

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Т.В.Рева,¹ М.Ю.Коломоєць

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. О.С.Хухліна) Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці),¹ Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини ДУС (м. Київ)

Резюме. Наведені особливості морфологічних змін слизової оболонки стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з поєднаним гіпотиреозом у порівнянні зі змінами при кислотному рефлюксі. Характер гістологічних змін слизової оболонки стравоходу оцінювали за допомогою шкали оцінки морфологічних змін стравоходу та езофагопатичного індексу.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гіпотиреоз, морфологія слизової оболонки стравоходу.

В останні роки значна увага приділяється гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ), яка є найпоширенішою серед захворювань верхніх відділів травного каналу. Проблема ГЕРХ актуальна у зв'язку із швидким ростом кількості хворих, широкою її розповсюдженістю, погіршенням якості життя пацієнтів, зумовленим печією, розвитком кишкової метаплазії слизової оболонки стравоходу (стравохід Баррета) та його аденокарциноми. Експозиція хлористоводневої кислоти у стравоході (Сх) з одного боку збільшує активність протеїнази, які ініціюють мітогенну активність клітин та їх проліферацію, з другого – пригнічують апоптоз в уражених ділянках Сх [1]. У більшості хворих розвитку рефлюкс-езофагіту сприяє закидання в нижню третину Сх лужного дуоденального вмісту. Дія лугів та жовчних кислот на слизову оболонку стравоходу (СОС) може бути більше вираженою, ніж дія кислот. За наявності дуоденогастрального рефлюксу негативний вплив на слизову оболонку шлунка і Сх здійснюють жовчні кислоти, які ушкоджують фосфоліпиди клітинних мембран, лізолецитин тощо [2].

За даними літератури [3], поширеність гіпотиреозу коливається в межах від 1,3 до 10,3%. При цьому показник поширеності серед населення України з року в рік зростає. На тлі

зниження функції щитоподібної залози (ЩЗ) відбуваються порушення функціональної активності травного каналу: зниження кислотоутворювальної функції шлунка, сповільнення шлункової евакуації, розвиток хронічного дуоденостазу, дуоденогастрального рефлюксу, що призводить до підвищення внутрішньошлункового тиску і розвитку гастроєзофагеального рефлюксу.

Основне місце серед методів діагностики стравоходу Баррета належить ендоскопії. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду ГЕРХ відповідає рубрикам: ГЕРХ з езофагітом (К 21.0) та без езофагіту (К 21.9). Розрізняють три форми ГЕРХ: ендоскопічно негативна, ендоскопічно позитивна (ерозивна та неерозивна), стравохід Баррета. На 6-му Європейському гастроентерологічному тижні (1997) була затверджена ендоскопічна класифікація ГЕРХ, в основу якої покладений не ступінь вираженості, а ступінь ендоскопічного поширення патологічних змін (гіперемія, ерозії). Згідно з класифікацією Savary-Miller (1978), доповненою Carrison et al. (1996), розрізняють 5 ступенів ГЕРХ: 0 ступінь – ознаки рефлюкс-езофагіту відсутні (ендоскопічно негативна); I – одне (або більше) окреме лінійне пошкодження (ерозія) СОС з еритемою, часто покрите ексудатом менше 10% периметра дистального відділу Сх; II – ерозійні пошкодження СОС

10-50% периметра дистального відділу Сх; III – множинні ерозивні пошкодження, які охоплюють все коло дистального відділу Сх; IV – ускладнені форми рефлюкс-езофагіту (виразка, стриктура, стравохід Барретта).

Мета дослідження. Порівняти морфологічні зміни слизової оболонки шлунка і Сх у хворих на ГЕРХ з поєднаним гіпотиреозом зі змінами слизової оболонки у хворих на ГЕРХ з кислотним рефлюксом.

Матеріал і методи. Обстежено 100 хворих на ГЕРХ зі зниженою функцією ЩЗ. Середній вік хворих становив 49,9 років, чоловіків було 18 (18%), жінок – 82 (82%). Контрольну групу становили 30 хворих на ГЕРХ (з кислотним рефлюксом). Комплексне дослідження включало опитування, огляд, лабораторне та інструментальне дослідження. В групі досліджених хворих оцінювали характер морфологічних змін слизової оболонки верхніх відділів травного тракту на підставі даних езофагогастродуоденоскопії та гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки нижньої третини Сх в межах Z-лінії, на 1 см вище та нижче від неї. Забір зразків СОС проводили через інструментальний канал ендоскопа стандартними щипцями. Матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін. Мікромомні зрізи товщиною 0,5-0,7 мкм фарбували гематоксилином і еозином, гематоксилином та пікрофуксином за методом ван Гізон. Для гістологічних досліджень використовували мікроскоп Olympus CX 21 (Японія), збільшення $\times 100$, $\times 400$; мікроскоп Leica DM 1000, цифрова камера Canon, система оброблення цифрових зображень LeicaQWin ("Leica Microsystems CMS GmbH", Німеччина) на базі комп'ютера Intel Pentium Core i – 5. Репрезентативними вважали гістологічні препарати, що містили не менше трьох сосочків та базальний шар слизової оболонки в полі зору при збільшенні $\times 100$, що вказує на достатню кількість біоптату та правильну орієнтацію його в процесі виготовлення зрізів.

Результати дослідження та їх обговорення. При рентгеноскопичному обстеженні виявлено сповільнення шлункової евакуації у 87 пацієнтів, дуоденогастральний рефлюкс – 75%; гастроєзофагеальний рефлюкс – 100%. Під час ендоскопічного дослідження ерозивний езофагіт діагностовано у 23 хворих (23%), катаральний езофагіт – 35 (35%); у решти пацієнтів ви-

димих змін слизової оболонки не було. При проведенні рН-метрії Сх виявлено, що у 43 пацієнтів значення рН було в межах норми ($6,8 \pm 0,2$), у 57 – підвищеним до $7,6 \pm 0,2$.

Для аналізу гістологічних змін СОС використовували шкали оцінки морфологічних змін Сх [4, 5] та авторський езофагопатичний індекс (ЕІП), отриманий при сумачії двох вказаних бальних систем. У кожній групі встановлювали абсолютну та відносну (з вірогідністю 95%) частоту таких гістологічних ознак, як гіперплазія поверхневого та базального шарів епітелію, його набряк та розшарування; ектазія судин та крововиливи; подовження сосочків, акантоз, паракератоз; інфільтрація епітелію еозинофілами та/або нейтрофільними лейкоцитами. Алгоритм оцінки гістологічних змін СОС, в основу якого покладено товщину базального шару, висоту сосочків, ступінь запальної інфільтрації епітелію, запальну інфільтрацію власної пластинки слизової оболонки та ширину міжклітинних просторів, наведено нижче.

Товщина базального шару: 0 – $<15\%$ всієї товщини багатошарового плоского епітелію; 1 – $15-50\%$ всієї товщини багатошарового плоского епітелію; 2 – $>50\%$ всієї товщини багатошарового плоского епітелію. Висота сосочків: 0 – $<50\%$ епітелію; 1 – $50-75\%$ епітелію; 2 – $>75\%$ епітелію. Запальна інфільтрація епітелію: 0 – лише лімфоцити; 1 – помірна інфільтрація еозинофілами та нейтрофілами; 2 – виражена інфільтрація. Запальна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки: 0 – відсутня; 1 – інфільтрація без формування фолікулів; 2 – інфільтрація з формуванням фолікулів. Ширина міжклітинних просторів: 0 – відсутнє розширення; 1 – вогнищеве розширення; 2 – окремі різко розширені міжклітинні простори; 3 – дифузне розширення міжклітинних просторів.

При аналізі даних морфометричного дослідження СОС в групах хворих з лужним (І група) та кислотним (ІІ група) рефлюксом установлено, що найбільш виражені гістологічні зміни спостерігаються у хворих І групи (табл. 1). При зіставленні ступеня вираженості різних компонентів гістологічної картини СОС встановлено, що особливістю морфологічної картини в І групі є переважання гіперрегенераторних змін над запальними ($p < 0,01$), при цьому визначається акантоз, гіперкератоз та лейкоплакія багатошарового плоского незрогового епітелію Сх

Таблиця 1

Значення езофагопатичного індексу

Групи хворих	Значення ЕПІ, М±m
I група	2,29±0,08*
II група	1,94±0,19

Примітка: * – $p < 0,05$, ЕПІ – езофагопатичний індекс.

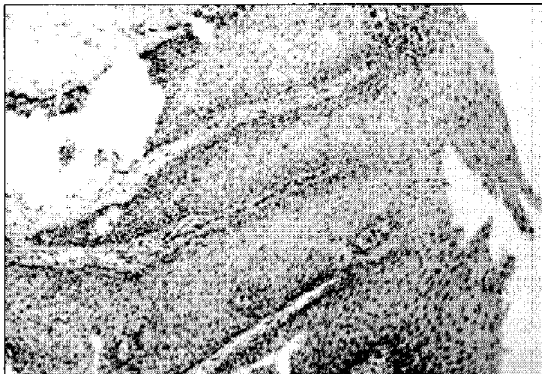


Рис. 1. Гіперрегенераторна езофагопатія при лужному рефлюксі. Акантоз, гіперкератоз та лейкоплакія багатшарового плоского незроговілого епітелію стравоходу. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб. 100 $\times$.

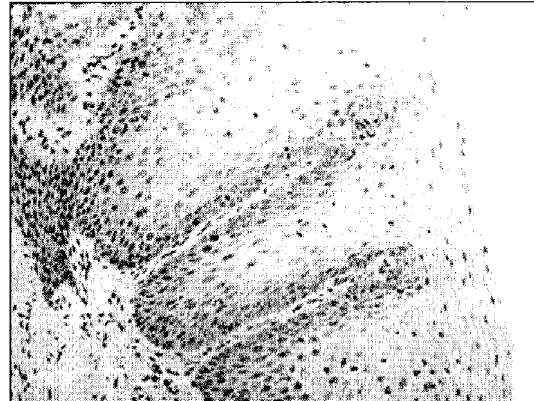


Рис. 2. Виразене потовщення епітеліальних сосочків та акантоз епітелію. Явища паракератозу та папіломатозу. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб. 200 $\times$.

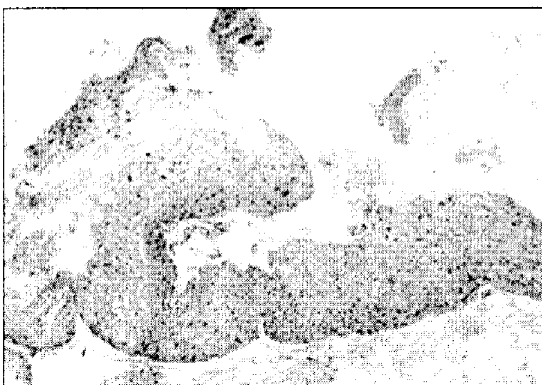


Рис. 3. Виразена запальна інфільтрація, міжклітинний набряк та десквамація клітин слизової оболонки стравоходу при кислому рефлюксі. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб. 100 $\times$.

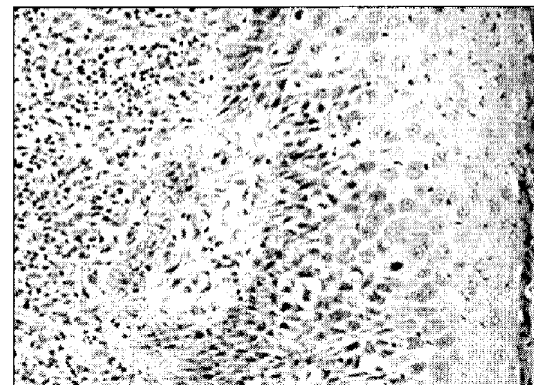


Рис. 4. Виразене потовщення базального шару слизової оболонки нижньої третини стравоходу. Інтраепітеліальні нейтрофіли та лімфоцити. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб. 200 $\times$.

Таблиця 2

Морфометричні показники гістологічних змін слизової оболонки стравоходу в балах

Морфометричні показники	I група	II група
	М±m	М±m
Гіперплазія клітин базального шару	1,83±0,02** #	0,9±0,03
Збільшення висоти сосочків	1,71±0,03**	0,7±0,03
Запальна інфільтрація епітелію	1,1±0,04	1,89±0,02**
Запальна інфільтрація власної пластинки	0,42±0,02	1,76±0,03** #
Ширина міжклітинних просторів	2,04±0,04	1,98±0,03

Примітка: ** – $p < 0,01$ при порівнянні груп; # – $p < 0,01$ при порівнянні в межах групи.

(рис. 1), виражене потовщення епітеліальних сосочків та акантоз епітелію, явища паракератозу та папіломатозу (рис. 2). У II групі (кислий рефлюкс), навпаки, запальна інфільтрація епітелію та підслизового шару Сх переважала над регенераторними змінами, також спостерігалася десквамація клітин СОС (рис. 3), виражене потовщення базального шару слизової оболонки нижньої третини Сх (рис. 4). Ступінь вираженості розширення міжклітинних просторів при кислому та лужному рефлюксах не мав вірогідних відмінностей. Порівняльна характеристика морфологічних змін слизової оболонки нижньої третини Сх при лужному та

кислому рефлюксах наведена в таблиці 2.

Висновки. 1. Морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу за наявності лужного рефлюксу характеризуються переважанням гіперрегенераторних змін над запальними ($p < 0,01$). 2. При наявності у хворих кислого гастроєзофагеального рефлюксу запальна інфільтрація епітелію та підслизового шару стравоходу переважала над регенераторними змінами.

Перспективи наукового пошуку. Доцільно вивчити морфологічні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі гіпертиреозу.

Література

1. Бабак М.О. Оцінка за гістологічними критеріями стану слизової оболонки стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу / М.О.Бабак // Суч. гастроентерол. – 2010. – № 3. – С. 35-41.
2. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение / О.Я.Бабак // Суч. гастроентерол. – 2003. – № 1. – С. 28-30.
3. Вернигородський М.С. Проблеми інвалідності та реабілітації хворих на гіпотиреоз / В.С.Вернигородський, О.Б.Яворовенко, Н.М.Фемісова, М.В.Вернигородська // Междун. эндокринолог. ж. – 2009. – № 3. – С. 36-40.
4. Nishiyama Y. Immunohistochemical analysis of cell cycle-regulating-protein (p21, p27, and Ki-67) expression in gastroesophageal reflux disease / Y.Nishiyama, S.Koyama, A.Andoh [et al.] // J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, № 11. – P. 905-911.
5. Villanacci V. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy / V.Villanacci, P.G.Grigolato, R.Cestari [et al.] // Digestion. – 2001. – Vol. 64, № 1. – P. 1-8.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Приведены особенности морфологических изменений слизистой оболочки пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне гипотиреоза в сравнении с изменениями при кислотном рефлюксе. Характеристика морфологических изменений слизистой оболочки пищевода оценивали при помощи шкалы оценки морфологических изменений пищевода и эзофагопатического индекса.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипотиреоз, морфология слизистой оболочки пищевода.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE ESOPHAGEAL MUCOSA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH A DIMINISHED FUNCTION OF THE THYROID GLAND

Abstract. The paper studied the characteristics of morphological changes of the esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease with combined hypothyroidism, compared with changes in case of acid reflux. The nature of histological changes of the esophageal mucosa was assessed using a rating scale of morphological changes of the esophagus and the esophagopathic index.

Key words: gastroesophageal reflux disease, hypothyroidism, morphological of esophageal mucosa

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 14.12.2010 р.
Рецензент – проф. О.І.Федів (Чернівці)