

ЗНАЧЕННЯ МІКРОСКОПІЇ БІОПТАТІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

А.В. Острогляд

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, езофагіт, біопсія стравоходу, гістологічна оцінка слизової оболонки.

У нефрології, ревматології, гематології, гепатології та інших розділах медицини прижиттєва біопсія органа з оцінкою його гістологічної (цитологічної) картини стали рутинною діагностичною практикою [3]. Водночас гістологічне дослідження слизової оболонки (СО) стравоходу, за винятком випадків стравоходу Барретта та аденокарциноми, для діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) практично не використовують. У вітчизняних фундаментальних публікаціях цьому методу уваги не надають [1, 6].

Діагностика ГЕРХ досить складна через брак «золотого стандарту» розпізнавання хвороби, а також існування, крім класичного варіанту ГЕРХ, багатьох позастравохідних виявів [7].

Відомо, що у 70% хворих на ГЕРХ нема ендоскопічних ознак хвороби (неерозивна форма ГЕРХ, НГЕРХ). Цілодобова внутрішньостравохідна рН-метрія, яку вважають одним з найчутливіших методів діагностики ГЕРХ, дає змогу виділити принаймні три клінічних варіанти НГЕРХ: 1) з гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР); 2) з типовою клінікою ГЕРХ з нормальними добовими рН-грамами («надчутливий стравохід»); 3) з атиповою клінікою ГЕРХ без ГЕР [11].

Отже, діагностика (особливо НГЕРХ) потребує надійного об'єктивного діагностичного критерію або критеріїв як доповнення до клінічної картини хвороби. Таким методом міг би бути гістологічний аналіз структури СО стравоходу. Однак діагностичні можливості цього методу ще остаточно не оцінено через існування поглядів про брак специфічних і чутливих морфологічних ознак ГЕРХ [8].

Останнім часом з'явилася повідомлення про існування такої специфічної ознаки ГЕРХ, як розширення міжклітинного простору (РМП) в епітеліальному шарі. Цими ж авторами зроблено спробу встановити еквівалент РМП при світловій мікроскопії. Нерегулярні РМП виявлено під час як електронної, так і світлової 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 із втратою або перебудовою міжклітинних глюкокон'югатів верхніх шарів епітелію і з інфільтрацією епітелію гранулоцитами (еозинофілами та/або нейтрофілами). Таким чином, є підстави вважати РМП надійною ознакою ГЕРХ [8].

У іншому дослідженні [12] під час множинної біопсії стравоходу мікроскопічними ознаками ГЕРХ були наявність некрозу та/або ерозій, інтраепітеліальна інфільтрація нейтрофілами/еозинофілами, гіперплазія базального шару, здовження сосочків, РМП. Ці гістологічні ознаки виявлено у 84% хворих на ГЕРХ та у 15% здорових осіб. При цьому вказані особливості були властиві 96% хворих з ерозивною формою ГЕРХ (ЕГРХ) та 76% з НГЕРХ. Автори вказують на високу діагностичну цінність гістологічного дослідження СО стравоходу, особливо при НГЕРХ.

Навіть за відсутності типової клініки ГЕРХ (печії), ендоскопічних ознак езофагіту та діафрагмальної грижі у хворих з кільцеподібним та стенозуючим стравоходом є всі гістологічні ознаки ГЕРХ: базальна гіперплазія, папіломатоз, збільшення в епітелії кількості еозинофілів [13].

У тих дослідженнях, в яких вивчали чутливість і специфічність різних діагностичних тестів на ГЕРХ (цілодобова рН-метрія стравоходу, омепразоловий тест та ендоскопія з гістологічною оцінкою СО), доведено, що в разі використання лише рН-метрії чутливість і специфічність діагностики становить відповідно 93,3 та 90,4%. Застосування лише омепразолового тесту, ендоскопії або гістологічної оцінки СО виявляє хорошу чутливість — відповідно 84,4, 64,4 та 82,2%. Комбінація ж цих трьох методів забезпечує 100% чутливість. Отже, цілодобова рН-метрія стравоходу, попри її високу чутливість, не може бути рутинним методом діагностики, тому останні три тести через легкість і доступність їх виконання мають переваги в клінічній практиці [10].

Таким чином, невизначеність «золотого стандарту» в діагностиці ГЕРХ, суперечливість думок щодо діагностичних можливостей гістологічного дослідження СО стравоходу і були підставою для виконання цього дослідження.

Мета роботи — визначити місце гістологічної оцінки структури СО стравоходу в діагностиці ГЕРХ.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням було 100 хворих (чоловіків 41, жінок 59), які проходили ендоскопічне дослідження у Львівському клінічному обласному діагностичному центрі з приводу больового та/або диспепсичного синдромів. На усіх пацієнтів заводили модифіковану анкету Лікерта, в якій враховували типові (печія, дис-

фагія, зригування кислим) та атипові (нічні кардіалгія, кашель, задуха) скарги, їхню інтенсивність та частоту (щоденно, раз на тиждень, раз на місяць). Усім пацієнтам виконували езофагогастродуоденоскопію з біопсією СО стравоходу на 5 см вище від шлунково-стравохідного переходу. Біоптати занурювали в 10% забуферений розчин формаліну. Подальші проведення матеріалу, заливання парафіном, виготовлення зрізів виконували за загальноприйнятою методикою в міській патоморфологічній лабораторії. Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном та еозином, мікроскопію проводили за збільшення в 100 і 300 разів. Повноцінними вважали препарати, які містили за збільшення в 100 разів не менше трьох сосочків у полі зору і базальний шар, що вказувало на достатню кількість біоптату та правильну орієнтацію його в процесі виготовлення зрізів. Під час першого ж аналізу гістологічних препаратів з'ясувалося, що у 7 хворих біоптати взяли надто поверхнево (через побоювання ендоскопіста перфорувати стінку стравоходу). Тому аналізували результати досліджень лише 93 хворих (чоловіків 59, жінок 34) віком від 17 до 83 років (середній вік становив 37,8 року).

У процесі клінічного і ендоскопічного досліджень виявили таку патологію (в різних поєднаннях): виразкову хворобу дванадцятипалої кишки — у 8, шлунка — у 1; ерозії антрального відділу шлунка — у 32, цибулини дванадцятипалої кишки — у 22; неерозивний антральний гастрит — у 46, дуоденіт — у 12; грижу стравохідного отвору діафрагми — у 7; поліп шлунка — у 3; дивертикул стравоходу — у 1. Ерозії стравоходу діагностовано у 18 хворих: А — у 8, В — у 6, С — у 3, Д — у 1 (за Лос-Анджелеською класифікацією).

Для подальшого аналізу залежності гістологічних ознак від даних анкетування і ендоскопії хворих розподілили на 4 групи: I — 23 пацієнти без клінічних і ендоскопічних ознак ГЕРХ; II — 23 хворі з типовими та/або

атиповими для ГЕРХ скаргами, але без ендоскопічних ознак ГЕР (зняття розетки кардіальної частини, закидання в стравохід вмісту шлунка та/або дванадцятипалої кишки, гіперемія, набряк СО дистального відділу стравоходу, нашарування фібрину); III — 29 хворих з ендоскопічними ознаками ГЕР, але без скарг, які можна було б пов'язати з ГЕРХ; IV — 18 хворих з ерозивною формою ГЕРХ. У кожній групі встановлювали абсолютну та відносну (з достовірністю 95%) частоту таких гістологічних ознак, як гіперплазія поверхневого та базального шарів епітелію, його набряк та розшарування; ектазії судин та крововиливи, здовження сосочків > 75% загальної товщини епітелію, акантоз, паракератоз, інфільтрація епітелію еозинофілами або нейтрофілами. Достовірність різниці щодо частоти цих ознак між згаданими групами хворих оцінювали з допомогою пакета програм Statistica. Гаусівський розподіл даних за групами перевіряли за критерієм Шапіро — Вілкса. Рангові і параметричні показники порівнювали за критерієм Манна — Уїтні. Для визначення зв'язку між якісними характеристиками застосовували точний критерій Фішера, корелятивні зв'язки між ранговими характеристиками оцінювали за критерієм τ Кендала [2]. Визначали також чутливість і специфічність гістологічних ознак для діагностики ГЕРХ за загальноприйнятими формулами [5].

Результати та їхнє обговорення

Абсолютну частоту гістологічних ознак по групах наведено в таблиці. Найпоширенішими гістологічними ознаками СО стравоходу були паракератоз (у всіх пацієнтів) та акантоз (у 73,1—83,3%). Ці дані свідчать про те, що згадані ознаки з однаковою частотою властиві хворим і не можуть бути критерієм патології стравоходу.

Гіперплазія поверхневого шару епітелію (ГПШЕ) спостерігалася у 34,8% у пацієнтів I групи (без жодних ознак ГЕРХ), її частота зростала до 60,8% у хворих

Таблиця. Абсолютна частота деяких гістологічних ознак слизової оболонки стравоходу за різних клінічних форм гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

Гістологічна ознака	Група				Достовірність різниці між групами
	I (n = 23)	II (n = 23)	III (n = 29)	IV (n = 18)	
Гіперплазія епітелію					
поверхневого шару	8 (34,78)	14 (60,87)	20 (68,97)	10 (55,56)	I до II+III+IV: < 0,05
базального шару	5 (21,74)	6 (26,09)	13 (44,83)	11 (61,11)	I до IV: < 0,01
Набряк епітелію	6 (26,09)	9 (39,13)	13 (44,83)	12 (66,67)	I до IV: < 0,05
Розшарування епітелію	3 (13,04)	1 (4,35)	6 (20,69)	6 (33,33)	> 0,05*
Ектазія судин/крововиливи	3 (13,04)	4 (17,39)	3 (10,04)	6 (33,33)	> 0,05*
Здовження сосочків	6 (26,09)	7 (30,43)	7 (27,59)	9 (50,00)	> 0,05*
Акантоз	17 (73,91)	19 (82,61)	17 (79,31)	15 (83,33)	> 0,05*
Паракератоз	100	100	100	100	—
Інфільтрація епітелію					
еозинофілами	3 (13,04)	2 (8,70)	6 (20,69)	7 (38,89)	I+II+III до IV: < 0,05
нейтрофілами	13 (56,52)	12 (52,17)	19 (65,52)	15 (83,33)	> 0,05*

Примітка. * Достовірної різниці між усіма групами немає.
У дужках наведено показники у відсотках.

II групи (лише із скаргами, типовими для GERX) та до 69% — у пацієнтів III (з GER без скарг). Однак статистичний аналіз не виявив достовірної різниці стосовно цієї тенденції. Мало того, за ерозивної форми GERX (IV група) частота цієї ознаки навіть дещо зменшувалася (до 55,6%). Разом із тим статистичний аналіз різниці між поширенням ГПШЕ у I групи хворих та об'єднанням з пацієнтів II, III та IV груп свідчить про достовірність цього факту ($P < 0,05$). Отже, за будь-якого варіанту GERX ГПШЕ спостерігається у 55,6—69,0%, що однак є недостатнім для використання з метою діагностики GERX.

Гіперплазія базального шару епітелію (ГБШЕ) у хворих без патології стравоходу спостерігається у 21,7% випадків. Її кількість помітно зростає (до 44,8%) у разі GER (III група) та ерозивної форми GERX (IV група; до 61,1%). Однак статистично значуща різниця за такого обсягу вибірки є лише в разі порівняння показників IV та I груп ($P < 0,01$) або об'єднання результатів пацієнтів I та II груп проти IV ($P < 0,01$). Таким чином, оскільки ГБШЕ достовірно частіше (61,1%) спостерігається в разі ерозивної форми GERX, яку легко виявити ендоскопічно, діагностичне значення цієї гістологічної ознаки для розпізнавання неерозивних форм GERX сумнівне.

Набряк епітелію (HE) виявляють у 26,1% хворих без патології стравоходу (I група), і хоча він зростає у пацієнтів інших груп, різниця достовірна лише для I та IV груп ($P < 0,05$).

Такі критерії, як здовження сосочків, ектазія судин, інфільтрація епітелію еозинофілами і нейтрофілами, не дають змоги відрізнити неерозивні форми GERX (II та III групи) від GERX без патології стравоходу (I група). Цієї вибірки вистачає лише для засвідчення статистично значущої різниці в частоті інфільтрації епітелію еозинофілами ($P < 0,05$) у пацієнтів з ерозивною формою GERX (IV група) порівняно з рештою хворих (I—III групи). Щодо інших трьох гістологічних ознак достовірної різниці щодо їхньої частоти не встановлено ($P > 0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Фадеєнко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.— К.: Интерфарма, 2000.— 175 с.
2. Боровиков В.П. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов.— СПб.: Питер, 2001.— 656 с.
3. Зербино Д.Д. Биопсия: история, современность, перспективы // Лікарська справа.— 1994.— № 3—4.— С. 3—9.
4. Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— № 1.— С. 71—77.
5. Оцінка діагностичних і скринінгових процедур. Чутливість, специфічність та передбачувальні значення діагностичних тестів. Визначення і покази до масових скринінгових обстежень / Durand-Zaleski, Bastuji-Gardin S. // Медицина світу.— 2003.— № 2.— С. 128—134.
6. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Изжога: опасно ли это? Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта и предупреждение рака пищевода в вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту.— Тернополь: Укрмедкнига, 2004.— 180 с.

Оскільки повідомляли про велике діагностичне значення для розпізнавання GERX критеріїв Galmiche—Ves Varanes (гіперплазія базального шару епітелію та інфільтрація його еозинофілами або нейтрофілами) [9], ми вивчали їхню частоту з метою диференціальної діагностики різних форм GERX. Встановлено, що ці критерії мають по 17,4% пацієнтів I і II груп (без патології стравоходу та хворі зі скаргами, властивими GERX, без ознак GER). При GER (III група) згадані критерії мають 37,9% пацієнтів, а з ерозивною GERX — 61,1% пацієнтів. Розрахунки свідчать, що чутливість критеріїв Galmiche—Ves Varanes у разі неерозивної форми GERX (III група) становить 28,8%, а у хворих з надчутливим стравоходом (скарги без ознак GER, II група) — 17,4%; специфічність критеріїв становить 82,6%. Отже, чутливість комплексу гістологічних ознак є надто низькою для масових епідеміологічних досліджень неерозивної форми GERX з використанням ендоскопії з біопсією СО стравоходу. Специфічність же їх достатня для диференціювання ураженої та інтактною СО стравоходу.

Особливості морфологічної структури СО стравоходу хворих зі скаргами, властивими для GERX, але без GER, за гістологічними змінами яких у разі світлової мікроскопії неможливо відрізнити цю патологію від неуразеного стравоходу (пацієнти з надчутливим стравоходом), потребують детальнішого вивчення із застосуванням електронної мікроскопії.

Висновки

1. Гіперплазія поверхневого та базального шарів епітелію стравоходу і його набряк достовірно частіше (у 55,6—66,7%) спостерігається у хворих з ерозивною GERX, ніж у пацієнтів з неуразеною його слизовою оболонкою.
2. Чутливість критеріїв Galmiche—Ves Varanes за неерозивної форми GERX становить 28,8%, у хворих з надчутливим стравоходом — 17,4%, специфічність критеріїв сягає 82,6%.

7. Фадеєнко Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать? // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 3.— С. 12—17.
8. Altered intracellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease / Solcia E., Villani L., Luinetti O. et al. // Virchows Arch.— 2000.— Vol. 436.— P. 207—216.
9. Galmiche J.P., Ves Varannes B. Symptoms and disease severity in gastroesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol.— 1994.— Vol. 29 (Suppl. 201).— P. 62—68.
10. Impact of 24-h esophageal pH-monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standart / Madan K., Ahuja V., Gupta S.D. et al. // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— Vol. 20.— P. 30—37.
11. Pathophysiology, diagnosis and treatment of non-erosive reflux disease (NERD) / Papa A., Urgesi R., Danese S. et al. // Minerva Gastroenterol. Dietol.— 2004.— Vol. 50.— P. 215—226.
12. Reassessment of the diagnostic value of histology in patient with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group / Zentellin P., Savarino V., Mastracci L. et al. // Am. J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 100.— P. 2299—2306.
13. The ringed esophagus: histological features of GERD / Morrow J.B., Vargo J.J., Goldblum J.R., Richter J.E. // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 96.— P. 984—989.

ЗНАЧЕНИЕ МИКРОСКОПИИ БИОПТАТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

А.В. Острогляд

На материале обследования 93 больных с различной патологией верхних отделов пищеварительного канала (анкетирование, эндоскопия с биопсией и гистологическим исследованием) установлено, что гиперплазия поверхностного и базального слоев эпителия пищевода и его отек встречаются достоверно более часто (у 55,6—66,7%) у больных с эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), чем у пациентов с интактной его слизистой оболочкой. Чувствительность критериев Galmiche—Ves Varanes при неэрозивной форме ГЭРБ составляет 28,8%, у больных со сверхчувствительным пищеводом — 17,4%, специфичность критериев равна 82,6%. Автор делает вывод, что гистологическое исследование биоптатов пищевода не может использоваться для скрининга ГЭРБ при массовых эпидемиологических исследованиях.

IMPORTANCE OF MICROSCOPY OF ESOPHAGEAL MUCOSA BIOPSY IN GASTROESOPHAGEAL RFLUX DISEASE DIAGNOSIS

A.V. Ostrogjad

On the investigational data for 93 patients with pathology of various departments of upper digestive tract (reflux questionnaire, endoscopy with biopsy and histology) it has been established that hyperplasy of the superficial and basal layers of esophageal epithelium and its edema are significantly more frequent (55.6—66.7%) in erosive gastroesophageal reflux disease (GERD) patients than in persons with intact esopaegeal mucosa. The Galmiche-Ves Varane's criteria sensitivity for non-erosive GERD is 28.8% and for hypersensible esophagus patients — 17.4%, criteria specificity is 82.6%. The author concludes that histological investigations of esophageal mucosa biopsy material cannot be used for population screening test in large-scale epidemiological investigations.