УДК: 616.33.576.2:355

Гістоморфологічні особливості слизової оболонки стравоходу у хворих на ГЕРХ військовослужбовців

Г.В. Осьодло[1], І.І. Сидоренко[2]

[1]Українська військово-медична академія МО України, м. Київ

[2]Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

У статті проаналізовано результати гістоморфологічного дослідження слизової оболонки стравоходу у хворих з ерозивною та неерозивною формами гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) з уточненням впливу оксиду азоту на перебіг захворювання. Встановлено переважання у хворих з ерозивною формою ГЕРХ гіперплазії базального шару епітелію, частоти патології мітозів, набряку епітелію та нейтрофільної інфільтрації, що корелювала з підвищенням NO нейтрофільних гранулоцитів.

Ключові слова: *гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, морфологічні прояви, оксид азоту, мітотична активність.*

У 50–70% випадків гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) під час ендоскопічного огляду не виявляють уражень слизової оболонки (СО) і використовують термін «ендоскопічно негативна» рефлюксна хвороба. Ця форма може проявлятися вираженою симптоматикою, хоча рідко переходить в ерозивну рефлюксну хворобу (ЕРХ) чи ускладнюється [11], а для проведення диференціальної діагностики у рефрактерних випадках додатково рекомендоване морфологічне дослідження, бо ступінь ураження СО не завжди корелює з показниками pH-моніторингу [9].

Морфологічні зміни при ГЕРХ полягають у виникненні запального процесу дистальних відділів стравоходу [2, 5]. У легких випадках відзначають помірну гіперемію і набряк СО, у важких – запальну інфільтрацію не тільки СО, але й більш глибоких шарів, порушення мікроциркуляції, наявність ерозій і виразок, формування рубцевого звуження стравоходу чи його вкорочення [8].

У дослідженнях Ю.М. Степанова і співавторів (2010) показано доцільність проведення гістоморфологічного дослідження СО стравоходу при рефрактерній ГЕРХ, морфологічними проявами якої рекомендовано вважати гіперплазію базального шару, нейтрофільну інфільтрацію та набряк епітелію СО, які зустрічаються достовірно частіше при ЕРХ порівняно з неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ) [7].

S.C. Nwokediuko та співавтори (2011) встановили високу частоту інтраепітеліальної нейтрофільної інфільтрації та розширення міжклітинних контактів СО стравоходу у хворих на НЕРХ [10] і припускають наявність взаємозв'язку між високою частотою нейтрофільної інфільтрації та частим розвитком раку стравоходу у нігерійців.

Як засвідчили дані наших досліджень, у військовослужбовців молодого віку із НЕРХ часто мають місце позастравохідні респіраторні й кардіальні прояви [6], що потребує диференціальної діагностики для уточнення ступеня їхньої придатності, а основним і об'єктивним критерієм верифікації патології стравоходу є гістоморфологічне дослідження.

Взаємозв'язок метаболізму NO, зниження тиску НСС і патологічного рефлюксу підтверджує патогенетичне значення NO в розвитку й прогресуванні хвороби [1]. Проте не було виявлено досліджень щодо метаболізму NO у хворих з різними варіантами ГЕРХ з урахуванням гістоморфологічної картини СО стравоходу.

Мета дослідження: вивчення морфологічної структури СО стравоходу та мітотичної активності у хворих з різними формами ГЕРХ з уточненням ролі оксиду азоту в перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 50 хворих на ГЕРХ чоловіків: 26 – із НЕРХ (I група) і 24 – із ЕРХ (II група), віком від 19 до 32 років (середній вік 25,6±2,3 року). Групу контролю склали 25 практично здорових осіб, співставних за статтю і віком. Діагноз ГЕРХ встановлювали на підставі клінічних проявів, результатів ФЕГДС і внутрішньостравохідного pH-моніторування. Рівень NO в нейтрофілах і тромбоцитах визначали методом електронної парамагнітно-резонансної спектроскопії. Біоптати СО стравоходу фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, проводили через серію спиртів висхідної концентрації та заливали в парафінові блоки з подальшим виготовленням гістологічних зрізів товщиною 4–6 мк. Отримані препарати фарбували гематоксиліном і еозином та пікрофуксином за Ван-Гізон. Дослідження мітотичного режиму та стан патологічних мітозів вивчали згідно з класифікацією І.О. Казанцевої (1981) [4]. Мітотичні клітини рахували не менше ніж у 100 полях зору мікроскопу, мітотичний індекс виражали у промілях (‰). Спектр патологічних мітозів досліджували залежно від фаз нормально перебігаючого мітозу, з подальшим визначенням провідної фази, яку виражали у відсотковому співвідношенні (%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як засвідчили результати морфологічного дослідження, оболонка стравоходу у хворих на НЕРХ мала добре розвинений слизовий, підслизовий та м'язевий шари. Серед морфологічних змін СО стравоходу превалювали дистрофія епітелію у 16 (61,5%) хворих та гіперплазія поверхневого шару епітелію – у 14 (53,8%) хворих, проте вони не відрізнялись за частотою в групах порівняння (табл. 1).

Для гістологічних препаратів групи НЕРХ характерною була дифузна, переважно лімфоплазмоцитарна інфільтрація у власній пластинці у 8 (30,8%) та в підсли-

Таблиця 1

Характеристика морфологічних змін СО стравоходу у хворих на різні форми ГЕРХ

Гістологічна ознака	I група, n=26 (%)	II група, n=24 (%)	Достовірність відмінностей, χ^2; P
Дистрофія епітелію	16 (61,5)	19 (79,2)	χ^2=0,149; P>0,05
Набряк епітелію	2 (7,7)	15 (62,5)	χ^2=14,35; P<0,001
Гіперплазія поверхневого шару епітелію	14 (53,8)	14 (58,3)	χ^2=0,138; P>0,05
Гіперплазія базального шару епітелію	5 (19,2)	17 (70,8)	χ^2=11,47; P<0,001
Збільшення кількості сосочків	3 (11,5)	18 (75,0)	χ^2=18,11; P<0,001
Паракератоз	13 (50,0)	14 (58,3)	χ^2=0,094; P>0,05
Акантоз	11 (42,3)	16 (66,6)	χ^2=2,081; P>0,05
Лімфоплазмоцитарна інфільтрація	12 (46,2)	10 (41,7)	χ^2=0,001; P>0,05
Нейтрофільна інфільтрація	4 (15,4)	18 (75,0)	χ^2=17,54; P<0,001
Еозинофільна інфільтрація	2 (7,7)	3 (12,5)	χ^2=0,009; P>0,05

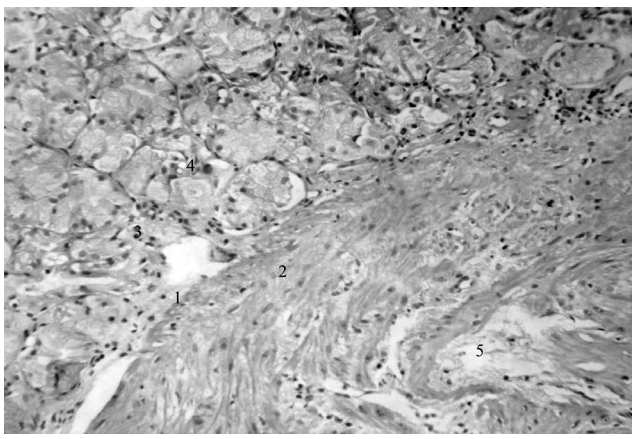
зовому шарі СО стравоходу у 4 (15,4%) хворих, рідше виявляли нейтрофільну інфільтрацію – у 4 (15,4%), гістіоцити – у 3 (11,5%), еозинофіли – у 2 (7,7%) хворих. Вогнищеві запальні інфільтрати поодиноко формувалися навколо кістозно змінених вивідних протоків залоз, а в підслизовій оболонці – периваскулярно. У 1 (3,8%) пацієнта виявляли лімфоїдні фолікули з реактивними центрами у фовеолярних ямках субепітеліального шару.

Характерною особливістю ЕРХ виступало збільшення кількості сосочків у 18 (75,0%) хворих, що було достовірно частіше (χ^2=18,11; P<0,001) порівняно з групою НЕРХ (11,5%), причому їхня кількість корелювала з тривалістю захворювання (r=0,402; P<0,05). Гіперплазію базального шару, набряк епітелію та нейтрофільну інфільтрацію відзначали достовірно частіше в групі ЕРХ (P<0,001) порівняно з групою НЕРХ (табл. 1), що підтвердило дані попередніх морфологічних досліджень [7].

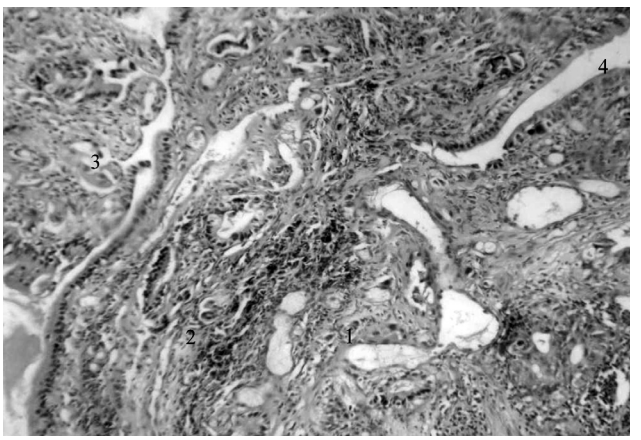
Фігури мітозу переважали в середній частині епітелію у 15 (57,7%) пацієнтів групи НЕРХ. Мітотичний режим епітелію СО стравоходу характеризувався високим індексом та становив 5,25±0,6‰. Кількісний та якісний аналізи розподілення фаз нормально перебігаючого мітозу встановили переважання метафази (40,8±0,4%) порівняно з іншими етапами нормального мітотичного поділу клітин (табл. 2).

Дослідження відхилень від нормально перебігаючого мітозу в групі НЕРХ виявило поодинокі форми патології мітозів у 15,3 % (4 із 26) пацієнтів: у 3 (11,5%) хворих спостерігали патологію профази мітозу – так звані містки та затримку під час розходження хромосом із частотою 0,2%, у 1 (3,8%) хворого – патологія метафази – К-мітоз із розсіюванням хромосом із частотою 0,1%, що може свідчити про фізіологічні компенсаторно-пристосувальні процеси репарації епітелію СО на тлі переважання лужного рефлюксу. Базальна мембрана епітелію у пацієнтів групи НЕРХ не змінювалась на всьому протязі гістологічних препаратів, зберігала свої розміри, рідко виявляли її потовщення та незначне склерозування.

Дослідження відхилень від нормально перебігаючого мітозу у хворих на ЕРХ виявило поодинокі форми патології мітозів у 29,2% (8 із 24) пацієнтів: у 4 (16,7%) хворих спостерігали патологію профази мітозу – затримку під час



Мал. 1. Розподіл патологічних мітозів у хворого С., 32 роки: (група ЕРХ):
1 – базальна мембрана СО стравоходу;
2 – гіпертрофія м'язового шару;
3 – патологія мітозу у вигляді містків;
4 – К-мітоз з розсіюванням хромосом;
5 – набряк м'язових волокон.
Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: об'єктив 20×; окуляр ×10.



Мал. 2. Дистрофічно-некротичні зміни у хворого В., 28 років (група ЕРХ):
1 – кровоносні судини;
2 – периваскулярні лімфо-плазмоцитарні інфільтрати;
3 – епітелій стравоходу;
4 – сосочки СО;
5 – ацинус вивідних протоків залоз.
Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: об'єктив 20×; окуляр ×10.

СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА №3 (47), 2013
ISSN 2307-5112

Таблиця 2

Розподіл фаз нормально перебігаючого мітозу СО стравоходу у хворих на різні форми ГЕРХ, M±m

Група хворих	Мітотичний індекс, ‰	Профаза мітозу, %	Метафаза мітозу, %	Анафаза мітозу, %	Телофаза мітозу, %
НЕРХ (I група), n=26	5,25±2,2	26,6±7,5	40,8±8,2	9,8±3,1	22,8±3,9
ЕРХ (II група), n=24	6,65±2,4*	44,8±8,4***	40,6±8,8	2,9±1,4***	11,7±2,8***

розходження хромосом із частотою у 3,7%; містки – із частотою 1,1% та у 3 (12,5%) хворих – патологію метафази – К-мітоз із розсіюванням хромосом із частотою 4,7%, у 1 (4,2%) хворого – моноцентричний мітоз із частотою 0,4% (мал. 1).

Разом із гістологічними ознаками ЕРХ у вигляді вищої частоти гіперплазії базального шару, набряку епітелію та нейтрофільної інфільтрації у 13 (54,2%) пацієнтів мали місце дистрофічно-некротичні зміни епітелію з наявністю гіперемії судин (мал. 2). Дифузні лімфоплазмоцитарні інфільтрати з домішками полінуклеарних нейтрофілів і поодиноких еозинофілів розташовувались як в області сосочків, так і в більш глибоких субепітеліальних шарах, із розшаруванням м'язових волокон.

У випадках довготривалого патологічного процесу у 3 (12,5%) хворих з ЕРХ виявляли судини з елементами продуктивного васкуліту. Клітинні інфільтрати мали поліморфний вигляд, в них домінували моноцити, плазматичні клітини, лімфоцити та макрофаги, зрідка зустрічались клітини фібробластичного ряду.

Під час проведення кореляційного аналізу встановлено вірогідний ($P<0,01$) помірний прямий кореляційний зв'язок між наявністю нейтрофільної інфільтрації та підвищенням NO нейтрофілів з рівнем $r_A=+0,532$. Крім того, виявляли взаємозв'язок ступеня вираженості акантозу та ендоскопічної характеристики розповсюдженості патологічного процесу ($r=+0,417$; $P<0,05$).

У 4 (16,7%) пацієнтів групи ЕРХ у полях зору мікроскопа в СО стравоходу переважали специфічні головні, обкладочні та муцин-продукувальні клітини, що нагадували фундальний тип будови епітелію шлунку з переважанням у групі фундального типу над кардіальним, що мав місце у 2 (8,33%) пацієнтів, у 2,0 разу (мал. 3). Цей факт свідчить про те, що ендоскопічна картина не завжди відображає глибину змін СО стравоходу у хворих на ЕРХ.

Як видно з мал. 2, зміни епітелію залоз стравоходу та їхніх вивідних протоків характеризувалися вогнищевою гіперплазією резервних клітин, проліферацією епітелію протоків і ацинусів. Власні залози розподілялись нерівномірно в підслизовому шарі. Топографо-анатомічно найбільша їхня кількість локалізувалась на передній та бокових стінках нижнього відділу стравоходу.

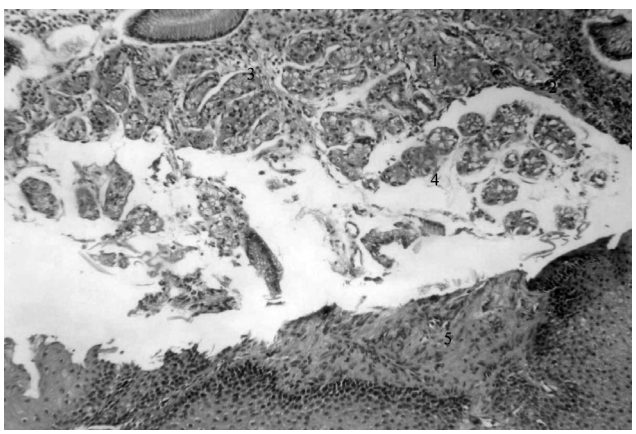
Як показали результати морфологічних та математичних досліджень щодо якісного та кількісного вивчення патологічних мітозів на гістологічних препаратах (табл. 3), у групі ЕРХ переважали функціональні форми патології, які не пов'язані з грубим ушкодженням мітотичного апарату клітин та хромосом, а також кінетохорів ділення (мал. 4), проте зустрічалися частіше, ніж у групі НЕРХ.

При проведенні кореляційного аналізу між рівнем підвищення NO і кількісними характеристиками патологічних мітозів кореляційних зв'язків не виявляли ($P>0,05$).

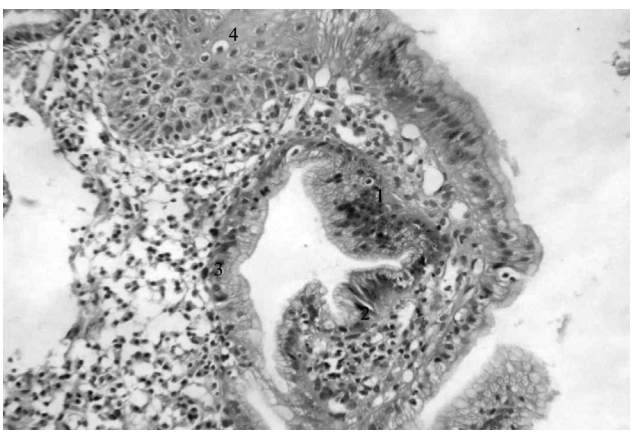
ВИСНОВКИ

Для хворих на НЕРХ характерні: дистрофія (у 61,5%), гіперплазія поверхневого шару епітелію (у 53,8%) та лімфоплазмоцитарна інфільтрація (у 46,2%), з високим мітотичним індексом (5,25±2,2‰) та низькою частотою патології мітозів (0,5%) переважно в середній частині епітелію.

У хворих на ЕРХ достовірно частіше ($P<0,001$), ніж



Мал. 3. Фундальний тип будови епітелію стравоходу у хворого П., 27 років (група ЕРХ):
1 – елементи продуктивного васкуліту;
2 – фібробласти;
3 – колагенові волокна;
4 – фундальні залози;
5 – плоский незроговілий епітелій.
Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: об'єктив 10×; окуляр ×10.



Мал. 4. Мітотичні клітини у хворого В., 31 рік (група ЕРХ):
1 – гіперплазія резервних клітин ацинусів;
2 – фундальні клітини;
3 – патологія мітозу у вигляді відставання хромосоми при розходженні;
4 – гіперплазований плоский епітелій.
Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: об'єктив 20×; окуляр ×10.

Таблиця 3

Розподіл патологічних мітозів стравоходу у хворих на різні форми ГЕРХ, M±m (%)

Група хворих	Патологічні мітози	Відставання хромосом	Містки	Розсіювання хромосом	Тригрупова метафаза	Моноцентричний мітоз	Асиметричний мітоз	Багато полюсний мітоз	К-Мітоз
НЕРХ (I група), n=26	0,5	0,2	0,2	-	-	-	-	-	0,1
ЕРХ (II група), n=24	10,6	3,7	1,1	0,3	-	0,4	0,2	0,2	4,7

при НЕРХ, виявляють гіперплазію базального шару, набряк епітелію та нейтрофільну інфільтрацію, що корелювала з підвищенням NO нейтрофілів (r_A=+0,53), збільшення кількості сосочків, що корелювало з тривалістю захворювання (r=+0,40).

У 16,7% пацієнтів групи ЕРХ у СО стравоходу виявляли елементи фундального типу епітелію шлунку з переважанням у групі фундального типу над кардіальним (8,33%) у 2,0 разу, з високими мітотичним індексом (6,65±2,4‰) та частотою патології мітозів (10,6%).

Гистоморфологические особенности слизистой оболочки пищевода у больных с ГЭРБ военнослужащих

Г.В. Оседло, И.И. Сидоренко

В статье проанализированы результаты гистоморфологического исследования слизистой оболочки пищевода у больных с эрозивной и неэрозивной формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с уточнением влияния оксида азота на течение заболевания. Показано превалирование у больных с эрозивной формой ГЭРБ гиперплазии базального слоя эпителия, частоты патологии митозов, отека эпителия и нейтрофильной инфильтрации, коррелирующей с повышением NO нейтрофилов.

Ключевые слова: *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, морфологические проявления, оксид азота, митотическая активность.*

Histomorphological features of esophageal mucous membrane among servicemen with GERD

G.V. Osyodlo, I.I. Sydorenko

The article analyzes the results of the histomorphological study of the mucous membrane of the esophagus of the patients, who have various forms of gastroesophageal reflux disease, and clarifies nitric oxide influence in the disease course. It is also described in the article that the hyperplasia of the basal layer of epithelium, the frequency of pathologic mitosis, the edema of epithelium and neutrophill infiltration, that has correlated with NO neutrophill increase, prevail at the patients with the erosive form of the gastroesophageal reflux disease.

Key words: *gastroesophageal reflux disease, morphological signs, mitotic activity, nitric oxide.*

Сведения об авторах

Оседло Галина Васильевна – Украинская военно-медицинская академия, 03049, г. Киев, ул. Курская, 13а; тел.: (044) 521-84-45. E-mail: gala-med@bk.ru

Сидоренко Игорь Иванович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Шевченко, 13.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бордин Д.С. Клинико-патогенетические варианты ГЭРБ и их дифференцированная терапия: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.28 – «Гастроэнтерология»/ Бордин Дмитрий Станиславович; ЦНИИ гастроэнтерологии. – Москва, 2010. – 32 с.

2. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Ю.В. Васильев // Избранные главы клинической гастроэнтерологии. – М.: Анахарсис, 2005. – С. 7–30.

3. Джулай Е.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы: метод. рекомендации / Е.С. Джулай, Е.В. Секарева / Под ред. проф. В.В. Чернина. – Тверь, 2010. – 46 с.

4. Казанцева И.А. Патология митоза в опухолях человека. – Новосибирск: Наука, 1981. – 144 с.

5. Остроглял А.В. Значення мікроскопії біоптатів слизової оболонки стравоходу для діагностики гастроезофагальної рефлюксної хвороби / А.В. Остроглял // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 2 (28). – С. 12–15.

6. Осьодло Г.В. Розповсюдженість і структура позастравохідних виявів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у військовослужбовців та методи їх фармакологічної корекції/ Г.В. Осьодло // Буковинський мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 2 (58). – С. 232–237.

7. Степанов Ю.М. Морфологическая структура слизистой оболочки пищевода у больных с эрозивной и неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерной к антисекреторной терапии/ Ю.М. Степанов, Арби Мохамед// Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 3 (53). – С. 25–30.

8. Функціональний стан мікроциркуляції стравоходу в генезі гастроезофагальної рефлюксної хвороби / О.С. Заячківська, М.Р. Гжегоцький, О.М. Гаврилюк [та ін.]// Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1 (33). – С. 49–54.

9. Histological changes in the oesophageal squamous mucosa: correlation with ambulatory 24 hour pH monitoring / D.J. Bowrey, G.T. Williams, G.W.B. Clark // Clin Pathol. – 2003. – Vol. 56. – P. 205–208.

10. Nwokediuko S.C. Esophageal intraepithelial neutrophil infiltration is common in nigerian patients with nonerosive refl ux disease / S.C. Nwokediuko, U. Ijoma, O. Okaforb // Gastroenterology Research. – 2011. – 4 (1). – P. 20–25.

11. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease/ S.J. Sontag, A. Sonneberg, T. Schnell [et al.] //J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 398–404.

12. Yellon R.F. Esophageal biopsy for the diagnosis of gastroesophageal reflux-associated otolaryngologic problems in children / R.F. Yellon, J. Coticchia, S. Dixit // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 108 (4). – P. 131–138.

Статья поступила в редакцию 20.06.2013