

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Геморрагический васкулит// Геморрагические синдромы и заболевания. — 1988. — С. 448-463.
2. Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Коагуляционные механизмы прогрессирования нефрита//Нефрология/Под ред. И.Е. Тареевой — 2000. — С. 234 — 239.
3. Колесникова О.И., Федоров А.В. и др. Особенности нарушений системы гемостаза и их коррекция при геморрагическом васкулите с почечным синдромом// Сборник трудов 13-го ежегодного нефрологического семинара. — СПб., 2005. — С. 83 — 85.
4. Кривошеев О.Г. и др. К вопросу о патогенезе пурпуры Шенлейна-Геноха//Врач. — 2005. — № 5. — С.34 — 36.
5. Лыскина Г. Проблема рецидивирующих форм болезни Шенлейна-Геноха у детей//Симпозиум «Пурпура Шенлейна-Геноха у взрослых и детей»/Мед.газета. — 13 августа 2004. — № 62.
6. Мазурин А.В., Цымбал И.Н., Плахута Т.Г. Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха// Тер.арх. — 1996. — № 5. — С.84 — 87.
7. Николаев А.Ю., Кривошеев О.Г. Поражение почек при пурпуре Шенлейна-Геноха//Нефрология/под ред. И.Е.Тареевой — 2000. — С. 297 — 299.
8. Рябов С.И., Добронравов В.А. Темпы прогрессирования различных морфологических форм хронического гломерулонефрита в доазотемическом периоде// Тер.арх. — 1994 — № 6. — С. 15—18.
9. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Неверов Н.И. Гемодинамические и метаболические механизмы прогрессирования гломерулонефрита// Нефрология/Под ред. И.Е.Тареевой — 2000. — С. 229 — 234.
10. Фазлыева Р.М. Тромбогеморрагический синдром при геморрагическом васкулите и острой почечной недостаточности (патогенез, клиника и лечение)// Диссертация докт. мед. наук. — Уфа, 1986. — 274 с.
11. Cameron J.S. Proteinuria and progression in human glomerular diseases//Amer. J. Nephrol. — 1990. — № 10. — P. 81 — 87.
12. Glassock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. Secondary glomerular diseases//The kidney: Ed. 5./ Ed. B.M.Brenner. — Philadelphia, 1996. — P. 1498 — 1596.
13. Kang M.J., Ingram A., Hao Ly, et al. Effects of diabetes and hypertension on glomerular transforming growth factor — $\frac{1}{4}$ receptor expression//Kidney Int. — 2000. — № 58. — P. 1677 — 1685.
14. White R.H.R., Yoshikawa N. Henoch-Schonlein nephritis//Pediatric Nephrology — Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. — P. 729-738.

RISK FACTORS OF THE ADVERSE PROGNOSIS IN PATIENTS WITH POSTCAPILLAROTOXIC GLOMERULONEPHRITIS

T.V. Egorova
(Irkutsk State Medical University)

Postcapillarotoxic glomerulonephritis — the dangerous manifestation of Schonlein-Henoch purpura (SHP). The most frequent clinical variant — latent glomerulonephritis. The independent predictors of renal failure are: age of debut SHP 31–45 years, an arterial hypertension and hyperasotemia in a debut of disease, daily proteinuria more than 1 g. Absence of anticoagulant therapies and the high coagulation potential of the blood has a worse prognosis.

© СОЛОДЕНОВА М.Е., ЛУЗИНА Е.В., БОЧКОВ А.А., МУРТУЗАЛИЕВА С.В., КОРНЕВ Е.В. — 2006

ВАРИАНТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОСКОПИЧЕСКИ НЕГАТИВНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

М.Е. Солоденова, Е.В. Лузина, А.А. Бочков, С.В. Муртузалиева, Е.В. Корнев
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин; Дорожная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. Е.Э. Миргород)

Резюме. Исследован 31 пациент с эндоскопически негативной ГЭРБ. Проведена оценка гистологической картины биоптатов нижней трети пищевода, взятых на 1-2 см проксимальнее зубчатой линии. Микроскопические изменения слизистой пищевода найдены у всех обследуемых. Среди морфологических находок преобладали признаки эзофагита. Изменения невоспалительного характера, в том числе гиперкератоз, дис— и паракератоз чаще встречались у пациентов с более длительным анамнезом заболевания. Результаты наблюдения не выявили закономерности между давностью ГЭРБ и формированием лейкоплакии и метаплазии пищевода.

Ключевые слова: ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит, слизистая оболочка пищевода, морфологические изменения, дисплазия.

В клинической практике врача любой специальности часто встречаются так называемые нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Двигательные дисфункции выступают ведущим патогенетическим фактором целого ряда распространенных гастроэнтерологических заболеваний. В настоящее время отмечается заметный интерес мировой медицинской науки и практики к проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Термином «ГЭРБ» обозначают все случаи патологического заброса содержимого желудка в пищевод даже при отсутствии морфологических изменений слизистой пищевода [11].

Актуальность проблемы ГЭРБ объясняется многими факторами. Во-первых, широкая распространенность этого заболевания считается общепризнанной. По данным ряда авторов, изжогу как основной симптом ГЭРБ, испытывает от 20 до 40% взрослого насе-

ления [6]. Рефлюкс-эзофагит обнаруживают у 6-12% лиц, которым проводится ФЭГДС [11]. ГЭРБ следует отнести к группе длительно текущих хронических заболеваний, трудно поддающихся коррекции даже при проведении поддерживающей терапии [8]. Она является потенциально опасным заболеванием, существенно снижающим качество жизни пациентов.

Интерес к проблеме ГЭРБ обусловлен и чрезвычайной вариабельностью клинической картины, которая включает как типичные симптомы (изжогу, отрыжку, срыгивание, одинофагшо), так и нетипичные (хронический кашель, приступы удушья, боль в грудной клетке, осиплость голоса, рецидивирующий ларингит, подглоточный стеноз, фиброз) [12].

Формирование необратимых осложнений, среди которых наиболее частым и неблагоприятным является метаплазия Барретта (пищевод Барретта) относит ГЭРБ к опасным заболеваниям. Пищевод Барретта развивается у 10-15% больных с гастроэзофагеальным рефлюксом [5]. В связи с высокой частотой развития аденокарциномы пищевода метаплазию Барретта принято рассматривать как предраковое заболевание [5].

Другой важный аспект проблемы ГЭРБ заключен в отсутствии связи между выраженностью субъективной симптоматики и тяжестью эндоскопической картины. Ситуация осложняется еще и тем, что отсутствуют корреляции даже между морфологическими феноменами, выявляемыми на макроскопическом уровне (эндоскопия), при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода и электронно-микроскопическом исследовании [4].

Морфологическим эквивалентом ГЭРБ является пептический эзофагит, представляющий собой реакцию слизистой оболочки пищевода на повреждение соляной кислотой, пепсином, желчными кислотами и имеющий свои гистологические признаки. То, что эзофагит, удовлетворяющий требованиям современной классификации, при эндоскопии по поводу симптомов рефлюкса удается найти менее чем у половины больных, породило термин «эндоскопически негативная ГЭРБ» [1]. При очевидной клинической картине рефлюксную болезнь пищевода удается подтвердить эндоскопически только в 66% случаев [12].

Учитывая подобные особенности, ряд авторов выделяют два основных типа ГЭРБ: 1) рефлюкс-эзофагит, который характеризуется наличием эрозий слизистой оболочки пищевода, выявляемых при эндоскопии [2]; 2) эндоскопически негативную рефлюксную болезнь (неэрозивную рефлюксную болезнь), при которой повреждения слизистой оболочки пищевода — эрозии и язвы, а также метаплазия Барретта не обнаруживаются [2].

В настоящее время пользуются классификацией В.Т. Ивашкина и А.С. Трухманова (2000), в которой выделяют также эндоскопически позитивную (с эзофагитом) и эндоскопически негативную ГЭРБ (без эзофагита) [12]. Макроскопическая оценка в этой классификации подразумевает 4 степени (А, В, С, D) эзофагита и отдельно выделяет осложнения в виде стриктур, язв, пищевода Барретта [12].

Учитывая вышеизложенные аспекты актуальности ГЭРБ, в нашем исследовании мы попытались проанализировать различные варианты гистологической картины у пациентов с эндоскопически негативной формой этого заболевания.

Материалы и методы

Обследован 31 пациент с эндоскопически негативной ГЭРБ, проходивший курс лечения в гастроэнтерологическом отделении дорожной клинической больницы ст. Чита-2. Диагноз устанавливали на основании клинических, рентгенологических данных, результатов внутрипищеводной pH-метрии. При проведении ФЭГДС макроскопических изменений со стороны пищевода выявлено не было. Всем пациентам проведено гистологическое и цитологическое исследование нескольких (2-3) биоптатов слизистой пищевода, взятых из дистального отдела на 1-2 см проксимальнее нижнего пищеводного сфинктера — зоны перехода пищевода в желудок, так называемой z-линии (zerrata — зубчатая) [4].

Возраст пациентов варьировал от 16 до 77 лет, в среднем составил 39,7 года. Все обследуемые были распределены на 3 подгруппы в зависимости от длительности заболевания. Самой многочисленной оказалась категория пациентов, у которых анамнез изжоги не превышал 5 лет (14 чел.). У больных второй группы клинические проявления ГЭРБ преимущественно в виде изжоги наблюдались на протяжении от 6 до 15 лет (7 чел.). У пациентов, которые в нашем исследовании сформировали третью подгруппу, длительность заболевания составляла более 15 лет (10 чел.). В постановке диагноза эндоскопически негативной ГЭРБ мы руководствовались классификацией В.Т. Ивашкина и А.С. Трухманова (2000).

Результаты и обсуждение

Во всех случаях исследования ГЭРБ нашла свое морфологическое подтверждение. При отсутствии макроскопических изменений слизистой нижней трети пищевода гистологическая картина оказалась чрезвычайно разнообразной. Выявленные морфологом находки мы классифицировали по трем вариантам. В первом варианте микроскопическая картина биоптатов пищевода включала только признаки пептического эзофагита в виде вакуольной дистрофии клеток, акантоза, утолщения базального слоя, паралитической гиперемии со стазами внутриэпителиальных сосудов, фиброза и диффузной круглоклеточной воспалительной инфильтрации в подэпителиальной основе, гиперплазии темноклеточных лимфоидных фолликулов. других изменений структуры многослойного плоского эпителия пищевода не отмечалось.

Второй вариант морфологической картины составили изменения невоспалительного характера: дис- и паракератоз, гиперкератоз, лейкоплакия, дисплазия клеток, метаплазия Барретта. В третьем варианте имело место сочетание признаков эзофагита с другими морфологическими находками.

Анализируя результаты, мы выявили исключительно только признаки эзофагита у 21,5% пациентов первой группы, у 28,5% — второй и у 10% больных третьей (табл. 1). Гистологическое исследование биоптатов пищевода у ряда больных во всех клинических группах показало, что наряду с воспалительными изменениями в морфологической картине присутствовали и другие феномены (табл. 2).

Таблица 1

Варианты гистологической картины у пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ

Морфологический вариант биоптата	Число случаев по клиническим группам		
	1 группа (n=14)	2 группа (n=7)	3 группа (n=10)
Эзофагит без других морфологических находок	3	2	1
Эзофагит в сочетании с изменениями невоспалительного характера	7	3	4
Морфологические феномены без эзофагита	4	2	5

Примечание. 1 группа — пациенты с длительностью заболевания до 5 лет, 2 группа — пациенты с длительностью заболевания от 6 до 15 лет, 3 группа — пациенты с длительностью заболевания более 15 лет.

Сочетание эзофагита с находками невоспалительного характера (гиперкератоз, дис — и паракератоз, лейкоплакия, метаплазия Барретта и дисплазия клеток) выявлено у 50% пациентов первой группы, у 42,8% — второй и у 40% обследуемых третьей (табл. 2). Таким образом, в совокупности данных явления пептического эзофагита (в сочетании с другими изменениями и без них) отмечались у 71,4% обследуемых первой группы, также у 71,4% больных второй и у 50% пациентов третьей.

Таблица 2

Сочетание эзофагита с изменениями невоспалительного характера у пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ

Морфологический вариант биоптата	Число случаев по клиническим группам		
	1 группа (n=14)	2 группа (n=7)	3 группа (n=10)
Эзофагит с дисплазией клеток 1 ст.	1	1	—
Эзофагит с дисплазией клеток 2 ст.	—	—	1
Эзофагит с пищеводом Барретта	3	—	—
Эзофагит с лейкоплакией	1	—	—
Эзофагит с гиперкератозом	3	2	4
Эзофагит с дискератозом	1	—	1
Эзофагит с паракератозом	—	—	—

Примечание. 1 группа — пациенты с длительностью ГЭРБ до 5 лет, 2 группа — пациенты с длительностью ГЭРБ от 6 до 15 лет, 3 группа — пациенты с длительностью ГЭРБ более 15 лет.

Морфологические изменения без эзофагита в биоптатах пищевода найдены у 28,5% обследуемых первой и второй групп и у 50% больных третьей (табл. 1). При этом находки, выявленные гистологом, оказались чрезвычайно разнообразными (табл. 3).

Заслуживают внимания факты, согласно которым лейкоплакия пищевода наблюдалась только у пациентов первой клинической группы (в 21,4% случаев) или у 9,7% больных всего наблюдения.

Метаплазия Барретта отмечалась у 16,1% всех обследуемых, участвующих в исследовании. Среди пациентов первой группы она выявлена в 28,5% случаев, второй — в 14,2%, а в третьей — не наблюдалась.

Таблица 3

Морфологические находки без сочетания с эзофагитом у пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ

Морфологический феномен	Число случаев по клиническим группам		
	1 группа (n=14)	2 группа (n=7)	3 группа (n=10)
Лейкоплакия	2	—	—
Пищевод Барретта	1	1	—
Гиперкератоз	1	—	2
Дискератоз	—	1	1
Дисплазия 1 ст.	1	—	—
Дисплазия 2 ст.	1	—	—
Паракератоз	—	—	1

Примечание. 1 группа — пациенты с длительностью ГЭРБ до 5 лет, 2 группа — пациенты с длительностью ГЭРБ от 6 до 15 лет, 3 группа — пациенты с длительностью ГЭРБ более 15 лет.

Анализ клинического наблюдения показал, насколько разнообразной может быть гистологическая картина биоптатов пищевода у пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ. В нашем исследовании в верификации диагноза ГЭРБ мы ориентировались, прежде всего, на клиническую симптоматику. Однако микроскопические изменения многослойного плоского эпителия пищевода были выявлены во всех случаях исследования. Гистологические признаки эзофагита, свидетельствующие о хроническом воспалении, отмечались у большинства пациентов во всех клинических группах (табл. 1). Согласно литературным данным, морфологические признаки эзофагита отражают достаточно длительную альтерацию эпителиального пласта [4], а морфологическая картина хронического воспаления складывается из реакции эпителия на периодически повторяющиеся повреждения, реакции стромы и состава воспалительного инфильтрата [4].

Наш анализ не отражает четкой взаимосвязи между частотой выявления эзофагита и длительностью ГЭРБ (табл. 1). Так, у пациентов первой и второй групп с относительно небольшой давностью заболевания явления воспаления слизистой пищевода выявлены у большего числа обследуемых, чем в подгруппе больных с более длительным анамнезом ГЭРБ.

Также нами отмечено, что во всех группах наблюдения в случаях выявленного пептического эзофагита преобладало сочетание воспалительных изменений с другими морфологическими находками.

Кроме того, становится очевидным и тот факт, что продолжительность гастроэзофагеального рефлюкса не всегда влияет на формирование дисплазии и метаплазии слизистой пищевода. Наше наблюдение показало, что лейкоплакия, метаплазия Барретта и дисплазия клеток плоского эпителия пищевода были выявлены с большей частотой среди пациентов с непродолжительным анамнезом заболевания. По нашему мнению, заслуживает внимания достаточно высокий удельный вес верификации пищевода Барретта (16,1%) и лейкоплакии слизистой (9,7%) у больных с эндоскопически негативной ГЭРБ.

Очевидно, формирование патологических изменений в слизистой оболочке пищевода у пациентов с рефлюксом обусловлено не только длительным контактом ее с соляной кислотой и степенью гиперацидного состояния. Хотя большинство авторов и

считают ГЭРБ в большей мере кислотозависимым заболеванием, наше клиническое исследование подтверждает многофакторную природу этой патологии. Возможно, повреждение многослойного плоского эпителия при ГЭРБ имеет и другие механизмы. Развитие заболевания связывают с рядом причин, среди которых большое значение имеет уменьшение резистентности слизистой оболочки пищевода [3].

Резистентность обеспечивается тремя уровнями защиты: 1) преэпителиальная защита, к которой относятся слюнные железы, железы подслизистой оболочки пищевода, вырабатывающие муцин, немucinовые протеины, бикарбонаты, простагландин Е₂, оказывающий цитопротективное действие, и эпидермальный фактор роста; 2) эпителиальная защита, связанная с нормальной регенерацией слизистой оболочки; 3) постэпителиальная защита, к которой относят нормальный кровоток и нормальный кислотно-щелочной баланс [7].

Вероятно, разнообразие полученных результатов объясняется индивидуальными способностями слизистой оболочки реагировать на агрессивные компоненты рефлюктата.

В ходе исследования нам удалось проследить одну интересную закономерность. Морфологические изменения эпителия пищевода в виде гиперкератоза, дис- и паракератоза наблюдались у большего числа больных с длительным анамнезом ГЭРБ (табл. 2, 3).

Гиперкератоз представляет собой патологический процесс, связанный с чрезмерным утолщением поверхностного слоя клеток эпителия без видимых структурных изменений, внутриклеточным отложением РНК и соединений, содержащих серу [9]. Гистологически в нижележащих частях эпителия нередко наблюдается уменьшение числа слоев эпителиальных клеток, а в подэпителиальной основе — хронический воспалительный инфильтрат [9].

Дискератоз — нарушение нормального физио-

логического процесса ороговения эпителия, при котором происходит дегенерация и дискомплексация клеток поверхностных слоев, разрушаются волокна, их соединяющие [10]. Гистологически гиперкератоз часто сочетается с дискератозом. Причинами подобных нарушений являются как экзогенные (действие токсических веществ, высоких температур), так и эндогенные факторы (патология эндокринных желез, нейротрофические расстройства). Исходя из вышеизложенного, формирование гипер- и дискератоза слизистой нижней трети пищевода при ГЭРБ следует рассматривать как защитную реакцию эпителия на повреждающее действие рефлюктата, при которой временной фактор имеет определяющее значение. Очевидно, увеличение числа случаев гипер- и дискератоза среди пациентов с длительно существующим (более 15-20 лет) гастроэзофагеальным рефлюксом можно считать явлением закономерным.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что микроскопические изменения слизистой оболочки нижней трети пищевода выявлены у всех пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ. Среди многообразия морфологических находок преобладали признаки пептического эзофэгита, которые в большинстве случаев сочетались с изменениями слизистой невоспалительного характера. Анализ показал уменьшение числа случаев воспалительных изменений и увеличение процента гистологических феноменов невоспалительного характера в зависимости от длительности заболевания. Отсутствует видимая закономерность между давностью ГЭРБ и частотой формирования дисплазии и метаплазии пищевода. У каждого шестого пациента с эндоскопически негативной ГЭРБ выявлен пищевод Барретта, у каждого десятого — лейкоплакия. Признаки гипер- и дискератоза с большей частотой отмечались у обследуемых с длительным анамнезом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Исаков В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Helicobacter pylori // Клини. мед. — 2000. — № 10. — С. 62.
2. Бондаренко О.Ю., Захарова Н.В., Ивашкин В.Т. и др. Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2005. — № 1. — С. 41.
3. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1996. — № 2. — С. 6.
4. Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2004. — № 1. — С. 71-73.
5. Кузин Н.М., Далгатов К.Д. Пищевод Барретта — проблема медицины XXI века // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 5. — С. 7.
6. Лапина Т.Л. Эзомепразол — первый ингибитор протонной помпы париетальных клеток желудка, созданный как моноизомер: новые достижения в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэн-

- терол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 21. — С. 23.
7. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Рос. мед. журнал. — 2002. — № 3. — С. 43.
8. Маев И.В., Балашихин Н.Н. Современные аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспер. и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 1. — С. 5.
9. Малая медицинская энциклопедия / Под ред. В.Х. Василенко. — М.: Советская энциклопедия, 1969. — Т. 2. — С. 874.
10. Малая медицинская энциклопедия / Под ред. В.Х. Василенко. — М.: Советская энциклопедия, 1969. — Т. 3. — С. 494.
11. Раппопорт С.И., Лантеева О.Н., Райхлин Н.Т. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, новые данные по механизму заживления эрозивно-язвенных поражений пищевода. // Клини. мед. — 2000. — № 8. — С. 31-32.
12. Рощина Т.В. Супраэзофагеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 1. — С. 28.

HISTOLOGICAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH ENDOSCOPICALLY NEGATIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

M.E. Solodyanova, E.V. Luzina, A.A. Botchkov, S.V. Murtuzaliev, E.V. Kornev
(Chita State Medical Academy, Chita Railway Clinical Hospital)

31 patients with endoscopically negative GERD were studied. Histological analysis of biopsies of the third lower portion of esophagus taken 1-2 cm proximally to denticulate line was made. Microscopic changes in the mucous membrane of esophagus were found out in all these patients. Symptoms of esophagitis prevailed over morphological findings. Uninflammatory changes e. g. hyperkeratosis, dyskeratosis and parakeratosis occurred more often in patients with the prolonged case history. The results obtained didn't show any correlation between the course of GERD and the formation of leukoplakia and metaplasia of the esophagus.