EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.56871/8422.2022.54.46.001
УДК 616.329/.33-002.44-008.3/.5+611.329-07-092-018-08+612

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОДА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

© Руслан Абдуллаевич Насыров[1], Юрий Павлович Успенский[1, 2], Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Елена Юрьевна Калинина[1], Александр Александрович Гнутов[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Александр Александрович Гнутов — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru

Поступила: 10.03.2022 ***Одобрена: 29.04.2022*** ***Принята к печати: 11.05.2022***

РЕЗЮМЕ. В статье представлены морфологические особенности пищевода, включающие в себя подслизистые и кардиальные железы, выполняющие специфическую защитную функцию, многослойный плоский неороговевающий эпителий, непроницаемый для внутрипросветного содержимого, подслизистое нервное сплетение, участки гетеротопии слизистой оболочки желудка в проксимальной трети пищевода, гастроэзофагеальное соединение и нижний пищеводный сфинктер. Описаны характерные паттерны ответа на воздействие агрессивных факторов внешней среды, а также особые формы воспалительного ответа слизистой оболочки пищевода, такие как лимфоцитарный эзофагит, эозинофильный эзофагит, IgG4-ассоциированный эзофагит.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морфологические особенности пищевода; лимфоцитарный эзофагит; эозинофильный эзофагит; IgG4-ассоциированный эзофагит.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE ESOPHAGUS IN NORM AND IN PATHOLOGY

© Ruslan A. Nasyrov[1], Yuri P. Uspenskiy[1, 2], Yuliya A. Fominykh[1, 2], Elena Yu. Kalinina[1], Alexander A. Gnutov[1]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

[2] First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Alexander A. Gnutov — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru

Received: 10.03.2022 ***Revised: 29.04.2022*** ***Accepted: 11.05.2022***

SUMMARY. The article presents the morphological features of the esophagus, including submucosal and cardiac glands that perform a specific protective function, stratified squamous non-keratinized epithelium, impermeable to intraluminal nutrition, submucosal nerve plexus, areas of mucous gland heterotopy penetrating into the proximal alimentary esophagus, gastroesophageal junction and lower digestive tract sphincter. Characteristic patterns of manifestation of aggressive environmental factors are described, as well as inflammation of the esophageal mucosa, such as lymphocytic esophagitis, eosinophilic esophagitis, IgG4-associated esophagitis.

KEY WORDS: esophageal morphology; lymphocytic esophagitis; eosinophilic esophagitis; IgG4-associated esophagitis.

ВВЕДЕНИЕ

Пищевод представляет собой узкую длинную трубку, соединяющую глотку с желудком, и является сложной морфофункциональной системой. Структура пищевода сходна со структурой остальных частей желудочно-кишечного тракта, однако имеет свои специфические особенности, обусловленные функцией продвижения пищи в желудок. К таким особенностям относятся подслизистые железы, выполняющие специфическую защитную функцию, многослойный плоский неороговевающий эпителий, особое строение подслизистого нервного сплетения, участки гетеротопии слизистой оболочки желудка в пищеводе, так называемые входные участки, inlet patches, в проксимальной трети пищевода, и сфинктерный механизм дистальной части пищевода [26].

Нормальная слизистая оболочка пищевода выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием. Собственная пластинка состоит из рыхлой соединительной ткани, в дистальной части которой имеются слизистые железы. Мышечная пластинка слизистой оболочки состоит из продольно расположенных гладких мышц. Подслизистая основа состоит из соединительной ткани неправильной формы, содержащей крупные кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна и слизистые железы, протоки которых открываются в просвет пищевода. Мышечная оболочка состоит из исчерченных мышечных волокон в верхней части, гладких мышц в нижней трети, а средняя треть состоит как из гладких мышц, так и из исчерченных мышечных волокон. Межмышечное сплетение (ауэрбахово сплетение) расположено между мышечными слоями. В пищеводе отсутствует серозный слой, за исключением его самой дистальной части. Толстый многослойный плоский неороговевающий эпителий слизистой оболочки пищевода необходим для обеспечения прохождения по нему пищи, чему способствуют выделения подслизистых желез [36].

Многослойный неороговевающий плоский эпителий пищевода состоит из нескольких слоев клеток, отличающихся друг от друга по вариантам дифференцировки от самого глубокого клеточного слоя до поверхностного. Поверхностный слой представляет собой самый верхний слой толщиной 4–5 клеток. Он непроницаем для любого содержимого в просвете пищевода. Шиповатый слой отличается заметными десмосомами и обеспечивает активный транспорт молекул через клеточные соединения. Базальный слой имеет толщину в 2–3 слоя клеток и представляет собой пролиферативную зону эпителия, которая обеспечивает быстрое восстановление поверхностного слоя после повреждения. Внутри плоского эпителия вкраплены меланоциты и клетки Меркеля, прежде всего в базальном слое [31, 32].

Изменения в плоскоклеточном эпителии в ответ на действие какого-либо раздражителя можно подразделить на несколько характерных паттернов: воспалительный, маловоспалительный, цитологические изменения и пролиферативные/регенеративные изменения [4, 27].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Рекрутирование воспалительных клеток часто является начальным проявлением повреждения. В большинстве случаев определенные типы стимулов приводят к инфильтрации нейтрофилами, эозинофилами или лимфоцитами. Например, эрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфекции (особенно *Candida* spp. и вирус простого герпеса) и лекарственно-индуцированный эзофагит связаны с выраженным нейтрофильным повреждением эпителия, образованием эрозий и язв. Эозинофильный эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), паразитарные инфекции, болезнь Крона, гиперчувствительность к лекарственным средствам, гиперэозинофильный синдром, целиакия, васкулиты и коллагенозы обычно характеризуются увеличением количества интраэпителиальных эозинофилов. Лимфоцитарная инфильтрация чаще встречается при болезни Крона, при ахалазии и нарушениях моторики, а также при аутоиммунных заболеваниях, иммунодефиците и целиакии. Кроме того, лимфоцитарная инфильтрация характерна для хронического течения ГЭРБ (рис. 1). При рефлюкс-эзофагите окислительный стресс, связанный с воздействием рефлюкса, приводит к повышению уровней провоспалительных эпителиальных цитокинов, что способствует ранней интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации, которая не разрешается спустя длительное время после назначения кислото-

супрессивной терапии или проведения хирургического лечения [2, 5, 10, 34].

СЛАБОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

В некоторых условиях, например при воздействии кислот или щелочей, эпителий пищевода крайне быстро подвергается обширному некрозу, и полноценный воспалительный ответ не успевает сформироваться. Подобная реакция также может развиться при прямом контакте слизистой оболочки с некоторыми препаратами (бисфосфонаты, нестероидные противовоспалительные препараты), горячими напитками и химическими раздражителями. Кроме того, слабовоспалительный ответ в виде дискератоза или апоптоза одиночных клеток может развиваться при иммуноопосредованном повреждении эпителия пищевода на фоне реакции «трансплантат против хозяина» или у пациентов с общевариабельной иммунной недостаточностью.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Расширение межклеточных пространств (спонгиоз) почти всегда сопровождает межклеточный отек шиповатого слоя эпидермиса (спонгиоз — spongiosis; от греч. spongia губка + -osis; син. межклеточный отек) либо иные варианты повреждения эпителия. Данное изменение может наблюдаться у пациентов с эрозивной ГЭРБ, неэрозивной ГЭРБ, а также при дуоденогастроэзофагеальных рефлюксах в результате воздействия желчных кислот на эпителий пищевода. Расширение межклеточных пространств сопровождается уменьшением эпителиальной резистентности и повышением проницаемости слизистой оболочки пищевода. Менее частым цитологическим изменением является образование баллонных клеток в эпителии пищевода — воздействие повреждающего фактора на клетки эпителия приводит к вакуолизации цитоплазмы за счет накопления белков плазмы (рис. 2) [7, 9].

РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Базальноклеточная гиперплазия и регенеративные изменения эпителия возникают одновременно с большинством форм повреждения. Нормальная толщина базальной зоны составляет < 15 % от общей толщины эпителия, в то время как в биоптатах слизистой оболочки пищевода пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью отмечается увеличение толщины базального слоя. Базальноклеточная гиперплазия плохо коррелирует с симптомами рефлюкса при отсутствии макроскопических признаков эрозивного эзофагита при эндоскопическом исследовании, однако по-прежнему считается диагностическим критерием рефлюкс-эзофагита. Базальноклеточная гиперплазия также характеризуется удлинением папиллярной высоты и повышенной митотической активностью, что придает гиперхромный вид эпителию пищевода. В ряде случаев повреждение эпителия приводит к папилломатозу, гиперкератозу и паракератозу [33].

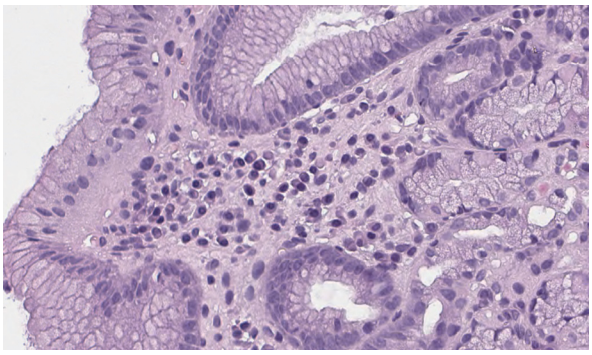


Рис. 1. Плазмоцитарная инфильтрация в очаге цилиндрической метаплазии дистального отдела пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 240

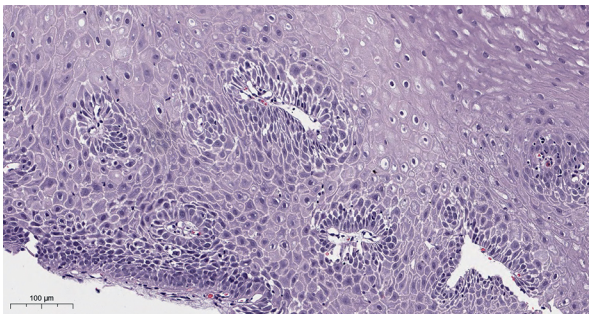


Рис. 2. Многослойный неороговевающий плоский эпителий пищевода. Спонгиоз. Баллонные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Основываясь на современном понимании патогенеза повреждения эпителия, представляется, что стимулы, которые приводят к рекрутированию воспалительных клеток (нейтрофилов, эозинофилов или лимфоцитов), имеют общий цитокин-опосредованный путь патогенеза. Независимо от того, происходит ли повреждение эпителия пищевода кислотой, солями желчных кислот или ферментами поджелудочной железы, аллергенами, вызывающими эозинофильную воспалительную реакцию у генетически предрасположенных людей, или повреждение возникает в результате

иммунологического ответа, что приводит к рекрутингу лимфоцитов, происходит нарушение целостности слизистой оболочки, повышение эпителиальной проницаемости, расширение межклеточных пространств, и формируется базальноклеточная гиперплазия. Формирование стереотипной реакции в ответ на различные повреждающие факторы указывает на наличие общего пути воспалительного процесса. Так, в исследованиях на эксплантатах и клеточных линиях пищевода было показано, что воздействие неконъюгированных желчных кислот при нейтральном pH увеличивает экспрессию провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8, циклооксигеназа-2, простагландин E2), таким образом, вызывая цитокин-опосредованное воспаление [8].

Кроме того, можно выделить некоторые особые формы воспалительного ответа слизистой оболочки пищевода, в частности, лимфоцитарный эзофагит. Критерии лимфоцитарного эзофагита: увеличение числа лимфоцитов в перипапиллярной зоне (>30 в поле зрения при большом увеличении или ≥ 40 $CD3^+$ Т-лимфоцитов при иммуногистохимии), отсутствие или редкие внутриэпителиальные гранулоциты и отсутствие признаков других специфических форм эзофагита. Лимфоцитарный эзофагит встречается у детей с болезнью Крона, у взрослых пациентов с нарушениями моторики пищевода, включая сегментарный эзофагоспазм, неэффективную моторику пищевода и дистальный эзофагоспазм, а также у пациентов с ГЭРБ. В целом лимфоцитарный эзофагит чаще встречается у пациентов старше 60 лет, и чаще у женщин. Наиболее частыми симптомами лимфоцитарного эзофагита являются дисфагия, боль в эпигастрии и изжога. Эндоскопическая картина при лимфоцитарном эзофагите схожа с эозинофильным эзофагитом и включает в себя наличие эритемы, колец, стриктур и борозд, в ряде случаев может наблюдаться нормальная эндоскопическая картина [19, 30, 35].

Еще одна особая форма воспалительного ответа — эозинофильный эзофагит. В последние годы растет число случаев эозинофильного эзофагита, который этиологически не связан с гастроэзофагеальным рефлюксом и устанавливается на основании гистологического исследования. Диагностические критерии эозинофильного эзофагита требуют наличия клинических признаков дисфункции пищевода (чаще всего дисфагия) и интраэпителиальной эозинофильной инфильтрации с количеством эозинофилов в поле зрения при большом увеличении ($\times 400$) не менее 15. Помимо внутриэпителиальной эозинофилии, существуют дополнительные гистологические признаки: базальноклеточная гиперплазия, отек слизистой оболочки, эозинофильные микроабсцессы, дегрануляция эозинофилов и фиброз собственной пластинки. Состояния с внутриэпителиальной эозинофилией, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика, включают в себя рефлюкс-эзофагит, лекарственную эозинофилию, эозинофильный гастроэнтерит и гиперэозинофильный синдром. Одной из характерных особенностей эозинофильного эзофагита является одинаково выраженная эозинофилия в проксимальном, среднем и дистальном отделах пищевода. Для диагностики эозинофильного эзофагита необходим забор не менее 5–6 биоптатов с нескольких уровней пищевода. Кроме того, должна быть выполнена биопсия из желудка и двенадцатиперстной кишки для исключения эозинофильного гастроэнтерита [3, 16].

Еще одним (весьма редким) заболеванием, при котором наблюдается особая форма воспалительного ответа, является IgG4-ассоциированный эзофагит. Поражение пищевода при IgG4-ассоциированных заболеваниях встречается крайне редко, имеются лишь отдельные клинические наблюдения и небольшие группы пациентов [25]. Obiorah и соавт. оценивали биоптаты пациентов с хроническим эзофагитом с лимфоплазмоцитарным инфильтратом за период с января 2011 по февраль 2017 г., используя иммуногистохимическое окрашивание на IgG4, и у восьми пациентов был диагностирован IgG4-ассоциированный эзофагит [29]. Для постановки диагноза IgG4-ассоциированого эзофагита должны присутствовать два из трех основных гистологических признаков: плотный лимфоплазмоцитарный инфильтрат, муароподобный (сториформный) фиброз и облитерирующий флебит. Кроме основных гистологических признаков в биоптатах необходимо наличие не менее десяти IgG4-положительных плазматических клеток в поле зрения. Соотношение IgG4-положительных клеток к IgG-положительным клеткам должно быть не менее 40% [24].

СОБСТВЕННАЯ ПЛАСТИНКА И МЫШЕЧНАЯ ПЛАСТИНКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

В норме собственная пластинка слизистой оболочки содержит рыхлый коллаген, кровеносные сосуды, лимфатические каналы и лимфоциты. В отличие от нормальной слизистой

оболочки, в которой собственная пластинка образует отчетливый и компактный слой, при пищеводе Барретта собственная пластинка содержит железистый эпителий, аналогичный сегментам желудочно-кишечного тракта с цилиндрическим эпителием. Наиболее выраженные изменения в собственной пластинке связаны с мышечной пластинкой слизистой оболочки, которая у пациентов с пищеводом Барретта претерпевает удвоение, фрагментацию и расширение.

ИЗМЕНЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ПЛАСТИНКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

В ряде исследований было показано, что у значительной части пациентов на фоне пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода происходит утолщение мышечной оболочки или ее дупликация с образованием нового слоя мышечной оболочки ближе к просвету пищевода, то есть более поверхностно, что имеет значение для стадирования аденокарцином пищевода [36].

ПОДСЛИЗИСТАЯ ОСНОВА

Подслизистая основа пищевода представляет собой гибкий матрикс, расположенный между слизистой оболочкой и собственной мышечной оболочкой. Гистологически подслизистая основа представлена рыхло расположенными коллагеновыми, эластическими волокнами, жировой тканью, артериолами, венулами и лимфатическими сосудами относительно крупного калибра. Уникальной особенностью подслизистой основы пищевода является наличие собственных слизистых сложных разветвленных альвеолярно-трубчатых желез. Наличие в подслизистой основе желез или их протоков свидетельствует о пищеводном происхождении эпителия в биоптате, что может облегчить диагностику пищевода Барретта. Будучи важным буферным слоем между слизистой оболочкой и более жесткой мышечной оболочкой, подслизистая основа слизистой оболочки играет важную роль в формировании стриктур после эндоскопической резекции слизистой оболочки или подслизистой диссекции.

МЫШЕЧНАЯ ОБОЛОЧКА

Мышечная оболочка пищевода на большей части своей длины, как и остальная часть желудочно-кишечного тракта, имеет два слоя: внутренний циркулярный слой гладких мышц и наружный продольный слой. Как правило, внутренний слой толще внешнего. Между этими слоями находится межмышечное нервное сплетение. В верхней трети пищевода мышечная ткань представлена преимущественно поперечнополосатой мускулатурой, которая постепенно замещается гладкой мускулатурой по мере достижения грудного отдела пищевода. До 50–60% мышечной массы в проксимальной половине пищевода состоит из поперечнополосатых волокон, что подчеркивает важность поперечнополосатых мышц для перистальтики пищевода. При склеродермии характерно развитие атрофии и фиброза мышечной оболочки, при этом атрофия циркулярного слоя более выражена, чем атрофия продольного слоя мышечной оболочки. Ахалазия характеризуется воспалением и фиброзом межмышечного нервного сплетения, а также выраженной гипертрофией циркулярного слоя [28].

ИННЕРВАЦИЯ ПИЩЕВОДА

Внутренняя иннервация пищевода состоит из двух нервных сплетений: межмышечного сплетения Ауэрбаха и подслизистого сплетения Мейсснера. Подслизистое сплетение Мейсснера состоит из поверхностного компонента, расположенного близко к мышечной пластинке слизистой оболочки, сплетения Генле, глубокого компонента, прилегающего к циркулярному слою мышечной оболочки, и менее выраженного промежуточного сплетения. В подслизистом, межмышечном и внутримышечном слоях стенки пищевода присутствуют также интерстициальные клетки Кахаля, выполняющие роль водителей ритма моторики пищевода [36].

УЧАСТКИ ГЕТЕРОТОПИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В ПРОКСИМАЛЬНОЙ ТРЕТИ ПИЩЕВОДА

У части пациентов в шейном отделе пищевода обнаруживаются участки гетеротопической слизистой оболочкой желудочного типа, так называемые inlet patches. Jabbari и соавт. в своем исследовании в 1985 году обнаружили, что распространенность гетеротопии слизистой оболочки желудка в проксимальной трети пищевода составляет 3,8% по результатам 420 эндоскопических исследований. Все участки гетеротопии располагались на расстоянии ≤3 см от верхнего пищеводного сфинктера, имели размеры от 2 мм до захватывающих всю окружность пищевода. Гистологическое исследование слизистой оболочки показало слизистую оболочку фундального или карди-

ального желудочного типа. Пяти пациентам с участками гетеротопической слизистой оболочки желудочного типа было также проведено измерение pH в просвете желудка и пищевода после внутривенного введения пентагастрина, и у двух пациентов было обнаружено снижение pH в области гетеротопии [22].

Чаще всего гетеротопия не приводит к появлению клинической картины, однако в некоторых случаях пациенты могут предъявлять жалобы на ощущение кома в горле, кашель и ларингоспазм. У пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, описано обнаружение этого микроорганизма в участках гетеротопической слизистой оболочки желудочного типа, что может приводить к тем же последствиям, что и при колонизации желудка: воспаление слизистой оболочки, язвенная болезнь и ее осложнения, а также злокачественные новообразования [12, 15, 18, 23, 26].

ПОДСЛИЗИСТЫЕ И КАРДИАЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ ПИЩЕВОДА

Подслизистые железы и протоки играют важную роль в поддержании серозно-слизистого преэпителиального барьера слизистой оболочки пищевода. Они секретируют биологически активные пептиды, в том числе эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста альфа и простагландин E2, необходимые для поддержания целостности слизистой оболочки. Подслизистые железы также секретируют нейтральные и сиалированные муцины, препятствующие проникновению вирусов и бактерий в подлежащую слизистую оболочку, лизоцимы, которые обладают бактерицидным действием. Подслизистые железы и их протоки располагаются рядами параллельно длинной оси пищевода. Агрегаты из 2–5 долек впадают в общий проток, который пронизывает плоский эпителий и выходит на поверхность. Подслизистые железы наиболее многочисленны в проксимальном отделе пищевода.

Кардиальные железы пищевода также выполняют защитную функцию по отношению к слизистой оболочке. Уменьшение количества кардиальных желез характерно для ГЭРБ. Дольки желез кардиального типа обычно присутствуют в слизистой оболочке проксимального и дистального отделов пищевода, где они выглядят как белые или желтые узелки и бляшки. Эти дольки состоят из небольших скоплений желез в собственной пластинке, морфологически неотличимых от желез кардиального типа в проксимальном отделе желудка. Подслизистые железы и кардиальные железы продуцируют муцины и биологически активные пептиды, которые смазывают слизистую оболочку пищевода и защищают ее от прямого повреждения. Клинически значимые заболевания, поражающие подслизистые и кардиальные железы, встречаются редко.

Пищеводный интрамуральный псевдодивертикулез представляет собой редкое заболевание, характеризующееся диффузным расширением подслизистых желез на всем протяжении пищевода и хроническим воспалительным процессом слизистой оболочки пищевода. Основными симптомами пищеводного интрамурального псевдодивертикулеза являются дисфагия, одинофагия, потеря массы тела, тошнота, рвота и некардиальные боли в грудной клетке. Патогенез пищеводного интрамурального псевдодивертикулеза неизвестен. Предполагается, что факторами риска являются злоупотребление алкоголем и табакокурение, наличие сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет, ГЭРБ, кандидозную инфекцию и эозинофильный эзофагит. Кроме того, отмечается, что значительная часть случаев возникает у пациентов с нарушениями моторики или стриктурами пищевода. Предполагается, что на фоне этих заболеваний формируется повышенное внутрипросветное давление, что влечет за собой расширение подслизистых желез. Гистологическая картина включает в себя воспаление и фиброз расширенных выводных протоков желез различной степени выраженности. Могут также возникать изолированные кисты, размер которых обычно составляет менее 1 см [11, 13, 14, 20].

Таким образом, пищеводные кардиальные железы, подслизистые железы и их протоки в норме присутствуют на всем протяжении пищевода и более многочисленны в проксимальном и дистальном отделах пищевода. Их основная функция заключается в поддержании целостности и смазывании слизистой оболочки пищевода. Хотя эти структуры могут быть подвержены воспалительным или метапластическим изменениям, клинически значимые заболевания встречаются крайне редко [36].

ЖЕЛУДОЧНО-ПИЩЕВОДНЫЙ ПЕРЕХОД И НИЖНИЙ ПИЩЕВОДНЫЙ СФИНКТЕР

Существуют анатомические, физиологические, гистологические и эндоскопические определения гастроэзофагеального соединения. У здоровых людей гастроэзофагеальное соединение анатомически определяется как переход пищевода в кардию желудка, что

также соответствует углу Гиса или Z-линии (рис. 2). Гистологически гастроэзофагеальное соединение определяется как соединение многослойного плоского эпителия пищевода и цилиндрического эпителия желудка. Существует несколько различных эндоскопических критериев для определения гастроэзофагеального соединения, но наиболее часто используемым является проксимальный край складок желудка. Определение расположения гастроэзофагеального соединения имеет важное значение для диагностики и классификации пищевода Барретта. Пищевод Барретта, под которым подразумевают доказанную эндоскопически и морфологически цилиндроклеточную кишечную метаплазию слизистой оболочки дистального отдела пищевода, является предраковым заболеванием, которое развивается как осложнение ГЭРБ у ряда пациентов (рис. 3, 4). Этот диагноз можно установить только при выявлении в биоптатах морфологически четко определяемых структур метаплазированного эпителия пищевода Барретта с наличием дериватов пищевода (многослойного плоского эпителия, выводных протоков и желез слизистой) (рис. 5) [1, 6, 27].

Нижний пищеводный сфинктер не является истинным анатомическим сфинктером, а представляет собой совокупность различных мышц протяженностью 2,4–4,5 см, ножек диафрагмы, френоэзофагеальной связки, а также угла Гиса и складок слизистой оболочки (клапан Губарева). Нижний пищеводный сфинктер служит антирефлюксным барьером и играет важную роль в механизмах глотания и формирования гастроэзофагеального рефлюкса [17, 21].

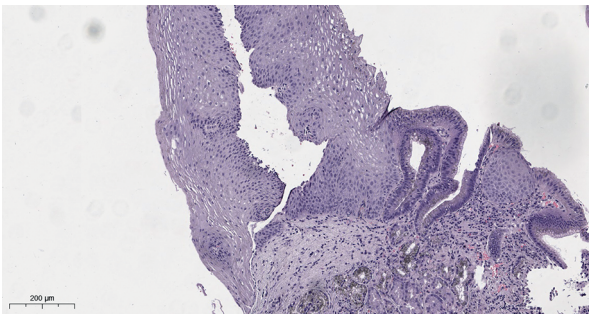


Рис. 3. Соединение многослойного плоского эпителия пищевода и цилиндрического эпителия желудка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

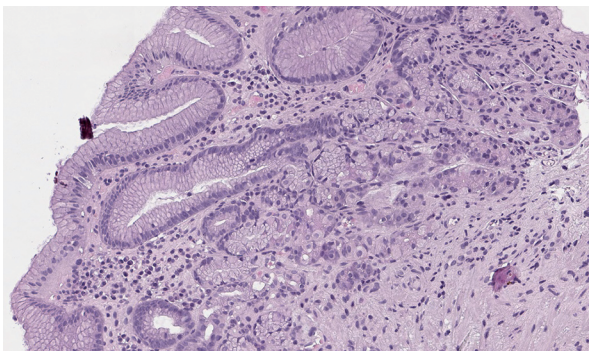


Рис. 4. Цилиндроклеточная метаплазия кардиального и фундального типа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

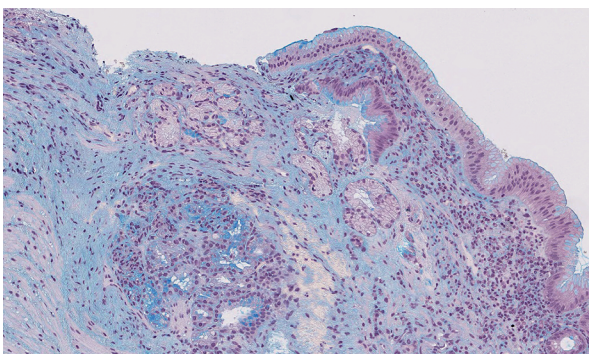


Рис. 5. Неполная кишечная метаплазия. Окраска альциановым синим. Ув. 165

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложное строение пищевода, уникальные особенности его строения обусловливают особенности воспалительного ответа на раздражающие стимулы, а также объясняют разнообразие возможных патологических состояний, присущих этому отделу желудочно-кишечного тракта. Современные подходы к диагностике заболеваний пищевода требуют проведения комплексной оценки клинической и гистологической картин слизистой оболочки пищевода, что позволяет поставить правильный диагноз и назначить соответствующее лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дронова О.Б., Каган И.И., Третьяков А.А., Мирончев А.О. Дискуссионные вопросы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основе клинико-эндоскопических исследований. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 164(4): 40–5. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-40-45.
2. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: Восток и Запад. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; S1: 2–6.
3. Корниенко Е.А., Филюшкина Е.И., Насыров Р.А., Антонов П.В. Этиология хронического эзофагита у детей. Медицинский совет. 2013; 1(1): 84–8.

4. Листопадова А.П., Новикова В.П., Замятина Ю.Е. и др. Сопоставления морфологических особенностей хронического эзофагита с уровнем цитокинов и нейропептидов у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 164–71.
5. Маркова Д.О., Насыров Р.А., Ревнова М.О. Цитомегаловирусная инфекция у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Педиатр. 2013; 4(1): 95–9. DOI: 10.17816/PED4195-99.
6. Михалева Л.М., Войтковская К.С., Федоров Е.Д. и др. Цилиндроклеточная метаплазия и пищевод Барретта: морфологическая неоднородность и иммуногистохимический фенотип. Вестник РГМУ. 2019; (6): 83–9. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.086.
7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2020; (37): 11–5. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-11-6.
8. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Филиппова В.Н. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и патология билиарного тракта. Фарматека. 2021; 28(2): 54–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59.
9. Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Насыров Р.А. и др. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 2(198): 121–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130. — EDN QADEJV.
10. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Гнутов А.А. и др. Дуоденогастральный рефлюкс у пациентов, перенесших холецистэктомию. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(S3): 21.
11. Akkari I., Jazia E.B., Mrabet S., Jemni I. Candida albicans: a cause or a consequence of esophageal intramural pseudo-diverticulosis. Pan Afr Med J. 2019; 33: 280. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.280.19601. PMID: 31692736; PMCID: PMC6815468.
12. Alagozlu H., Simsek Z., Unal S. et al. Is there an association between Helicobacter pylori in the inlet patch and globus sensation? World J Gastroenterol. 2010; 16: 42–7.
13. Ali O., Asumu H., Kaur T. et al. A rare cause of dysphagia due to esophageal intramural pseudodiverticulosis: a case report and review of literature. BMC Gastroenterol. 2020; 20(1): 72. DOI: 10.1186/s12876-020-01209-y. PMID: 32178627; PMCID: PMC7074979.
14. Bamidele O.F., Olokoba A.B., Bojuwoye M.O., Barde A.A. Oesophageal intramural pseudodiverticulosis: a rare endoscopic finding. Ghana Med J. 2019; 53(2): 184–6. DOI: 10.4314/gmj.v53i2.15. PMID: 31481816; PMCID: PMC6697774.
15. Cock C., Hamarneh Z. Gastric inlet patches: symptomatic or silent? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2019; 27(6): 453–62. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000581. PMID: 31567494.
16. Davis B.P. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 55(1): 19–42. DOI: 10.1007/s12016-017-8665-9. PMID: 29332138.
17. Fuchs K.H., Meining A. Current Insights in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Chirurgia (Bucur). 2021; 116(5): 515–23. DOI: 10.21614/chirurgia.116.5.515. PMID: 34749847.
18. Gutierrez O., Akamatsu T., Cardona H. et al. Helicobacter pylori and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1266–70.
19. Habbal M., Scaffidi M.A., Rumman A. et al. Clinical, endoscopic, and histologic characteristics of lymphocytic esophagitis: a systematic review. Esophagus. 2019; 16(2): 123–32. DOI: 10.1007/s10388-018-0649-1. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30370453.
20. Hentschel F., Lüth S. Clinical and endoscopic characteristics of diffuse esophageal intramural pseudo-diverticulosis. Esophagus. 2020; 17(4): 492–501. DOI: 10.1007/s10388-020-00729-6.
21. Hershcovici T., Mashimo H., Fass R. The lower esophageal sphincter. Neurogastroenterol Motil. 2011; 23(9): 819–30. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01738.x. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21711416.
22. Jabbari M., Goresky C.A., Lough J. et al. The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. Gastroenterology. 1985; 89(2): 352–6. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90336-1. PMID: 4007426.
23. Leshchinskiy S., Ali N., D'Agostino R. The inlet patch. Abdom Radiol (NY). 2018; 43(10): 2882–4. DOI: 10.1007/s00261-018-1532-1. PMID: 29508009.
24. Lisovsky M. Inflammatory conditions of the esophagus: an update. Ann N Y Acad Sci. 2020; 1481(1): 5–10. DOI: 10.1111/nyas.14450. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32783223.
25. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M. et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations. United European Gastroenterol J. 2020; 8(6): 637–66. https://doi.org/10.1177/2050640620934911.
26. Meining A., Bajbouj M. Gastric inlet patches in the cervical esophagus: what they are, what they cause, and how they can be treated. Gastrointest Endosc. 2016; 84(6): 1027–9. DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.012. PMID: 27855791.
27. Montgomery E.A., Canto M.I., Srivastava A. Evaluation and reporting of biopsies from the columnar-lined esophagus and gastro-esophageal junction (GEJ). Ann Diagn Pathol. 2019; 39: 111–7. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2019.02.012. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30802810.
28. Neuhuber W.L., Wörl J. Enteric co-innervation of striated muscle in the esophagus: still enigmatic? Histochem Cell Biol. 2016; 146(6): 721–35. DOI: 10.1007/

s00418-016-1500-1. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27678007.
29. Obiorah I., Hussain A., Palese C. et al. IgG4-related disease involving the esophagus: a clinicopathological study. Dis Esophagus. 2017; 30(12): 1–7. DOI: 10.1093/dote/dox091. PMID: 28881885.
30. Pittman M.E. Lymphocytic Esophagitis: Current Understanding and Controversy. Am J Surg Pathol. 2022; 46(1): e55–63. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001667. PMID: 33481383.
31. Rosekrans S.L., Baan B., Muncan V., van den Brink G.R. Esophageal development and epithelial homeostasis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2015; 309(4): G216–28. DOI: 10.1152/ajpgi.00088.2015. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26138464.
32. Squier C.A., Kremer M.J. Biology of oral mucosa and esophagus. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001; (29): 7–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003443. PMID: 11694559.
33. Steiner S.J., Kernek K.M., Fitzgerald J.F. Severity of basal cell hyperplasia differs in reflux versus eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 42(5): 506–9. DOI: 10.1097/01.mpg.0000221906.06899.1b. PMID: 16707971.
34. Zand Irani M., Talley N.J., Ronkainen J. et al. Neutrophils, eosinophils, and intraepithelial lymphocytes in the squamous esophagus in subjects with and without gastroesophageal reflux symptoms. Hum Pathol. 2021; 115: 112–22. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.06.004.
35. Zaver H.B., Ghoz H., Malviya B.J. et al. Lymphocytic Esophagitis: Assessing Risk Factors and Clinical Outcomes. Dig Dis Sci. 2021; 66(11): 3976–84. DOI: 10.1007/s10620-020-06706-4. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33216240.
36. Zhang X., Patil D., Odze R.D. et al. The microscopic anatomy of the esophagus including the individual layers, specialized tissues, and unique components and their responses to injury. Ann NY Acad Sci. 2018; 1434(1): 304–18. DOI: 10.1111/nyas.13705.

REFERENCES

1. Dronova O.B., Kagan I.I., Tret'yakov A.A., Mironchev A.O. Diskussionnyye voprosy gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezni na osnove kliniko-endoskopicheskikh issledovaniy. [Controversial issues of gastroesophageal reflux disease based on clinical and endoscopic studies]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2019; 164(4): 40–5. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-40-45. (in Russian).
2. Isakov V.A. Epidemiologiya GERB: Vostok i Zapad. [Epidemiology of GERD: East and West]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2004; S1: 2–6. (in Russian).
3. Korniyenko Ye.A., Filyushkina Ye.I., Nasyrov R.A., Antonov P.V. Etiologiya khronicheskogo ezofagita u detey. [Etiology of chronic esophagitis in children]. Meditsinskiy sovet. 2013; 1(1): 84–8. (in Russian).
4. Listopadova A.P., Novikova V.P., Zamyatina Yu.Ye. i dr. Sopostavleniya morfologicheskikh osobennostey khronicheskogo ezofagita s urovnem tsitokinov i neyropeptidov u detey s soputstvuyushchimi allergicheskimi zabolevaniyami. [Comparison of the morphological features of chronic esophagitis with the level of cytokines and neuropeptides in children with concomitant allergic diseases]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 164–71. (in Russian).
5. Markova D.O., Nasyrov R.A., Revnova M.O. Tsitomegalovirusnaya infektsiya u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. [Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease]. Pediatr. 2013; 4(1): 95–9. DOI: 10.17816/PED4195-99. (in Russian).
6. Mikhaleva L.M., Voytkovskaya K.S., Fedorov Ye.D. i dr. Tsilindrokletochnaya metaplaziya i pishchevod Barretta: morfologicheskaya neodnorodnost' i immunogistokhimicheskiy fenotip. [Cylindrocellular metaplasia and Barrett's esophagus: morphological heterogeneity and immunohistochemical phenotype]. Vestnik RGMU. 2019; (6): 83–9. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.086. (in Russian).
7. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Duodenogastroezofageal'nyy reflyuks: sovremennoye sostoyaniye problemy. [Duodenogastroesophageal reflux: the current state of the problem]. Meditsinskiy alfavit. 2020; (37): 11–5. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-11-16. (in Russian).
8. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Filippova V.N. Duodenogastroezofageal'nyy reflyuks i patologiya biliarnogo trakta. [Duodenogastroesophageal reflux and pathology of the biliary tract]. Farmateka. 2021; 28(2): 54–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59. (in Russian).
9. Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Nasyrov R.A. i dr. Osobennosti porazheniya pishchevoda pri postkholetsistektomicheskom sindrome. [Features of the esophageal lesion in postcholecystectomy syndrome]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022; 2(198): 121–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130. — EDN QADEJV. (in Russian).
10. Fominykh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Gnutov A.A. i dr. Duodenogastral'nyy reflyuks u patsiyentov, perenesshikh kholetsistektomiyu. [Duodenogastric reflux in patients undergoing cholecystectomy]. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2021; 3(S3): 21. (in Russian).
11. Akkari I., Jazia E.B., Mrabet S., Jemni I. Candida albicans: a cause or a consequence of esophageal intramural pseudo-diverticulosis. Pan Afr Med J. 2019; 33: 280. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.280.19601. PMID: 31692736; PMCID: PMC6815468.
12. Alagozlu H., Simsek Z., Unal S. et al. Is there an association between Helicobacter pylori in the inlet patch

and globus sensation? World J Gastroenterol. 2010; 16: 42–7.
13. Ali O., Asumu H., Kaur T. et al. A rare cause of dysphagia due to esophageal intramural pseudodiverticulosis: a case report and review of literature. BMC Gastroenterol. 2020; 20(1): 72. DOI: 10.1186/s12876-020-01209-y. PMID: 32178627; PMCID: PMC7074979.
14. Bamidele O.F., Olokoba A.B., Bojuwoye M.O., Barde A.A. Oesophageal intramural pseudodiverticulosis: a rare endoscopic finding. Ghana Med J. 2019; 53(2): 184–6. DOI: 10.4314/gmj.v53i2.15. PMID: 31481816; PMCID: PMC6697774.
15. Cock C., Hamarneh Z. Gastric inlet patches: symptomatic or silent? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2019; 27(6): 453–62. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000581. PMID: 31567494.
16. Davis B.P. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 55(1): 19–42. DOI: 10.1007/s12016-017-8665-9. PMID: 29332138.
17. Fuchs K.H., Meining A. Current Insights in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Chirurgia (Bucur). 2021; 116(5): 515–23. DOI: 10.21614/chirurgia.116.5.515. PMID: 34749847.
18. Gutierrez O., Akamatsu T., Cardona H. et al. Helicobacter pylori and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1266–70.
19. Habbal M., Scaffidi M.A., Rumman A. et al. Clinical, endoscopic, and histologic characteristics of lymphocytic esophagitis: a systematic review. Esophagus. 2019; 16(2): 123–32. DOI: 10.1007/s10388-018-0649-1. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30370453.
20. Hentschel F., Lüth S. Clinical and endoscopic characteristics of diffuse esophageal intramural pseudo-diverticulosis. Esophagus. 2020; 17(4): 492–501. DOI: 10.1007/s10388-020-00729-6.
21. Hershcovici T., Mashimo H., Fass R. The lower esophageal sphincter. Neurogastroenterol Motil. 2011; 23(9): 819–30. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01738.x. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21711416.
22. Jabbari M., Goresky C.A., Lough J. et al. The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. Gastroenterology. 1985; 89(2): 352–6. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90336-1. PMID: 4007426.
23. Leshchinskiy S., Ali N., D'Agostino R. The inlet patch. Abdom Radiol (NY). 2018; 43(10): 2882–4. DOI: 10.1007/s00261-018-1532-1. PMID: 29508009.
24. Lisovsky M. Inflammatory conditions of the esophagus: an update. Ann NY Acad Sci. 2020; 1481(1): 5–10. DOI: 10.1111/nyas.14450. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32783223.
25. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M. et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations. United European Gastroenterol J. 2020; 8(6): 637–66. https://doi.org/10.1177/2050640620934911.
26. Meining A., Bajbouj M. Gastric inlet patches in the cervical esophagus: what they are, what they cause, and how they can be treated. Gastrointest Endosc. 2016; 84(6): 1027–9. DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.012. PMID: 27855791.
27. Montgomery E.A., Canto M.I., Srivastava A. Evaluation and reporting of biopsies from the columnar-lined esophagus and gastro-esophageal junction (GEJ). Ann Diagn Pathol. 2019; 39: 111–7. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2019.02.012. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30802810.
28. Neuhuber W.L., Wörl J. Enteric co-innervation of striated muscle in the esophagus: still enigmatic? Histochem Cell Biol. 2016; 146(6): 721–35. DOI: 10.1007/s00418-016-1500-1. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27678007.
29. Obiorah I., Hussain A., Palese C. et al. IgG4-related disease involving the esophagus: a clinicopathological study. Dis Esophagus. 2017; 30(12): 1–7. DOI: 10.1093/dote/dox091. PMID: 28881885.
30. Pittman M.E. Lymphocytic Esophagitis: Current Understanding and Controversy. Am J Surg Pathol. 2022; 46(1): e55–63. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001667. PMID: 33481383.
31. Rosekrans S.L, Baan B., Muncan V., van den Brink G.R. Esophageal development and epithelial homeostasis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2015; 309(4): G216–28. DOI: 10.1152/ajpgi.00088.2015. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26138464.
32. Squier C.A., Kremer M.J. Biology of oral mucosa and esophagus. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001; (29): 7–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003443. PMID: 11694559.
33. Steiner S.J., Kernek K.M., Fitzgerald J.F. Severity of basal cell hyperplasia differs in reflux versus eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 42(5): 506–9. DOI: 10.1097/01.mpg.0000221906.06899.1b. PMID: 16707971.
34. Zand Irani M., Talley N.J., Ronkainen J. et al. Neutrophils, eosinophils, and intraepithelial lymphocytes in the squamous esophagus in subjects with and without gastroesophageal reflux symptoms. Hum Pathol. 2021; 115: 112–22. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.06.004.
35. Zaver H.B., Ghoz H., Malviya B.J. et al. Lymphocytic Esophagitis: Assessing Risk Factors and Clinical Outcomes. Dig Dis Sci. 2021; 66(11): 3976–84. DOI: 10.1007/s10620-020-06706-4. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33216240.
36. Zhang X., Patil D., Odze R.D. et al. The microscopic anatomy of the esophagus including the individual layers, specialized tissues, and unique components and their responses to injury. Ann NY Acad Sci. 2018; 1434(1): 304–18. DOI: 10.1111/nyas.13705.