

SOIL ENVIRON. — 2006. — Vol. 52, N 10. — P. 454-458.

13. Чудаков С. Ю. Биологически активные добавки к питанию — роскошь или необходимость? / С. Ю. Чудаков // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 1999. — № 3. — С. 42-46.

14. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями

печени / Дегтярева И. И., Скрыпник И. Н., Невойт А. В. и др. // Новые мед. технологии. — 2002. — № 6. — С. 18-23.

15. Bile acids modulate tight junction structure and barrier function of Ca<sup>2+</sup>-2 monolayers via EGFR activation / Raimondi F., Santoro P., Barone M. V. et al. // Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2008. — Vol. 31 (Jan). — P. 1152-1157.

16. Губергриц Н. Б. Гепатофальк планта: терапевтические свойства и преимущества / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 1 (15). — С. 77-82.

17. Сторчило О. В. Фармакокорекція порушень транспорту гліцину в тонкій кишці нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 3 (95). — С. 29-31.

УДК 616.329-002-018

І. В. Шкварковський

## МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ АЛЬТЕРАЦІЇ ТКАНИН СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вивчення ключових ланок етіопатогенезу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) повинно базуватися на дослідженні як функціональних, так і морфологічних змін у тканинах, що супроводжують дану недугу [1].

Якщо клінічна оцінка функціонального стану моторики самого стравоходу та його нижнього сфінктера можлива завдяки сучасним методикам рН-метрії та манометрії, то детальне вивчення патоморфологічних змін нижньої третини стравоходу *in vivo* практично неможливе через складності отримання достатнього за об'ємом біопсійного матеріалу. З цих же причин не можна провести і повноцінне дослідження розповсюдженості патологічного процесу на розташовані глибше слизового шару тканини (підслизовий, м'язовий та серозний шари). Перевагами експериментального дослідження є можливість отримання необхідного за об'ємом матеріалу на різних стадіях перебігу патологічного процесу в стінці стравоходу. Крім того, використання адекватних експериментальних моделей шлуноково-стравохідного рефлюксу набуває особливого значення як у дослідженні ефективності нових терапевтичних підходів, так і в розробці сучасних способів хірургічної корекції даної нозології [2; 3].

**Мета** роботи полягає у вивченні здатності розробленого способу моделювання гастроезофагеального рефлюксу відтворити в експерименті морфологічні зміни, притаманні різним стадіям рефлюкс-езофагіту в клінічних умовах.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на 70 експериментальних білих статевозрілих щурах лінії Wistar, яким була створена модель шлуноково-стравохідного рефлюксу відповідно до задекларованого способу (Патент № 19 579). Спосіб моделювання гастроезофагеальної рефлюксної хвороби передбачає поздовжнє розсічення стравохідно-шлунокового переходу з подальшим ушиванням у поперечному напрямку, розсічення переднього півкола стравохідного отвору діафрагми, вирівнювання кута Гіса та фіксацію кардіального відділу шлунока в розширеному отворі діафрагми. Тварин виводили з експерименту на 1-шу, 2-гу, 4, 5, 10, 15, 20-ту добу післяопераційного періоду. Вилучали тканини кардіоезофагеальної зони для подальшого патогістологічного дослідження. Забарвлення біоптатів проводилося гематоксилін-еозинном.

### Результати дослідження та їх обговорення

У біоптатах незмінена слизова оболонка стравоходу вистелена багатошаровим плоским епітелієм. Її власна пластинка формує сполучнотканинні сосочки, висота яких становить приблизно половину епітеліального шару. Базальний шар епітелію складається з кількох шарів клітин. Розрізняють проміжний шар шипуватих клітин і поверхневий. Клітини поверхневого шару наси-



чені глікогеном, а їх мембрани містять термінальні фукозальні групи, які мають відношення до резистентності епітелію. У власній пластинці також розташовуються солітарні лімфоїдні фолікули та поодинокі лімфоцити, здатні мігрувати інтраепітеліально. Вони не є показником запалення, а виконують роль імунних спостерігачів слизової оболонки. У підслизовому шарі проксимального відділу стравоходу розташовуються залози, які за своєю будовою та функцією нагадують залози кардіального відділу шлунка. При гістопатологічному дослідженні біоптатів тканин шлунково-стравохідного переходу, вилучених в експериментальних тварин через добу після моделювання ГЕРХ, встановлено, що місце ушивання стравоходу має вигляд складки стінки з вивернутою у просвіт слизовою оболонкою, що обумовлено методикою моделювання. Краї щільно зіставлені з фрагментами шовного матеріалу. Епітеліальна вистілка на досліджуваній ділянці стінки стравохідно-шлункового переходу без ознак пошкодження. Структура самої стінки стравоходу зберігає свою багат шарову будову, відзначаються повнокров'я та набряк підслизового шару. Місце переходу багат шарового плоского епітелію слизової оболонки стравоходу в циліндричний епітелій шлунка візуалізується чітко. Будь-яких патологічних змін у ці терміни спостереження не виявлено.

На другу добу спостерігається потовщення рогового шару на поверхні стравохідного епітелію. На нашу думку, це може бути обумовлене початковою реакцією багат шарового плоского епітелію на подразнення кислим вмістом шлунка. Чітко визначається наявність ерозій, які місцями набувають зливного характеру. В цей термін спостереження можна говорити про початок формування поодиноких виразок, які розповсюджуються на всю товщину слизового шару (рис. 1).

Характерною особливістю цього періоду є локалізація процесу виразкоутворення в місці переходу багат шарового плоского епітелію в циліндричний. У вищерозташованих відділах стравоходу та прилеглих до виразки ділянках епітеліальної вистілки спостерігаються явища альтерації у вигляді підсиленої десквамації рогового шару епітелію стравоходу. Прогресують явища запального процесу у вигляді розповсюдження набряку на слизовий шар. З'являються вогнища початкової лейкоцитарної інфільтрації, яка розповсюджується на м'язовий та серозний шари стінки стравоходу. У безпосередньому наближенні до ділянок ушкодженого стравохідного епітелію визначаються фрагменти шовного матеріалу, що дозволяє чітко встановити локалізацію наведених патологічних змін.

Четверта доба змодельованого шлунково-стравохідного рефлюксу хвороби характеризується прогресуванням процесів десквамації багат шарового плоского епітелію стравоходу, що

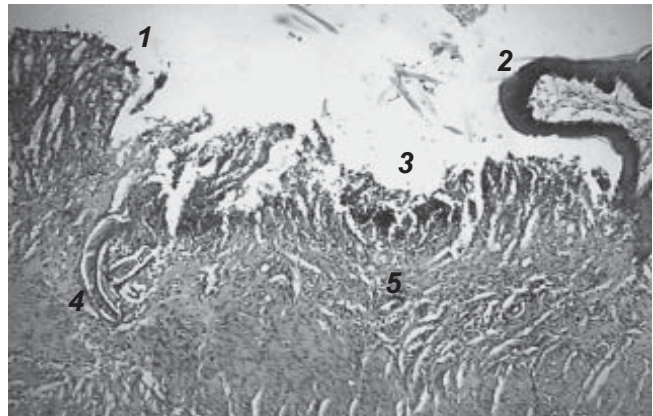


Рис. 1. Друга доба після моделювання шлунково-стравохідного рефлюксу. Окуляр 10\*, об'єктив 3,5. Забарвлення гематоксилін-еозином: 1 — слизова оболонка шлунка; 2 — слизова оболонка стравоходу; 3 — виразковий дефект; 4 — фрагмент шовного матеріалу; 5 — інфільтрація підслизового шару

розповсюджуються на вищерозташовані відділи. Спостерігаються ділянки слизової оболонки без епітеліальної вистілки внаслідок тривалого ушкодження кислотно-пептичним рефлюксатом. Відбувається потовщення підслизового шару за рахунок набряку з одночасним розповсюдженням процесів запалення на м'язову оболонку та формуванням лейкоцитарних інфільтратів на фоні набряку міжклітинних проміжків. У ці терміни можна чітко стверджувати про утворення глибоких виразок, дном яких є м'язовий шар.

На п'яту добу в місці розташування глибокого виразкового дефекту, який розповсюджується до м'язового шару, з'являються ознаки формування молоді грануляційної тканини, яка представлена зонами нагромадження фібробластів, плазматичних клітин, нейтрофільних лейкоцитів, еозинофілів і лімфоїдних клітин. Ознаками тривалого запального процесу у ці терміни спостереження є збережений лімфостаз і повнокров'я судин. У навколосудинних ділянках відбувається нагромадження фібробластів, наявне потовщення базального шару слизової оболонки внаслідок посилення процесів регенерації епітелію. Поруч з наведеною гістологічною картиною початкових ознак регенерації спостерігаються ознаки тривалого ушкодження багат шарового плоского епітелію стравоходу, аналогічні тим, що були описані на першу та другу добу після моделювання шлунково-стравохідного рефлюксу (рис. 2).

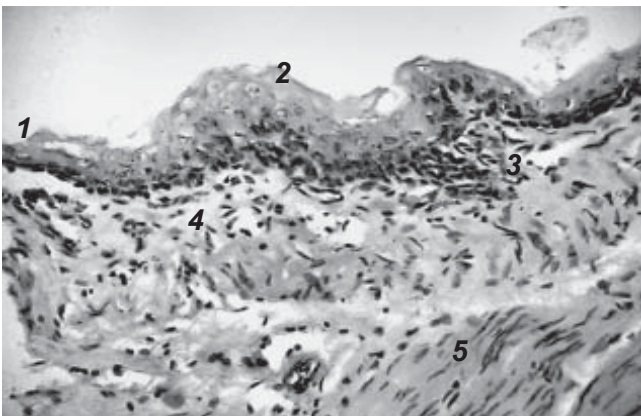
На десяту добу спостерігається нерівномірне потовщення стравохідного епітелію на межі шлунково-стравохідного переходу, що дозволяє говорити про явища початкової метаплазії багат шарового плоского епітелію стравоходу на циліндричний шлунковий. Вказані ознаки трансформації стравохідного епітелію спостерігаються над



*Рис. 2.* П'ята доба після моделювання шлунково-стравохідного рефлюксу. Окуляр 10\*, об'єктив 3,5. Забарвлення гематоксилін-еозином: 1 — десквамація епітелію стравоходу; 2 — набряк підслизового шару; 3 — епітелій шлунка; 4 — виразка; 5 — м'язовий шар

зонами формування грануляційної тканини та в безпосередній близькості від ділянок слизової з ерозивним багатшаровим епітелієм (рис. 3).

Іншими словами, зруйнована епітеліальна вистілка стравоходу внаслідок процесів ерозування та виразкоутворення заміщується епітелієм шлункового типу. В ділянках збереження структурної диференціації слизової оболонки стравоходу простежуються ознаки його дистрофії у вигляді потовщення базальної мембрани, чергування зон гіпертрофії та десквамації епітелію, розширення міжклітинних просторів, збереження набряку підслизового шару, а в окремих місцях — утворення свіжих ерозій та ділянок дрібнофокального некрозу, що розповсюджується вглиб до м'язового шару. Відбувається нагромадження поліморфноядерних лейкоцитів у оточуючих тканинах, серед яких трапля-



*Рис. 3.* Десята доба після моделювання шлунково-стравохідного рефлюксу. Окуляр 10\*, об'єктив 20. Забарвлення гематоксилін-еозином: 1 — десквамація епітелію; 2 — нагромадження зроговілого епітелію; 3 — гіперплазія базального шару епітелію; 4 — повнокров'я судин; 5 — м'язовий шар

ються еозинофіли. Явища лейкоцитарної інфільтрації стають менш виразними.

На п'ятнадцяту добу триває запальний процес у товщі стінки стравоходу. Щодо провідної ролі хімічного фактора в його етіопатогенезі можна зробити висновок за різноплановими змінами в слизовій, що викриває складки та крипти. У ділянках, що виступають у просвіт стравоходу, чітко визначається потовщення епітеліального шару з посиленням процесів його десквамації, стоншення рогового шару, розширення міжклітинних просторів. Базальний шар епітелію потовщений, що свідчить про посилення репаративних процесів. З другого боку, в заглибленнях, навпаки, відмічаються нагромадження рогових мас, дещо стоншений шар епітеліоцитів і відсутність гіперплазії базального шару. У підслизовому шарі зберігаються явища набряку, розширення лімфатичних судин, дрібновогнищезового гіалінозу строми. У місцях колишніх виразок відбуваються процеси дозрівання грануляційної тканини, що супроводжується зменшенням кількості клітинних компонентів і збільшенням кількості кровоносних судин з появою волокнистого компонента. На нашу думку, наведені зміни є логічним свідченням триваючого впливу кислотнопептичного шлункового вмісту на слизову оболонку стравоходу в місці моделювання GERX із компенсаторною проліферацією росткової зони епітелію.

На двадцяту добу, як результат триваючої кислотної альтерації, в окремих ділянках слизової оболонки стравоходу визначаються свіжі ерозії. Ще одна особливість перебігу запального процесу на фоні шлунково-стравохідного рефлюксу — наявність грануляційної тканини різних ступенів зрілості. У ці терміни спостереження чітко визначаються різна товщина епітеліального шару в ділянці шлунково-стравохідного переходу та різний ступінь кератизації його поверхневого шару. Вказані ознаки більше виражені в тканинах, що розташовані ближче до шлунка. Наявне потовщення базального шару, відмічається зростання кількості мітозів у цій зоні. Відбувається формування сполучнотканинних сосочків, які виступають у товщу епітеліальних клітин, що зумовлене проліферативною активністю фібробластів і гладком'язових елементів. У товщі епітеліоцитів можна помітити поодинокі клітини з явищами гідропічної дистрофії, зберігається помірно виражений набряк підслизового шару (рис. 4).

Гістологічна картина рефлюкс-езофагіту, змодельованого в експериментальних тварин, у цілому має ознаки довготривалого хімічного ушкодження епітелію слизової оболонки нижньої третини стравоходу. Спостерігається хронізація запального процесу, що характеризується реакцією епітелію у вигляді проліферації клітин базального шару з відповідним потовщенням ос-



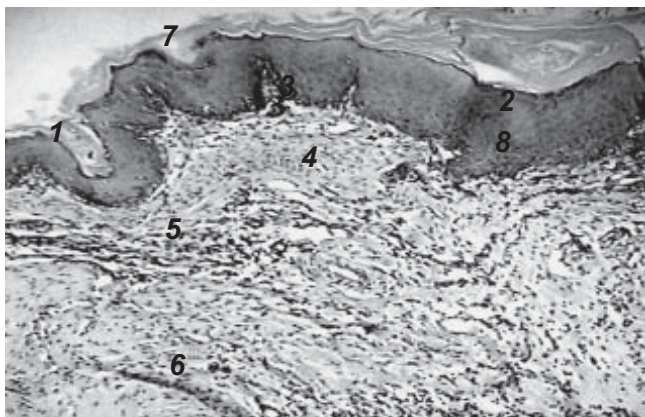


Рис. 4. Двадцятьа доба після моделювання шлунково-стравохідного рефлюксу. Окуляр 10\*, об'єктив 20. Забарвлення гематоксилін-еозином: 1 — десквамація рогових мас; 2 — гіперплазія епітелію; 3 — сосочки підслизової основи; 4 — набряк підслизового шару та скупчення фібробластів; 5 — повнокров'я судин; 6 — грануляційна тканина; 7 — свіжа ерозія; 8 — келихоподібна клітина

танньої. Відмічається зростання мітотичної активності клітин базального шару із зануренням проліферуючих ділянок епітелію у власну пластину слизової оболонки, що дістало назву проліферативного акантозу. В умовах хронічного запального процесу, зумовленого тривалим рефлюксом шлункового вмісту в стравохід, процес диференціювання клітинних елементів набуває ознак дистрофії (ці елементи перетворюються в так звані балонні клітини), що є характерним для езофагіту. Паралельно з появою явищ акантозу відбувається подовження сполучнотканинних сосочків, що при тривалому запальному процесі зумовлене вивільненням медіаторів, які стимулюють проліферацію фібробластів, ендотелію, гладком'язових елементів.

Процес кислотного ушкодження стінки стравоходу не обмежується слизовою оболонкою. Із сьомої доби чітко визначається розповсюдження виразкових дефектів на м'язові волокна з явищами лейкоцитарної інфільтрації та набряку. Дегрануляція тромбоцитів призводить до місцевого нагромадження тромбоцитарного фактора росту. Відбувається інтенсифікація синтезу фібробластами молекул стромального колагену, фібронектину, які в наших спостереженнях з'являлися на 7-му–10-ту добу моделювання. Про триваючу кислотну альтерацію свідчать ділянки ерозування та виразкоутворення, які перебувають на різних стадіях розвитку. Нами встановлено, що явища лейкоцитарної інфільтрації спостерігаються вже на другу–четверту добу після створення експериментальної моделі ГЕРХ. При цьому вдалося диференціювати присутність нейтрофільних й еозинофільних лейкоцитів, збільшення кількості міжепітеліальних лімфоцитів.

З огляду на те, що міграція нейтрофільних лейкоцитів у багатошаровий плоский епітелій відбувається відповідно до процесів хемотаксису, а в ролі хемоатрактантів можуть виступати різні біологічно активні речовини, що утворюються при некрозі клітин, кількісна та якісна оцінка нейтрофілів не може використовуватись як патогномонічна ознака рефлюкс-езофагіту. Додатковими патогномонічними ознаками рефлюкс-езофагіту є наявність свіжих ерозій та виразок епітеліального шару на фоні гіперплазії, розростання сполучної тканини й ознак епітеліальної метаплазії.

## Висновки

Верифіковані патогістологічні зміни у тканинах кардіоезофагеального переходу доводять здатність розробленого способу моделювання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби відтворити морфологічні зміни, притаманні клінічному прототипу даної нозології.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Бабак О. Я.* Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеєнко. — К. : Интерфарма, 2000. — 175 с.
2. *Вдовиченко В. І.* Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба : нерозв'язані питання і перспективи в світлі консенсусу "GERD 2003" / В. І. Вдовиченко, А. В. Острогляд // *Medicus amicus*. — 2005. — № 2. — С. 20.
3. *Кононов А. В.* Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба : взгляд морфолога на проблему / А. В. Кононов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2004. — Т. 14, № 1. — С. 71-77.

