

М.Б.Щербиніна¹
В.М.Гладун¹
Г.С.Короленко²

¹ ДУ «Інститут гастроентерології АМН України»,
м. Дніпропетровськ
² Дніпропетровська державна
медична академія

Ключові слова: хронічний дуоденіт, морфометрія, жовчнокам'яна хвороба.

Надійшла: 14.01.2009
Прийнята: 02.03.2009

УДК 6.16.342-076:616366-003.7

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ЖОВЧНОКАМ'ЯНІЙ ХВОРОБІ

Резюме. На сьогоднішній залишаються до кінця не з'ясованими механізми патологічних змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки при жовчнокам'яній хворобі. Метою даної роботи було вивчення морфологічного стану слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих на жовчнокам'яну хворобу. Проведено гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки отриманих під час езофагогастродуоденоскопії у двох групах спостереження. У 1-у групу ввійшли пацієнти з наявністю у жовчному міхурі біліарного сладжу та камінцями ≤ 5 мм (n=13). Другу групу представлено хворими з камінцями у жовчному міхурі ≥ 5 мм (n=13). Проводили морфологічну оцінку ступеня хронічного дуоденіту, ступеню активності запалення та атрофії слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Вивчали у відсотках об'ємну долю ворсинок, крипт, лімфоцитів та плазмочитів з визначенням лімфо-плазмочитарного коефіцієнту, в абсолютних значеннях кількість нейтрофілів та еозинофілів. Статистичну обробку даних проводили за допомогою MS Excel з оцінкою вірогідності результатів за параметричним t-критерієм Стюдента, при цьому зміни тієї чи іншої ознаки вважали достовірними при $p < 0,05$ з визначенням коефіцієнта кореляції, г. Встановлено, що обмінно-запальні зміни у жовчному міхурі та морфологічні прояви хронічного дуоденіту були більш значними в 2-й групі. Характерним для цих хворих був помірний та виражений атрофічний хронічний дуоденіт (80%, $p < 0,05$). Морфологічні зміни в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки пов'язані з запальними процесами в стінці жовчного міхура (встановлені кореляційні зв'язки).

Морфологія. – 2009. – Т. III, № 2. – С. 62-67.
© М.Б.Щербиніна, В.М.Гладун, Г.С.Короленко, 2009

Shcherbinina M.B., Gladun V.M., Korolenko A.S. Features of morphological changes of duodenal mucosa in patients with biliary calculosis.

Summary. Today there are up to the end not established mechanisms of pathological changes of a duodenal mucosa at biliary calculosis. Investigation of morphological condition of duodenal mucosa at patients with biliary calculosis was the aim of this work. Histological examination of duodenal mucosa biopats taken during esophagogastroduodenoscopy of two groups of supervision was carried out. 1-st group included patients with presence in a gallbladder biliary sludge and stones ≤ 5 mm (n=13). 2-nd group was presented by patients with stones in a gallbladder of ≥ 5 mm (n=13). The morphological evaluation of chronic duodenitis, degree of activity of inflammation and atrophy of duodenal mucosa were performed. A volume fraction of villi, intestinal glands, lymphocytes, and plasmocytes, with definition of lympho-plasmocytes index were studied in percentage. The results were evaluated by t-criterion of Student, changes were statistically evident if $p < 0,05$. Also we used the correlative analysis for estimation of correlation coefficient, r. There was established, that exchange-inflammatory changes of gallbladder and morphological signs of chronic duodenitis were more significant in 2-nd group of patients. Characteristically for patients of this group was moderated chronic duodenitis (80 %, $p < 0,05$). Morphological changes in duodenal mucosa were connected with inflammatory processes in walls of a gallbladder (correlation communications were established).

Key words: chronic duodenitis, stereometric analysis, biliary calculosis.

Вступ

При захворюваннях жовчного міхура (ЖМ) спостерігається одночасне залучення в патологічний процес суміжних органів (Вахрушев Я.М., Муфаздалова І.В., 2005; Маев І.В. та соавт., 2006; Zhang Y. et al., 2006). Так, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) до 80% випадків сполучається з

іншими захворюваннями системи травлення. Відомо, що при наявності патології гастродуоденальної зони у ЖМ значно частіше виявляється біліарний сладж (Ільченко А.А., 2004). Особливо це стосується хронічного дуоденіту (ХД), який може супроводжуватись явищами хронічної функціональної непрохідності та сприяти порушен-

ню відтоку жовчі з жовчовивідного тракту (Zajac A. et al., 2005). Вважають, що це обумовлено тісними морфо-функціональними взаємозв'язками та загальною нейрогуморальною регуляцією цих відділів травної системи (Ильченко А.А., 2004).

Мета

Вивчити морфологічний стан слизової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК) у хворих на ЖКХ.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилось 26 пацієнтів (4 чол. та 22 жін.) з середнім віком $47,69 \pm 10,85$ р. Всіх осіб було відібрано методом випадкової вибірки за умови відсутності ускладнень перебігу ЖКХ та супутньої патології, яка домінує. В дослідження також не брали пацієнтів з гелікобактерною інфекцією та хронічними вірусними гепатитами В, С.

Усім пацієнтам проведено загально-клінічне обстеження. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів черевної порожнини враховували розміри ЖМ, товщину та щільність стінки, наявність деформацій, біліарного сладжа або конcrementів в ЖМ.

Виконували езофагофіброгастроуденоскопію (ЕФГДС) з біопсією слизової оболонки ДПК в ділянці великого дуоденального сосочка з взяттям не менше 3-х біоптатів та подальшим гістологічним дослідженням.

Біоптати фіксували у 10% нейтральному формаліні, заливали у парафін за загальноприйнятою методикою. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Мікропрепарати вивчали на світлооптичному рівні за допомогою мікроскопа Leica CM (Німеччина) при збільшенні 10-400 разів.

Оцінку ХД проводили за класифікацією R.Whitehead (1990): 1-й ст. – поверхневий епітелій відносно збережений, може бути збільшене число міжепітеліальних лімфоцитів, помірно виражена лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація з перевагою плазмоцитів у власній пластинці слизової оболонки ДПК; 2-й ст. – приєднуються ушкодження поверхневого епітелію, деформація та скорочення ворсинок, в запальному інфільтраті переважають лімфоцити; 3-й ст. – виражене скорочення, деформація ворсинок, поглиблення крипт, зменшення кількості келихоподібних клітин, ерозії, густа лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація.

Морфологічна оцінка ступеня активності запалення проводилась на підставі візуального визначення вмісту поліморфноядерних лейкоцитів у власній пластинці та епітелію слизової оболонки ДПК (Конорев М.Р. и соавт., 2003). Виділяли 3 ступеня активності запалення: слабкий – при невеликій кількості поліморфноядерних лейкоцитів без лейкопедеза в ділянці крипт та ворсинок; помірний – при помірній кількості нейтрофілів та еозинофілів з помірним лейкопедезом

в ділянці крипт та ворсинок; виражений – при численних поліморфноядерних лейкоцитах з помірним лейкопедезом в ділянці крипт та ворсинок.

Ступень атрофії слизової оболонки ДПК оцінювали таким чином (Конорев М.Р. и соавт., 2003): слабкий – незначна деформація та скорочення ворсинок; помірний – деформація та скорочення ворсинок, поглиблення та зменшення кількості крипт, розширення просвіту, зменшення кількості келихоподібних клітин; виражений – виражене скорочення ворсинок, на різних ділянках слизової оболонки замість ворсинок наявні валикоподібні потовщення з гладкою поверхнею, між якими розташовані широкі устя крипт, різке зменшення кількості келихоподібних клітин.

Для зменшення впливу суб'єктивного чинника при аналізі активності запалення та атрофії слизової оболонки ДПК користувались візуально-аналоговою шкалою, що дає змогу точніше оцінити ступінь активності запалення та покращити відтворюваність результатів. Використовували бальну оцінку вияву ознаки: норма – 0; слабкий ступень – 1; помірний – 2 та значно виражені ознаки – 3 бали (Аруин Л.И. и соавт., 1998).

При виконанні морфометричних досліджень дотримувались рекомендацій Г.Г. Автандилова (1990), використовуючи запропоновану ним окулярну стереометричну сітку із 100 тест-точками. Вивчали від 10 до 20 полів зору. Визначали у відсотках об'ємну долю ворсинок, крипт, лімфоцитів та плазмоцитів, лімфо-плазмоцитарний коефіцієнт, в абсолютних значеннях кількість нейтрофілів та еозинофілів.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою MS Excel з оцінкою вірогідності результатів за параметричним t-критерієм Ст'юдента, при цьому зміни тієї чи іншої ознаки вважали достовірними при $p < 0,05$. Використаний кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення

За результатами УЗД були сформовано дві групи по 13 осіб (2 чол., 11 жін.) у кожній. У 1-у групу ввійшли пацієнти з наявністю у ЖМ біліарного сладжу та камінцями ≤ 5 мм. Другу групу представлено хворими з камінцями ЖМ ≥ 5 мм. За даними УЗД середні розміри ЖМ достовірно переважали у 2-й групі: в 1-й групі розміри ЖМ склали $77,78 \pm 8,69$ мм на $27,00 \pm 2,94$ мм, у 2-й групі – $86,92 \pm 12,8$ мм на $30,84 \pm 5,03$ мм ($p < 0,05$). Деформацію ЖМ спостерігали майже з однаковою частотою в обох групах: у 1-й групі у 69,23%, у 2-й – у 76,92% випадків. У всіх пацієнтів мали місце сонографічні ознаки змін стану стінки ЖМ – потовщення, ущільнення. При подальшій оцінці даних встановлено, що по групах середня товщина стінки ЖМ достовірно відрізняється між собою: в 1-й групі вона складала $2,92 \pm 0,45$ мм, у 2-й групі – $3,42 \pm 0,61$ мм ($p < 0,05$). Таким чином, в 2-й групі пацієнтів з більшими

розмірами камінців ЖМ обмінно-запальні зміни в його стінці були більш значними.

Наступним кроком був проведений аналіз, чи має вплив на зазначені вище характеристики ЖМ особливості клінічного перебігу ЖКХ. За анамнезом тривалість перебігу ЖКХ в обох групах була у середньому $8,11 \pm 7,99$ р. Проте більш тривалий анамнез захворювання визначений серед пацієнтів 2-ї групи, який був $11,61 \pm 9,76$ р. в порівнянні з 1-ю групою $4,61 \pm 3,33$ р. ($p < 0,05$). Крім того, у пацієнтів 2-ї групи мала місце тенденція зростання тривалості перебігу хвороби з віком: між цими показниками встановлений тісний кореляційний зв'язок $r = 0,56$. На наш погляд, важливим фактом є також наявність патології гастродуоденальної зони. За даними анамнезу хронічний гастродуоденіт супроводжував перебіг ЖКХ у 1-й групі в 46,15% випадків. У 2-й групі захворювання шлунку та ДПК зареєстро-

вані з подібною частотою – 53,85%, але треба зазначити, що з них 15,38% хворих страждали на виразкову хворобу ДПК, 7,69% – на ерозивне ураження ДПК, асоційовані з гелікобактерною інфекцією, з приводу чого в свій час проводилось відповідне лікування.

Морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки ДПК показало, що ХД мав місце в 1-й групі у 11 пацієнтів (84,62%), в 2-й групі у всіх пацієнтів (100%). В 1-й групі дослідження 1-го ступеня ХД спостерігався у 3 пацієнтів (27,27%), 2-го ступеня – у 8 пацієнтів (72,72%). В 1-й групі випадків запалення слизової оболонки ДПК 3-го ступеня нами не визначено. Найбільша кількість осіб з вираженими ознаками запалення слизової оболонки ДПК була в 2-й групі: ХД 1-го ст. спостерігався у 3 хворих (23,07%), 2-го ст. – у 8 хворих (61,53%), 3-го ст. у – 2 хворих (15,38%) (рис. 1).

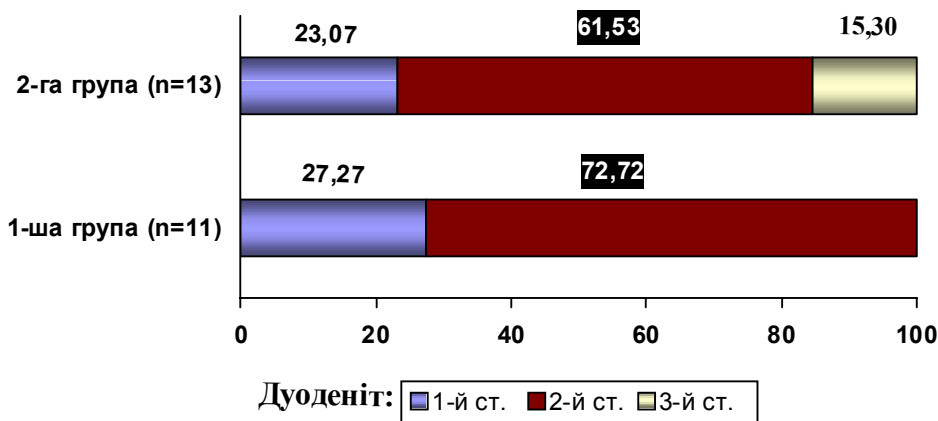


Рис. 1. Розподіл у відсотках ступеня запалення слизової оболонки ДПК за групами.

Розподіл пацієнтів в залежності від активності запалення слизової оболонки ДПК показав, що в обох групах спостерігалась слабка та помірна активність запалення. Показник ступеню активності запалення слизової оболонки ДПК в середньому в балах складав у 1-й групі $1,76 \pm 0,72$, в 2-й – $1,53 \pm 0,52$. В обох групах у власній пластинці слизової оболонки спостерігалась невелика кількість нейтрофілів та еозинофілів. Абсолютне число нейтрофілів у полі зору ($\times 40$) при 1-му ст. ХД склало $12,29 \pm 3,19$, при 2-му ст. ХД – $7,76 \pm 2,16$, при 3-му ст. ХД – $6,76 \pm 2,35$. Кількість еозинофілів була індивідуальною для кожного хворого, не залежала від ступеню ХД та групи спостереження, коливалась в межах від $5,92 \pm 3,94$ до $10,42 \pm 1,3$ в полі зору ($\times 40$).

Розподіл пацієнтів в залежності від атрофії слизової оболонки ДПК представлений в табл. 1. Атрофічний ХД в 1-й групі був визначений у 72,73% випадках, у 2-й групі – 76,92% пацієнтів. Достовірної різниці між наявністю атрофічних

змін слизової оболонки ДПК в групах спостереження не встановлено. Більш детальний аналіз показав, що в 2-й групі частіше спостерігався помірний та виражений атрофічний ХД – у 8 пацієнтів (80%) проти 2 хворих (18,2%) у 1-й групі ($p < 0,05$). Ступінь атрофії слизової оболонки ДПК в середньому у балах складав у 1-й групі $1,61 \pm 0,65$, у 2-й – $2,08 \pm 0,64$ ($p < 0,05$).

Таблиця 1
Розподіл ступеня атрофії слизової оболонки ДПК по групах за морфологічною оцінкою

Ступінь атрофії	1 група (n=11) кількість хворих (%)	2 група (n=13) кількість хворих (%)
слабкий	6 (54,54%)	2 (15,38%)
помірний	2 (18,2%)	6 (46,15%)
виражений	0	2 (15,38%)

За результатами морфометричного дослідження в обох групах при ХД 1-го ступеня об'ємна частка лімфоцитів коливалась в межах від 7 до 9% (середня об'ємна частка $8,16 \pm 0,98\%$), об'ємна частка плазмоцитів була від 5 до 8% (середня об'ємна частка $5,83 \pm 1,16\%$). Лімфо-плазмоцитарний коефіцієнт склав 1,4. Об'ємна частка ворсинок коливалась в межах від 5 до 7% (середня об'ємна частка $5,72 \pm 0,48\%$), об'ємна частка крипт – від 8 до 9% (середня об'ємна частка $8,67 \pm 0,51\%$).

При ХД 2-го ступеня в запальному інфільтраті переважали лімфоцити. Об'ємна частка лімфоцитів коливалась в межах від 10 до 20% (середня об'ємна частка $15,93 \pm 3,75\%$), об'ємна частка плазмоцитів – від 3 до 6% (середня об'ємна частка $4,18 \pm 1,04\%$). Лімфо-плазмоцитарний коефіцієнт склав 3,8. Відзначені ушкодження поверхневого епітелію, деформація та скорочення ворсинок (рис.1), що відображено також даними морфометрії. Об'ємна частка ворсинок була в межах від 3 до 4% (середня об'ємна частка $3,20 \pm 0,41\%$), об'ємна частка крипт – від 4 до 7% (середня об'ємна частка $5,13 \pm 1,35\%$). Треба відмітити, що у 10 (62,%) пацієнтів виявлена гіперплазія дуоденальних залоз у власній пластинці слизової оболонки ДПК. Згідно літературним даними дуоденальні залози в нормі локалізуються, як правило, в підслизовій основі та можуть бути в слизовій оболонці тільки початково-го відділу ДПК (Аруин Л.И. и соавт., 1998). Гіперплазію дуоденальних залоз в слизовій оболонці ДПК в ділянці великого дуоденального сосочка можливо розцінити як адаптаційну відповідь на закислення середовища внаслідок гіперсекреції соляної кислоти, зниження активності клітин Панета та відсутність поверхневого епітелію ворсинок.

3-й ступінь ХД виявлено тільки у хворих 2-ї групи. За результатами морфометричного дослідження спостерігалось збільшення об'ємних долей лімфоцитів та плазмоцитів (25% та 7% відповідно), але лімфо-плазмоцитарний коефіцієнт суттєво не змінювався та складав 3,5. Провідні зміни торкались, перш за все, ворсинок слизової оболонки ДПК. Визначалось їх скорочення аж до повного сплюснення. Об'ємна частка ворсинок складала 2%, об'ємна частка крипт – 3%. Замість ворсинок були наявні валикоподібні потовщення, між якими розташовані широкі устя крипт. Зменшена кількість келихоподібних клітин та числа клітин Панета (рис.2). Поверхневий епітелій ворсинок у більшості випадків та великим протягом був відсутній. Встановлено гіперплазія дуоденальних залоз та виражений фіброз аж до осередкового склерозу власної пластинки слизової оболонки ДПК (рис. 3а, б). Дуоденальні залози розростались навіть в поверхневих відділах слизової оболонки з слизовою дистрофією клітин секреторних відділів. Місцями спостерігався гіа-

ліноз колагенових волокон, що свідчить про перенесені раніше дефекти слизової оболонки ДПК.

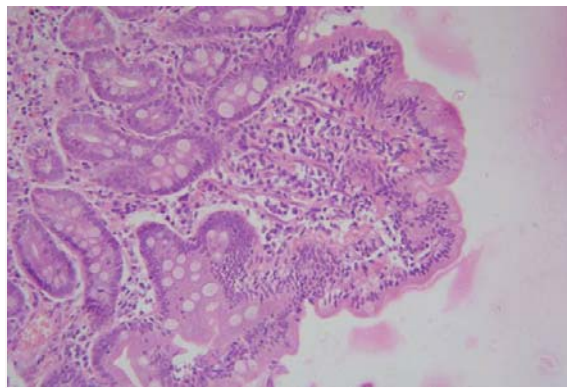


Рис. 2. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки в зоні дуоденального сосочка скорочення ворсинок, мало крипт, гіперплазія дуоденальних залоз, лімфо-плазмоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

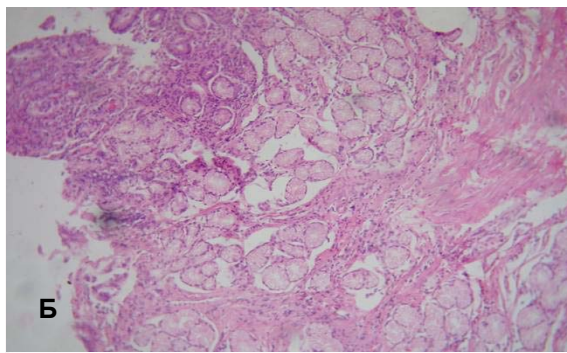
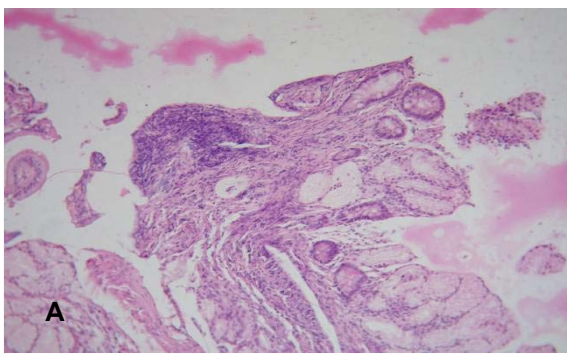


Рис. 3. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$. А) відсутність ворсинок, зменшення кількості крипт і клітин Панета. Гіперплазія дуоденальних залоз з слизовою дистрофією в поверхневих відділах слизової оболонки. Осередковий склероз; б) гіперплазія дуоденальних залоз.

При проведенні кореляційного аналізу виявлені певні тенденції, спостерігався тісний кореляційний зв'язок між товщиною стінки ЖМ та ступенем ХД $r=0,62$ ($p<0,05$), між ступенем ХД

та розмірами камінців $r=0,42$. Виявлена тенденція до кореляційного зв'язку між наявністю атрофії та вмістом конкрементів в ЖМ $r=0,38$. Тісний кореляційний зв'язок встановлено між товщиною стінки ЖМ та розміром камінців $r=0,58$ ($p<0,05$).

Виявлені морфологічні зміни в слизовій оболонці ДПК у вигляді ХД різного ступеня виразності, активності запалення та атрофічні зміни структурних компонентів слизової оболонки ДПК можуть бути додатковими факторами розвитку та прогресу ЖКХ. Отримані результати свідчать про нерідке одночасне залучення в патологічний процес при запаленні ЖМ слизової оболонки ДПК. За літературними даними дистрофія та атрофія слизової оболонки ДПК призводять до порушення скоротливої функції ЖМ та сфінктера Оді за рахунок зниження синтезу холецистокініну (Shaffer E., 2003). ЖМ з гіпомоторною функцією скорочення не здатний виводити всі частини, які зазнали агломерації, що веде до розвитку запальних явищ в його стінці та збільшенню літогенності жовчі (Sohail S., Iqbal Z., 2007; Domeyer P. J. et al., 2008). З нашої точки зору, виявлені в дослідженні запальні процеси в

ЖМ та слизовій оболонці ДПК мають спільний генез, що необхідно враховувати при проведенні лікування ЖКХ.

Підсумок

Встановлено, що обмінно-запальні зміни ЖМ та морфологічні прояви ХД були більш значимими в 2-й групі пацієнтів з розмірами камінців ЖМ ≥ 5 мм. Характерним для цих хворих був помірний та виражений атрофічний ХД (80%, $p<0,05$). Виявлена тісна кореляція між наявністю атрофії та наявністю конкрементів в ЖМ $r=0,51$ ($p<0,05$). Морфологічні зміни в слизовій оболонці ДПК пов'язані з запальними процесами в стінці ЖМ, в загальній групі встановлені кореляційні зв'язки між товщиною стінки ЖМ та ступенем ХД $r=0,62$ ($p<0,05$), між ступенем ХД та розмірами камінців $r=0,58$ ($p<0,05$). Виявлена тенденція до кореляційного зв'язку між товщиною стінки ЖМ та кількістю камінців $r=0,33$.

Перспективи подальших розробок

Перспективним, на наш погляд, є вивчення функціональної активності клітин Панета для встановлення їх ролі в розвитку гіперплазії дуоденальних залоз.

Літературні джерела

Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: [Руководство] / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.

Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. – М. : Медицина, 1998. – 483 с.

Вахрушев Я. М. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью / Я. М. Вахрушев, И. В. Муфаздалова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 44–48.

Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь / А. А. Ильченко. – М. : Анахарсис, 2004. – 200 с.

Маев И. В. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью / И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Т. А. Бурагина // РЖГТК. – 2007. – № 4. – С. 68–72.

Принципы современной классификации дуоденитов / М.Р. Конорев, А.М. Литвяков, М.Е. Матвеевко [и соавт.] // Клин. мед. – 2003. – № 2. – С. 15–20.

Chronic cholecystitis in elderly patients. Correlation of the severity of inflammation with the number and size of the stones / P. J. Domeyer, T.N. Sergentanis, F. Zagouri [et al.] // In vivo. – 2008. – № 22 (2). – P. 269–272.

Duodenal diverticula and choledocholithiasis in own material / A. Zajac, R. Solecki, T. Kruszyna, J. Krzeszowiak // Przegl. Lek. – 2005. – № 62 (12). – P. 1398–1400.

Factors influencing the prevalence of gallstones in liver cirrhosis / Y. Zhang, D. Liu, Q. Ma [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – № 21 (9). – P. 1455–1458.

Shaffer E. Acalculous biliary pain: new concepts for an old entity / E. Shaffer // Dig. Liver Dis. – 2003. – № 35 (3). – P. 20–25.

Sohail S. Sonographically determined clues to the symptomatic or silent cholelithiasis / S. Sohail, Z. Iqbal // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2007. – № 17 (11). – P. 654–657.

Whitehead R. Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract / Whitehead R. – [4th ed.]; Philadelphia : Saunders, 1990. – 455 p.

Щербинина М.Б., Гладун В.Н., Короленко А.С. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при желчнокаменной болезни.

Резюме. Сегодня остаются до конца не установленными механизмы патологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при желчнокаменной болезни. Целью данной работы было изучение морфологического состояния слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных с