

Акименко Р.И., Хромцова О.М., Хлынов И.Б.,
Бердников Р.Б., Гринберг Л.М.

DOI 10.25694/URMJ.2019.11.13

Микроскопический эзофагит: актуальность и критерии диагностики

1 — ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 — ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, г. Екатеринбург

Akimenko R.I., Khromtsova O.M., Khlynov I.B., Berdnikov R.B., Grinberg L.M.

Microscopic esophagitis: relevance and diagnostic criteria

Резюме

В статье представлен обзор литературы о распространенности, факторах риска, клиническом течении, осложнениях и морфологической диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Детально описаны признаки микроскопического повреждения слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни - гиперплазия базально-клеточного слоя эпителия, элонгация сосочков подслизистого слоя, расширение межклеточных пространств и воспалительно-клеточная инфильтрация, их патогенез и алгоритм диагностики. На примере клинического случая продемонстрирован принципиально новый подход к оценке биоптатов слизистой оболочки пищевода пациента с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, микроскопический эзофагит, биопсия, слизистая оболочка пищевода

Summary

The article demonstrates a review of the literature about the prevalence, risk factors, clinical course, complications and morphological diagnosis of gastroesophageal reflux disease. The signs of microscopic damage in esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease are described, it include hyperplasia of the basal cell layer, elongation of the papillae of the submucosal layer, expansion of the intercellular spaces and inflammatory cell infiltration. Pathogenesis and diagnostic algorithm of them are presented in details. An example of a clinical case of patient with non-erosive gastroesophageal reflux disease demonstrates a fundamentally new approach to esophageal mucosa biopsy samples assessment.

Key words: gastroesophageal reflux disease, microscopic esophagitis, biopsy, esophageal mucosa

Современная гастроэнтерология, в большинстве своем, базируется на морфологическом подтверждении диагноза. В настоящее время трудно себе представить адекватную диагностику хронического гастрита или воспалительных заболеваний кишечника без забора материала для гистологического исследования. Пожалуй, можно привести только одну клиническую ситуацию, которая обходится без взятия биопсии, - диагностика хронического панкреатита без подозрения на онкологическое заболевание и то, в первую очередь, из-за высокого риска осложнений. Морфологическая диагностика хронических воспалительных заболеваний пищевода и, в частности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) напротив, до настоящего времени считается необязательной и не рекомендуется большинством международных стандартов.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация определяет ГЭРБ как хроническое рецидивирующее за-

болевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки, приводящее к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов и повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных — цилиндроклеточной метаплазии [1].

Изучение распространенности ГЭРБ характеризует данное заболевание как одно из самых часто встречаемых в популяции. Существенные различия в результатах во многом связаны с методикой исследований. Клинические симптомы ГЭРБ, в первую очередь изжога, встречаются у 50 % взрослого населения [2]. Данные система-

тического обзора по эпидемиологии ГЭРБ, включавшего 15 исследований, в которых оценивалась частота изжоги и/или регургитации показали, что распространенность ГЭРБ достигает 20% в Америке и Европе и менее 5% в Азии [3]. Наиболее крупное отечественное исследование АРИАДНА с участием 18706 респондентов выявило, что изжогу периодически испытывает 59,6% опрошенных, постоянно - 22,7% [4]. Изучение распространенности изжоги в Екатеринбурге, включавшее 867 респондентов, показало, что изжогу чаще 2 раз в неделю испытывают 5,7% опрошенных, а реже 1 раза в неделю – 42,1% [5].

К факторам риска ГЭРБ относят мужской пол, возраст, избыточную массу тела, в особенности абдоминальное ожирение, курение, чрезмерное употребление алкоголя, некоторые особенности питания и образа жизни [6-9].

Частота встречаемости ГЭРБ среди мужчин и женщин одинакова. Не было выявлено различий в распространенности различных эндоскопических стадий эзофагита и результатах рН-метрии, однако, изжога без эзофагита отмечалась у 38% мужчин и у 55% женщин. Пищевод Барретта чаще встречается у мужчин по сравнению с женщинами, а соотношение мужчин и женщин при аденокарциноме пищевода оценивается как 8:1 [10,11].

В популяции людей пожилого возраста распространенность ГЭРБ выше. Метаанализ пяти проспективных рандомизированных клинических исследований, включавших 11945 пациентов, продемонстрировал, что распространенность тяжелого эрозивного эзофагита увеличивается с каждым десятилетием возраста, от 12% у пациентов в возрасте младше 21 года до 37% у пациентов в возрасте старше 70 лет. Жалобы на тяжелую изжогу, напротив, в средней возрастной категории от 31 до 40 лет составили 47%, но стали реже с возрастом, достигая 30% у пациентов старше 70 лет [12].

Ассоциация ожирения и ГЭРБ была неоднократно доказана. Предрасположенность людей с избыточной массой тела к патологическому рефлюксу подтверждена Ивашкиным В.Т. и соавт.: интенсивность и частота изжоги напрямую зависели от показателей индекса массы тела (ИМТ), как среди больных ГЭРБ, так и в контрольной группе [13]. В недавнем исследовании факторов риска ГЭРБ и коморбидности у 182 пациентов продемонстрировано, что избыточная масса тела и ожирение у больных бронхиальной астмой с симптомами ГЭРБ выявляются на 27,6% достоверно чаще, чем у респондентов без симптомов ГЭРБ [14]. Доказано, что ожирение также может влиять на развитие рефлюкс-эзофагита, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода через гуморальные механизмы: высвобождение ненасыщенных жирных кислот из жировой ткани с последующей активацией макрофагов, секрецией провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6) и адипокинов [15,16].

Значительное количество данных свидетельствует в пользу негативного влияния курения на симптомы рефлюкса и патогенетические механизмы ГЭРБ. Было показано, что механизмами влияния табачного дыма на развитие рефлюкса являются: снижение базального тонуса НПС за счет воздействия никотина на холинэргические

рецепторы; транзиторные релаксации НПС, возникающие по причине вагусного рефлекса, чаще возникающего у курящих людей, при растяжении желудка из-за замедления его эвакуаторной функции; уменьшение слюноотделения и как следствие снижение химического компонента пищеводного клиренса и увеличение времени контакта желудочного содержимого с пищеводом [17-20]. Оценено влияние прекращения курения на симптомы ГЭРБ: однодневное прекращение курения уменьшало количество ежедневных эпизодов рефлюкса [21].

Употребление алкоголя также предрасполагает к развитию ГЭРБ путем увеличения секреции кислоты вследствие стимуляции выработки гастрина, уменьшения давления НПС, увеличения количества переходящих релаксаций НПС, аномальной эзофагеальной моторики и снижения способности желудка к опорожнению [22,23]. Wang и соавт. обнаружили достоверно большую распространенность рефлюксных симптомов среди людей, злоупотребляющих алкоголем (≥ 210 г этанола в неделю) по сравнению с людьми, не употребляющими алкоголь: 43% и 16%, соответственно [24].

К особенностям характера и режима питания, повышающим риск возникновения рефлюкса, относятся избыточное употребление поваренной соли (повышающее риск рефлюкса на 70%), преимущественное потребление белого хлеба с низким содержанием пищевых волокон (в 2 раза по сравнению с людьми, употребляющими хлеб с повышенным содержанием пищевых волокон – более 7%), положительной связи между питьем крепкого чая и пищеводными симптомами не выявлено [25,26]. Установлено, что употребление газированных напитков не оказывает прямого повреждающего действия на слизистую оболочку пищевода (СОП), но приводит к временному снижению базального давления НПС, что является важным компонентом патогенеза ГЭРБ [27,28]. При опросе пациентов с симптомами ГЭРБ 88% респондентов указывали острую пищу в качестве причины изжоги [29]. Также к продуктам, провоцирующим рефлюкс, относят шоколад, мяту перечную, лук, чеснок, и, по данным некоторых исследований, кофе и кофеин [26,30]. Однако в ряде эпидемиологических исследований не было обнаружено связи между употреблением кофе и симптомами рефлюкса [24,25,31].

К элементам образа жизни, повышающим риск возникновения рефлюкса, традиционно относятся работа в наклонном положении, ношение одежды с тугим поясом, бандажей и корсетов, поднятие тяжестей более 8-10 кг, сон в горизонтальном положении, послеобеденный сон, ночной прием пищи, депрессия и хронический стресс. Показано протективное действие физических упражнений, кроме направленных на перенапряжение мышц брюшного пресса [25,32].

Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) также является важным фактором риска возникновения ГЭРБ: в популяционном исследовании 10000 человек, проведенном во Франции, распространенность симптомов ГЭРБ достигала 27% среди людей, принимающих НПВП, по сравнению с 19 % людей, не

принимающих НПВП. Продолжительность применения НПВП была выше у респондентов с симптомами ГЭРБ, чем у пациентов без таких симптомов, в течение предыдущих 3 месяцев: 48% респондентов с симптомами ГЭРБ использовали НПВП в течение 6 дней или более по сравнению с 37% респондентов без симптомов [33].

Установлено, что при ГЭРБ значительно снижается качество жизни: больные страдают от нарушений сна, апатии, головной боли и боли в спине, сексуальной дисфункции и тревоги по поводу причины беспокоящих симптомов; причем наиболее значительное влияние на качество жизни оказывают ночная симптоматика. Продemonстрировано, что успешное лечение ГЭРБ приводит к улучшению качества жизни, сопоставимому с качеством жизни в популяции, оцениваемому по шкале SF-36 [34,35]. Эзофагеальные симптомы влияют на качество жизни пациентов в одинаковой степени независимо от формы рефлюксной болезни [36].

Актуальность проблемы определяется не только широкой распространенностью, значимым снижением качества жизни у данной категории пациентов, но и наблюдаемым ростом заболеваемости аденокарциномой пищевода, которая развивается на фоне прогрессирующего диспластических изменений в метаплазированном по кишечному типу эпителии СОП при пищеводе Баррета. Аденокарцинома пищевода ежегодно выявляется у 0,5% больных при низкой степени дисплазии эпителиа СОП и у 6% — при высокой степени. Риск формирования аденокарциномы сохраняется менее чем у 0,1% и в отсутствии дисплазии [38,39].

ГЭРБ подразделяется на две формы – рефлюкс-эзофагит, или эрозивную ГЭРБ и неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ). Эрозивная ГЭРБ представляет собой заболевание, характеризующееся повреждением слизистой оболочки пищевода в виде эрозивно-язвенного или «макроскопического» эзофагита.

НЭРБ - это «субкатегория» ГЭРБ, включающая обязательное наличие симптомов, вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом и снижающих качество жизни. При НЭРБ в отсутствие антисекреторной терапии эндоскопическое исследование не обнаруживает поврежденной слизистой оболочки пищевода. Встречаемость НЭРБ значительна, и составляет приблизительно 60% случаев у больных с симптомами ГЭРБ [36].

Разделение в клинической практике на прогностически неблагоприятную форму – эрозивный эзофагит и прогностически благоприятную – НЭРБ опасная стратегия, так как риски осложнений сохраняются при обеих формах. Наблюдение в течении 5 лет за 213 пациентами с ГЭРБ демонстрирует формирование у них пищевода Баррета в 10,3% случаев при исходном классе C/D по Лосанджелесской классификации, а у больных ГЭРБ класса A/B по Лосанджелесской классификации - в 8,1%. За тот же период наблюдения 1224 пациентов с НЭРБ пищевода Баррета выявлен у 4,1% [39].

Если морфологическое подтверждение пищевода Баррета в настоящее время вопросов не вызывает, то потенциал гистологического исследования как базового

метода диагностики для выявления специфического повреждения слизистой при ГЭРБ является предметом активной дискуссии. В частности, в исследовании Dent J. и соавт. представлены данные, согласно которым у двух третей обследованных пациентов с НЭРБ выявляются микроскопические повреждения СОП, совокупность которых получила название микроскопический эзофагит (МЭ). Важным наблюдением в данном исследовании был факт отсутствия видимых при эндоскопии изменений слизистой, которые типично возникают в ответ на раздражающее воздействие содержимого, забрасываемого в пищевод при гастроэзофагеальном рефлюксе [40].

МЭ встречается у пациентов с ГЭРБ, как при рефлюкс-эзофагите, так и при НЭРБ. На первый взгляд очевидно отличие между микроскопическим и макроскопическим эзофагитом - эрозивные повреждения СОП при эндоскопическом исследовании. Однако, что в современной медицине данные термины не сопоставимы: «микроскопический эзофагит» - морфологический термин, а «макроскопический эзофагит» – эндоскопический.

В исследовании Zentilin P. и соавт. признаки микроскопического эзофагита выявлены у 96% больных эрозивным эзофагитом и 76% больных НЭРБ. Но наиболее интересные результаты продемонстрировала связь гистологической верификации диагноза и значений рН-метрии: при патологических значениях рН-метрии МЭ обнаружен у 47 из 49 больных (80%), а при нормальных значениях у 7 из 12 (58%) пациентов [41].

К признакам микроскопического повреждения СОП при микроскопическом эзофагите отнесены гиперплазия базально-клеточного слоя эпителиа, элонгация сосочков подслизистого слоя, расширение межклеточных пространств и воспалительно-клеточная инфильтрация (эозинофилами, нейтрофилами и моноцитами).

Гиперплазия базально-клеточного слоя эпителиа наблюдается в различных исследованиях у 9-90% больных ГЭРБ по сравнению с 10-55% у здоровых добровольцев. Удлинение сосочков встречается в биоптатах 85% пациентов по сравнению с 20% в контроле. Гиперплазия базально-клеточного слоя эпителиа и удлинение сосочков зависит от длительности кислотного рефлюкса. Вероятно, гиперплазия базально-клеточного слоя эпителиа и увеличение длины сосочков подслизистого слоя являются «гиперрегенераторной» реакцией эпителиа [40].

Расширение межклеточных пространств - наиболее частый гистологический признак, выявляемый более чем у 40 % пациентов с ГЭРБ и отсутствующий у здоровых добровольцев. Расширение межклеточных пространств в пределах эпителиа СОП - результат отслойки интраэпителиальных межклеточных соединений, что предположительно является следствием повреждающего воздействия агрессивных компонентов рефлюктата [42,43].

Воспалительно-клеточная инфильтрация эозинофилами, нейтрофилами и моноцитами, как в пределах эпителиа, так в подлежащей строме пищевода, объясняется типическим патологическим процессом вследствие нарушения целостности СОП. Из-за расширения межклеточных пространств происходит проникновение кислоты

в более глубокие слои, вплоть до базальной мембраны эпителия, что приводит к инфильтрации воспалительными клетками в ответ на повреждение и увеличивает ноцицептивную чувствительность рецепторов СОП [44,45].

Таким образом, все вышеперечисленные микроскопические изменения являются следствием повреждения СОП агрессивными компонентами рефлюктата и могут быть распознаны при гистологическом исследовании, однако в отсутствии четко определенных критериев оценки не демонстрируют большой диагностической значимости, в особенности, оцениваемые по отдельности друг от друга [44].

Базовым пунктом развития гистологических исследований являются критерии нормальной слизистой оболочки пищевода: эпителий многослойный плоский неороговевающий, могут обнаруживаться не более 10 Т-лимфоцитов в поле зрения (в надбазальных областях), редкие клетки Лангерганса, тучные клетки. Толщина базального слоя в норме менее 20% от толщины эпителия при соблюдении условия забора биоптатов на уровне Z-линии и не более 15% от толщины эпителия при заборе биоптатов в более проксимальных участках. В зависимости от уровня биопсии меняется характеристика параметра «длина сосочков»: на уровне Z-линии - менее 66% от толщины эпителия и менее 50% при более проксимальных биопсиях. Эозинофилы или нейтрофилы, расширенные межклеточные пространства в нормальной СОП должны отсутствовать [46].

Особенности идентификации патологических изменений в СОП при ГЭРБ и их диагностическая ценность были оценены и стандартизированы в проекте Esohisto. В ходе исследования независимыми экспертами-гистологами рассматривались вышеописанные признаки МЭ, и также некроз и эрозия СОП, поскольку их наличие по мнению авторов исследования, делало дальнейший анализ биоптатов на предмет наличия признаков МЭ бессмысленным.

Экспертное соглашение устанавливает, что гиперплазия базально-клеточного слоя эпителия определяется как увеличение данного слоя более чем на 15% от толщины эпителия. Производится измерение базально-клеточного слоя эпителия в микрометрах и выражается в виде пропорции относительно общей толщины эпителия. За верхнюю границу базально-клеточного слоя эпителия принимается уровень, выше которого в более чем 50% клеток ядра разделены расстоянием более диаметра одного ядра.

Элонгация сосочков подслизистого слоя - увеличение длины сосочков подслизистого слоя более чем на 50% от толщины эпителия, определяется измерением сосочка в микрометрах и выражается в виде пропорции относительно общей толщины эпителия. За длину сосочка принято расстояние между верхней границей стенки сосуда сосочка и основанием сосочка. Основанием сосочка считается самая нижняя смежная с базальной мембраной, или проходящая через широкую основу сосочка, ровная линия, соединяющая две смежные базальные мембраны.

Критерий расширения межклеточных пространств

- неравномерные круглые дилатации и диффузные расширения межклеточных контактов на ширину, превышающую диаметр лимфоцита, дифференцируемые от разделения клеток артефактами и от внутриклеточных вакуолей. Малым расширением межклеточного пространства считается расширение диаметром менее 1 лимфоцита, большим - расширение диаметром более или равно 1 лимфоциту.

Наличие интраэпителиальных эозинофилов исследуется в области, наиболее подверженной повреждению. Считают только четко идентифицированные как эозинофилы клетки, учитывая то, что дегранулированные эозинофилы могут визуальным образом имитировать нейтрофилы. Изолированные гранулы эозинофилов не учитываются. Интраэпителиальные нейтрофилы и моноциты также оцениваются в наиболее поврежденных областях. Признак «интраэпителиальные нейтрофилы» идентифицируется как обнаружение 1 и более интраэпителиального нейтрофила; «интраэпителиальные моноциты» - при обнаружении 10 и более клеток.

В соответствии с установленными критериями проводилось экспертное гистологическое исследование 417 гистологических препаратов биоптатов СОП больных ГЭРБ. Для всех исследуемых признаков МЭ были рассчитаны проценты попарного соглашения между независимыми экспертами. Попарное соглашение составило 74% для гиперплазии базально-клеточного слоя эпителия и расширения межклеточных пространств, 89% - для увеличения длины сосочков подслизистого слоя, 93-97% - для выявления интраэпителиальных нейтрофилов, эозинофилов, некроза, эрозий и заживающих эрозий, 81% - для моноцитов [42,43].

Для увеличения точности результатов морфологической оценки при ГЭРБ в исследованиях подчеркивалась важность места забора биоптата и количества полученных для анализа образцов СОП. Согласно полученным данным, для повышения чувствительности метода, биопсия должна быть взята максимально близко к гастроэзофагеальному переходу (Z-линии), с получением не менее четырех образцов СОП, размером приблизительно 2 мм в диаметре. Забор по крайней мере двух биоптатов рекомендуется осуществлять на 2 см выше Z-линии, и двух биоптатов с пищеводной стороны Z-линии. Более проксимальные биопсии считаются менее информативными. Также рекомендуется биопсия из всех эндоскопически подозреваемых на предмет повреждения участков СОП [45-48].

На основании критериев, утвержденных проектом Esohisto, в проспективном мультицентровом исследовании histoGERD Trial, было проведено определение частоты признаков МЭ среди пациентов, выполняющих ЭГДС по различным клиническим показаниям. Стандартное эндоскопическое исследование с биопсией и последующим применением комбинированной оценки тяжести при гистологическом исследовании биоптатов СОП проведено 1071 пациенту. Результаты исследования продемонстрировали, что наличие признаков МЭ в значительной степени ассоциировано с гендерной при-

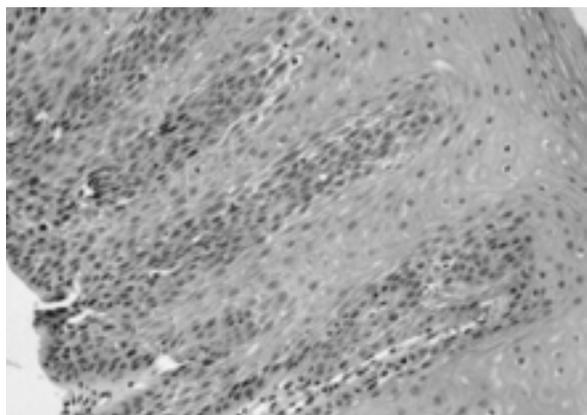


Рисунок 1. Элонгация сосочков подслизистого слоя более чем на 75% толщины эпителиального пласта (x400, окраска гематоксилином и эозином).

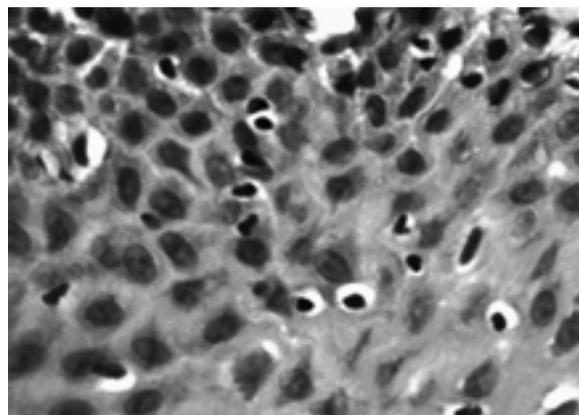


Рисунок 2. Интраэпителиальные лимфоциты (x400, окраска гематоксилином и эозином) – до 10 клеток в поле зрения (часть клеток указана стрелками).

надлежностью (признаки чаще выявлялись у мужчин), симптомами рефлюкса (наибольшую связь с симптомами продемонстрировали такие признаки МЭ, как гиперплазия базально-клеточного слоя эпителия, элонгация сосочков подслизистого слоя и наличие интраэпителиальных нейтрофилов), приемом ИПП в анамнезе (у пациентов получающих ИПП, как по требованию, так и на постоянной основе, обнаруживались менее выраженные признаки МЭ) и эндоскопическими признаками эзофагита. Критериям нормальной СОП биоптаты соответствовали в 32,9% случаев, умеренный эзофагит был выявлен в 39,5% случаев, а тяжелый эзофагит в 27,6 % случаев.

Результаты исследования продемонстрировали высокий процент расхождения результатов гистологического исследования СОП по сравнению с другими методами диагностики ГЭРБ: у 450 пациентов с симптомами рефлюкса, но без какой-либо эндоскопической картины были обнаружены гистологические изменения, соответствующие умеренному или тяжелому МЭ, в 41,8% и 17,1% случаев, соответственно [48].

На базе ЦНИЛ УГМУ в период с сентября 2018 года по август 2019 года с целью внедрения и дальнейшего совершенствования современной методики гистологической оценки проведено исследование биоптатов СОП у 12 пациентов с клиническим диагнозом неэрозивная рефлюксная болезнь. При рутинной световой микроскопии окрашенных гематоксилином и эозином срезов оценивали вышеописанные признаки МЭ: гиперплазию базально-клеточного слоя эпителия, элонгацию сосочков подслизистого слоя, расширение межклеточных пространств и воспалительно-клеточную инфильтрацию.

Приводим собственный опыт определения и подсчета степени тяжести МЭ на основании методики, стандартизированной в проекте Esohisto.

Пациент С., 34 года, на момент осмотра предъявлял жалобы на изжогу, беспокоящую 2-3 дня в неделю, чрезмерную отрыжку воздухом, неприятный привкус во рту.

Данные жалобы беспокоили больного в течение 2 лет, изжогу самостоятельно купировал приемом антацидных средств, к врачу ранее не обращался.

Анамнез без особенностей: в детстве рос и разви-

вался соответственно возрасту, наследственность не отягощена, перенесенные заболевания, травмы, операции отсутствуют. Аллергоанамнез спокоен, гемотрансфузий не было. ВИЧ, гепатит В и С, сифилис, туберкулез отрицает.

Объективно состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы умеренно бледные, нормальной влажности. Рост 175 см, вес 88 кг. ИМТ = 28,7 кг/м² (предожирение). Органы дыхания: без особенностей. ЧДД 18 в мин. Органы кровообращения: без особенностей. АД 120/80 мм рт ст. ЧСС 69 в мин. Органы пищеварения: язык влажный, обложен серо-желтым налетом. Живот овальной формы, увеличен в размере за счет ПЖК, мягкий, равномерно участвует в акте дыхания. Болезненность при пальпации отсутствует. Печень, селезенка без особенностей, размеры по Курлову нормальные.

В клиническом анализе крови, клиническом анализе мочи, при ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости патологических отклонений не обнаружено. От проведения рН-импедансометрии пациент отказался.

При ЭГДС 1 формирующийся полип гастроэзофагального перехода, удален. ГПОД 1ст. Недостаточность кардии. Катаральный дистальный рефлюкс-эзофагит 1ст. Слизистая желудка без особенностей. Биопсийный экспресс-тест на *Н. pylori* – отрицательно.

При гистологическом исследовании в биоптате из области Z – линии: гиперпластический рефлюкс-полип. Слизистая покрыта цилиндрическим эпителием со светлой слизеобразующей цитоплазмой, образующим множественные расширенные и углубленные ямки с зубчатым их ходом. Ямки выстланы высоким гиперсекреторным эпителием с вакуолизированной цитоплазмой.

В биоптате на 2см выше уровня Z-линии: тип кровяного эпителия – многослойный плоский неороговевающий. Признаков гиперплазии базального слоя не определяется, что соответствует 0 баллов; элонгация сосочков подслизистого слоя более 75 % эпителиального пласта - 2 балла (рисунок 1); при использовании увеличения $\times 40$ более 6 малых расширений межклеточных

пространств - 1 балл. Воспалительно-клеточная инфильтрация (рисунок 2) при увеличении $\square 40$ моноцитами – более 30 в поле зрения - 2 балла, нейтрофилами – более 2 клеток в поле зрения - 2 балла, эозинофилов нет - 0 баллов. Среднее арифметическое всех исследуемых признаков составило 1,17 баллов, что соответствует тяжелой степени МЭ у данного пациента.

На основании клинических и инструментальных данных пациенту выставлен диагноз - неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Назначено лечение: рабепразол 20 мг утром в течение 12 недель, мероприятия по снижению ИМТ.

Достигнута клиническая ремиссия в виде исчезновения изжоги через 2 недели. Планируется контроль ЭГДС с биопсией через 6 месяцев.

Представленное наблюдение демонстрирует большую диагностическую ценность данного метода оценки биоптатов СОП, поскольку в данном случае по результатам ЭГДС и при отсутствии рН-импедансометрии диагноз НЭРБ с эзофагитом не мог быть дифференцирован от функциональной патологии пищевода. Выявление МЭ при гистологическом исследовании дало обоснование для назначения продленного курса ингибитора протонной помпы (ИПП), а также с учетом того, что МЭ является потенциально предраковым состоянием [39], является основанием для диспансерного наблюдения данного пациента в рамках профилактики аденокарциномы пищевода.

Приведенные выше данные требуют рассмотрения вопроса о переосмыслении роли гистологического исследования в диагностике ГЭРБ. Выявление признаков микроскопического эзофагита позволит провести дифференциальных диагнозов между НЭРБ и функциональной изжогой, что было успешно продемонстрировано в исследовании Kandulski и соавт. с точностью 79%, чувствительностью 74% и специфичностью 86%, в то время как у пациентов с функциональной патологией пищевода и здоровых добровольцев не было выявлено микроскопического эзофагита [49].

Аргументом важности гистологического исследования СОП у больных ГЭРБ также может быть объективная оценка эффективности проводимой терапии. В исследовании Stolte M. и соавт. продемонстрировано уменьшение гиперплазии базального-клеточного слоя эпителия с 51 % до 3 % у обследованных больных и регресс признака «удлинение сосочков подслизистого слоя сквамоз-

ного эпителия» с 51 % до 2 % у наблюдаемых пациентов с ГЭРБ на фоне терапии ИПП [50]. Терапия ИПП также продемонстрировала полную регрессию расширенных межклеточных пространств, сопровождаемую улучшением клинических симптомов, к 3 месяцу у 92,1%, а к 6 месяцу у 96,4% больных ГЭРБ [51].

Таким образом, ценным диагностическим методом, позволяющим распознать ГЭРБ на начальной стадии, когда риск развития пищевода Баретта в течение 5 лет ниже в 2 раза, является гистологическое исследование биоптатов СОП. Представленные данные дают теоретическую основу для концепции «обязательного гистологического исследования в сочетании с четкими критериями оценки изменений в СОП (признаками микроскопического эзофагита) у больных ГЭРБ». Данная концепция требует обоснования применения гистологического исследования СОП у пациентов с ГЭРБ, как специфичного метода диагностики, позволяющего произвести дифференциальный диагноз между функциональными заболеваниями пищевода и неэрозивной формой ГЭРБ, обеспечивающим профилактику развития осложнений и малигнизации, а также позволяющим избежать назначения необоснованного лечения, и контролировать эффективность терапевтических мер. ■

Акименко Р.И., Ассистент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Хромцова О.М.,* Д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Хлынов И.Б.,* Д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Бердников Р.Б.,* К.м.н., старший научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Гринберг Л.М.,* Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за ведение переписки, *Акименко Регина Игоревна, Khlyunovari@yandex.ru*

Литература:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017; 27 (4): 7595.
2. Dent J., Armstrong D., Delaney B. Symptom evaluation in reflux disease: workshop, background, process, terminology, recommendation, and discussion outputs. Gut 2004; 53 (Suppl 4): 1-24.
3. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M. et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54: 710-7.
4. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С. и др. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого город-

- ского населения (АРИАДНА). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2008; 1: 20–9.
5. Чукунова М.В., Хромцова О.М., Хлынов И.Б. Гендерные и возрастные особенности распространенности изжоги в популяции. *Лечебное дело* 2016; 1: 33-8.
 6. Voeckxstaens G., El-Serag H. B., Smout A. J., Kahrilas P. J. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014; 63 (7): 1185-93.
 7. Wu J.C., Mui P.M., Cheung C.M. et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Digestion* 2007; 132 (3): 883-9.
 8. Rosaida M.S., Goh K.L. Gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non-erosive reflux disease in a multiracial Asian population: a prospective, endoscopy based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 495–501.
 9. Dent J. Review article: from 1906 to 2006 – a century of major evolution of understanding of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1269–81.
 10. Lin M. , Gerson L.B., Lascar R. et al. Features of gastroesophageal reflux disease in women. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1442-7.
 11. Johnson D.A., Fennerty M.B. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 660-4.
 12. Becher A., Dent J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 442-54.
 13. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2010; 20(2): 13-9.
 14. Акименко Р.И., Хромцова О.М., Хлынов И.Б., Гитман Т.А. Пилотное исследование распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальной астмой. *Вестник уральской медицинской академической науки* 2018; 15(5): 651-7.
 15. Singh S., Sharma A.N., Murad M.H. et al. Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11: 1399-412.
 16. El-Serag H.B., Petersen N.J., Carter J. et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004; 126 (7): 1692-9.
 17. Kahrilas P.J., Gupta R.R. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J Lab Clin Med* 1989; 11 (4): 431-8.
 18. Dua K., Bardan E., Ren J., Sui Z., Shaker R. Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngo-upper oesophageal sphincter contractile reflex and reflexive pharyngeal swallow. *Gut* 1998; 43: 537-41.
 19. Narmeen A., Talalwah A.U., Woodward T.I. Gastro-oesophageal reflux. Part 1: smoking and alcohol reduction. *British Journal of Nursing* 2013; 22 (3): 140-6.
 20. Васильев Ю.В. Табакокурение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические аспекты. *Consilium medicum* 2011; 13(8): 5-8.
 21. Waring J.P., Eastwood T.F., Austin J.M., Sanowski R.A. The immediate effects of cessation of cigarette smoking on gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1076-78.
 22. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 3374-82.
 23. Grande L., Monforte R., Ros E. et al. High amplitude contractions in the middle third of the oesophagus: a manometric marker of chronic alcoholism? *Gut* 1996; 38: 655-62.
 24. Wang J.H., Luo J.Y., Dong L., Gong J., Tong M. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a general population-based study in Xi'an of Northwest China. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1647-51.
 25. Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Lifestyle related risk factors in the etiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; 53: 1730-35.
 26. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166 (9): 965-71.
 27. Hamoui N., Lord R.V., Hagen J.A. et al. Response of the lower esophageal sphincter to gastric distention by carbonated beverages. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2006; 10(6): 870-7.
 28. Johnson T., Gerson L., Hershcovici T., Stave C., Fass R. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 607-14.
 29. Nebel O.T., Fornes M.F., Castell D.O. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-6.
 30. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-28.
 31. Boekema P.J., Samsom M., Smout A.J. Effect of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease and healthy controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1271-6.
 32. Stanciu C., Bennett J.R. Effects of posture on gastroesophageal reflux. *Digestion* 1977; 15: 104-9.
 33. Ruszneiowski P., Soufflet C., Barthelemy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1134-9.
 34. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2004; 22: 108-14.

35. Revicki D.A., Wood M., Maton P.N., Sorensen S. *The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. Am J Med* 1998; 104 (3): 252-8.
36. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P. et al. *Diagnosis and management of non-erosive reflux disease - the Vevey NERD Consensus Group. Digestion* 2009; 80: 74-88.
37. Зайратьянц О.В. Зайратьянц Г.О., Мовтаева П.П. *Проблемы современной гастроэнтерологии: пиццевод Баррета. Клин. и экспер. морфол.* 2012; 2: 9-16.
38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. *Пиццевод Баррета. М.: Шико; 2011.*
39. Malfertheiner P., Nocon M., Vieth M. et al. *Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care – the ProGERD study. Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 154–64.
40. Dent J. *Microscopic Esophageal Mucosal Injury in Nonerosive Reflux Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5: 4–16.
41. Zentilin P., Savarino V., Mastracci L. et al. *Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 2299-306.
42. Fiocca R., Mastracci L., Riddell R. et al. *Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto project. Human Pathology* 2010; 41(2): 223-31.
43. Yeridan L., Fiocca R. *Refinement and reproducibility of histologic criteria for the assessment of microscopic lesions in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto project. Digestive Diseases and Sciences* 2011; 56: 2656-65.
44. Triantos C., Koukias N., Karamanolis G., Thomopoulos K. *Changes in the esophageal mucosa of patients with non-erosive reflux disease: how far have we gone? World J Gastroenterol* 2015; 21(19): 5762-7.
45. Schneider N., Langner C. *The status of histopathology in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease – time for reappraisal? Digestive Diseases and Sciences* 2015; 5: 355.
46. Fiocca R., Mastraccia L., Milione M., Parente P., Savarino V. *Microscopic esophagitis and Barrett's esophagus: the histology report. Digestive and Liver Disease* 2011; 43(4): 319-30.
47. Mastracci L., Spaggiari P., Grillo F. et al. *Microscopic esophagitis in gastro-esophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlations. Virchows Arch* 2009; 454: 31-9.
48. Schneider N.I., Plieschnegger W., Geppert M. et al. *Validation study of the Esohisto consensus guidelines for the recognition of microscopic esophagitis (histoGERD Trial). Human pathology* 2014; 45 (5): 994-1002.
49. Kandulski A., Jechorek D., Caro C. et al. *Histomorphological differentiation of non-erosive reflux disease and functional heartburn in patients with PPI-refractory heartburn. Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 643-51.
50. Stolte M., Vieth M., Schmitz J.M., Alexandridis T., Seifert E. *Effects of long-term treatment with proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease on the histological findings in the lower oesophagus. Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1125-30.
51. Calabrese C., Bortolotti M., Fabbri A. et al. *Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. Am J Gastroenterol* 2005; 100: 537-42.