

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Потапова В. Б., Нилова Т. В., Ульянова В. В., Бондаренко Е. Ю.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Потапова Валентина Борисовна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3179

РЕЗЮМЕ

У больных метаболическим синдромом, в том числе и при сочетании его с гастроэзофагеальным рефлюксом, выявлены однотипные дистрофические изменения в слизистой оболочке пищевода. Комплекс обнаруженных изменений включает ороговение эпителия, нарушение эпителиально-стромальных взаимодействий, особую форму сосочков с преобразованием апикальной части в самостоятельные сферические структуры, состоящие из измененных эпителиальных клеток, а также группы безъядерных эпителиоцитов. Эти изменения развиваются на фоне повышенного уровня оксида азота.

Ключевые слова: метаболический синдром; гастроэзофагеальный рефлюкс; эпителий; дистрофический процесс.

SUMMARY

In metabolic syndrome including the connection with gastro-esophageal reflux it was detected some equal dystrophic changes in esophageal mucosa. These changes are: horny epithelium, destruction in epithelial-stromal interactions, a special form of papilla, some spherical structures with dystrophic epithelial cells and groups of epitheliocytes with nuclear absence. These changes occurred against a background of NO increased level.

Keywords: metabolic syndrome; gastro-esophageal reflux; epithelium; dystrophic process.

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс глубоких обменных нарушений, сопровождающихся абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, гиперлипидемией и сопряженной с ними инсулинорезистентностью. Параллельное или последовательное развитие этих процессов, их взаимосвязь и взаимообусловленность на уровне биохимических и физиологических реакций создает высокий риск развития ишемической болезни сердца и других заболеваний, связанных с атеросклерозом [1]. Ведущим звеном в развитии компонентов МС является абдоминально-висцеральное ожирение, имеющее сложный патогенез, связанный с регуляцией процессов питания и пищевого поведения, в частности с гастроинтестинальными гормонами [2]. Установлены молекулярно-генетические механизмы его развития [3], что объясняет наблюдавшийся ранее семейный характер данной патологии [4]. Согласно современным представлениям, жировая ткань является эндокринным органом,

контролирующим аппетит, термогенез, обмен жиров и углеводов, выработку цитокинов и других биологически активных веществ [1]. Одним из метаболитов, вырабатываемых адипоцитами, является лептин, который участвует в регуляции гемодинамики, активации симпатической нервной системы, осуществляет связь жировой ткани с центральной нервной системой [5]. Формирование фенотипа адипоцитов также связано с лептином, поскольку зависит от мутации генов, кодирующих синтез белков, входящих в состав рецепторов лептина [6]. Высокий уровень лептина в крови приводит к стимуляции гастроинтестинальных пептидов (грелин) и нейропептидов, повышению синтеза и высвобождению из эндотелиальных клеток оксида азота (NO) [1].

Избыточное развитие жировой ткани сопровождается повышенной выработкой адипоцитами метаболитов, изменением их соотношений и взаимодействий. В результате при МС возникает нарушение регуляторного действия жировой ткани

как на местном уровне (паракринный эффект), так и на уровне организма (эндокринный эффект). Этим объясняется вовлечение в патологический процесс различных функциональных систем, в том числе органов пищеварения. Среди последних в наибольшей степени страдает пищевод. Изменения пищевода, выявленные у 72% больных МС, носят преимущественно эндоскопически негативный характер, а клинические проявления отличаются отсутствием изжоги и преобладанием диспепсических явлений [1].

Цель настоящей работы — определить характер изменений, развивающихся в стенке пищевода у больных с МС в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом и оценить значение NO в этих процессах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследован пищевод 12 пациентов в возрасте от 22 до 53 лет, среди которых у четырех был диагностирован МС, у трех — МС с признаками гастроэзофагеального рефлюкса. Полученные изменения сопоставляли с морфологической картиной пищевода трех больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), осложненной эзофагитом. Контролем служили двое больных без патологии пищевода. Больных с эрозиями и изъязвлениями стенки пищевода в исследование не включали. Биоптаты слизистой оболочки получены при диагностической эзофагоскопии с трех уровней нижней трети пищевода. Ткань фиксировали в 2%-ном растворе глутарового альдегида и в 1%-ной четырехокси осмия. После обезживания образцы ткани заключали в смесь эпон и аралдита. Анализ материала проводили на одномикронных срезах, окрашенных толудиновым синим, при оптическом увеличении в 600 раз. Морфологическому анализу подвергнуто 36 биоптатов.

О продукции NO судили по уровню его метаболитов в сыворотке крови у 52 пациентов с МС в возрасте от 55 до 65 лет. У 21 из них МС сопровождался гастроэзофагеальным рефлюксом без воспаления, у 31 — с воспалением. В контрольную группу включены 20 здоровых лиц сопоставимого возраста. Метаболиты NO исследовали экспресс-методом для биологических жидкостей [7]. В качестве восстановителя нитратов использовали хлорид ванадия (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При морфологическом исследовании пищевода больных с МС и МС, сочетающимся с гастроэзофагеальным рефлюксом, не выявлено существенных различий в структурных изменениях слизистой оболочки. Общей характеристикой процесса является отсутствие выраженной воспалительной реакции. В отдельных случаях наблюдалось расширение и кровенаполнение кровеносных сосудов

в субэпителиальной области (рис. 1 см. на цветной вклейке). Эндотелиальные клетки таких сосудов выбухают в просвет, ядро содержит мелкодисперсный хроматин, что свидетельствует об активации эндотелия. В более глубоких отделах слизистой вблизи таких сосудов обнаружены участки фиброза. Инфильтрация собственной пластинки нейтрофильными лейкоцитами или иммунокомпетентными клетками не выявлена. Во многих случаях отмечается нарушение связи эпителия с соединительной тканью собственной пластинки, о чем свидетельствует легкое отделение эпителия от базальной мембраны при выполнении процедуры биопсии. Это отражает прижизненную нестабильность эпителиально-стромальных отношений в слизистой пищевода, что приводит к изменению метаболизма и функции его тканей (биологии в широком смысле). Снижается трофическое обеспечение, нарушается регуляция протекающих в них процессов со стороны иммунной системы (интерлейкины, факторы роста), регуляторных пептидов (вазоинтестинальный пептид), оксида азота, компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ферментов, белков, гликопротеидов). В последнее время соединительнотканной основе слизистой оболочки пищеварительного тракта придается большое значение в регуляции пролиферативной активности эпителиоцитов, их дифференцировки, миграции и малигнизации [8–10].

Для поверхностных слоев эпителиальных клеток характерна различная степень ороговения. Отложение рогового вещества (кератогиалина) обнаруживается в одном-двух рядах клеток или в нескольких и даже во многих рядах. В последнем случае с поверхности слизистой отделяются ороговевшие плоские чешуйки, а сам процесс начинается в глубине клеток шиповатого слоя, где зерна или гомогенные массы кератогиалина откладываются в околоядерной области (рис. 2 см. на цветной вклейке).

Базальный слой эпителиоцитов представлен 2–3 слоями клеток, имеющих небольшие размеры, ядро с мелкодисперсным хроматином и ядрышком. В этом слое располагаются единичные межэпителиальные лимфоциты.

Важной структурной особенностью эпителия пищевода являются своеобразные сосочки. Они встречаются нечасто (0–1 в поле зрения при увеличении 600) и представляют собой инвагинацию субэпителиального слоя собственной пластинки с базальной мембраной и ростковым слоем эпителиальных клеток в толщу эпителия (рис. 3 см. на цветной вклейке). В отличие от кожных аналогов сосочки пищевода имеют очень узкую соединительнотканную часть без сосудов и клеток и незначительно расширенный апикальный отдел. Базальная мембрана в основной части сосочка



видна неотчетливо и лишь в верхней части четко ограничивает небольшой участок собственной пластинки, содержащей 2–3 стромальные или лимфоидные клетки, реже — сосуд. Вблизи сосочков иногда отмечается очаговое расширение межклеточных промежутков, однако связь между эпителиоцитами сохранялась в виде многочисленных отростков клеточной поверхности.

Апикальная часть сосочка представлена компактной группой эпителиоцитов, имеющих либо обычное строение, либо характеризующихся отдельными признаками дистрофии в виде вакуолизации цитоплазмы, ее уплотнения, пикноза ядер. Аналогичные структуры встречались и вне связи с сосочком. Они располагались в разных слоях эпителия, имели строго сферическую форму, были близки по размерам (40–60 мкм) (рис. 4 см. на цветной вклейке). При МС и МС, сопровождающемся рефлюксом, количество сферических образований насчитывало от 2–3 до 9–10 в поле зрения (при увеличении в 600 раз). Эти образования сопоставимы с апикальными отделами сосочков, что свидетельствует об общности их происхождения, а частота встречаемости по сравнению с выявленными сосочками — о длительности существования. Сосочки пищевода в силу особенности их строения не имеют компенсаторно-приспособительного значения, а остающиеся от них и накапливающиеся сферические структуры отражают развитие дистрофического процесса с нарушением дифференцировки клеток и их миграции. На этом фоне в разных участках эпителия обнаруживаются группы эпителиоцитов с ядрами, находящимися на разных стадиях лизиса, а также безъядерные клетки (рис. 5 см. на цветной вклейке). Такие изменения эпителиоцитов нельзя объяснить отеком, поскольку признаков отека в их окружении нет. Вполне вероятно, что этапы лизиса ядра и его исчезновение связаны с развитием в этих клетках одной из форм апоптоза, которую иногда называют «атипичной» [11]. В этих случаях активируются особые эндонуклеазы, расщепляющие ядерную ДНК на очень мелкие интернуклеосомальные фрагменты, не образующие крупных плотных агрегатов, характерных для классической картины апоптоза [12; 13]. В результате такие клетки при микроскопическом исследовании выглядят безъядерными.

Выявленные при МС и МС, сочетающимся с гастроэзофагеальным рефлюксом, дистрофические изменения в эпителии пищевода встречались и у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В этих случаях также развивается гиперкератоз, более выраженный, как правило, в нижних отделах пищевода. Довольно часто при ГЭРБ в эпителии

встречались сферические многоклеточные образования, количество которых составляло от 4 до 6 в поле зрения. Как и при МС, в шиповатом слое эпителия выявлялись небольшие группы безъядерных эпителиоцитов. У пациентов без патологии пищевода также обнаруживались признаки дистрофического процесса в эпителии, но существенно реже. При незначительно выраженном ороговении в поверхностном эпителии встречались единичные сферические образования и небольшие группы безъядерных клеток.

Наши исследования показали, что у больных МС, сочетающимся с гастроэзофагеальным рефлюксом, резко возрастает синтез NO, уровень которого составляет $130,7 \pm 10,18$ мкмоль/л (при контрольных значениях $32,15 \pm 0,51$ мкмоль/л). Развитие гастроэзофагеального рефлюкса связано со снижением функции антирефлюксного барьера в результате релаксации гладких миоцитов под влиянием NO и, как следствие, с нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны [14]. Возникший в силу этого заброс желудочного содержимого в пищевод приводит к развитию в эпителии выраженного дистрофического процесса, что показано в наших морфологических исследованиях. Следовательно, NO не только является маркером воспаления, но и способствует развитию деструктивно-дистрофического процесса в ткани. Присоединение воспалительного процесса (например, в группе больных ГЭРБ) сопровождается еще более высокими показателями концентрации NO ($215,52 \pm 12,02$ мкмоль/л).

Таким образом, у больных с МС и МС с сопутствующим гастроэзофагеальным рефлюксом выявлены изменения слизистой оболочки в нижней трети пищевода, отражающие развитие дистрофического процесса. Характерным для всех обследованных больных является отсутствие выраженного воспаления, ограничивающегося в отдельных случаях расширением и гиперемией кровеносных сосудов. Дистрофические изменения проявляются гиперкератозом, нарушением эпителиально-стромальных взаимодействий, своеобразием сосочков с отделяющимися от них апикальными отделами, длительно существующими в виде компактных групп измененных эпителиальных клеток, а также образованием безъядерных эпителиоцитов. Эти процессы сопровождаются резким повышением концентрации оксида азота в сыворотке крови, что свидетельствует об определенной роли этого метаболита в развитии (и, возможно, поддержании) деструктивно-дистрофических изменений в пищеводе, возникших при МС и сочетании его с гастроэзофагеальным рефлюксом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009.
2. Strader A. D., Woods S. C. Gastrointestinal hormones and food intake // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 175–191.
3. Gummings D. E., Schwartz M. W. Genetics and pathophysiology of human obesity // *Annu. Rev. Med.* — 2003. — № 54. — P. 453–471.
4. Guillaume K. J., Lapidus L., Beckers F. et al. Familial trends of obesity through three generations: the Belgian-Luxembourg child study // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1995. — № 19. — Suppl. 3. — S. 5–9.
5. Манцорос Х. М. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека // *Межд. журн. мед. практики*. — 2000. — № 9. — С. 57–67.
6. Clement K., Vaisse C., Lahlou N. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction // *Nature*. — 1998. — № 392. — P. 398–401.
7. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // *Клин. лаб. диагн.* — 2005. — № 6. — С. 15–18.
8. Zeisberg M., Bonner G., Maeshima J. et al. Collagen composition and assembly regulates epithelial-mesenchymal transdifferentiation // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 159, № 4. — P. 1313–1320.
9. Головкин Д. А. Ключевые ферменты внеклеточного матрикса при раке толстой кишки // *Бюлл. эксперим. биол.* — 2009. — № 3. — С. 327–330.
10. Song W. et al. Degradation of type IV collagen by matrix metalloproteinase is an important step in the epithelial-mesenchymal transformation of the endocardial cushions // *Dev. Biol.* — 2000. — Vol. 227, № 2. — P. 606–617.
11. Gummings M. C., Winter C. M., Walker N. I. Apoptosis // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1997. — Vol. 21, № 1. — P. 88–101.
12. Que F. G., Gores G. J. Cell death by Apoptosis: Basic concepts and disease relevance for the gastroenterologist // *Gastroenterology*. — 1996. — Vol. 110. — P. 1238–1243.
13. Hotchkiss R. S., Strasser A. S., McDunn J. E. et al. Cell Death // *NEJM*. — 2009. — Vol. 361. — P. 1570–1583.
14. Маев И. В., Казюлин А. Н., Бусарова Г. А. и др. Особенности метаболизма оксида азота при ГЭРБ // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2006. — № 5. — С. 8.
15. Малышева Е. В., Круглов С. В., Назаров В. А. и др. Внутриклеточный и внеклеточный NO дифференцированно модулирует стресс-ответ и апоптоз в макрофагах, подвергнутых воздействию биологических или физических факторов // *Бюлл. эксперим. биол.* — 2007. — Т. 142. — С. 614–618.
16. Степовая Е. А. и др. Регуляторная роль оксида азота в апоптозе нейтрофилов // *Бюлл. эксперим. биол.* — 2008. — № 12. — С. 646–650.

