

ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ ПРИ УСКЛАДНЕНІЙ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНІЙ РЕФЛЮКСНІЙ ХВОРОБІ

Матвійчук Б.О.¹, Макара В.З.², Стасишин А.Р.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Кафедра хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти

²Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львів, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5495-2838>, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6168-494X>

e-mail: astasyshyn@i.ua

Резюме. Проаналізовано результати лікування 54 пацієнтів з ускладненою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (УГЕРХ), які лікувалися в клініці хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з 2016-2018 рр. Визначали місце гістологічної оцінки структури слизової оболонки стравоходу для діагностики УГЕРХ. Для аналізу залежності гістологічних ознак від даних анкетування і ендоскопії хворі були поділені на 3 групи: I – пацієнти без жодних клінічних і ендоскопічних ознак ГЕРХ; II – хворі з ендоскопічними ознаками ГЕРХ (грижа стравохідного отвору діафрагми, закидання в стравохід вмісту шлунка та/або дванадцятипалої кишки, гіперемія, набряк дистального відділу СОС, нашарування фібрину), але без жодних скарг, які можна було б пов'язати з УГЕРХ; III – хворі на УГЕРХ (виразка, стриктура, кровотеча). Були відібрані найбільш значущі критерії УГЕРХ: гіперплазія базального шару епітелію, набряк і розшарування епітелію, інфільтрація епітелію еозинофілами або нейтрофілами.

Ключові слова: гістологія, слизова оболонка стравоходу, ускладнена гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

Вступ. Діагностика ускладненої гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (УГЕРХ) досить складна через відсутність «золотого стандарту» розпізнавання хвороби, а також існування, окрім типових ускладнень ГЕРХ (стравохідно-шлункова кровотеча, виразка, стриктура, метаплазія), багатьох позастравохідних проявів (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця). Великі та гігантські грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) асоціюються з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) у 50-95% і становлять великий ризик виникнення компресії органів середостіння, заворотом, некрозом та перфорацією шлунка [3].

Метапластичні зміни плоского епітелію стравоходу на циліндричний (стравохід Барета) ініціюються запаленням і пошкодженням слизової стравоходу, спричинений хронічним рефлюксом шлункового вмісту. Стравохід Барета наявний у 1,05% всього населення, 8,6 % пацієнтів із симптомною ГЕРХ і 10,8% осіб, що зазнали антирефлюксних втручань. Цей стан асоціюється із достовірно підвищеним (приблизно в 100 разів) ризиком аденокарциноми стравоходу, порівняно із загальною популяцією [5].

У 60% хворих на ГЕРХ немає жодних ендоскопічних ознак хвороби (неерозивна гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (НГЕРХ)). 24-годинна стравохідна рН-метрія, яка вважається одним з найчутливіших методів діагностики ГЕРХ, дозволяє виділити принаймні три клінічні варіанти НГЕРХ: 1) пацієнти з наявністю гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР), 2) хворі з типовою клінічною картиною ГЕРХ, але нормальними добовими рН-грамами («надчутливий стравохід»), 3) хворі з атиповою клінікою ГЕРХ без ГЕР [7].

Діагностика вимагає надійного об'єктивного діагностичного критерію або критеріїв у доповненні до

клінічної картини захворювання. Таким методом міг би бути гістологічний аналіз структури слизової оболонки стравоходу (СОС). Однак діагностичні можливості цього методу ще остаточно не оцінено через погляди про відсутність специфічних і чутливих морфологічних ознак ГЕРХ [4].

Метою нашої роботи було визначити місце гістологічної оцінки структури СОС для діагностики УГЕРХ.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 54 пацієнтів з УГЕРХ, які лікувалися в клініці хірургії та ендоскопії ФПДО з 2016-2018 рр. Чоловіків було 29, середній вік пацієнтів становив $48,4 \pm 3,2$ роки.

Усім пацієнтам застосовано анкету Лікерта, в якій враховувались типові (печія, дисфагія, кисле зригування) та атипові (нічні кардіалгія, кашель, задуха) скарги, їх інтенсивність та частота (щоденно, раз на тиждень, раз на місяць). Виконували ЕГДФС з біопсією СОС вище шлунково-стравохідного переходу. Зразки біопсії були взяті з усієї зміненої видимої слизової оболонки. При стравохіді Барета - біопсія у 4-квадрантах кожні 2 см всередині сегмента починаючи з верхнього кінця шлункових складок.

Біоптати занурювались у 10 % забуферений розчин формаліну. Подальша заливка парафіном, виготовлення зрізів виконувались за загальноприйнятою методикою. Гістологічні препарати фарбувались гематоксилін-еозином, мікроскопія проводилась при збільшенні $\times 200$ і $\times 400$. Повноцінними вважали препарати, які містили при збільшенні $\times 200$ не менше трьох сосочків в полі зору і базальний шар, що вказувало на достатній матеріал біоптату та правильну орієнтацію його при виготовленні зрізів.

Достовірність різниці в частоті цих ознак між згаданими групами хворих оцінювали з допомогою пакету програм STATISTICA. Оцінювались також чутливість і специфічність гістологічних ознак для діагностики УГЕРХ за загальноприйнятими формулами [2].

Результати дослідження та їх обговорення. В останній час з'явилося повідомлення про існування такої специфічної ознаки ГЕРХ, як розширення міжклітинного простору (РМП) в епітеліальному шарі при електронній мікроскопії. Цими ж авторами зроблена спроба встановити еквівалент РМП при світловій мікроскопії. Спеціальними дослідженнями нерегулярні РМП були виявлені як при електронній, так і при світловій мікроскопії в базальному та в шарі шиповидних клітин епітелію стравоходу. РМП було встановлено у 90 % хворих на ерозивний езофагіт, у 68 % з некрозом епітелію і лише у 8 % здорових добровольців. РМП добре корелювало з втратою або перебудовою міжклітинних глікокон'югатів верхніх шарів епітелію і з інфільтрацією епітелію гранулоцитами (еозинофілами та/або нейтрофілами). Таким чином, стверджується, що РМП – надійна ознака ГЕРХ [4]. В іншому дослідженні [8] при множинній біопсії стравоходу мікроскопічними ознаками ГЕРХ були: наявність некрозу та/або ерозій, інтраепітеліальна інфільтрація нейтрофілами/еозинофілами, гіперплазія базального шару, здовження сосочків, РМП. Ці гістологічні ознаки виявились у 84% хворих на ГЕРХ та у

15 % здорових осіб. При цьому вказані особливості були властиві 96 % хворих з ЕГЕРХ та 76 % пацієнтів з НГЕРХ. Автори стверджують про високу діагностичну цінність гістологічного дослідження СОС, особливо при НГЕРХ.

У дослідженнях, в яких вивчалися чутливість і специфічність різних діагностичних тестів на GERX (цілодобова рН-метрія стравоходу, омегапразоловий тест та ендоскопія з гістологічною оцінкою СОС), було показано, що при використанні лише рН-метрії чутливість і специфічність діагностики становить відповідно 93,3% та 90,4%. Використання лише омегапразолового тесту, ендоскопії або гістологічної оцінки СОС характеризується доброю чутливістю – відповідно 84,4%, 64,4% та 82,2%. Комбінація ж цих трьох методів дає 100 % чутливість. Робиться висновок, що цілодобова рН-метрія стравоходу, незважаючи на її високу чутливість, не може бути рутинним методом діагностики; тому останні три тести через легкість і доступність їх виконання мають переваги в клінічній практиці [6].

У процесі клінічного і ендоскопічного обстеження у пацієнтів виявилась наступна патологія: ГСОД – у 51; хронічний гастрит – 27; виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки – 7; ерозивний гастродуоденіт – 5; поліп шлунка – у 2.

Для подальшого аналізу залежності гістологічних ознак від даних анкетування і ендоскопії хворі були поділені на 3 групи: I - 17 пацієнтів без жодних клінічних і ендоскопічних ознак GERX; II – 22 хворих з ендоскопічними ознаками GERX (ГСОД, закидання в стравохід вмісту шлунка та/або дванадцятипалої кишки, гіперемія, набряк дистального відділу СОС, нашарування фібрину), але без жодних скарг, які можна було б пов'язати з УГЕРХ; III – 15 хворих на УГЕРХ (виразка, стриктура, кровотеча).

У кожній групі встановлювались абсолютна та відносна (з достовірністю 95 %) частота таких гістологічних ознак, як: гіперплазія поверхневого та базального шарів епітелію, наявність його набряку та розшарування, екстазії судин та крововиливів, здовження сосочків >75% загальної товщини епітелію, акантоз, паракератоз, інфільтрація епітелію еозинофілами або нейтрофілами. Найбільш поширеними гістологічними ознаками СОС обстежених були паракератоз (у всіх без виключення пацієнтів) та акантоз – у 69,3-79,1% з них. Ці дані свідчать про те, що згадані ознаки з однаковою частотою властиві обстеженим усіх груп, і тому не можуть бути критерієм патології стравоходу. Гіперплазія поверхневого шару епітелію (ГПШЕ) у пацієнтів I групи (без жодних ознак GERX) мала місце у 31,2% обстежених, зростала до 57,9% у хворих II групи (лише із скаргами, типовими для GERX) та – до 89% у пацієнтів III групи.

Однак статистичний аналіз свідчить про відсутність достовірності цієї тенденції. Більше того, при УГЕРХ (III група) частота цієї ознаки навіть дещо зменшувалась (до 75,8%). Разом з тим статистичний аналіз різниці між поширеністю ГПШЕ I групи хворих та об'єднанням з пацієнтів II, III груп свідчить про достовірність цього факту ($p < 0,05$). Отже, при будь-якому варіанті GERX ГПШЕ дійсно має місце у 57,9-89,0%, що, однак, є недостатнім для використання її в діагностиці УГЕРХ. Гіперплазія базального шару епітелію (ГБШЕ) у хворих без патології стравоходу зустрічалась у 17,1 % пацієнтів і помітно зростала (до 34,9 %) за наявності GERX та УГЕРХ (III група) – до 81,2%. Однак статистично значуща різниця при даному обсязі вибірки є лише при порівнянні III та I груп ($p < 0,01$) або об'єднанні пацієнтів I та II груп проти III ($p < 0,01$).

Таким чином, оскільки ГБШЕ достовірно частіше (81,2%) має місце лише при УГЕРХ, яка легко виявляється ендоскопічно, діагностичне значення цієї гістологічної ознаки для розпізнавання УГЕРХ сумнівне.

Набряк епітелію (НЕ) мав місце у 23,3% хворих без патології стравоходу (I група) і хоча зростав у пацієнтів

інших груп, але різниця ця була достовірною лише між обстеженими I та III груп ($p < 0,05$).

Такі критерії, як здовження сосочків, екстазія судин, інфільтрація епітелію еозинофілами і нейтрофілами, не дають змоги відрізнити неерозивні форми GERX від пацієнтів без патології стравоходу (I група).

Наявної вибірки вистачає лише для засвідчення статистично значущої різниці в частоті інфільтрації епітелію еозинофілами ($p < 0,05$) у пацієнтів з УГЕРХ (III група) у порівнянні з рештою хворих (I-II групи). Щодо інших трьох гістологічних ознак, то достовірної різниці в їх частоті не встановлено ($p > 0,05$).

Оскільки повідомлялось про велике діагностичне значення для розпізнавання GERX критеріїв Galmiche-Ves Varanes (гіперплазія базального шару епітелію та інфільтрація його еозинофілами або нейтрофілами) [1], у роботі вивчалась їх частота з метою диференціальної діагностики різних форм УГЕРХ.

Встановлено, що ці критерії мають по 16,2% пацієнтів I групи, II група - згадані критерії мають 39,9% пацієнтів, а з УГЕРХ (III група) – 75,8 % пацієнтів.

Розрахунки свідчать, що чутливість критеріїв Galmiche-Ves-Varanes при УГЕРХ (II група) становить 41,5%, а у хворих з надчутливим стравоходом – 19,1%; специфічність критеріїв становить 79,5%. Отже, чутливість згаданого комплексу гістологічних ознак є надто низькою для масових епідеміологічних досліджень GERX з використанням ендоскопії з біопсією СОС. В той же час специфічність їх достатня для відокремлення ураженої та інтактної СОС.

Для розробки власних критеріїв УГЕРХ з допомогою багатофакторного аналізу були відібрані найбільш значущі з них, яким виявились: ГБШЕ, набряк і розшарування епітелію, інфільтрація епітелію еозинофілами або нейтрофілами. Включення згаданих критеріїв у модель логістичної регресії покороковим методом (де враховувалась їх взаємна кореляція) засвідчило, що незалежним предикторами наявності УГЕРХ є лише ГБШЕ і розшарування епітелію. Загальна точність такої моделі (чутливість) становила 77,6 %. Включення в модель інших критеріїв не збільшувало її точності. Таким чином, саме комбінація двох останніх критеріїв є достатньо чутливим тестом для діагностики УГЕРХ (незалежно від її форми) при вивченні поширеності захворювання методом ендоскопії.

Для розрахунку специфічності розроблених критеріїв УГЕРХ (поєднання ГБШЕ та розшарування епітелію) були використані дані гістологічного дослідження хворих I групи. Було встановлено, що таке поєднання гістологічних ознак мало місце у 4 з 17 осіб, що свідчить про специфічність, яка становить 91,3%. Особливості морфологічної структури СОС хворих із скаргами, властивими для GERX, але без рефлюксу, і гістологічні зміни яких при світловій мікроскопії не дозволяють їх відрізнити від неураженого стравоходу (пацієнти з надчутливим стравоходом), потребують в подальшому більш детального вивчення із застосуванням електронної мікроскопії.

Звертає на себе увагу наявність ознак запальних змін СОС у 19-21% хворих I групи (без клінічних і ендоскопічних ознак уражень стравоходу) - факт, що дозволяє стверджувати про поєднання основного захворювання у цих хворих з безсимптомно перебігаючим нерезлюкним езофагітом. Останній шифрується під рубрикою K23.0 за Міжнародною класифікацією захворювань і причин смерті X перегляду.

Висновки:

1. Гіперплазія поверхневого та базального шарів епітелію стравоходу і його набряк зустрічається достовірно частіше (57,9-89,0%) у хворих з УГЕРХ, ніж у пацієнтів з неураженою його СО.

2. Чутливість критеріїв Galmiche-Ves Varanes при УГЕРХ становить 41,5 % та у хворих з надчутливим стравоходом – 19,1 %, специфічність критеріїв – 79,5 %.

3. Анкетування здорових осіб є надійним, неінвазивним методом діагностики, можливим для масових досліджень поширеності ГЕРХ та профілактики ускладнень.

4. Специфічність ендоскопії у виявленні НГЕРХ складає 60%, чутливість за умови УГЕРХ – 94,4%.

5. Комбінація двох гістологічних ознак (гіперплазія базального шару епітелію та його розшарування) має специфічність 91,3% і чутливість 77,6%, достатніх для об'єктивної діагностики УГЕРХ.

References:

1. Kononov A.V. Gastroesophageal Reflux Disease: Morphologist's View / A.V. Kononov // Ros. Journ Gastroenterol., hepatol., coloproctol. - 2004. - №1. - С. 71-77.
2. Evaluation of diagnostic and screening procedures. Sensitivity, specificity and predictive values of diagnostic tests. Definitions and displays for mass screening surveys / D. Zaleski, S. Bastuji-Gardin / Conversion. from english I. Tumak // Medicine of the World. - 2003. - №2. - P. 123-134.
3. Fomin P.D. Non-tumor esophageal diseases / P.D. Fomin, V.V. Grubnik, V.I. Nikishayev, A.V. Malinovsky - Kiev, "Business Intelligence", 2008. - 304 p. [In Ukrainian]
4. Altered intersellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease / E. Solcia, L. Villani, O. Luinetti et al. // Virchows Arch. - 2000. - Vol. 436, #3. - P. 207-216.
5. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease / K. H. Fuchs, B. Babic, W. Breithaupt [et al.] // Surgical endoscopy. - 2014. - Vol. 28, № 6. - P. 1753-1773.
6. Impact of 24-h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standard / K. Madan, V. Ahuja, S. D. Gupta et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2005. - Vol. 20, #1. - P.30-37.
7. Pathophysiology, diagnosis and treatment of non-erosive reflux disease (NERD) / A. Papa, R. Urgesi, A. Grillo et al. // Minerva Gastroenterol. Dietol. - 2004. - Vol. 50. - P. 215-226.
8. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group / P. Zentilin, V. Savarino, L. Mastracci et al. // Am. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 100. - P. 2299-2306.

УДК 616.329/.33-008.6-06-07:616.329-018.25-07

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Матвийчук Б.О.¹, Макара В.З.², Стасишин А.Р.¹

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Кафедра хирургии и эндоскопии факультета последипломного образования

² Клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Львов, Украина

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5495-2838>,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6168-494X>,

e-mail: astasyshyn@i.ua

Резюме. Проанализированы результаты лечения 54 пациентов с осложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ОГРБ), которые лечились в клинике хирургии и эндоскопии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого с 2016-2018 гг. Определяли место гистологической оценки структуры слизистой оболочки пищевода для диагностики ОГРБ. Для анализа зависимости гистологических признаков от данных анкетирования и эндоскопии больные были разделены на 3 группы: I - пациенты без клинических и эндоскопических признаков ГЭРБ;

II - больные с эндоскопическими признаками ГЭРБ (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, заброс в пищевод содержимого желудка и / или двенадцатиперстной кишки, гиперемия, отек дистального отдела СОС, наслоения фибрина), но без жалоб, которые можно было бы связать с ОГРБ; III - больные ОГРБ (язва, стриктура, кровотечение). Были отобраны наиболее значимые критерии ОГРБ: гиперплазия базального слоя эпителия, отек и расслоение эпителия, инфильтрация эпителия эозинофилами или нейтрофилами.

Ключевые слова: гистология, слизистая оболочка пищевода, осложненная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

UDC 616.329/.33-008.6-06-07:616.329-018.25-07

HISTOLOGICAL EXAMINATION OF THE ESOPHAGUS MUCOSA DURING COMPLICATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

B.O. Matviychuk¹, V.Z. Makara², A.R. Stasyshyn¹

¹ Lviv National Medical University, Department of Surgery and Endoscopy of the Faculty of Postgraduate Education.

² Lviv Emergency Care Hospital, Lviv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5495-2838>,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6168-494X>,

e-mail: astasyshyn@i.ua

Abstract. Diagnosis of complicated gastroesophageal reflux disease (CGERD) is rather complicated due to the absence of a "gold standard" for recognizing the disease, as well as the existence, besides typical complications of GERD (esophageal bleeding, ulcer, stricture, and metaplasia), many extra-esophageal manifestations (chronic bronchitis, bronchial asthma, and coronary heart disease). The large and giant hiatal hernias (HH) are associated with gastroesophageal reflux disease (GERD) at 50-95% and constitute a high risk of compression of the mediastinum, swirling, necrosis and perforation of the stomach. Metaplastic changes of the flat epithelium of the esophagus to the cylindrical (Barrett's esophagus) are triggered by inflammation and damage to the esophagus mucosa, caused by chronic reflux of the gastric contents. The Barrett's esophagus is present in 1.05 % of the total population, 8.6 % of patients with symptomatic GERD and 10.8 % of those who suffered from antireflux operations. This condition is associated with a significantly elevated (approximately 100-fold) risk of adenocarcinoma of the esophagus compared with the general population.

The results of treatment of 54 patients with CGERD, which were treated at the Department of Surgery and Endoscopy of the Faculty of Postgraduate Education of the Lviv National Medical University from 2016-2018 have been analysed. The place of histological evaluation of the structure of the esophagus mucosa for the diagnosis of upper hypertension was determined. In order to analyze histological characteristics depending on the survey data and endoscopy, patients were divided into 3 groups: I - patients without clinical and endoscopic signs of GERD; II - patients with endoscopic signs of GERD (hiatal hernia, getting into the esophagus stomach contents and / or duodenal ulcer, redness, swelling distal SOS, fibrin layers), but without any complaints that could be associated with CGERD; III - CGERD patients (ulcer, stricture, bleeding). The most important criteria CGERD were selected: hyperplasia of the basal layer of the epithelium, swelling and separation of the epithelium, epithelial infiltration of eosinophils or neutrophils.

Keywords: histology, mucous membrane of the esophagus, complicated gastroesophageal reflux disease.

Стаття надійшла в редакцію 25.06.2018 р.