



Н. Ю. Ошмянська, С. О. Бабій

ДУ «Інститут гастроентерології» НАМН України,
Дніпро

Проліферативні процеси при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі та їх зв'язок із вмістом жовчних кислот у шлунковому соку

Мета — описати ультраструктурні, морфометричні та імуногістохімічні особливості проліферативних процесів у слизовій оболонці (СО) стравоходу при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ) та їх зв'язок зі зміною вмісту жовчних кислот (ЖК) у шлунковому соку.

Матеріали та методи. Дослідження проведено за участю 123 хворих з клінічно підтвердженою ГЕРХ перед початком лікування у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Порівняльний аналіз виконували щодо показників контрольної групи з 20 практично здорових осіб. Матеріалом для вивчення структурних змін були біоптати, отримані під час фіброгастроскопії. Проведено морфометричне та імуногістохімічне морфологічне дослідження, зокрема з використанням високороздільної мікроскопії напівтонких зрізів. У шлунковому соку визначали загальний вміст ЖК методом Reinhold, Wilson.

Результати. Виявлено значне збільшення вмісту ЖК у шлунковому соку в усіх хворих на ГЕРХ (у 77,5 разу) порівняно з контрольною групою. Збільшення вмісту загальних ЖК у шлунковому вмісті сприяє розвитку запальних процесів в СО шлунка, що підтверджується збільшенням товщини базального шару СО стравоходу та розширенням міжклітинних просторів епітелію стравоходу до $(1,391 \pm 0,041)$ мкм.

Висновки. Встановлено, що збільшення частоти і тривалості контакту СО стравоходу з високим вмістом ЖК у пацієнтів з ГЕРХ спричиняло виникнення рефлюкс-езофагіту з високими проліферативними характеристиками, що підтверджується наявністю прямо пропорційного зв'язку між загальним вмістом ЖК і товщиною базального шару СО стравоходу ($r=0,355$; $p<0,05$), а також розширенням міжклітинних просторів клітин плоского епітелію стравоходу ($r=0,309$; $p<0,05$).

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, жовчні кислоти, шлунковий сік.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) належить до поширених нозологічних одиниць. Захворюваність на ГЕРХ становить 10–20 % у західних країнах [7] та 2,5–7,1 % — у східних [18], що робить актуальним вивчення причин і механізмів розвитку цієї патології. Чинники, які впливають на розвиток ГЕРХ, добре вивчено. До них належать кислотність та склад шлункового вмісту, час проходження їжі по стравоходу і час випорожнення шлунка, структурні та функціональні антирефлюксні механізми гастроезофагеальної ділянки, тонус нижнього стравохідного сфінктера, стан захисних механізмів слизової оболонки (СО), вісцеральна гіперчутливість, генетична схильність [2, 15].

Вважають, що ГЕРХ — переважно кислотозалежне захворювання. Доведено, що, окрім кислотного рефлюксу, ушкоджуючий вплив на СО стравоходу має біліарний рефлюкс (лужний рефлюкс), зумовлений дискоординацією моторно-евакуаторної функції верхніх відділів травного каналу, що може змінювати рН шлункового вмісту і пошкоджувати захисний бар'єр СО шлунка [12]. Дуоденогастроезофагеальний рефлюкс теоретично може загострювати гастроуденальний рефлюкс через підвищення інтрагастрального тиску, що збільшує ризик гастроезофагеального рефлюксу, або через приєднання

Дуоденогастроезофагеальний рефлюкс теоретично може загострювати гастроуденальний рефлюкс через підвищення інтрагастрального тиску, що збільшує ризик гастроезофагеального рефлюксу, або через приєднання

нових компонентів, таких як дуоденальний вміст, з жовчними кислотами (ЖК) і панкреатичними ензимами, що є потенційно шкідливим для СО стравоходу і призводить до її травмизації [16].

Мета роботи – описати ультраструктурні, морфометричні та імуногістохімічні особливості проліферативних процесів у СО стравоходу при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі та їх зв'язок зі зміною вмісту жовчних кислот у шлунковому соку.

Матеріали та методи

Перед початком лікування у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» обстежено 123 хворих з клінічно підтвердженою ГЕРХ і дисфункцією сфінктера Одді. Порівняльний аналіз проводили з показниками контрольної групи з 20 практично здорових осіб.

Шлунковий сік збирали під час езофагогастроскопічного дослідження. Концентрацію ЖК у шлунковому вмісті визначали методом Reimhold, Wilson [3].

Матеріалом для вивчення структурних змін були біоптати, отримані під час фіброгастроскопії (зі стравоходу, тіла та антрального відділу шлунка). Для гістологічних досліджень біоптати фіксували в 10,0 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації та заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 3–5 мкм фарбували гематоксилином та еозином і ШИФ-реактивом.

Зрізи, забарвлені гематоксилином та еозином, фотографували за допомогою імерсійного об'єктива світлового мікроскопа XSP-139TP (Ulab, Україна) при збільшенні 1000 фотоапаратом Canon PowerShot A630 (Японія). Міжклітинні простори епітелію стравоходу вимірювали за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.45S (National Institutes of Health, США).

Для високорозподільної світової мікроскопії матеріал фіксували в 1,25 % розчині глютарового альдегіду протягом 1 год при кімнатній температурі. Після відмивання в 0,1 фосфатного буфера (рН 7,2–7,4) тканину фіксували в 1 % водному розчині осмієвої кислоти протягом 1 год та поміщали в суміш епону та аралдіту. Напівтонкі зрізи товщиною 0,5 мкм отримували за допомогою ультрамікроскопа та фарбували 1 % водним розчином толудінового синього.

Для імуногістохімічного дослідження на депарафіновані гістологічні зрізи товщиною 3–5 мкм наносили моноклональні мишині антитіла до ядерного антигену проліферуючих клітин

(PCNA) (Chemicon, США) та вторинні антитіла, мічені пероксидазою хрому.

Статистичну обробку виконано за допомогою програми AtteStat для Microsoft Windows (РФ). При аналізі результатів використовували методи описової статистики: розрахунок середнього арифметичного значення (M), 95 % довірчого інтервалу і стандартної похибки (m) у вибірці. Дані наведено як $M \pm m$. Для статистичного аналізу даних використовували порівняння середніх значень змінних за допомогою параметричних методів (t -критерію Стьюдента) за нормального розподілу ознак, виражених в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро – Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U -критерій Манна – Уїтні). Відмінності, отримані методом парних порівнянь, вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [4].

Результати та обговорення

Результати мікроскопічних досліджень засвідчили, що майже у половини хворих (49,59 %) структура слизової оболонки стравоходу залишалася практично незмінною, за винятком лімфоплазмочитарної інфільтрації різного ступеня, яку виявлено у 97,52 % випадків (рис. 1А). Щільність інфільтрації варіювала від слабкої (47,11 %) до середньої (42,98 %). Рідко спостерігали виражену лімфоплазмочитарну інфільтрацію (2,48 %). Ці випадки, крім значної кількості лімфоцитів та плазматичних клітин, характеризувалися розширенням міжклітинних просторів СО стравоходу, накопиченням лімфоцитів та еозинофілів, відсутністю будь-яких ознак запалення СО шлунка.

Основними морфологічними ознаками езофагіту були потовщення базального шару епітелію та збільшення висоти сосочків (рис. 1Б). Комбінацію цих ознак відзначено у 48,79 % випадків. Вона корелювала з наявністю лімфоплазмочитарної ($r = +0,32$; $p = 0,009$) та нейтрофільної інфільтрації ($r = +0,33$; $p = 0,007$).

Поодинокі нейтрофільні лейкоцити у кількості 1–2 у полі зору спостерігали у 32,5 % випадків, еозинофільні – у 27,5 % (рис. 2А). Частота виявлення гранулоцитів була помітно меншою порівняно з показником, отриманим після аналізу цитологічних відбитків.

Балонну дистрофію клітин плоского епітелію, що також вважається ознакою порушення захисних механізмів, виявлено в 32,5 % випадків (рис. 2Б). Багатофакторний кореляційний аналіз не виявив зв'язку між наявністю балонної дистрофії та іншими морфологічними змінами

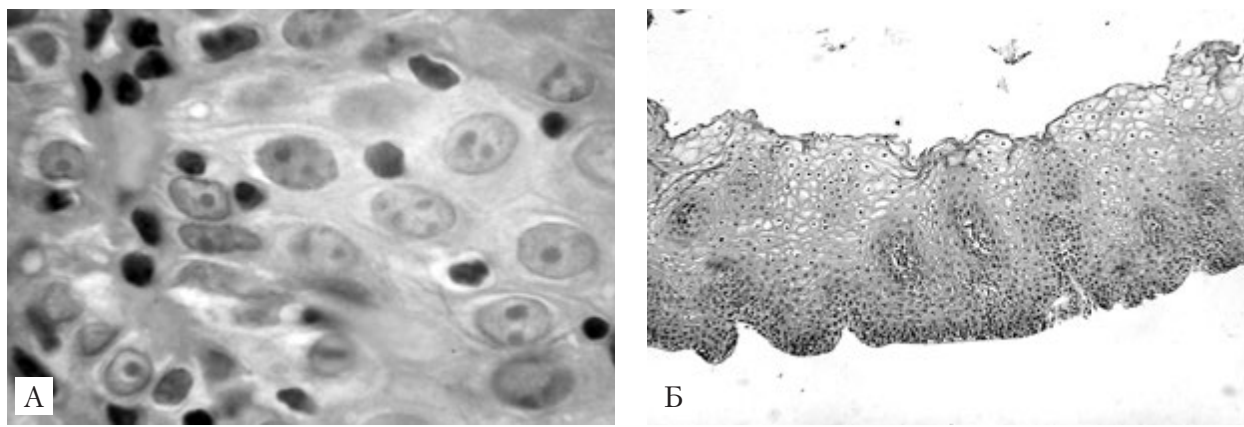


Рис. 1. Слизова оболонка стравоходу хворого на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу: А — інтраепітеліальні лімфоцити. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 1000$; Б — ознаки езофагіту (збільшення сосочків, гіперплазія базального шару). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

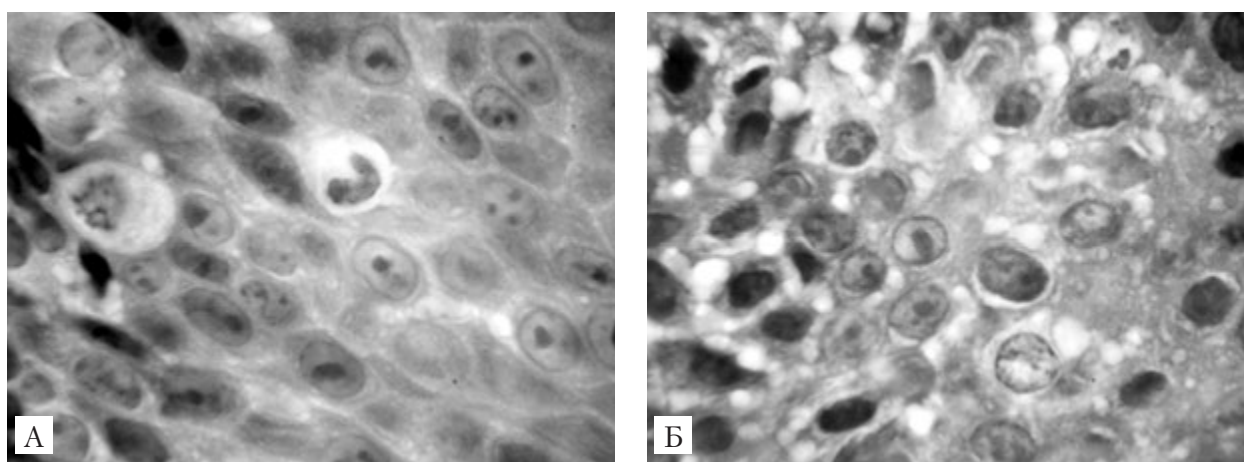


Рис. 2. Слизова оболонка стравоходу хворого на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу: А — інтраепітеліальні гранулоцити. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 1000$; Б — балонна дистрофія клітин плоского епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 1000$

СО, характерними для езофагіту. Це дає підставу припустити, що механізми дистрофічних змін мають опосередкованіший характер та можуть бути задіяні неспецифічно.

У нижніх частинах стравоходу, на рівні стравохідно-шлункового з'єднання, часто можна було побачити ділянки переходу багат шарового плоского епітелію стравоходу в залозистий одношаровий епітелій кардіальних залоз шлунка (рис. 3А). Потребує уваги той факт, що циліндричний епітелій у таких випадках близький до високопризматичного з ознаками гіпертрофії. Також у перехідних ділянках накопичення лімфоцитів та плазматичних клітин було більш щільним, що, на нашу думку, не мало зв'язку з розвитком езофагіту.

У третині випадків (31,41%) під час морфологічного дослідження СО стравоходу, в ділянках, розташованих у межах нижньої третини стравоходу, але вище за Z-лінію, спостерігали острівці епітелію, який за будовою був близьким до кар-

діального: циліндричного, з секретуючими клітинами та ШИК-позитивними залозами, котрі нагадували антральні (рис. 3Б). Частота виявлення цієї ознаки не корелювала з іншими морфологічними ознаками езофагіту.

Це явище інтерпретувалося нами як шлункова метаплазія/дистопія, і хоча на відміну від кишкової метаплазії воно не належить до передракових станів, деякі супутні зміни епітелію звертають на себе увагу. Так, епітеліальні клітини в цих ділянках мають високу призматичну форму, ознаки гіпертрофії більш виражені, дрібні судини СО розширені, спостерігається накопичення клітин запалення (рис. 4А).

У 4 (3,31%) випадках серед ектопічно розташованих шлункових залоз виявлено острівці тонкокишкового епітелію з бокалоподібними клітинами (рис. 4Б), що відповідає будові стравоходу Барретта та ендоскопічно мало вигляд блакитних гребенів. Частота виявлення стравоходу Барретта не ви-

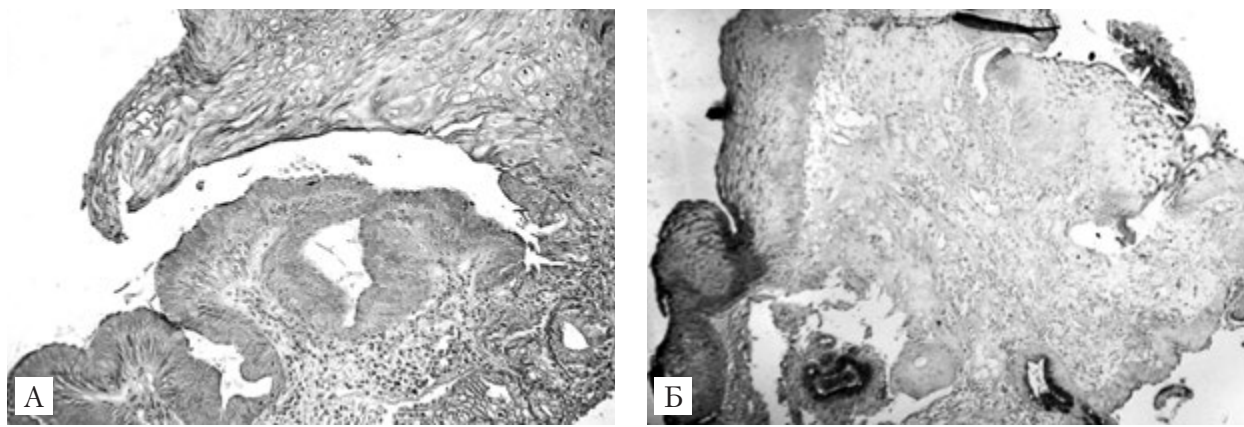


Рис. 3. Слизова оболонка стравоходу хворого на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу:
 А — перехід багаточарового плоского епітелію стравоходу (верхня частина фотографії) та залозистого одношарового епітелію шлунка (нижня частина фотографії) на рівні Z-лінії. Забарвлення за Шиффом. $\times 200$;
 Б — вище за Z-лінію серед типового для стравоходу епітелію розташовані ШИК-позитивні залози, вислані одношаровим циліндричним епітелієм. Забарвлення за Шиффом. $\times 100$

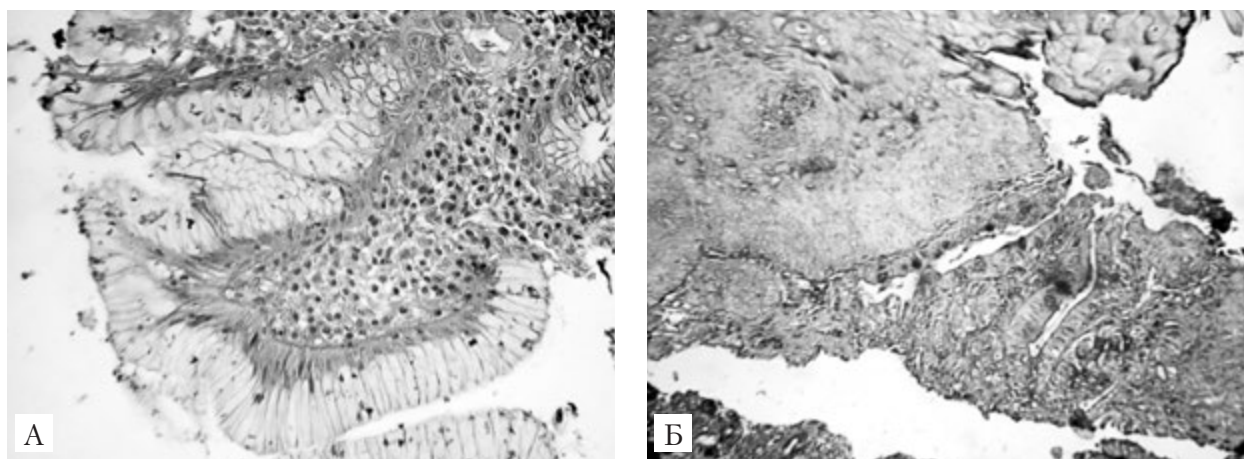


Рис. 4. Слизова оболонка стравоходу хворого на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу:
 А — високопризматичний епітелій без келихоподібних клітин (шлункова ектопія). Щільна лімфоплазмодитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та созином. $\times 400$; Б — багаточаровий епітелій стравоходу залози з бокалоподібними клітинами (кишкова метаплазія). Забарвлення за Шиффом. $\times 200$

ходить за межі середніх цифр у популяції та не пов'язана з дисфункцією жовчного міхура, що підтверджується даними статистичного дослідження.

Міжклітинні контакти плоского епітелію стравоходу досліджували при максимальному збільшенні світлового мікроскопа. У нормі клітини епітелію щільно прилягають одна до одної так, що межа між ними ледь помітна. Таку структурну картину спостерігали в 22,31% випадків (рис. 5А).

У 9,09% хворих міжклітинні простори були значно розширені (рис. 5Б). За даними комп'ютерної морфометрії, у цих випадках середня відстань між двома клітинами становила $(1,391 \pm 0,041)$ мкм. У 67,74% випадків ширина міжклітинних просторів значно варіювала, зокрема на сусідніх ділянках, та становила в середньому $(0,62 \pm 0,074)$ мкм.

Статистичний аналіз виявив наявність зв'язку не лише між середнім діаметром міжклітинних просторів та розширенням базального шару епітелію стравоходу ($r = +0,29$; $p = 0,01$), а і з наявністю нейтрофільної інфільтрації. Цей зв'язок стає більш вираженим при непараметричному аналізі із дисперсією діаметра по ступенях розширення. Так, за 0 ступінь розширення було прийнято розширення на відстань до 0,1 мкм, за 1-й ступінь — розширення на відстань від 0,1 до 0,5 мкм, за 2-й ступінь — розширення на відстань від 0,5 до 1,0 мкм, за 3-й ступінь — розширення на відстань понад 1 мкм (виражене розширення). Це дало змогу детальніше дослідити зв'язок між загостренням езофагіту та розширенням міжклітинних просторів ($r = +0,24$; $p = 0,009$). При накопиченні нейтрофільних лейкоцитів у СО страво-

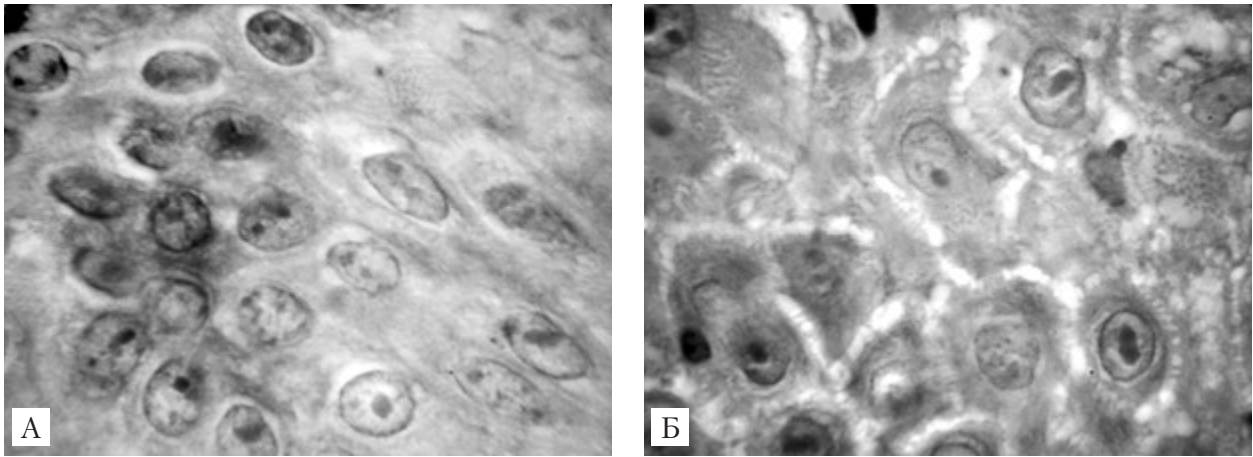


Рис. 5. Слизова оболонка стравоходу хворого на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу: А — міжклітинні простори не розширені (щільний контакт); Б — міжклітинні простори помітно розширені. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 1000$

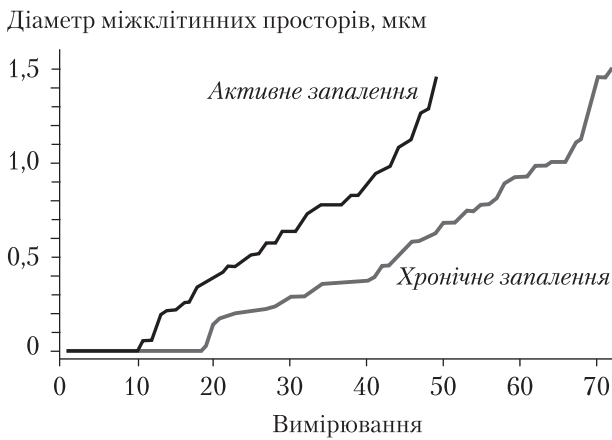


Рис. 6. Розбіжності у розширеннях міжклітинних просторів плоского епітелію стравоходу при загостренні езофагіту за даними комп'ютерної морфометрії

ходу діапазон діаметра міжклітинних просторів був меншим, а середнє значення діаметра становило $(0,530 \pm 0,085)$ мкм, тоді як при хронічному запаленні діапазон діаметра був більшим (у середньому — $(0,460 \pm 0,101)$ мкм) (рис. 6).

Техніка напівтонких зрізів дає змогу чіткіше виявляти деталі будови епідермісу слизової оболонки при ГЕРХ, особливо це стосується шипуватого шару епідермісу, де видно численні десмосоми. При ГЕРХ завдяки застосуванню техніки напівтонких зрізів стають помітнішими фокальні руйнування десмосомальних контактів (рис. 7А). Напівтонкі зрізи також дають змогу точніше виміряти розширення міжклітинних просторів — патогномонічну ознаку ГЕРХ.

Ослаблення міжклітинних зв'язків в епітелії стравоходу при ГЕРХ може спричинити підви-

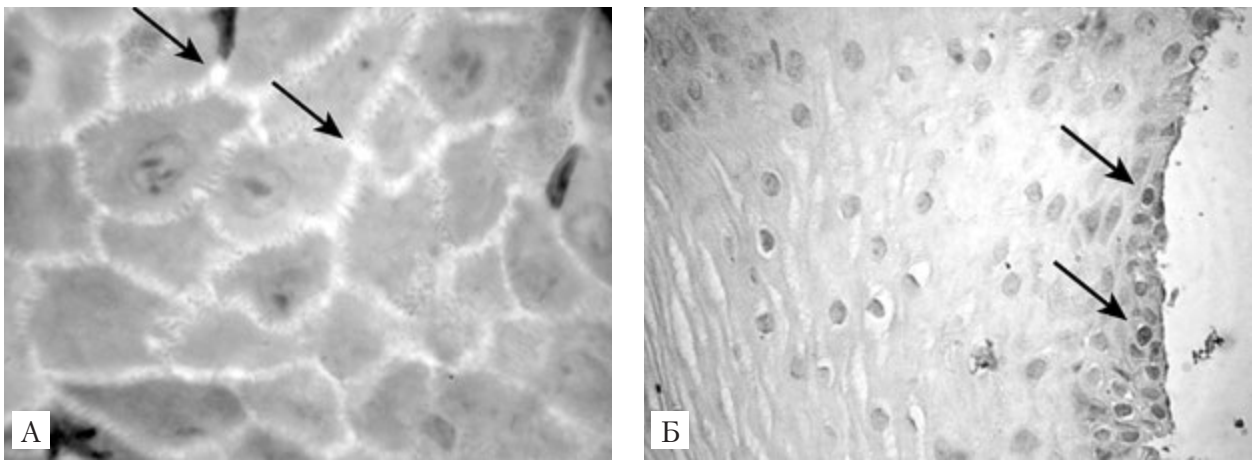


Рис. 7. Слизова оболонка стравоходу хворого на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу: А — шипуватий шар епідермісу. Десмосоми мають вигляд міжклітинних містків. Фокальні руйнування десмосомальних міжклітинних контактів (зазначено стрілками). Забарвлення толюїдиновим синім. $\times 1000$; Б — гістологічно незмінена СО стравоходу. PCNA в ядрах базального шару епідермісу. Непряма імуногістохімічна реакція, підфарбовування гематоксиліном. $\times 400$

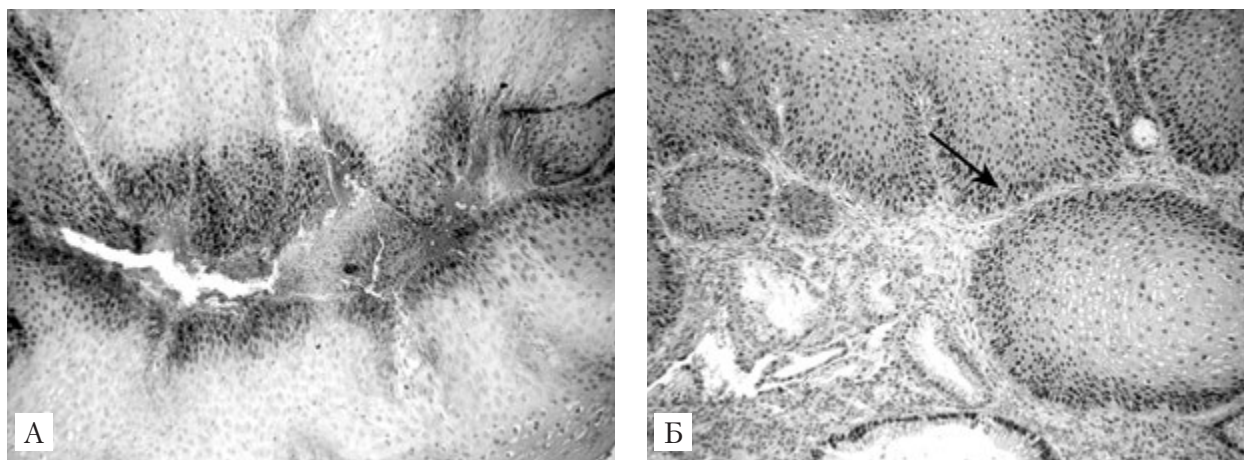


Рис. 8. Слизова оболонка стравоходу хворого на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Непряма імуногістохімічна реакція: А — PCNA визначається в ядрах клітин розширеного базального шару епідермісу стравоходу; Б — ектопія слизової оболонки. PCNA визначається в ядрах клітин потовщеного базального шару епідермісу та покривно-ямкового епітелію ектопічних клітин (вказано стрілкою). Підфарбовування гематоксилином. $\times 200$

щення мітотичної активності епітелію за типом механізму зворотного контактного гальмування розмноження клітин. Для вивчення проліферативної активності епітелію стравоходу при розширенні міжклітинних просторів нами проведено дослідження експресії PCNA в ядрах клітин епідермісу.

У гістологічно незмінній слизовій оболонці стравоходу PCNA виявлявся в ядрах клітин потовщеного базального шару епідермісу (рис. 7Б).

При GERX PCNA виявляється в ядрах епітеліоцитів потовщеного базального шару епітелію (рис. 8А), що є характерною ознакою захворювання. Така сама картина спостерігається в місцях ектопії СО шлунка в стравоході, з підвищенням проліферативної активності покривно-ямкового епітелію в ектопічних клітинах СО (рис. 8Б).

Таким чином, отримані факти можна пояснити так званою контактною теорією розвитку потовщення базального шару епідермісу при GERX, згідно з якою розширення міжклітинних просторів епідермісу стравоходу є причиною розширення базального шару епітелію стравоходу при GERX.

Розширення міжклітинних просторів в епітелії стравоходу, зумовлене впливом шлункового вмісту на СО, є важливою характеристикою розвитку шлунково-стравохідного рефлюксу. Порівняно з неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ) ($(0,439 \pm 0,086)$ мкм) у хворих з наявністю морфологічних змін СО стравоходу має місце розширення міжклітинних просторів ($(0,565 \pm 0,057)$ мкм), яке не було підтвержене статистично, тому що в групі хворих з НЕРХ спостерігався значний діапазон значень.

До механізмів, які беруть участь у розширенні міжклітинних просторів при GERX, зараховують насамперед механічну дію соляної кислоти та зниження епітеліального опору [15]. У хворих на НЕРХ за клінічними симптомами лише у деяких випадках може стояти зміна рН, яка може бути скоригована за допомогою антисекреторного лікування [9]. В інших випадках симптоми GERX пов'язані з гіперчутливістю, яка прогресує з поширенням рефлюксату вгору по стравоходу та може бути безпосередньо пов'язана зі збільшенням кількості активованих кислоточутливих ноцицепторів. У дослідженні К. Н. Steen [17] показано, що сенсорні нейрони людської шкіри містять хемочутливі больові рецептори, які активуються при рівні рН 5,2–6,9. Також експериментально доведено руйнівний ефект рН нижче за 6,5 на епітеліальні клітини СО стравоходу кролика [17]. З огляду на це, можна припустити, що пацієнти з НЕРХ характеризуються більш вираженою вразливістю бар'єрної функції СО стравоходу, тому навіть невелика зміна рН спричиняє больову відповідь.

Великий діапазон діаметра міжклітинних просторів, зокрема між клітинами, розташованими в одному полі зору, який ми спостерігаємо в групі НЕРХ, дає підставу припустити, що міжклітинні зв'язки є частково динамічними та адаптуються до подразників. Імовірно, що, крім негативного сенсibiliзуючого ефекту, за такими змінами СО може стояти і поки не вивчений позитивний адаптативний ефект. Становить інтерес вивчення зв'язків між характером розширення міжклітинних просторів та окремими клінічними виявами GERX.

У зв'язку з тим, що електронна мікроскопія є складним та малодоступним методом, який потребує багато часу, діаметр міжклітинних просторів намагаються вимірювати при світловій мікроскопії. На даний час світлова мікроскопія має порівняно низьку специфічність, проте добру чутливість при вимірюваннях [8]. Розробка такого методу надала б новий діагностичний інструмент для ранньої діагностики ГЕРХ і виділення в окрему групу пацієнтів з функціональною малочутливою до антацидів печією. Результати вимірювання міжклітинних просторів методом високороздільної світлової мікроскопії з використанням комп'ютерної морфометрії є відтворюваним, об'єктивним та чутливим маркером НЕРХ. Таке вимірювання може бути використано для діагностики пацієнтів, у яких інші гістологічні характеристики стравоходу в межах норми.

У нормі ЖК не містяться в шлунковому соку або їх концентрація не перевищує 6 мкмоль/л. Відомо, що ЖК, які ретроградно потрапляють в просвіт шлунка та стравоходу, належать до агресивних агентів і призводять до uszkodження неадаптованої до їх дії СО шлунка [1].

При визначенні рівня ЖК у шлунковому соку виявлено збільшення їх вмісту в усіх хворих на ГЕРХ у середньому у 77,5 разу ($(310,0 \pm 60,0)$ мкмоль/л; $p < 0,001$) порівняно з контрольною групою ($(4,0 \pm 2,0)$ мкмоль/л).

Негативна дія ЖК на клітини епітелію та ендотелію полягає у пригніченні слизоутворення, що знижує захисні властивості СО шлунка і стравоходу.

Експериментально підтверджено, що пошкодження захисного бар'єра СО шлунка лізолецитином і солями ЖК спричиняло збільшення зворотної дифузії іонів водню в 2–4 рази. Тривалий вплив ЖК призводив до виснаження інтрацелюлярної буферної системи, вивільнення НСІ, гістаміну, пепсину, дегрануляції опасистих клітин [5]. З літературних джерел відомо, що при тривалому впливі дуоденального вмісту на СО шлунка має місце виражена редукція і омолодження опасистих клітин [5]. Ми припускаємо, що регулярне потрапляння дуоденального вмісту до шлункового просвіту у хворих на ГЕРХ може бути однією з ключових причин розвитку атрофічного гастриту.

Кореляційний аналіз виявив, що збільшення вмісту ЖК у шлунковому соку призводить до посилення запальних процесів у СО антрума та

тіла шлунка. При збільшенні загального вмісту ЖК спостерігається збільшення кількості лейкоцитів як в антрумі ($r = +0,353$; $p < 0,05$), так і в тілі шлунка ($r = +0,375$; $p < 0,01$). Відомо, що наявність у складі запального інфільтрату нейтрофільних лейкоцитів супроводжується високим рівнем продукції реактивних форм кисню, які активують перекисне окиснення ліпідів [13]. Велика кількість нейтрофільних лейкоцитів, котрі інфільтрують власну пластинку СО і розташовуються інтраепітеліально, є предиктором ерозивно-виразкових дефектів. Оксидативний стрес за умов тривалого впливу призводить до пошкодження продуктами «перекисного вибуху» ДНК епітеліальних клітин генеративної зони СО шлунка [6].

Збільшення частоти і тривалості контакту шлункового соку з високим вмістом ЖК зі СО стравоходу при ГЕРХ спричиняло виникнення рефлюкс-езофагіту, що підтверджується прямо пропорційним зв'язком між загальним вмістом ЖК і товщиною базального шару СО стравоходу ($r = +0,355$; $p < 0,05$) та вмістом ЖК і розширенням міжклітинних просторів клітин плоского епітелію стравоходу ($r = +0,309$; $p < 0,05$).

Висновки

За даними комп'ютерної морфометрії, у 8,75% хворих міжклітинні простори плоского епітелію стравоходу були значно розширені, середня відстань між двома клітинами становила $(1,391 \pm 0,041)$ мкм, у 56,25% випадків ширина міжклітинних просторів значно варіювала, зокрема на сусідніх ділянках, та становила в середньому $(0,62 \pm 0,074)$ мкм.

У 31,41% випадків при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі, поєднаній з дисфункцією жовчного міхура та сфінктера Одді, зміни слизової оболонки стравоходу доповнюються шлунковою ектопією в межах нижньої третини стравоходу, але вище за Z-лінію, при цьому епітелій залоз демонструє ознаки гіперплазії та запалення.

Виявлено збільшення вмісту загальних жовчних кислот у шлунковому вмісті в усіх пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою ($p < 0,001$), що спричиняє розвиток запальних процесів у слизовій оболонці шлунка, а також рефлюкс-езофагіту шляхом збільшення товщини базального шару слизової оболонки стравоходу та розширення міжклітинних просторів плоского епітелію стравоходу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, статистичне опрацювання даних, написання та редагування тексту – Н. О., С. Б.; проведення гістологічних досліджень – Н. О.; проведення біохімічних досліджень – С. Б.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Соломенцева Т.А. Влияние комбинированной антигомтоксической терапии на состояние слизистых оболочек желудка и пищевода у больных с хроническим гастритом и эзофагитом // Сучасна гастроентерол. — 2005. — № 4 (24). — С. 67—70.
2. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему // Рус. мед. журн. — 2009. — № 17 (2) — С. 119—112.
3. Клініко-лабораторна оцінка функціонального стану секреторних залоз шлунка: Метод рекомендації / За ред. А.І. Руденко. — К., 2004. — 23 с.
4. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. — М.: Гэотар-Мед, 2003. — 144 с.
5. Чернобровий В.М. Білярний рефлюкс-гастрит та рефлюкс-езофагіт: актуальні питання застосування препарату «Укрлів» — урсодезоксихолевої кислоти (перспектива добового езофаго-імпеданс-pH-моніторингу) // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 2 (70). — С. 47—53.
6. Augusto A.C., Miguel F., Mendonça S. et al. Oxidative stress expression status associated to Helicobacter pylori virulence in gastric diseases // Clin. Biochem. — 2007. — Vol. 40 (9—10). — P. 615—622.
7. Badillo R., Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 5 (3). — P. 105—120.
8. Barlow W.J., Orlando R.C. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis // Gastroenterol. — 2005. — Vol. 128. — P. 771—778.
9. Calabrese C., Bortolotti M., Fabbri A. et al. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 537—542.
10. Calabrese C., Fabbri A., Bortolotti M. et al. Effect of omeprazole on symptoms and ultrastructure esophageal damage in acid bile reflux // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11. — P. 1876—1880.
11. Kaiser H.W., Ness W., Jungblut I. et al. Adherens junctions: demonstration in human epidermis // J. Invest. Dermatol. — 1993 — Vol. 100 (2). — P. 180—185.
12. Kauer W.K., Stein H.J. Role of acid and bile in the genesis of Barrett's esophagus // Chest. Surg. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 12 (1). — P. 39—45.
13. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. et al. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside // Gastroenterol. — 2008. — Vol. 135 (1). — P. 41—60.
14. Li F.Y., Li Y. Interleukin-6, desmosome and tight junction protein expression levels in reflux esophagitis-affected mucosa // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15 (29). — P. 3621—3630.
15. Orlando R.C., Powell D.W., Carney C.N. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium // J. Clin. Invest. — 1981. — Vol. 68. — P. 286—293.
16. Richter J. The refractory GERD patient // World Gastroenterol. News. — 2007. — Vol. 12. — P. 11—13.
17. Steen K.H., Reeh P.W. Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in humans // Neurosci. Lett. — 1993. — Vol. 154. — P. 113—116.
18. Wu J.C. Gastroesophageal reflux disease: an Asian perspective // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23 (12). — P. 1785—1793.

Н. Ю. Ошмянская, С. А. Бабий

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепр

Пролиферативные процессы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их связь с содержанием желчных кислот в желудочном соке

Цель — описать ультраструктурные, морфометрические и иммуногистохимические особенности пролиферативных процессов в слизистой оболочке (СО) пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и их связь с изменением содержания желчных кислот (ЖК) в желудочном соке.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 123 больных с клинически подтвержденной ГЭРБ перед началом лечения в отделении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Сравнительный анализ выполняли относительно показателей контрольной группы из 20 практически здоровых лиц. Материалом для изучения структурных изменений были биоптаты, полученные во время фиброгастроскопии. Проведено морфометрическое и иммуногистохимическое морфологическое исследование, в том числе с использованием высоко-разрешающей микроскопии полутонких срезов. В желудочном соке определяли общее содержание ЖК методом Reinhold, Wilson.

Результаты. Выявлено значительное увеличение содержания ЖК в желудочном соке у всех больных ГЭРБ (в 77,5 раза) по сравнению с контрольной группой. Увеличение содержания общих ЖК в желудочном содержимом способствует развитию воспалительных процессов в СО желудка, что подтверждается увеличением толщины базального слоя СО пищевода и расширением межклеточных пространств эпителиа пищевода до $(1,391 \pm 0,041)$ мкм.

Выводы. Установлено, что увеличение частоты и продолжительности контакта СО пищевода с высоким содержанием ЖК у пациентов с ГЭРБ вызывает возникновение рефлюкс-эзофагита с высокими пролиферативными характеристиками, что подтверждается наличием прямо пропорциональной связи между общим содержанием ЖК и толщиной базального слоя СО пищевода ($r=0,355$; $p<0,05$), а также расширением межклеточных пространств клеток плоского эпителиа пищевода ($r=0,309$; $p<0,05$).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желчные кислоты, желудочный сок.

N. Yu. Oshmyanska, S. O. Babii

SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipro

The proliferative processes at gastroesophageal reflux disease and their relationship with the bile acids' level in gastric juice

Objective — to describe the ultrastructural, immunohistochemical and morphometric characteristics of proliferative processes in the esophageal mucosa against the background of gastroesophageal reflux disease (GERD) and their relationship with the bile acids' level in gastric juice.

Materials and methods. The study involved 123 patients with clinically confirmed GERD prior the treatment start in the department of stomach and duodenum diseases of the SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine». A comparative analysis was conducted with a control group, which consisted of 20 almost healthy people. The material for the study of structural changes were biopsies obtained during fibrogastroscopy; morphometric and immunohistochemical methods, including high-resolution microscopy of half-thin slides were used during morphological analysis. The level of total bile acids was measured in the gastric juice by methods of Reinhold, Wilson.

Results. The considerable increase of bile acids (77.5-fold) was found in gastric juice in all patients with GERD vs. the control group. An increase of total bile acids in gastric contents contributes to the development of inflammatory processes in the mucosa, as evidenced by an increase in the thickness of the basal layer of the esophagus mucosa and the expansion of the epithelial intercellular spaces to $(1.391 \pm 0.041) \mu\text{m}$.

Conclusions. It has been established that increase in the frequency and duration of contact of esophageal mucosa with the high bile acids' level in patients with GERD contributed to the reflux esophagitis with high proliferative characteristics, which was confirmed by the direct correlation between the total level of bile acids and thickening of basal esophageal mucosa layer $r = 0.355$ ($p < 0.05$) and dilation of the intercellular spaces of esophageal epithelium $r = 0.309$ ($p < 0.05$).

Key words: gastroesophageal reflux disease, bile acids, gastric juice.

Контактна інформація

Ошмянська Наталія Юріївна, к. мед. н., ст. наук. співр. лабораторії патоморфології
E-mail: betinafei@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 26 вересня 2016 р.