнтів із ГЕРХ немає ендоскопічних ознак хвороби (неерозивна форма ГЕРХ) (Острогляд А.В., 2006). Навіть за відсутності типової клініки

ГЕРХ (печії), ендоскопічних ознак езофагіту та діафрагмальної грижі у пацієнтів із кільцеподібним та стенозуючим стравоходом є всі гістологічні ознаки ГЕРХ: базальна гіперплазія, папіломатоз, збільшення в епітелії кількості еозинофілів (Острогляд А.В., 2006).

За іншими дослідженнями (Zentellin P. et al., 2005) під час множинної біопсії стравоходу мікроскопічними ознаками ГЕРХ були наявність некрозу та/чи ерозій, інтраепітеліальна інфільтрація нейтрофілами/еозинофілами, гіперплазія базального шару, видовження сосочків. Ці гістологічні ознаки виявлено у 84% пацієнтів із ГЕРХ та у 15% здорових осіб. При цьому зазначені особливості були властиві 96% пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ та 76% — з неерозивною.

При власному дослідженні гістологічної картини стравоходу у хворих ревматологічного профілю встановлено, що у пацієнтів, які тривало застосовували НПЗП, достовірно рідше виявляються гістологічні зміни слизової оболонки стравоходу (гіперплазія базального шару та видовження сосочків) порівняно з тими, які не застосовують НПЗП (Бичков М.А., 2011).

Таким чином, діагностика (особливо неерозивної форми ГЕРХ) у пацієнтів ревматологічного профілю потребує надійного об'єктивного діагностичного критерію або критеріїв як доповнення до клінічної картини захворювання. Таким методом міг би бути аналіз структури слизової оболонки стравоходу за допомогою електронної мікроскопії.

Останнім часом з'явилися повідомлення про існування такої специфічної ознаки ГЕРХ, як розширення міжклітинного простору в епітеліальному шарі. Таку ознаку встановлено у 83,6% хворих на ерозивний езофагіт, у 75% з неерозивною формою ГЕРХ і у 20% практично здорових добровольців (Alvaro-Villegas J.C. et al., 2010). Таким чином, є підстави вважати розширення міжклітинного простору надійною ознакою ГЕРХ.

Мета нашого дослідження — вивчення ультраструктурних змін слизової оболонки

дистального відділу стравоходу у пацієнтів, які тривало застосовують НПЗП.

Об'єкт і методи дослідження

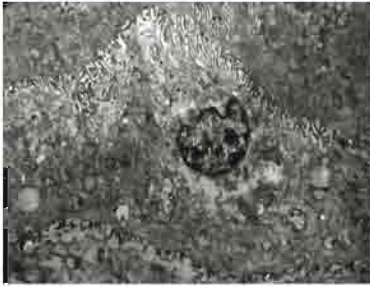
Обстежено 78 пацієнтів зі скаргами на щоденну печію (з них 14 — з ГЕРХ, 64 — ревматологічного профілю). Методом сліпої вибірки у пацієнтів з ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ та у хворого ревматологічного профілю зі скаргами на печію було взято для електронно-мікроскопічного дослідження під час фіброєзофагогастроуденоскопії біоптати слизової оболонки дистального відділу стравоходу. Біоптат стравоходу брали зі слизової оболонки на 5 см вище від шлунково-стравохідного переходу. Зразки біопсійного матеріалу для світлової мікроскопії фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Заливали у парафін, зрізи фарбували гематоксилін-еозином. Для електронної мікроскопії фіксацію проводили в 1,5% розчині чотирьохокису осмію. Епоксидні блоки (Fluka) різали на мікромомі LKB Ultratome III. Зрізи контрастувалися послідовно у 2% спиртовому розчині уранілу ацетату і цитраті свинцю. Переглядали в електронному трансмісійному мікроскопі ПЕМ-100-01 при напрузі 75 кВ.

Результати та їх обговорення

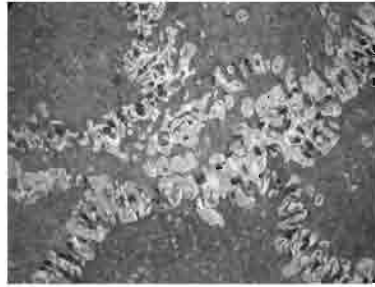
У слизовій оболонці стравоходу пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ виявлено пошкодження клітин багатожарового плоского епітелію (рис. 1а), а також порушення міжклітинних контактів, що відповідно призвело до незначного розширення міжклітинного простору (рис. 1б), що узгоджується із ендоскопічно верифікованим діагнозом ерозивний езофагіт А стадії.

У слизовій оболонці стравоходу пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ встановлено порушення міжклітинних контактів багатожарового плоского епітелію, що

Рис. 1



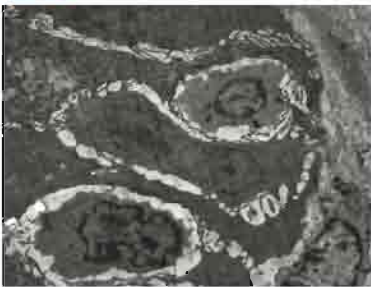
а



б

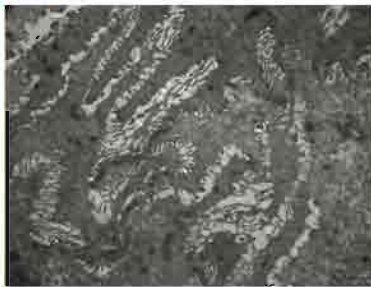
Електронна мікроскопія дистального відділу стравоходу хворого з ерозивним езофагітом: а — клітини багатшарового плоского епітелію з фокусами пошкодження окремих клітин, $\times 3000$; б — клітини багатшарового плоского епітелію з вираженим порушенням цілісності міжклітинних контактів, $\times 3000$

Рис. 2



Електронна мікроскопія дистального відділу стравоходу хворого зі скаргами на печію: фрагменти багатшарового плоского епітелію з розширенням міжклітинних контактів, $\times 3000$

Рис. 3



Електронна мікроскопія дистального відділу стравоходу пацієнта ревматологічного профілю зі скаргами на печію: фрагменти багатшарового плоского епітелію з вираженим розширенням міжклітинних контактів, $\times 3000$

зумовлювало незначне розширення міжклітинних просторів, та не виявлено пошкодження клітин (рис. 2). У слизовій оболонці стравоходу хворих ревматологічного профілю зі скаргами на печію також відзначено розширення міжклітинних контактів, що веде до погіршення функціонального стану клітинних контактів (рис. 3).

Також у пацієнтів ревматологічного профілю не виявлено порушення цілісності клітин епітелію слизової оболонки стравоходу.

Таким чином, при ерозивній формі ГЕРХ за допомогою електронної мікроскопії біоптатів слизової оболонки стравоходу встановлено пошкодження клітин багатшарового плоского епітелію. Натомість за відсутності ендоскопічних змін у стравоході, але за наявності печії, виявлено розширення міжклітинних контактів незалежно від застосування НПЗП. Ця ознака може бути раннім маркером неерозивної ГЕРХ.

Висновки

У пацієнтів зі скаргами на щоденну печію, незалежно від прийому НПЗП, за допомогою електронної мікроскопії біоптатів слизової оболонки стравоходу верифіковано розширення міжклітинних контактів.

Електронна мікроскопія біоптатів слизової оболонки стравоходу може бути рекомендованою як основна методика виявлення ранніх змін стравоходу у пацієнтів ревматологічного профілю.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів розвитку розширення міжклітинного простору у пацієнтів зі скаргами на печію.

Література

Бичков М.А. (2011) Гістологічна картина слизової оболонки стравоходу у пацієнтів, які тривало застосовують нестероїдні протизапальні препарати. Укр. мед. часопис, 1(81): 105–106 (<http://www.umj.com.ua/article/8301/>; <http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/2010/12/2631.pdf>).

Бичков М.А., Бичкова А.М. (2008) Поширеність ендоскопічних змін стравоходу серед пацієнтів ревматологічного профілю. Гастроентерологія: Міжвід. зб., вип. 40, Дніпропетровськ, с. 136–41.

Вдовиченко В.І., Острогляд А.В., Денисюк Я.С. та ін. (2006) Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих ревматологічного профілю. Укр. терапевт. журн., 4: 65–67.

Каратеев А.Е., Коновалова Н.Н., Литовченко А.А. и др. (2005) НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России. Клиническая медицина, с. 33–38.

Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. (2000) Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клин. медицина, 3: 4–10.

Острогляд А.В. (2006) Значення мікроскопії біоптатів слизової оболонки стравоходу для діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Сучасна гастроентерологія, 2(28): 12–16.

Alvaro-Villegas J.C., Savarino-Cossio S., Hernández-Guerrero A. et al. (2010) Dilated intracellular spaces in subtypes of gastroesophageal reflux disease. Rev. Esp. Enferm. Dig., 102(5): 302–307.

Zentell P., Savarino V., Mastracci L. et al. (2005) Reassessment of the diagnostic value of histology in patient with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. Am. J. Gastroenterol., 100(10): 2299–2306.

Ультраструктурные изменения слизистой оболочки пищевода у больных, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты

Н.А. Бичков, С.В. Бичкова, Я.Б. Швыдкий

Резюме. На материале обследования 78 больных с жалобами на ежедневную изжогу (64 пациента ревматологического профиля и 14 — с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)) установлено наличие расширения межклеточного пространства у лиц, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, и пациентов с неэрозивной ГЭРБ. Авторами сделан вывод, что оценка биоптатов пищевода с помощью электронной микроскопии может быть использована как стандарт ранней диагностики ГЭРБ у пациентов ревматологического профиля.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, электронная микроскопия.

Ultrastructural changes of esophageal mucous membrane in patients with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs

M.A. Bychkov, S.V. Bychkova, Ya.B. Shvydky

Summary. Basing on materials from 78 patients with heartburn complaints (64 patients with rheumatoid disease and 14 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD)) the presence of intracellular space widening in patients with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and in patients with GERD was established. Authors made conclusions that the esophageal mucosa biopsies evaluation with application of electron microscopy may be use as a standard of GERD early diagnostics in patients with rheumatoid disease.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastroesophageal reflux disease, electron microscopy.

Адреса для листування:

Бичков Микола Анатолійович
79010, Львів, вул. Пекарська, 69
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії № 1