

* Иллюстрации к статье — на цветной вклейке в журнал.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЗОНЫ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА У ДЕТЕЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ*

Тертычный А. С.¹, Мамченко С. И.², Дубровская М. И.², Петросян Н. Р.³,
Квиркелия М. А.⁴, Цветков П. М.², Красавин А. В.⁴, Маренич Н. С.⁴

MORPHOLOGICAL FEATURES OF OESOPHAGEAL-STOMACH MUCOSE IN CHILDS WITH GERD

Tertuchnui A. S., Mamchenko S. I., Dubrovskaya M. I., Petrosyan N. R.,
Kvirkelia M. A., Tsvetkov P. M., Krasavin A. V., Marenich N. S.

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» МЗ РФ
² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ
³ ГБУЗ «ДГКБ № 13 имени Н. Ф. Филатова» ДЗ г. Москвы
⁴ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ», филиал № 2 ДЗ г. Москвы
Тертычный Александр Семенович

E-mail:
atertychnyy@yandex.ru

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии им. А. И. Струкова ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» МЗ РФ

Мамченко Станислав Иванович — ассистент кафедры патологической анатомии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ

Дубровская Мария Игоревна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ

Петросян Нона Романовна — врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ «ДГКБ № 13 имени Н. Ф. Филатова» ДЗ г. Москвы

Квиркелия Мераб Александрович — к.м.н., заведующий эндоскопическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» филиал № 2 ДЗ г. Москвы

Цветков Павел Маркович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ

Красавин Алексей Валерьевич — врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ», филиал № 2 ДЗ г. Москвы

Маренич Наталья Сергеевна — к.м.н., врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» филиал № 2 ДЗ г. Москвы

Резюме

В работе подробно изучены морфологические изменения слизистой оболочки пищеводно-желудочного перехода у 63 детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Биопсийный материал забирался на уровне 3 см выше Z-линии и на уровне 0,5–1 см выше Z-линии. Результаты нашего исследования показали, что слизистая оболочка из зоны пищеводно-желудочного перехода может содержать участки, покрытые цилиндрическим эпителием, у 44,4% детей при взятии у них биоптатов на участке 0,5–1,0 см выше зубчатой линии. Воспалительные изменения в слизистой оболочке из зоны пищеводно-желудочного перехода выявлялись в 71,4% случаев. Оказалось, что воспаление в подавляющем большинстве случаев (82,1%) наблюдалось при наличии *H. pylori* ($p < 0,001$). Помимо *H. pylori* в нашем исследовании мы отметили связь обнаружения кардита с избыточной массой тела ребенка. При сравнении с ростовесовыми параметрами избыточная масса тела была отмечена у 17 из 28 больных. Мы не обнаружили повышения обнаружения слизистой оболочки, покрытой цилиндрическим эпителием у больных с эрозивными вариантами ГЭРБ по сравнению с неэрозивными.

Ключевые слова: морфологические изменения; пищеводно-желудочный переход; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 101 (1):30-34

Summary

In present work we studied the morphological features of the esophageal mucosa in 63 children with gastroesophageal reflux disease (GERD). The biopsies were taken at level of 3 cm above a Z-line and at level of 0.5–1 cm above a Z-line. The results of our study showed that the mucosa of the esophago-gastric junction may contain areas covered with columnar epithelium of 44.4% of children in the biopsies from the level of 0.5–1.0 cm above the Z-line. Inflammatory changes in the mucosa of the esophago-gastric junction identified in 71.4% of cases. The inflammation in the majority of cases (82.1%) was observed in the presence of *H. pylori* infection ($p < 0.001$). In addition, *H. pylori* in our study, we noted the relationship detection carditis in overweight child. When compared with the height-weight parameters, the excess body weight was observed in 17 of 28 patients. We couldn't found increasing detection of the cardia in patients with erosive GERD compared with non-erosive variants.

Keywords: morphological features; esophagogastric junction; gastroesophageal reflux disease.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 101 (1):30-34

Введение

Характеристика пищеводно-желудочного перехода требует обязательного участия эндоскописта и патолога, которые делают заключение о макро- и микроскопической характеристике перехода многослойного плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий желудка. Считается, что этот участок перехода в норме может иметь длину до 3 см [7]. Он характеризуется эпителием желудочного типа и слизистыми или смешанными, содержащими слизистые и обкладочные клетки, железам и получил название «кардиальный отдел желудка» или «кардия» [3]. Иногда описывают кардию, содержащую главные железы и в этом случае трудно решить, в частности при изучении биопсий, имеет ли место еще кардия или биоптат был взят дистальнее из тела или дна желудка.

Если раньше кардия считалась вариантом гистологической нормы, присутствующей с рождения,

то в последнее время все больше приверженцев получает взгляд на кардию как на метапластический процесс, возникающий в результате ГЭРБ [1, 4, 6].

Гистогенез кардии имеет не только теоретическое значение, учитывая тот факт, что во всем мире отмечается увеличение частоты встречаемости аденокарциномы, локализующейся на границе пищевода и желудка [12]. Четко установлена связь ее развития с ГЭРБ и кишечной метаплазией (пищеводом Барретта), в отношении желудочной метаплазии и ее значения в развитии аденокарциномы взгляды исследователей расходятся [2, 4, 9].

Хотя у взрослых было доказано, что кишечная метаплазия является фактором риска развития аденокарциномы, до конца непонятно, то ли ГЭРБ, то ли хеликобактерная инфекция, то ли другие факторы ответственны за развитие кишечной метаплазии проксимальных отделов желудка [2, 7]. Более того, связь воспаления и тех же факторов

также пока не до конца установлена. В то время как отдельные работы у взрослых свидетельствуют в пользу кардита как проявления ГЭРБ, другие считают хеликобактериоз как первоначальную причину [5, 8]. У детей гистологические характеристики

ПЖП (кардии) и связь этих изменений с ГЭРБ и хеликобактериозом не изучены.

Цель исследования — изучить изменения кардии и установить клинико-морфологические связи при развитии кардита у детей с ГЭРБ.

Материал и методы исследования

Основу исследования составили дети с ГЭРБ, у которых биоптаты пищевода были получены при проведении эзофагогастродуоденоскопии в период с 2007 по 2012 год в ГДКБ № 13 имени Н. Ф. Филатова и Измайловской ДГКБ. Все дети были младшего и старшего школьного возраста от 7 до 16 лет. По результатам эндоскопического исследования не было отмечено изменений в расположении и характеристике Z-линии, то есть эндоскопически ни у одного из детей, включенных в исследование, не был обнаружен пищевод Барретта. Зона пищеводно-желудочного перехода в исследованной группе совпадала с зубчатой линией, которая располагалась сразу над складками желудка и имела четкие границы по всей окружности пищевода. Биопсии брали на 0,5–1,0 и 3,0 см выше зоны зубчатой линии. Обязательно проводилось взятие биопсий из тела и антрального отдела желудка, а также из слизистой оболочки 12-перстной кишки. Одновременно определялась степень обсемененности слизистой оболочки желудка бактериями *H. pylori* методом уреазного де-нол-теста.

В нашем распоряжении были протоколы эндоскопического исследования, данные анамнеза, симптомы и особенности течения заболевания. Масса тела детей оценивалась по степени стандартного отклонения индекса массы тела — SDS ИМТ, рассчитанной по программе *Growth Analyzer 3.5, Dutch Growth Foundation*. Все эти данные в совокупности с результатами клинических и лабораторных исследований были доступны для межколлегияльного обсуждения и проведения клинико-морфологических сопоставлений.

Сразу после взятия биоптаты фиксировались в 10%-ном забуференном формалине или в жидкости Карнуа, которые заранее были подготовлены для данного исследования. Биоптаты проходили

обработку в аппарате для гистологической проводки со специальной программой для проводки биопсий ЖКТ, заливались в парафин по специальной методике для множественных биопсий с формированием мультитканевых блоков.

Для каждого блока изготавливались серийные срезы толщиной не более 5 мкм. Срезы окрашивались гематоксилином эозином. Проводилась гистохимическая реакция PAS + АВ (рН 2,5) для определения характера муцинов. При необходимости для лучшей визуализации патологических процессов в собственной пластинке прибегали к использованию дополнительных окрасок по Гольдману и Массону, а для обнаружения *Helicobacter pylori* применяли модифицированную окраску по Гимза и в части случаев — ИГХ-реакцию с поликлональными антителами к *Helicobacter pylori* (фирма *Novocastra*) с использованием автоматического аппарата для ИГХ окрашивания фирмы *Dako*. Изучение биоптатов проводили в микроскопе *Olympus BX45* (Япония), оснащенном цифровой видеокамерой и программой анализа изображения, что позволяло выполнять фотодокументацию обнаруженных изменений и проводить при необходимости измерения и подсчеты в получаемых на экране монитора цифровых изображениях. Помимо этого все обнаруженные изменения оценивались качественно по их наличию или отсутствию, а также полуквантитивно при оценке степени выраженности воспаления и его активности.

Для статистической обработки использовалось программное обеспечение «Статистика 6» (США). Сравнительный анализ клинических, эндоскопических и морфологических данных проводился с помощью тестов Фишера и Манна — Уитни. Отличия в группах считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Слизистая оболочка, покрытая цилиндрическим эпителием, была обнаружена в биоптатах, взятых на расстоянии 0,5–1,0 см выше зоны зубчатой линии у 28 из 63 детей (44,4%), и ни в одном из биоптатов, взятых на 3,0 см выше зоны зубчатой линии.

В табл. 1 приведены основные морфологические характеристики, обнаруженные в биоптатах, покрытых цилиндрическим эпителием. Помимо цилиндрического эпителия в этом же биоптате определялись участки многорядного (10 из 28 больных) и многослойного плоского эпителия (11 из 28 больных). Все три варианта эпителия были представлены в 5 из 28 случаев.

Характеристика обнаруженных желез была следующей: у 3 из 28 больных обнаруживались разветвленные слизистые железы, у 7 из 28 обнаруживались слизистые железы, которые содержали в своем составе париетальные клетки, оба

варианта желез были обнаружены у 5 больных, главные железы — у 4 больных. В одном случае в составе трубчатых желез обнаруживались бокаловидные клетки. В 8 из 28 случаев железы не определялись (рис. 1–4).

При проведении гистохимического исследования с помощью комбинированной окраски PAS + АВ (рН 2,5), которая позволяет проводить одновременное обнаружение нейтральных и кислых муцинов в 5 из 28 случаев в цитоплазме клеток, определялось накопление кислых муцинов. В одном из этих наблюдений это накопление происходило в цитоплазме бокаловидных клеток, а в оставшихся случаях клетки сохраняли цилиндрическую форму и гистологические характеристики покровного цилиндрического эпителия с увеличенным объемом оптически пустой цитоплазмы при окраске гематоксилином и эозином.

Эпителий	
Цилиндрический	28
Цилиндрический и многорядный	10/28
Цилиндрический и многослойный плоский	11/28
Цилиндрический, многорядный и многослойный плоский	5/28
Железы	
Слизистые	
Слизистые с наличием в составе париетальных клеток	3/28
Оба варианта слизистых желез	7/28
Главные железы	5/28
Трубчатые железы с наличием бокаловидных клеток	4/28
	1/28
Воспаление	
Лимфоплазмоцитарная инфильтрация	20/28
Признаки активности воспаления	8/28
Лимфоидные скопления и лимфоидные фолликулы	5/28

Признаки хронического воспаления обнаруживались в участках, покрытых цилиндрическим эпителием в подавляющем большинстве случаев (20 из 28), в 8 случаях воспаление сопровождалось значительной примесью лейкоцитов в инфильтрате. В 5 из 28 случаев было отмечено образование мелких лимфоидных скоплений и формирование лимфоидных фолликулов.

В случаях с морфологическими признаками активности с целью выявления *H. pylori* нами была использована высокочувствительная ИГХ-реакция. Ни в одном из случаев нам не удалось обнаружить *H. pylori* в биоптатах, покрытых цилиндрическим эпителием.

Уреазный де-нол-тест, направленный на экспресс-диагностику *H. pylori* в антральном отделе желудка, оказался положительным в большинстве случаев (23 из 28). Морфологическое подтверждение теста в виде обнаружения хронического активного антрального хеликобактерного гастрита было получено у 12 больных.

Сравнение по результатам эндоскопического исследования эрозивных и неэрозивных форм ГЭРБ показало редкое обнаружение кардиальной слизистой оболочки при эрозивной форме (7 из 28 случаев) по сравнению с неэрозивными формами.

При сравнении с ростовесовыми параметрами избыточная масса тела была отмечена у 17 из 28 больных. Всего из 63 больных, включенных в исследование, с избыточным весом, было 37 детей (SDS +1,03...+2,72) и 26 детей с нормальной массой тела (SDS -0,90...+0,93).

Обсуждение полученных результатов

Результаты нашего исследования показали, что слизистая оболочка из зоны пищеводно-желудочного перехода может содержать участки, покрытые цилиндрическим эпителием, у 44,4 % детей при взятии у них биоптатов на участке 0,5–1,0 см выше зубчатой линии. Помимо цилиндрического эпителия с приблизительно одинаковой частотой 37–39 %

в биоптатах может обнаруживаться многорядный и многослойный плоский эпителий.

Биоптаты, покрытые цилиндрическим эпителием, содержали следующие варианты желез: слизистые (10,7%), слизистые с наличием в составе желез париетальных клеток (25%), и главные железы (14,3%). Если отдельно охарактеризовать данную слизистую оболочку по биоптатам, содержащим участки многослойного плоского эпителия, то есть слизистую, непосредственного примыкающую к Z-линии, то характер желез в зоне перехода будет следующим: слизистые (20%) и слизистые с наличием в составе желез париетальных клеток (10%) и оба варианта желез (30%). В остальных случаях, помимо покровного эпителия железы, в биоптатах не определялись. Слизистую оболочку, состоящую из главных желез и непосредственно переходящую в многослойный плоский эпителий, мы не обнаружили.

Воспалительные изменения в слизистой оболочке из зоны пищеводно-желудочного перехода выявлялись в 71,4% случаев. Хроническое воспаление было обнаружено в 42,9%, активное воспаление с преимущественным проникновением в эпителий и образованием скоплений на поверхности сегментоядерных лейкоцитов — в 28,6%, обнаружение лимфоидных фолликулов и лимфоидных скоплений — в 17,9% случаев.

Оказалось, что воспаление в подавляющем большинстве случаев (82,1%) наблюдалось при наличии *H. pylori* ($p < 0,001$). Морфологически подтвержденный хеликобактериоз по результатам изучения биоптатов антрального отдела желудка наблюдался только в половине этих случаев. Активное воспаление с большим количеством лейкоцитов и обнаружение лимфоидных фолликулов и скоплений в подавляющем большинстве случаев также коррелировали с поражением антрального отдела желудка *H. pylori*, причем сам возбудитель в слизистой оболочке кардиального отдела не обнаруживался даже при применении ИГХ-метода обнаружения возбудителя с использованием антител. Выраженность эндоскопических изменений не приводила к увеличению частоты обнаружения слизистой оболочки, покрытой цилиндрическим эпителием, которая обнаруживалась намного чаще при неэрозивных формах ГЭРБ (75% против 25% при эрозивных эзофагитах).

В 8 из 28 случаях воспалительные изменения были минимальными. Некоторые авторы даже предлагают не рассматривать данные изменения как воспалительные и считают, что в зоне пищеводно-желудочного перехода слизистая оболочка может в норме иметь рассеянную лимфоцитарную инфильтрацию [9].

По результатам нашего исследования основным фактором, ответственным за развитие воспалительных изменений в слизистой оболочке пищеводно-желудочного перехода у детей, является *H. pylori*. В последнее время обсуждается вопрос о возможной связи антихеликобактерной терапии с развитием и прогрессированием кардита. Есть даже точка зрения, согласно которой *H. pylori* препятствует развитию рефлюкс-эзофагита путем снижения выработки соляной кислоты [11]. Данная точка зрения не поддерживается большинством исследователей. С другой стороны, по данным многих отечественных авторов, в детской популяции высокий уровень инфицированности *H.*

Таблица 1.
Гистологические характеристики кардии

pylori [1] и большинство детей в нашем исследовании не стали исключением. Поэтому данная связь может отражать ситуацию в исследуемой популяции. Помимо *H. pylori* в нашем исследовании мы отметили связь обнаружения кардита с избыточной массой тела ребенка. В этом наши данные согласуются с данными об увеличении длины кардии у больных с центральным типом ожирения в результате попадания и длительного нахождения желудочного сока в зоне пищеводно-желудочного перехода [11]. Мы не обнаружили повышения обнаружения слизистой оболочки, покрытой цилиндрическим эпителием, у больных с эрозивными вариантами ГЭРБ по сравнению с неэрозивными.

Возникает вопрос: как называть обнаруженную в зоне пищеводно-желудочного перехода слизистую оболочку? Слизистая оболочка зоны пищеводно-желудочного перехода, покрытая цилиндрическим эпителием, кажется нам достаточно громоздким названием. Термин «кардия», хотя и вызывает много споров и дискуссий [2, 4], является, по нашему мнению, предпочтительным.

Для решения вопроса о природе кардии были предприняты попытки ее изучения у добровольцев.

Заключение

Наше исследование показывает, что кардия, содержащая слизистые железы и слизистые железы с париетальными клетками, часто обнаруживается у детей в зоне пищеводно-желудочного перехода при отсутствии макроскопически видимых изменений в характеристике и месте расположения зубчатой линии, что может свидетельствовать о ее присутствии как варианте гистологической нормы. Нельзя также полностью исключить, что ее появление связано с хеликобактериозом. Полученные нами данные показывают связь состава желез и воспаления с инфицированностью *H. pylori*. Характер эндоскопических изменений и активный

При изучении 80 добровольцев в Швеции кардиальная слизистая оболочка была обнаружена у 48 (60%) [10].

Еще дальше пошли исследователи из Хьюстона. В качестве добровольцев они привлекли медицинских работников. Из 226 участников исследования кардиальная слизистая оболочка была обнаружена у 191 добровольца (84,5%). Активный кардит был обнаружен у 58 участников исследования (30,4%), хронический кардит — у 133 (69,6%), кишечная метаплазия — у 29 (15,2%) и панкреатическая метаплазия — у 25 (13%) [5].

В нашем исследовании в 8 из 28 случаев обнаружения слизистой оболочки, покрытой цилиндрическим эпителием, из-за небольшого объема биоптата нам не удалось обнаружить желез. Мы также не можем полностью исключить, что в зоне пищеводно-желудочного перехода у детей может располагаться зона, представленная исключительно желудочными ямками и не содержащая желез. Такую же картину мы могли наблюдать при изучении пищевода плодов. Эта зона заслуживает правам получить название особой переходной зоны.

эрозивный эзофагит в меньшей степени были связаны с частотой обнаружения кардии. Хотя и не исключают, что повреждение и регенерация, связанные с рефлюксом, могут определять морфологическую характеристику кардии. В этом отношении нам кажется интересным более частое обнаружение кардии у больных с избыточной массой тела, что, с одной стороны, может указывать на связь с рефлюксом, а с другой — указывать на необходимость дальнейшего поиска факторов, которые могут быть ответственны за развитие патологических изменений в зоне пищеводно-желудочного перехода у детей.

Литература

1. Белоусов Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 1. — С. 64–71.
2. Зайратьянц О. В., Маев И. В., Смольяникова В. А., Мовтаева П. П. Патологическая анатомия пищевода Барретта // Арх. патол. — 2011. — № 3 — С. 21–26.
3. Лычкова А. Э. Патофизиология моторных нарушений кардиоэзофагеального перехода у детей // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 9. — С. 44–51.
4. Chandrasoma P., Wijetunge S., Demeester S. R. et al. The histologic squamo-oxyncic gap: an accurate and reproducible diagnostic marker of gastroesophageal reflux disease // Am. J. Surg. Pathol. — 2010. — Vol. 34, № 11. — P. 1574–1581.
5. El-Serag H.B., Graham D. Y., Rabeneck L. et al. Prevalence and determinants of histological abnormalities of the gastric cardia in volunteers // Scand. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42, № 10. — P. 1158–1166.
6. Oberg S., Peters J. H., DeMeester T.R. et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease // Ann Surg. — 1997. — Vol. 226, № 4. — P. 522–530.
7. Odze R. D. Pathology of the gastroesophageal junction // Semin Diagn Pathol. — 2005. — Vol. 22, № 4. — P. 256–265.
8. Oksanen A., Sipponen P., Karttunen R., Rautelin H. Inflammation and intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in young patients with or without *Helicobacter pylori* infection // Gut. — 2003. — Vol. 52, № 2. — P. 194–198.
9. Owen D. A. Gastritis and carditis // Mod Pathol. — 2003. — Vol. 16, № 4. — P. 325–341.
10. Petersson F., Franzén L. E., Borch K. Characterization of the gastric cardia in volunteers from the general population. Type of mucosa, *Helicobacter pylori* infection, inflammation, mucosal proliferative activity, p53 and p21 expression, and relations to gastritis // Dig Dis Sci. — 2010. — Vol. 55, № 1. — P. 46–53.
11. Robertson E. V., Derakhshan M. H., Wirz A. A. et al. Central obesity in asymptomatic volunteers is associated with increased intrasphincteric Acid reflux and lengthening of the cardiac mucosa // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 145, № 4. — P. 730–739.
12. Shaheen N., Ransohoff D. F. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review // JAMA. — 2002. — Vol. 287, № 15. — P. 1972–1981.

К статье

Морфологическая характеристика слизистой оболочки зоны пищеводно-желудочного перехода у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (стр. 30–34)

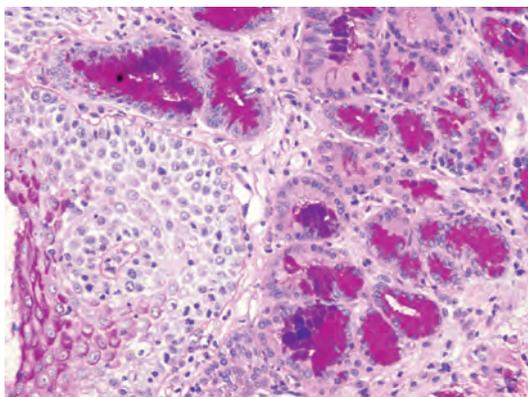


Рис. 1

Рис. 2

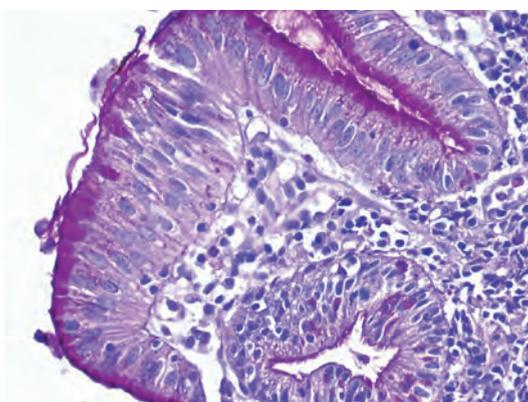
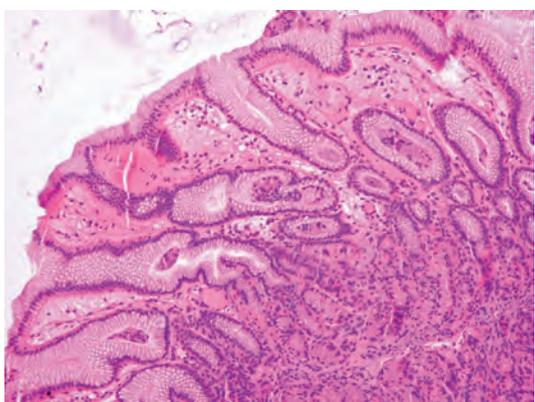


Рис. 3

Рис. 4