



УДК 616.33-002:615.03

М.Ф. САМИГУЛЛИН, Д.И. АБДУЛГАНИЕВАКазанская государственная медицинская академия
Казанский государственный медицинский университет

Изменения слизистой пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни под влиянием медикаментозной терапии

Самигуллин Марсель Фаиковичкандидат медицинских наук,
заведующий лечебно-диагностическим центром Госпиталя ветеранов войны
420039, г. Казань, ул. Исаева, д. 5, тел.: 8-917-936-39-26, e-mail: 89179363926@mail.ru

Обследованы 274 пациента с подтвержденным эрозивным эзофагитом без гистологических признаков пищевода Баррета (ПБ). Установлены характерные эндоскопические и морфологические признаки эзофагита и динамика изменений слизистой пищевода после проведения медикаментозной терапии ингибиторами протонной помпы, H₂-блокаторами и комбинированными антацидами.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, лечение.

M.F. SAMIGULLIN, D.I. ABDULGANIEVAKazan State Medical Academy
Kazan State Medical University

Changes in the mucosa of the esophagus with gastroesophageal reflux disease under the influence of medical therapy

The study included 274 patients with confirmed erosive esophagitis without histological signs of Barrett's esophagus. Characteristic endoscopic and morphological features of esophagitis and dynamics of esophageal mucosal change after drug therapy using proton pump inhibitors, H₂-blockers and antacids combined were presented.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, treatment.

Все возрастающая актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) связана с ростом числа больных с этой патологией во всем мире. Проводящиеся в мире многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ сохраняется стабильно высокой на протяжении последних десятилетий — ею страдает до 40-50% взрослого населения [1]. По данным

одного из последних популяционных эпидемиологических исследований, проведенного в России в рамках реализации программы МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России»), частота ГЭРБ (наличие изжоги и/или кислой отрыжки 1 раз/нед. и чаще на протяжении последних 12 месяцев) составляет 13,3% населения [2].

ГЭРБ, эзофагит и метаплазия пищевода (пищевод Баррета (ПБ)) представляют последовательность событий, которые создают предпосылки для развития аденокарциномы пищевода (АП). Распространенность ПБ среди лиц с эзофагитом приближается к 8% с колебаниями в диапазоне от 5 до 30% [3]. Он выявляется у 6-12% лиц, которым проводится эндоскопическое исследование. Большое количество пациентов, длительно принимающих самостоятельно различные медикаментозные средства (антацидные препараты, блокаторы H2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы (ИПП), а также пациенты с асимптоматичной формой ГЭРБ не обращаются к врачам, а следовательно, наличие ПБ у них не может быть установлено. Неудивительно, что данные о распространенности ПБ по результатам исследования аутопсийного материала значительно различались. Распространенность ПБ по результатам аутопсии оказалась в 16 раз выше частоты клинически диагностированных случаев. Это свидетельствует о том, что ПБ — достаточно распространенное состояние, которое в большинстве случаев остается невыявленным.

ПБ рассматривается в последние годы как предраковое состояние. Повышение частоты развития аденокарциномы нижней трети пищевода связывают именно с ПБ. Под ПБ подразумевают выстилку слизистой оболочки нижней трети пищевода не многослойным плоским, а цилиндрическим эпителием и появление в основе железистых структур желудочного или кишечного типа.

Для диагностики ПБ необходимы визуализация дистального сегмента пищевода и выявление цилиндрического эпителия и наличие кишечной метаплазии с гистологическим подтверждением. Выделяют три варианта цилиндрической метаплазии эпителия: кардиальный желудочный, фундальный желудочный и специализированный кишечный с бокаловидными клетками [4]. Необходимо подчеркнуть, что из трех вариантов цилиндрического эпителия, обнаруживаемых при ПБ, именно последний обладает наибольшим злокачественным потенциалом [5], предрасполагает к АП и повышает риск ее возникновения в 30-125 раз. Поэтому необходимо раннее выявление пациентов с ПБ.

Основными задачами исследования являлись:

- определить анатомические и функциональные предпосылки поражения дистального сегмента пищевода;
- определить характерные эндоскопические признаки эзофагита и степень их выраженности;
- определить морфологические изменения в зоне поражения слизистой пищевода;
- определить динамику изменений слизистой пищевода после проведения медикаментозной терапии.

Материал и методы

За 1999-2006 года в лечебно-диагностическом центре проведено более 22 000 эндоскопических исследований. Эндоскопические исследования проводили эндоскопами GIF-40, GIF-160, ЛОМО. Макроскопически эрозивный эзофагит выявлялся у 38% пациентов. С 1999 по 2002 года применялась эндоскопическая классификация Савари и Миллера (Savary-Miller, 1977), с 2003 года степень эрозивного эзофагита оценивалась по Лос-Анджелесской классификации. В исследуемую группу были включены пациенты, у которых при первичной эндоскопии верхних отделов пищеварительной системы обнаруживалась ГЭРБ с эрозивным эзофагитом. У всех больных при включении был гистологически исключен ПБ.

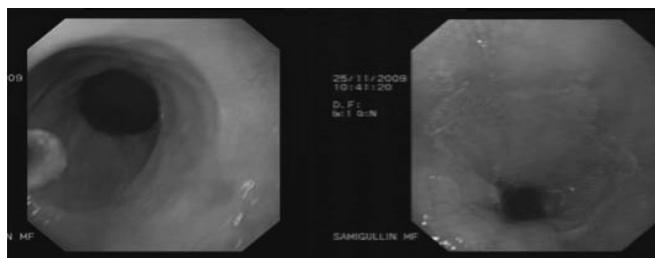
Под наблюдением находилось 274 пациента с ГЭРБ на стадии эрозивного эзофагита, которые получали комплексную медикаментозную терапию. 1-я группа (157 больных) получала ИПП по схеме — 20 мг/сут. 14 дней и поддерживающая доза

10 мг/сут. до 12 недель. 2-я группа (117 пациентов) получала H2-блокаторы по 0,04 г 1 раз в сутки перед сном или по 0.02 г 2 раза в сутки и комбинированные антациды («Альмагель», «Маалокс» и т.п.). Выделение группы, принимающей H2-блокаторы, было определено тем, что набор больных был начат в 1999 году, когда применение ИПП при ГЭРБ не было распространенным.

Эндоскопическое исследование верхних отделов проводилось в начале обследования, на 4-й неделе и на 12-й неделе. С целью визуализации измененных участков слизистой пищевода использовали раствор Люголя и метод обратимой денатурации (обработка слизистой 1,5-3% уксусной кислотой).

Биопсия пищевода в начале наблюдения и на 12-й неделе. Для достоверной диагностики состояния пищевода брали не менее 4 биоптатов на 2 и более сантиметров проксимальнее Z-линии, так как анатомическая зона пищеводно-желудочного перехода не совпадает с таковой, выявляемой эндоскопически (рис. 1).

Рисунок 1
Анатомическая и фактическая Z-линия



Результаты и обсуждение

При первичной эндоскопии оценивалась степень выраженности эзофагита, характер поражения пищевода представлен в таблице 1.

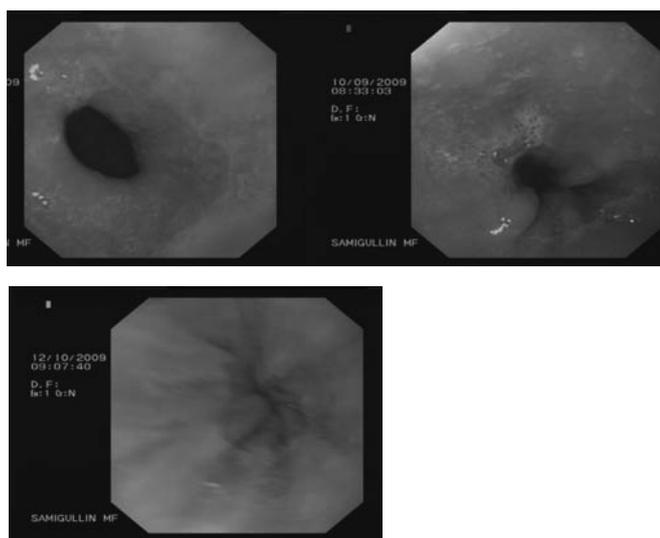
Таблица 1
Эндоскопическая степень активности эрозивного эзофагита

Степень тяжести	Количество больных
Степень А	41 (15%)
Степень В	109 (39,8%)
Степень С	82 (29,9%)
Степень D	42 (15,3%)
Всего	274 (100%)

Кроме определения степени ГЭРБ мы также оценивали наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), наличие пролапса слизистой желудка в просвет пищевода (пролапс слизистой желудка в просвет пищевода более 3,0 см мы расценивали как скользящую грыжу). Детально оценивали состояние слизистой пищевода над кардиальным жомом. Под кардиальным жомом мы понимаем пищеводно-желудочный переход. Особое внимание уделяли состоянию перехода многослойного эпителия пищевода в цилиндрический эпителий желудка. Граница между однослойным цилиндрическим эпителием желудка и многослойным плоским эпителием пищевода — Z-линия, в норме чаще располагающаяся на границе пищевода и желудка, у некоторых больных несколько «смещается» в проксимальном направлении (рис. 2).



Рисунок 2
Различные положения Z-линии относительно кардиального жома

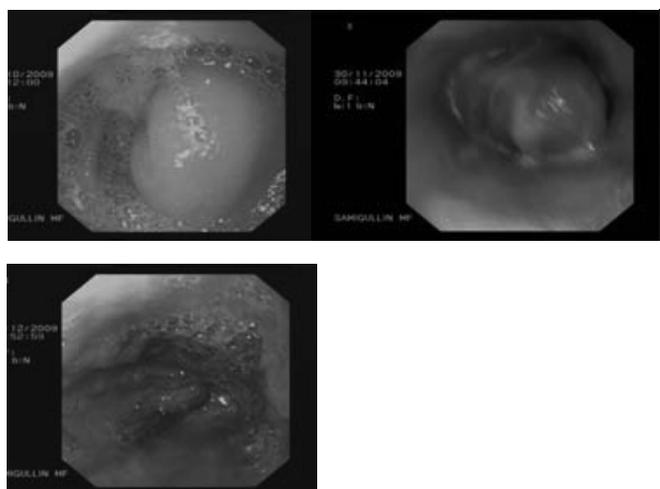


Биопсию проводили как при выявлении эрозивных изменений слизистой, так и при всех эндоскопических изменениях отличных от нормы:

- визуализация сосудистого рисунка в виде параллельных линий;
- нерегулярность Z-линии;
- очаговое изменение окраски слизистой и отсутствие сосудистого рисунка в нижней части пищевода;
- гипертрофические разрастания (белая полоса выступающей слизистой без сосудистого рисунка, полиповидные образования и складки, треугольные выступы, утолщение Z-линии и т. п.).

При эндоскопическом исследовании провоцируется рвотный рефлекс, что приводит к пролапсу слизистой оболочки желудка в пищевод (рис. 3). В данном случае говорить об эндоскопических признаках недостаточности кардии и особенно о ГПОД следует с большой осторожностью.

Рисунок 3
Транскардиальная миграция слизистой оболочки (пролапс)

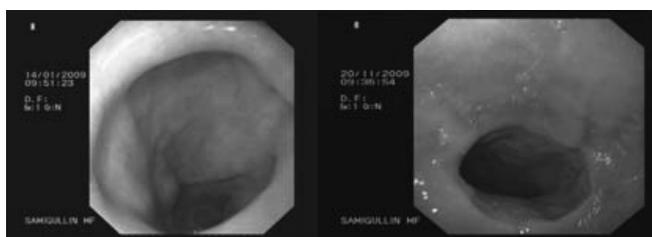


Для эндоскопического диагноза скользящих ГПОД необходимо сочетание следующих анатомических и функциональных признаков: 1) уменьшения расстояния от передних резцов до кардии; 2) наличия грыжевой полости (рис. 4); 3) наличия «второго входа» в желудок (рис. 4); 4) зияние кардии или неполного ее смыкания (рис. 5); 5) транскардиальных миграций слизистой оболочки (пролапсы — релапсы); 6) гастроэзофагеальных рефлюксов содержимого желудка; 7) признаков грыжевого гастрита и рефлюкс-эзофагита. Эти симптомы видны более отчетливо при фиксированных ГПОД, а также при больших грыжах II-III степени.

Рисунок 4
Грыжевая полость и наличие «второго» входа в желудок



Рисунок 5
Зияние кардии



При проведении эндоскопии нами были выделены анатомо-функциональные нарушения (табл. 2), которые у части больных сочетались между собой. Наиболее частым изменением являлся гастроуденальный рефлюкс.

Таблица 2
Эндоскопические выявленные анатомо-функциональные нарушения

Проявления	Количество больных
Гастроуденальный рефлюкс	263 (95,9%)
Пролапс слизистой желудка	147 (53,6%)
ГПОД	101 (36,8%)
Гастроэзофагеальный рефлюкс	26 (9,4%)

При контрольной эзофагогастроскопии через 12 недель в 1-й группе полное заживление эрозивных изменений слизистой пищевода произошло у 64,9% (102 пациента), во 2-й группе — у 60,7% (71 пациент).

У всех больных проводилось морфологическое исследование биоптатов пищевода.

Вариантами гистологического заключения являлись разные степени воспаления, воспалительно-дистрофические изменения, метапластические изменения и дисплазия эпителия.

Приводим обобщенные морфологические данные.

Чаще выявлялись атрофия эпителия, истончение эпителиального слоя, но изредка наряду с атрофией были обнаружены участки гипертрофии эпителиального пласта. В отдельных случаях дистрофия завершалась некрозом кератиноцитов, особенно ярко выраженном в поверхностных слоях эпителия. Базальная мембрана эпителия сохраняла обычные размеры, но у некоторых больных была утолщена и склерозирована.

Наряду с выраженными дистрофически-некротическими изменениями эпителия отмечалась гиперемия сосудов, во всех случаях количество сосочков было значительно увеличено. В толще эпителия и в субэпителиальном слое выявлялись очаговые (как правило, периваскулярные), а местами диффузные лимфоплазмоцитарные инфильтраты с примесью единичных эозинофилов и полинуклеарных нейтрофилов. Инфильтраты располагались как в области сосочков, так и в более глубоких слоях под эпителием, при этом отмечалось разволокнение мышечных волокон. В отдельных случаях длительно текущего заболевания среди воспалительных инфильтратов были обнаружены сосуды с явлениями продуктивного васкулита. Инфильтрат, как правило, был чрезвычайно полиморфный, доминировали моноциты, плазматические клетки, лимфоциты, макрофаги, а при длительно текущем эзофагите — фибробласты. При активно текущем эзофагите количество нейтрофилов оказывалось значительным, при этом часть нейтрофилов обнаруживалась в толще эпителиального пласта внутри клеток (лейкопедез эпителия).

У части больных явлений активно текущего воспаления гистологически не обнаруживалось. При этом в слизистой оболочке пищевода отмечалось разрастание рыхлой, а местами плотной волокнистой соединительной ткани (склероз). В полях склероза нередко встречались фибробласты и разрушенные макрофаги. Гладкомышечные клетки собственной пластинки слизистой оболочки демонстрировали явления выраженной дистрофии или атрофии, а в редких случаях состояние коагуляционного некроза. В отдельных случаях клетки нижней трети эпителиального пласта оказывались полиморфными, с умеренно гиперхромными ядрами, в единичных клетках наблюдались фигуры митозов. Подобные изменения были характерны для слабо выраженной дисплазии эпителия.

При гистологическом исследовании была выявлена метаплазия плоского неороговевающего эпителия пищевода, которая приводила к появлению цилиндрического эпителия с фундальными железами (выявлялись париетальные, главные и добавочные клетки в железах). При этом железы были немногочисленны, сдавлены разрастаниями соединительной ткани и диффузным лимфоплазмоцитарным инфильтратом.

Если метаплазия приводит к появлению цилиндрического эпителия кардиального или фундального типа слизистой желудка, то риск развития аденокарциномы пищевода не увеличивается. Однако, если метаплазия (неполная кишечная) приводит к появлению специализированного цилиндрического эпителия, риск озлокачествления становится явным [5].

На 12-й неделе морфологически подтвержденный ПБ, а именно — изменение слизистой пищевода в виде кишечной метаплазии, был выявлен у 8% пациентов (22). В 1-й группе ПБ выявлен у 11,4% (18 больных). Во 2-й группе ПБ выявлен у 3,4% (4 пациента) (табл. 3).

Таблица 3

Частота выявления ПБ через 12 недель

1-я группа – 157 пациентов	11,46% (18 пациентов)
2-я группа - 117 пациентов	3,4% (4 пациента)
Всего 274 (100%)	8 % (22 пациента)

ПБ на коротком отрезке (меньше 3 см) выявлен у 19 больных, на длинном отрезке — у 3 пациентов. Было выявлено 2 пациента с дисплазией I-II степени.

Интересно отметить частоту сочетания ПБ и анатомо-функциональных нарушений:

- ГПОД - 7 пациентов,
- пролапс слизистой желудка в просвет пищевода - 14 пациентов,
- гастроэзофагеальный рефлюкс - 1 пациент.

Заключение

В настоящее время известно, что достоверных клинических проявлений ПБ не существует. Однако установлено, что имеются определенные факторы риска: мужской пол, возраст старше 45 лет, курение, изжога в анамнезе в течение нескольких лет, эпизоды ночной изжоги, избыточный вес. Эти пациенты, вероятно, нуждаются при проведении эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта для прицельного исключения ПБ. Также одним из эндоскопических маркеров ПБ могут являться анатомо-функциональные нарушения.

Основой ведения ПБ является активное диспансерное наблюдение для возможности предупреждения развития АП. Одним из основных является проведение гистологического исследования. Взятие биоптатов проводится из 4 участков метаплазированной слизистой оболочки. При выявлении ПБ необходим тщательный поиск диспластических изменений. Если дисплазия не обнаружена, рекомендуется динамическое наблюдение с проведением эндоскопического исследования каждый год. Если присутствует дисплазия низкой степени, необходима консервативная терапия. При исчезновении диспластических изменений повторное эндоскопическое исследование проводят через год. При сохранении дисплазии и увеличении степени диспластических изменений целесообразна оценка этих изменений еще одним специалистом-гистологом. В случае подтверждения дисплазии высокой степени продолжение только эндоскопического наблюдения нецелесообразно, необходима более активная тактика или эндоскопическая резекция слизистой пищевода или хирургическое вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н. и др. Динамика показателей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне сочетанной терапии. РМЖ 2010; 5: 283-288.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; 6: 4–12.
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. РМЖ 2003; 2: 43–48.
4. Е.В. Онучина. Возможности терапевтического ведения больных с пищеводом Барретта. Сибирский медицинский журнал 2008; 5: 9-12.
5. Мозговой С.И., Яковлева Э.В., Лининг Д.А., Кононов А.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: классификация, методика детекции и сложности гистопатологической интерпретации с позиции современной практической гистохимии. эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2004; 1 (внеочередной вып.): 114-125.