



О.Г. Курик, Г.А. Соловйова, В.О. Яковенко
Медичний центр «Універсальна клініка», Київ

Морфологія гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

Ключові слова

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, стравохід Барретта, циліндрична метаплазія, спеціалізована кишкова метаплазія, дисплазія.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) — це комплекс характерних симптомів із запальними змінами дистальної частини стравоходу внаслідок шлунково-стравохідного рефлюксу.

На сьогодні існує низка класифікацій ГЕРХ, переважно клініко-ендоскопічних. Найчастіше використовують Амстердамську класифікацію (2001), в якій виділено три форми хвороби.

Класифікація ГЕРХ (Амстердам, 2001)

1. Неерозивна форма, до якої належать ГЕРХ без ознак езофагіту і катаральний рефлюкс-езофагіт — I ступінь тяжкості. *Неерозивна ГЕРХ може бути формою і фазою ГЕРХ.*

2. Ерозивно-виразкова форма і її ускладнення: виразка і стриктура стравоходу — II ступінь тяжкості.

3. Синдром Барретта (шлункова або кишкова метаплазія епітелію дистальної частини стравоходу) — III ступінь тяжкості.

Ерозивно-виразкова форма ГЕРХ характеризується пошкодженням плоского епітелію стравоходу і виникненням ерозії, яка характеризується запальною інфільтрацією, частковим або повним руйнуванням плоскоепітеліального покриття (рис 1).

У разі прогресування процесу виникає виразка дистальної частини стравоходу, яка характеризується глибшим руйнуванням стінки з повною втратою плоского епітелію, наявністю в дні виразки фіброзної тканини, розростанням грануляційної тканини (рис. 2, 3).

У разі реепітелізації ерозій і виразок стравоходу в багат шаровому плоскому епітелії можуть відбуватися посилення проліферації і порушення диференціювання клітин, що може призводити до дисплазії, а в подальшому й раку стравоходу. За гістологічною будовою, 90 % форм раку стравоходу є пласкоклітинними, отже, процеси, що спричиняють порушення диференціювання пласких клітин, потребують ретельного клінічного спостереження з обов'язковим морфологічним контролем [12].

Найтяжчим виявом ГЕРХ вважають стравохід Барретта (СБ), що гістологічно характеризується метаплазією багат шарового плоского епітелію [3].

Метаплазія — це заміщення нормального епітелію, в цьому разі плоского незроговілого епітелію стравоходу, клітинами іншої будови (циліндричним шлунковим або кишковим епіте-

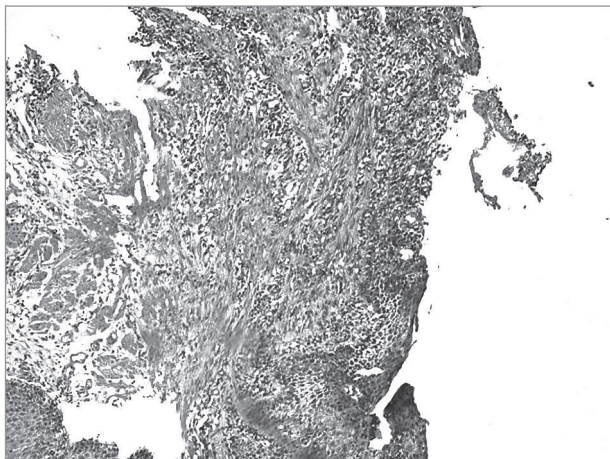


Рис. 1. Ерозія стравоходу
Забарвлення гематоксилином та еозином. 36. 100

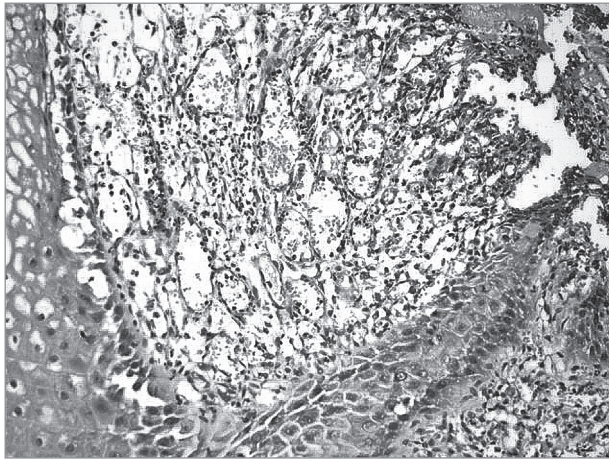


Рис. 2. Формування виразки стравоходу — руйнування плоскоепітеліального покриття, розростання грануляційної тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200

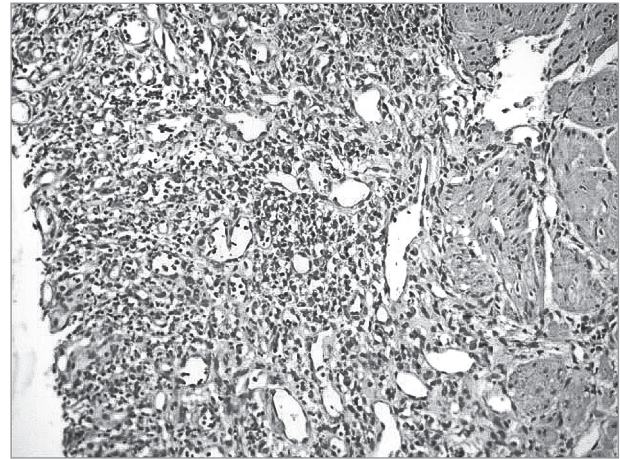


Рис. 3. Виразка стравоходу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200

лієм, який стійкіший до дії кислого або основного рефлюктату, тобто метаплазія) є виявом захисної реакції організму [5].

Основними чинниками пошкодження епітелію нижньої третини стравоходу, які призводять до метаплазії, є як соляна кислота і пепсин, так і компоненти дуоденального вмісту — жовчні кислоти, лізолецитин і трипсин, причому дія головного травмівного агента — кон'югованих жовчних кислот — реалізується лише в умовах кислого рН [21]. Тому саме поєднання дуоденогастрального і кислотного гастроєзофагеального рефлюксів призводить до розвитку СБ.

Розвиток альтерації і метаплазії плаского епітелію як основних виявів СБ пов'язують із дією жовчних кислот, які при рН від 3 до 6 перебувають в іонізованому стані і здатні проникати крізь мембрану епітеліальних клітин і токсично впливати на органи [11].

Також вважають, що однією з причин ініціації дуоденогастроєзофагеального рефлюксу, а в подальшому і диспластичних механізмів у метаплазованому епітелії стравоходу, є *Helicobacter pylori* [16].

СБ діагностують у 2,2–8,5 % пацієнтів, що проходять скринінгову езофагогастроскопію, і у 12–20 % хворих на ГЕРХ [10, 12].

Такий широкий діапазон статистичних даних можна пояснити регіональними, соціальними, віковими особливостями досліджуваних груп населення, різними підходами у розумінні морфологічного субстрату СБ, браком загальноприйнятих стандартів моніторингу хворих з метаплазією.

СБ асоціюється з підвищеним ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу, що спостерігається у 0,5–1 % випадків [15, 18]. Існують також дані, що 95 % випадків залозистого раку стравоходу діагностують у хворих із СБ [24].

Для оцінки метаплазії епітелію при СБ використовують класифікацію А. Paull (1976), у якій розподіл метаплазії стравохідного епітелію є патогенетично обґрунтованим, оскільки, як вважає значна частина авторів, дає змогу оцінити прогностичний ризик щодо розвитку аденокарциноми [7].

Класифікація типу метаплазії при синдромі Барретта (А. Paull, 1976)

I — кардіальний тип епітелію, що має фовеоларну поверхню з наявністю клітин, що продукують муцин (рис. 4);

II — фундальний тип, за якого, крім клітин, що продукують муцин, наявні специфічні головні й обкладкові клітини (рис. 5);

III — циліндроклітинний тип з клітинами, які продукують муцин, що утворює ворсинчасті складки із включенням келихоподібних клітин — спеціалізована стовпчаста кишкова метаплазія (рис. 6).

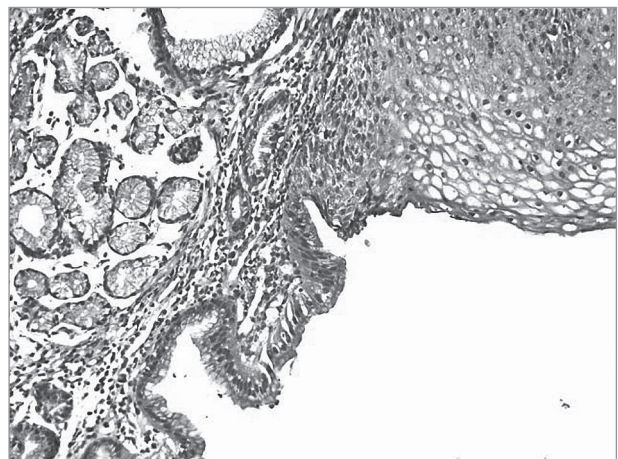


Рис. 4. Кардіальний тип метаплазії епітелію стравоходу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200

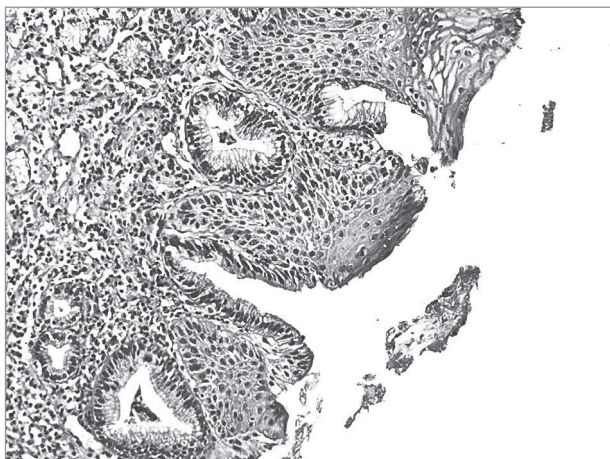


Рис. 5. **Фундальний тип метаплазії епітелію стравоходу**
Забарвлення гематоксилином та еозином. 36. 200

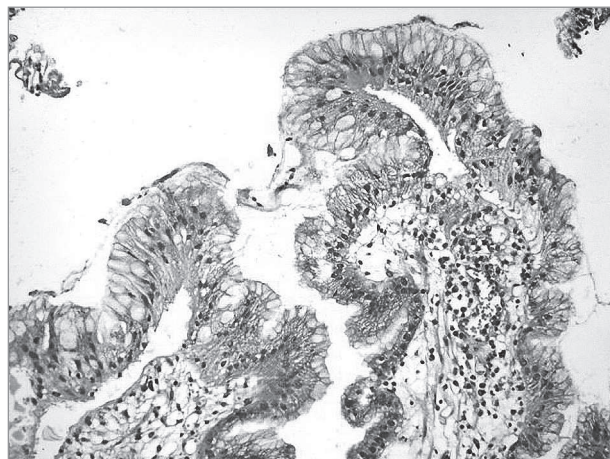


Рис. 6. **Спеціалізована стовпчаста кишкова метаплазія епітелію стравоходу**
Забарвлення гематоксилином та еозином. 36. 200

Донедавна перші два типи шлункової метаплазії не вважали передраковими станами і не включали в групи спостереження. Лише кишковий тип метаплазії – спеціалізований циліндричний епітелій – зараховували до облігатних передраків [20, 25]. Однак в останні роки в літературі з'явилися повідомлення, що перші два типи метаплазії стравоходу є перехідною фазою до спеціалізованого циліндричного епітелію, а в подальшому – до дисплазії і раку стравоходу [12, 17].

За шлункової метаплазії в стравоході існує ймовірність повної і неповної кишкової метаплазії цих шлункових залоз, а в подальшому й дисплазії (рис. 7).

У останні роки неповну кишкову метаплазію вважають передраковим станом; її ділянки, що містять сульфомуцини, розцінюють як маркери високого ризику малігнізації [2].

Разом із тим чимало авторів вважають, що роль кишкової метаплазії в канцерогенезі визначається

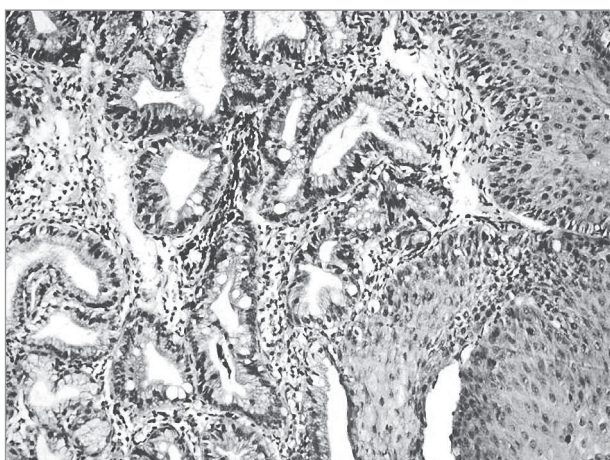


Рис. 7. **Неповна (товстокишкова) метаплазія залоз з дисплазією низького ступеня в стравоході Барретта**
Забарвлення гематоксилином та еозином. 36. 200

ся не її типом, а диспластичними змінами метаплазованого епітелію [14, 17].

Діагноз дисплазії, звісно, морфологічний. При цьому слід мати на увазі, що, попри широке впровадження нових діагностичних методів, зокрема електронної мікроскопії, молекулярної біології, імуногістохімії, використання численних маркерів пренеопластичних і неопластичних змін у тканинах, перший і найефективніший шлях до діагностики дисплазії – це добре виконана ендоскопічна біопсія із фарбуванням зрізів гематоксилином та еозином [2].

Про передраковий характер неповної кишкової метаплазії свідчить те, що апоптичний індекс істотно вищий у ділянках неповної кишкової метаплазії порівняно з ділянками повної метаплазії, що відображує меншу кількість клітин із пошкодженою цитоплазмою в останній.

За неповної кишкової метаплазії значно збільшена кількість клітин, що перебувають у клітинному циклі (з експресією Ki-67) порівняно з повною кишковою метаплазією [2].

Отже, регулювання проліферації і апоптозу в епітеліоцитах за неповної кишкової метаплазії значно порушена, а в частині клітин виявляють мутацію p53, що забезпечує цим клітинам можливість для подальшої малігнізації під дією різних мутагенів, оскільки вони захищені від апоптозу [13].

На сьогодні питання морфологічного визначення СБ дискутують. До 2000 р. всі типи циліндричної метаплазії в дистальному відділі стравоходу визначали як СБ. З 2001 р. про СБ можна було говорити в разі зміщення сквамозно-циліндричного з'єднання проксимальніше від гастроєзофагеального з'єднання і виявлення під час біопсії інтестинальної метаплазії. У 2008 р. прийняли визначення СБ як «зміни епітелію дис-

тального відділу стравоходу, які під час ендоскопії визначають як циліндричну метаплазію, а в процесі біопсії підтверджується наявність інтестинальної метаплазії». Серед світових патологів немає повної згоди стосовно обов'язковості інтестинальної метаплазії (келихоподібних клітин) як критерію визначення СБ. Британська асоціація гастроентерологів заперечує обов'язковість інтестинальної метаплазії для діагнозу СБ. Японські, азійські патологи вважають, що ризик стосовно розвитку аденокарциноми мають не лише інтестинальна метаплазія з келихоподібними клітинами, а й циліндричні некелихоподібні клітини, які несуть молекулярні та генетичні ознаки неоплазії (DAS-1, CDX2, villin та ін.) [6].

Російські вчені вважають, що келихоподібні клітини є лише маркером інтестинальної метаплазії, а малігнізації підлягають низькодиференційовані клітини типу циліндричних, що продукують невелику кількість слизу, або ті, котрі не функціонують [6].

Однак маємо власні спостереження, де абсолютно очевидно, що аденокарцинома стравоходу формується саме зі спеціалізованого кишкового епітелію (рис. 8). Разом із тим у такому разі поля аденокарциноми зі світлих клітин межують з ділянками аденокарциноми з темних клітин (рис. 9, 10).

На сьогодні основним і об'єктивним критерієм верифікації СБ є морфологічний висновок після вивчення біоптатів слизової оболонки дистального відділу стравоходу, взятих під час ендоскопічного дослідження [9].

Численні клінічні, експериментальні й статистичні дослідження останніх років сприяли розумінню прогностичного значення не лише факту метаплазії слизової оболонки стравоходу, а й поширення цих змін.

Встановлено, що ймовірність розвитку диспластичних порушень і малігнізації прогресивно зростає зі збільшенням сумарної площі зони метаплазії, тобто належить оцінювати зміни епітелію не лише у вертикальному, а й у поперечному

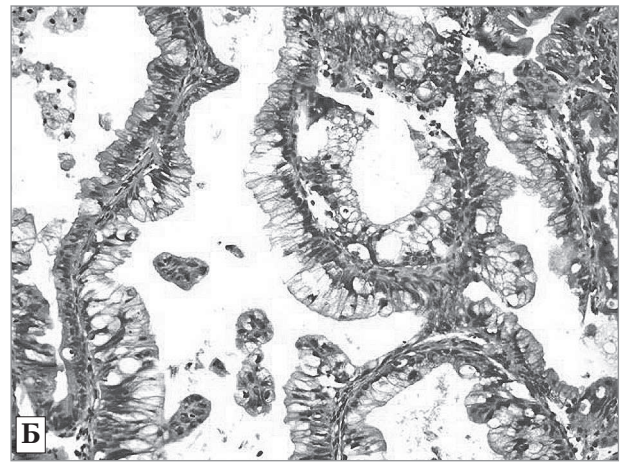
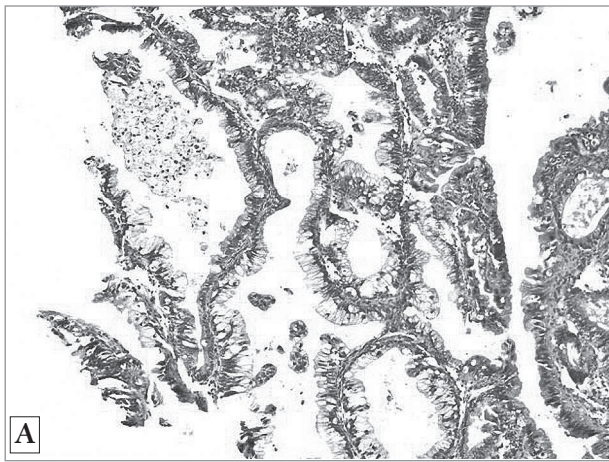


Рис. 8. Аденокарцинома стравоходу — залози зі світлим стовпчастим кишковим епітелієм
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 100 (А) та 200 (Б)

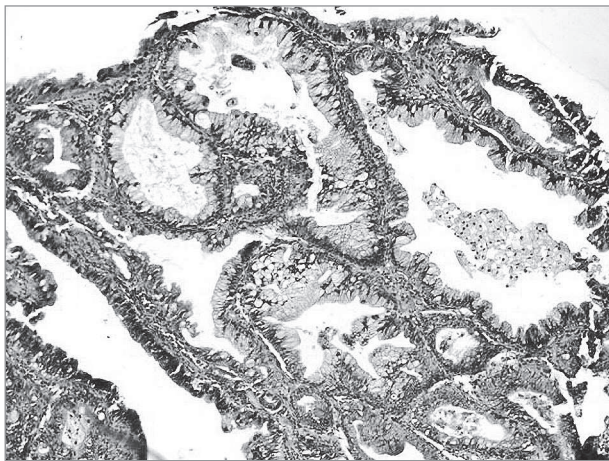


Рис. 9. Аденокарцинома стравоходу — наявність ділянок пухлини з темних клітин
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200

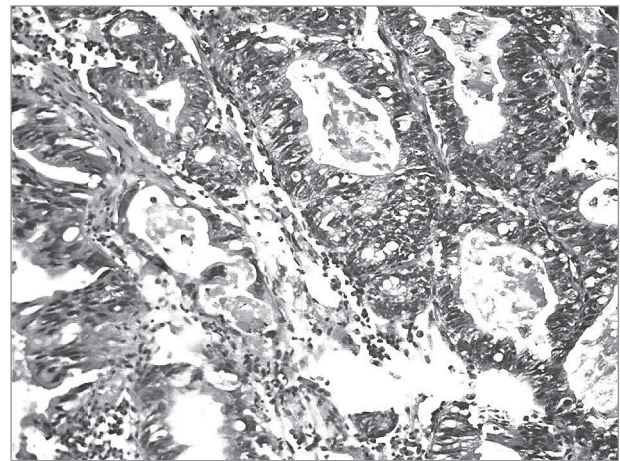


Рис. 10. Аденокарцинома стравоходу — ділянки пухлини з темних клітин
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200

(циркулярному) напрямках, згідно з класифікацією С&М (Прага, 2004) [23]. Ця класифікація враховує: критерій С — довжину (вертикальну) кругового сегмента метаплазії (см); критерій М — довжину максимального вертикального сегмента метаплазії (см).

Діагностика СБ потребує систематичної біопсії зміненої слизової оболонки для підтвердження метаплазії й дисплазії. Матеріал треба брати прицільно з усіх підозрілих на метаплазію ділянок і чотирьох квадрантів стінки стравоходу через кожні 2 см уздовж усього сегмента метаплазії.

Перед контрольною біопсією пацієнтові з СБ повинна бути проведена протизапальна терапія, оскільки гостре запалення може спричинити клітинну атипію і можливість морфологічної помилки [8].

Результати гістологічного дослідження біоптатів при СБ визначають подальшу тактику ведення хворих. Згідно з алгоритмом ведення пацієнтів із СБ, ЕГДС із чотириквadrантною біопсією через кожних 2 см, якщо немає дисплазії, проводять раз на 2–3 роки; за дисплазії низького ступеня — раз на рік; у разі дисплазії високого ступеня — раз на 3–6 міс [1, 10, 22].

Залежно від морфологічної картини при СБ обирають і тактику ендоскопічного лікування. Якщо немає дисплазії епітелію стравоходу, використовують аргоноплазменну коагуляцію, фотодинамічну терапію, лазерну деструкцію. За дисплазії епітелію застосовують ендоскопічну резекцію і дисекцію в підслизовому шарі. Для комбінованого лікування з інгібіторами протонної помпи, серед яких найчастіше застосовують пантопразол («Контролок»), ці ендоскопічні технології забезпечують реепітелізацію слизової оболонки стравоходу пласким епітелієм [1, 4].

Можна стверджувати, що визначення морфологічного субстрату ГЕРХ, зокрема СБ, має вирішальне значення для формування груп спостереження хворих і лікування пацієнтів. Разом із тим формування СБ як стійкого патологічного стану є наслідком складного комплексу органічних і функціональних чинників, взаємодія яких і завершення процесу не завжди підлягають аналізу і не дають змоги прогнозувати та коректувати ризик трансформації метаплазованого стравохідного епітелію в аденокарциному, отже, потребують подальшого вивчення.

Список літератури

1. Алексеев С.А. Алгоритмы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека.— 2006.— № 1.— С. 40–49.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.— М.: Трида-Х, 1998.— 496 с.
3. Бабак О.Я., Фадеев Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.— К.: Интерфарма, 2000.— 175 с.
4. Белова Г.В., Соколов В.В., Будзинский А.А., Мельченко Д.С. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с пищеводом Барретта // Клин. эндоскопия.— 2008.— № 1 (14).— С. 33–39.
5. Белоус Т.А. Пищевод Барретта: морфологические основы развития // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2002.— Т. 12, № 5.— С. 63–66.
6. Держанова И.С., Яковлев А.А., Головицкий В.Ф., Дерибас В.Ю. Кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода (пищевод Барретта) при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонной помпы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2009.— Т. XIX.— № 5.— С. 7.
7. Лукина А.С., Неустроев В.Г. Эндоскопическая диагностика и классификация пищевода Барретта. Современное состояние и история вопроса // Клин. эндоскопия.— 2008.— № 3 (16).— С. 28–37.
8. Мельченко Д.С., Белова В.Г. Пищевод Барретта: клинико-морфологические сопоставления // Мед. визуализация.— 2006.— № 5.— С. 74–82.
9. Соловьева Г.А., Яковенко В.А., Курик Е.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта в клинической практике // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 2.— С. 88–95.
10. Старостин Б.Д. Пищевод Барретта: выявление, мониторинг, лечение // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2003.— № 3.— С. 74–91.
11. Фомин П.Д., Грубник В.В., Никишаев В.И., Малиновский А.В. Неопухольевые заболевания пищевода.— К.: ООО «Бизнес-Интеллект», 2008.— 304 с.
12. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянец Д.П., Поваляев А.В. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки.— М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 192 с.
13. Amano Y., Chinuki D., Yuki T. Primary antibiotic resistance for cellular proliferation and apoptosis in Barrett's oesophagus with different mucin phenotypes // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2006.— Vol. 24, suppl. 4.— P. 41–48.
14. Buttar N.S., Want K.K., Sebo T.J. et al. Extent of high grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma // Gastroenterol.— 2001.— Vol. 120.— P. 1630–1639.
15. Cameron A. J. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma // Dis. Esophagus.— 2002.— Vol. 5, N 2.— P. 106–108.
16. Clark G.W. Effect of Helicobacter pylori infection in Barrett's esophagus and the genesis of esophageal adenocarcinoma // World J. Surg.— 2003.— Vol. 27, N 9.— P. 994–998.
17. Coad R.A., Shepherd N.A. Barrett's esophagus: definition, diagnosis and pathogenesis // Curr. Diagn. Pathol.— 2003.— Vol. 9.— P. 218–227.
18. Cossentino M.J., Wong R.K. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma // Semin. Gastroenterol. Dis.— 2003.— Vol. 14, N 3.— P. 128–135.
19. Guindi M., Riddell R.H. Histology of Barrett's esophagus and dysplasia // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.— 2003.— Vol. 3, N 2.— P. 349–368.
20. Hirota W., Louhney T., Lazas D. et al. Specialized intestinal metaplasia? Dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data // Gastroenterol.— 1999.— Vol. 116.— P. 277–285.
21. Kaur B.G., Ouatu-Lascar R., Omary M.B. et al. Bile salts induce blunt cell proliferation in Barrett's esophagus in an acid-dependent fashion // Am. J. Physiol. Gastrointestinal tract and liver.— 2000.— Vol. 278, N 10.— P. 1000–1009.
22. Reid B.J., Blount P., Feng Z. et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancer in Barrett's high grade dysplasia // Am. J. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 95.— P. 3089–3096.
23. Sharma P., Dent J., Armstrong D. The Development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C & M Criteria // Gastroenterol.— 2006.— Vol. 131 (5).— P. 1392–1399.

24. Spechler S. Barrett's esophagus and cancer of gastrointestinal junction // Esophagus.— 2005.— Vol. 2, N 4.— P. 169—173.
25. Weston A.P., Badr A., Hassanein R. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic and histologic factors predic-

tive of the development of Barrett's multilocal high grade dysplasia or adenocarcinoma features, associated endoscopic findings and associations with gastric intestinal metaplasia // Am. J. Gastroenterol.— 1999.— Vol. 94.— P. 3413—3419.

Е.Г. Курик, Г.А. Соловьева, В.А. Яковенко

Морфология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В статье представлены морфологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнения — пищевода Барретта. Рассмотрены типы метаплазии эпителия пищевода с потенциальным риском малигнизации. Показана роль биопсии и результатов морфологического исследования в диагностике пищевода Барретта и выборе тактики ведения больных.

O.G. Kuryk, G.A. Solovyova, V.O. Yakovenko

Morphology of gastroesophageal reflux disease

The article presents the morphological features of gastroesophageal reflux disease and its complication - Barrett's esophagus. The types of esophageal epithelium metaplasia with the potential risk of malignization have been examined. It has been shown that biopsy and morphological findings play an important role in the diagnosis of Barrett's esophagus and choice of the strategy for patients' treatment.

Контактна інформація

Курик Олена Георгіївна, д. мед. н., доцент, зав. патогістологічним центром Універсальної клініки «Оберіг»
03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3, корп. В
Тел. (44) 390-03-03. E-mail: o.kuryk@oberigclinic.com

Стаття надійшла до редакції 17 листопада 2009 р.