

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ СИНДРОМЕ ДИСФАГИИ

М.С. Хруцкая, Ю.Ю. Панкратова

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Представлена классификация причин ротоглоточной и пищеводной дисфагии. Проведена дифференциальная диагностика между механическими и обструктивными причинами, нейромышечными расстройствами, анатомическими и ятрогенными причинами, приводящими к ротоглоточной дисфагии. Представлен алгоритм дифференциальной диагностики при поражении слизистой оболочки пищевода, болезнях средостения, нейромышечных заболеваниях, проявляющихся пищевой дисфагией. Дана характеристика основным инструментальным методам исследования, необходимым для проведения дифференциально-диагностического поиска.

KEYWORDS

dysphagia,
differential diagnosis,
methods of research

The classification of the causes of oropharyngeal and esophageal dysphagia was presented. The differential diagnostic between mechanical and obstructive causes, neuromuscular disorders, anatomical and iatrogenic causes that lead to oropharyngeal dysphagia were carried out. An algorithm for differential diagnostic of esophageal mucosa lesions, mediastinal diseases, neuromuscular diseases, manifested esophageal dysphagia, was presented. Characteristics of main instrumental methods of research, required for the differentially diagnostic search, were given.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

дисфагия,
дифференциальный
диагноз,
методы исследования

Дисфагия (Д) – ощущение наличия препятствия нормальному прохождению проглатываемой пищи, рассматривается как затруднение у какого-либо лица в начале глотания (обычно определяется как ротоглоточная Д) либо как ощущение наличия препятствия прохождения пищи или жидкости от полости рта до желудка (обычно определяется как пищеводная Д) [9]. Заключение о локализации Д должно быть сделано на основании жалоб пациента: поражение будет находиться либо в том месте, на которое указывает по своим ощущениям пациент, либо ниже указанной локализации. Д может быть постоянной, перемежающейся (перманентной, пароксизмальной), парадоксальной (возникает при приеме жидкой пищи). Частота Д при оказании срочной медицинской помощи достигает 33 %, а анализ данных по оказанию помощи на дому показывает, что 30–40 % пациентов имеют нарушения глотания, которые приводят к большому количеству аспирационных осложнений [9]. Глотание является процессом, который регулируется центром глотания, находящимся в продолговатом мозге, а в средней и дистальной части пищевода – мощным автономным перистальтическим рефлексом, который координируется нервной системой, расположенной в стенке пищевода.

Нарушения акта глотания могут быть представлены следующими симптомами:

дисфагия;
одиофагия – боль при прохождении пищевого комка по пищеводу;
афагия – полная непроходимость пищевода;
фагофобия – боязнь глотания;
истерический комок – нарушения глотания отсутствуют, но в горле постоянно ощущается комок.

Первые шаги обследования пациента с Д должны быть направлены на определение ее локализации: ротоглоточная или пищеводная. Для идентификации Д предложен хронометрированный тест с проглатыванием воды. Пациент в положении сидя выпивает 150 мл воды из стакана так быстро, как только может, при этом обследующий регистрирует время и количество глотков и на основе этих данных рассчитывает скорость проглатывания и средний объем глотка. Скорость глотания менее 10 мл/с свидетельствует о наличии Д. Клиническая шкала оценки функции глотания (ШОФГ) включает 7 признаков, связанных с глотанием:

затруднение инициации акта глотания;
задержка прохождения пищи в ротовой полости;
задержка прохождения пищи в глотке;
назальная регургитация;
легочная аспирация;
снижение способности управлять слюновыделением;
нарушение речи и фонации.

Наряду с локализацией дисфагии, важно выявить, является ли Д постоянной или пароксизмальной, парадоксальной, уточнить длительность возникновения симптомов. При ротоглоточной Д пациенты имеют затруднения в начале глотания и указывают на шейную область как на локализацию этого затруднения. Пациенты могут предъявлять жалобы на скопление пищи во рту, невозможность ее проглотить, отмечая препятствие на уровне глотки. Ротоглоточной Д могут сопутствовать следующие симптомы:
назофарингальная регургитация;
кашель или удушье во время глотания (вследствие аспирации);

гнузавость;
ослабленный кашлевой рефлекс;
дизартрия, диплопия;
гемипарез, птоз век;
дурной запах изо рта.

У молодых пациентов ротоглоточная Д чаще всего возникает вследствие воспалительных заболеваний мышц, у пожилых – заболеваний центральной нервной системы (острое нарушение мозгового кровообращения, болезнь Паркинсона, деменция, опухоли головного мозга). Важно дифференцировать механические и обструктивные причины Д с нейромышечными расстройствами.

Ротоглоточная Д может быть обусловлена самыми разными причинами [9].

1. Механические и обструктивные причины:
инфекции (в том числе ретроперитонеальные абсцессы);

тиреомегалия;
лимфаденопатия;
дивертикул Ценкера (при наличии маленького дивертикула причиной может служить дисфункция верхнего пищеводного сфинктера);
снижение растяжимости мышц (миозит, фиброз);
злокачественное поражение головы и шеи;
шейные остеофиты (редко);
ротоглоточная малигнизация и неоплазмы.

2. Нейромышечные расстройства:
заболевания центральной нервной системы, такие как инсульт;

контрактильные расстройства – крикофарингеальный спазм (дисфункция верхнего пищеводного сфинктера) или миастения беременных, окулофарингеальная мышечная дистрофия.

3. Другие причины:
неправильное расположение зубов;
язвы полости рта;

ксеростомия;
длительное применение пенициллина.

4. Ятрогенные причины ротоглоточной дисфагии:

резекция ротоглотки;
воспалительное поражение слизистой оболочки на фоне медикаментозной терапии (химиотерапии);
ксеростомия или миопатия; вызванные радиационным облучением;
стероидная миопатия;
неподвижность шеи при наложении «воротника» (гипс) или после хирургического вмешательства;
наличие зубных протезов.

Важную роль в дифференциальной диагностике между механическими обструктивными причинами и нейромышечными расстройствами играют физикальное исследование пациента. Последовательно осматривают губы, зубы, десны, язык, слизистую оболочку щек, твердого и мягкого неба, передних дужек, небных миндалин и задней стенки глотки. При осмотре губ обращают внимание на симметричность углов рта, форму и толщину губ, состояние красной каймы и кожи около ротового пространства, выраженность носогубных складок. Следует определить полноту открывания рта, положение и объем движений языка,

его размеры, форму, характер дорзальной поверхности и состояние расположенных на ней вкусовых сосочков. Поочередно осматривают переднюю и заднюю поверхности зубов и десен, слизистую оболочку преддверия рта, нижней поверхности языка, уздечки и щек. Отдавливая шпателем язык книзу и кпереди, осматривают твердое и мягкое небо с язычком, передние дужки, небные миндалины и заднюю стенку глотки. При осмотре полости рта и глотки обращают внимание на цвет, степень увлажненности, целостность слизистой оболочки, наличие высыпаний и патологического отделяемого. Обнаружение патологических изменений при осмотре полости рта является показанием для консультации пациента стоматологом. Диффузная гиперемия, отечность и разрыхленность слизистой оболочки глотки, наличие на ней обильных налетов, прозрачной или зеленоватой слизи являются признаками острого фарингита. Обнаружение наряду с воспалительными изменениями фибринозного налета в виде белых или беловато-желтых пленок, плотно связанных со слизистой оболочкой, характерно для дифтерии. При этом налеты с трудом снимаются, оставляя кровоточащие эрозии. Язвенно-некротические изменения слизистой оболочки глотки возникают при таких заболеваниях, как туберкулез, сифилис, риносклерома, лейкоз, агранулоцитоз. Гиперемия и выпячивание задней стенки глотки, резкая боль при глотании характерны для заглоточного абсцесса. Выбухание и гиперемия тканей, окружающих миндалины, могут быть обусловлены паратонзиллярным абсцессом. Ротоглоточная Д чаще всего наблюдается при паратонзиллярном и заглоточном абсцессе, рубцовых и опухолевых поражениях глотки, заболеваниях мышц и нервов, участвующих в глотании. Охриплость голоса, афония возникают при поражении гортани воспалительного или опухолевого происхождения либо при сдавлении ее увеличенной щитовидной железой, поражением возвратного нерва. При обнаружении у пациента патологических изменений в глотке и нарушении голоса показана консультация отоларинголога, а при выявлении острых воспалительных изменений глотки и миндалин – инфекциониста. Осмотр передней и задней поверхности шеи позволяет обнаружить атрофию мышц, неправильное положение шеи, выявить болезненные точки, асимметрию при исследовании пассивных движений. Обращают внимание на форму шеи, пульсацию крупных сосудов (сонная артерия, яремная вена), наличие увеличенных лимфоузлов, размеры щитовидной железы, ее консистенцию. При осмотре головы обращают внимание на форму, положение, наличие деформации костной ткани, произвольное дрожание. Важно проведение неврологического осмотра: выявление гипертонуса, клонуса, пирамидной слабости, очаговой неврологической симптоматики. Скрининг включает проведение УЗИ мягких тканей шеи, щитовидной железы, ларингоскопию, при лимфаденопатии – пункционную биопсию лимфоузла, тиреомегалии – определение гормонов щитовидной железы, по показаниям – пункционная биопсия.

При сочетании или появлении Д с интенсивной болью в шее, иррадиирующей в плечи, затылочную



пасть, лицо, волосистую часть головы, можно позреть миозит мышц шеи. При пальпации шеи ределяется уплотнение мышц, болезненность при давлении на них, появляется гиперемия над очаг воспаления, движения в пораженных группах шщ ограничены. Боль не уменьшается после прожительного отдыха, сохраняется в состоянии поа и по ночам. В анамнезе можно выявить связи укачных симптомов с предшествующей интенсивной зической нагрузкой, длительным пребыванием та в позе, способствующей сдавлению или перестяжению мышц, воздействию на организм токсических веществ, инфекции. Важно исключить связь таразитарной инвазией. Тревожными симптомами, азывающими на возможное наличие ротоглоточй малигнизации, наряду с Д, являются:

- незаживающая рана во рту;
- белое (лейкоплакия) или красное (эритроплакия) исчезающее пятно на десне, языке; миндалине;
- припухлость или утолщение в области щеки;
- ощущение «застрявшего в горле» предмета;
- онемение языка или других областей в полости а;
- увеличение челюсти;
- боль в области зубов или челюсти; расшатывание бов;
- изменение голоса;
- припухлость или новообразование на шее;
- потеря массы тела.

Злокачественные опухоли головы и шеи вызывают поражение черепных нервов, тризм, ограничение подвижности языка, появление одинофагии, наряду Д, наружные свищи, поражение кожи, одно- или двухстороннее увеличение шейных лимфоузлов. Верификация диагноза проводится с помощью биопсии имфоузла, компьютерной томографии (КТ) головы шеи, рентгенографии органов грудной клетки, лангоскопии, эзофагоскопии, бронхоскопии. Скантиафия костей выполняется для исключения отдаленных метастазов.

Редкая причина ротоглоточной Д – шейные остеоиты. Они приводят также к выраженному болевому индрому, усиливающемуся после физических нагрузк, ограничениям движения, неврологическим симомам. Даже поворот головы может стать для пациита проблематичным: человек может ощущать боль ии «упор», дальше которого повернуть голову неэможно. Остеофиты крупных размеров могут быть наружены при физикальном исследовании пациита: пальпируются бугорки и шипы на определенных аастках. На рентгенограмме определяются костные рразования по краям позвонков. При разрастании :теофитов возможно развитие остеомиелита, миоита мышц шеи.

Сухость и трещины красной каймы губ, стоматит пришеечный кариес могут быть признаками ксеростомии при болезни Шегрена. Можно обнаружить еличенные околоушные слюнные железы. Их опрееляют визуально по изменению контуров лица или альпаторно как плотные образования, расположеные ниже височно-нижнечелюстных суставов. Изменения слезных желез при болезни Шегрена обычно

визуально не определяются. У некоторых пациентов можно видеть периорбитальный отек. Он не сопровождается изменением окраски кожных покровов и чаще связан с генерализацией лимфопрлиферативного процесса и развитием лимфомы. Пациентам с рецидивующим сиаладенитом, увеличением слюнных/слезных желез, сухостью рта, офтальмологическими нарушениями, поражением суставов, синдромом Рейно, рецидивующей пурпурой, увеличением СОЭ, гипергаммаглобулинемией необходимо проводить тест Ширмера, сиалометрию, исследование РФ и антител (анти-RO/SS-A, анти-La/SS-B). При получении положительных результатов требуется специальное обследование для исключения болезни и синдрома Шегрена. Следует помнить о других заболеваниях, сопровождающихся сухостью во рту и увеличением околоушных (слюнных) желез. Причинами развития ксеростомии/ксерофтальмии также могут быть: пожилой возраст, прием лекарственных препаратов (психотропные, антигипертензивные, холиноблокаторы, диуретики), дегидратация, психогенные факторы, врожденная мальформация или отсутствие желез.

Причины увеличения околоушной железы: опухоли, бактериальные или вирусные агенты (вирусы паротита, гриппа, Эпштейна-Барр), цитомегаловирус, ВИЧ, вирус Коксаки типа А, рецидивующий паротит (хронический сиаладенит), саркоидоз, эндокринные заболевания (сахарный диабет, акромегалия).

При сочетании Д с ощущением першения и жжения в горле, кашлем, обильным слюноотделением, «феноменом блокады» (симптоматика сдавления нервных и сосудистых образований шеи, проявляющаяся гиперемией лица, удушьем, синкопальным состоянием после нескольких глотков пищи и исчезающая после вызванной рвоты) можно заподозрить дивертикул Ценкера. Регургитация только что съеденной пищи и срыгивание застойным содержимым носят прогрессирующий характер, усиливаются при наклоне туловища вперед, в ночные часы в горизонтальном положении, сопровождаясь эпизодами кашля и симптомом «мокрой подушки». Вследствие наполнения дивертикулярного мешка пищей и воздухом возникают булькающие звуки, слышимые на расстоянии. Для ценкеровских дивертикулов выделяют характерную триаду симптомов: регургитация принятой ранее пищи, постоянное наличие слизи в глотке и бурлящие шумы при надавливании на глотку. При осмотре у пациентов заметно ассиметричное утолщение шеи с выпячиванием мягкой консистенции, уменьшающимся в объеме при пальпации и увеличивающимся в момент приема пищи. Выпячивание лучше просматривается при запрокидывании головы назад. Пальпаторно определяют напряжение и болезненность жевательной мышцы (симптом Поттенджера). Перкуторно можно выявить шум плеска после того, как пациент выпьет воды и потрясет головой (симптом Купера). Аускультативно обнаруживают шум «клокочущего гейзера». Основным методом диагностики дивертикулов Ценкера – полипозиционное рентгенологическое исследование, позволяющее выявить размеры и форму дивертикула, длину, диаметр, угол перегиба его шейки, признаки дивертикулита.

Нейрогенная Д выявляется у 25–65 % пациентов в остром периоде атеротромботического или кардиоэмболического ишемического инсульта из числа поступивших на стационарное лечение [2], постинсультная Д – в 50 % случаев [9], в 15–17 % случаев после удаления опухолей задней черепной ямки [15]. Сочетание Д с неврологической симптоматикой (дизартрия, диплопия, гемипарез, носовая регургитация, птоз) позволяет заподозрить нейромышечную Д и является показанием для проведения КТ (МРТ) головного мозга, консультации невролога, в ряде случаев – выполнения люмбальной пункции.

Методы выбора для верификации ротоглоточной Д: видеофлюороскопия («золотой стандарт» диагностики Д), назоэндоскопия («золотой стандарт» для оценки морфологических причин Д), фарингальная или эзофагеальная манометрия, фиброоптическая эндоскопическая оценка функции глотания, пульсовая оксиметрия, электромиография и др.

Причины пищеводной Д [9]:

1. Поражение слизистой, которое приводит к сужению просвета вследствие воспаления, фиброза или роста опухоли:

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – пептическая стриктура;
- пищеводные кольца и ткани (синдром Пламмера-Винсона; сидеропеническая дисфагия);
- опухоль пищевода;
- поражение пищевода едкими веществами (проглатывание щелока; лекарственный эзофагит; склеротерапия варикоза);
- радиационные поражения;
- инфекционный эзофагит.

2. Болезни средостения, которые приводят к обструкции пищевода путем прямой инвазии или посредством увеличения лимфатических узлов:

- опухоль (в том числе рак легкого, лимфома);
- инфекции (в том числе туберкулез, гистоплазмоз);
- сердечно-сосудистые заболевания (дилатации предсердия, давление сосуда).

3. Нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и его иннервацию, нарушающие перистальтику либо работу нижнего пищеводного сфинктера, или и то и другое:

- ахалазия;
- склеродермия;
- другие двигательные нарушения;
- состояние после хирургических операций, фундопликации, антирефлюксных операций, имплантации механических устройств.

Подозрение на заболевание пищевода может возникнуть при сочетании пищеводной Д со следующими симптомами [3]:

одинофагия – боль при прохождении пищевого комка по пищеводу, локализуемая чаще за грудной, локальная или разлитая, постоянная ноющая или приступообразная;

изжога – в основе лежит гастроэзофагеальный или дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс;

отрыжка – обусловлена сокращением мускулатуры желудка, сопровождающимся одновременным расслаблением НПС; отрыжка может быть воздухом

и пищей; отрыжка воздухом может происходить при переедании, заглатывании большого количества воздуха при разговоре во время еды, после приема газированных напитков; отрыжка пищей обусловлена снижением тонуса НПС и повышением внутрибрюшного давления;

срыгивание (регургитация) и руминация – заброс содержимого пищевода или желудка ретроградно в полость рта, при руминации регургитация сопровождается заглатыванием обратно срыгиваемой пищи; аэрофагия, срыгивание и руминация могут наблюдаться также при психиатрической и психосоматической патологии;

пищеводная рвота – происходит вскоре после приема пищи или жидкости; пищеводной рвоте не предшествует тошнота, не происходит значительного напряжения мышц передней брюшной стенки.

Физикальные методы обследования, осмотр, перкуссия, пальпация и аускультация в диагностике заболеваний пищевода не имеют ведущего значения. Снижение массы тела, эксикоз, увеличение лимфоузлов шеи, над- и подключичных областей выявляются, как правило, при злокачественных новообразованиях в далеко зашедших стадиях. Ведущее значение в диагностике заболеваний пищевода имеют инструментальные исследования:

эзофагоскопия – дает возможность оценить визуально характер процесса, определить верхнюю и нижнюю границу процесса (при отсутствии стеноза), взять материал для цито- и гистологического исследования;

эндоскопическая ультрасонография – комбинированный метод одновременного проведения эзофагоскопии и внутрисредостенного исследования ультразвуковым датчиком, укрепленным на дистальном конце эндоскопа; метод значительно расширяет возможности диагностики внутрисредостенных, внутрислизистых образований пищевода, объемных поражений прилежащих к пищеводу структур;

рентгенконтрастное исследование – используется для определения двигательной активности и структурных изменений пищевода; оценивают форму, положение и размеры пищевода, рельеф слизистой, эластичность, направление складок, пропульсивную и эвакуаторную функции;

манометрия пищевода – позволяет оценить тонус пищевода в разных его отделах, степень изменения давления в его просвете во время глотания и в покое, а при размещении датчиков давления в зоне сфинктеров – их тонус и динамическую активность (сфинктерометрия); манометрия пищевода относится к дополнительным методам исследования моторной активности пищевода;

сцинтиграфия пищевода – определение пищевого клиренса; пациент принимает одновременно или раздельно жидкую пищу, меченную индием, и твердую, меченную технецием; оценивают скорость прохождения пищи; у пациентов с нарушением сократимости пищевода типичным является замедление выхода радиоактивной метки из пищевода;

pH-метрия пищевода – регистрация концентрации ионов водорода в просвете пищевода

егающем к регистрирующему электроду; в практической работе используются два основных метода: кратковременный (2–2,2 ч) и суточный); результаты суточной рН-метрии пищевода позволяют определить суммарное время застоя пищевода в течение суток, клиренс очищенной слизистой пищевода от кислого содержимого.

Остро (внезапно) возникшая Д в сочетании с болью в глотании, локализуемая в горле, области ямки, за грудиной и сопровождающаяся в том страхе наблюдается при попадании инородных тел в пищевод, что может быть случайным преднамеренным у пациентов с нарушением психики. Инородные тела застревают в начальном отделе пищевода или местах физиологических сужений. Основным методом диагностики – эзофагоскопия жестким эндоскопом, позволяющая одновременно удалить инородное тело. Определить расположение рентгеноконтрастных инородных тел позволяет многоосевое рентгенологическое исследование.

При выявлении классического рефлюксного синдрома, проявляющегося изжогой и/или регургитацией, можно заподозрить ГЭРБ. ГЭРБ – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, возникающим вследствие нарушения моторно-эвакуаторной функции эзофагостроуденальной зоны и проявляющимся симптомами, беспокоящими пациента, и/или развитием осложнений. В анамнезе могут быть факторы риска: ожирение, прием некоторых лекарственных средств (НПВС, антагонисты кальция, антихолинэргические препараты, β-адреномиметики, метилксанты), беременность, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и провоцирующие факторы: переедание, употребление определенных продуктов или напитков (алкоголь, напитки, содержащие кофеин, кислые напитки, шоколад, цитрусовые, чеснок, томатные соусы), чрезмерные физические нагрузки. Изначально клинический диагноз базируется на анамнезе и оценке жалоб пациента при условии анамнеза и анамнеза симптомов врачом и пациентом. Изжога определяется как чувство жжения за грудиной и/или «под ложечкой», распространяющееся снизу вверх, индивидуально возникающее в положении сидя, стоя, лежа или при наклонах туловища вперед, иногда сопровождающееся ощущением кислоты или горечи в глотке и во рту, нередко связанное с чувством переполнения в эпигастрии, возникающее сразу или после употребления какого-либо вида твердых или жидких пищевых продуктов, алкогольных или неалкогольных напитков или акта табакокурения. Нередко изжога и регургитация сочетаются с Д или одинофагией. Критерием диагноза могут быть: тест с одним из ингибиторов протонной помпы стандартной дозировке в течение 7–10 дней (чувствительность 80 %, специфичность 57 %). Устранение симптомов подтверждает связь с рефлюксом, вместе с тем сохранение симптомов не позволяет отказаться от диагноза ГЭРБ;

альгинатный тест – оценка эффекта однократного приема разовой дозы альгината при изжоге

(чувствительность до 97 %, специфичность до 88 %). Купирование изжоги при этом является дополнительным критерием диагноза ГЭРБ.

Суточный рефлюкс-мониторинг пищевода (рН-мониторинг, комбинированный многоканальный импедант-рН-мониторинг) позволяет выявить и оценить количественно патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Суммарная продолжительность времени, в течение которого рН в пищеводе менее 4,0 превышает 1 ч в сутки, и общее количество кислых рефлюксов более 50 в сутки позволяют верифицировать диагноз ГЭРБ. Эндоскопическое исследование дает возможность выявить и оценить изменения в дистальном отделе пищевода: рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта, эрозии пищевода, т. е. подтвердить диагноз эндоскопически позитивной формы ГЭРБ. Манометрия пищевода помогает в дифференциальной диагностике ГЭРБ с первичными (ахалазия) и вторичными (склеродермия) поражениями пищевода, а также является обязательным предупредительным исследованием перед фундопликацией.

Рентгенологическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта применяют для диагностики и дифференциальной диагностики пептических язв и/или пептических стриктур пищевода и/или ГПОД. Перечень инструментальных исследований для верификации ГЭРБ и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями во многом определяется клиническими синдромами, выявленными у пациентов [12].

При выявлении внепищеводных синдромов проводится углубленное целенаправленное обследование пациента: холтеровское мониторирование, ЭКГ, нагрузочные пробы (велозргометрия, тредмил), спирография (по показаниям – фармакологические пробы с β₂-агонистами или холиноблокаторами), фибробронхоскопия, ларингоскопия и другие после консультации с соответствующими специалистами: кардиологом, пульмонологом, отоларингологом, стоматологом, психиатром.

При выявлении пищевой Д в сочетании с болезненным глотанием, болью за грудиной, кровотечением из верхних отделов ЖКТ и наличии следующих факторов риска: нарушения иммунитета, химиотерапия, сахарный диабет (СД), трансплантация органов, алкоголизм, старческий возраст – можно подозревать эзофагит вирусной этиологии. Вирусный эзофагит может быть вызван вирусом простого герпеса, ветряной оспы, Эпштейна-Барр, папилломы человека, ВИЧ, цитомегаловирусом. Эзофагит Эпштейна-Барр развивается у пациентов с инфекционным мононуклеозом. Эзофагит, вызванный вирусом ветряной оспы, развивается у детей с иммуносупрессией или у взрослых с инфекцией *herpes zoster*. Локализация поражения – верхняя и средняя трети пищевода [8]. Эндоскопически – множественные мелкие дискретные язвы на измененной слизистой оболочке пищевода при герпесном эзофагите; плоские крупные язвы – при цитомегаловирусном; гигантские язвы у пациентов с ВИЧ (возможна пенетрация). Микроскопически – внутриклеточные включения в эпителиоцитах, баллонная деформация поверхностных эпителиоцитов,

появление гигантских многоядерных клеток, отсутствие включений в цитоплазме при герпес-эзофагите; включения по типу «совиного глаза», эозинофильные тельца в фибробластах и эпителиоцитах, изменение ядер по типу «матового стекла» с наличием вирусных включений, гигантские многоядерные клетки, включения в цитоплазме – при цитомегаловирусном эзофагите; вирусные включения при электронной микроскопии, напоминающие ВИЧ, – при ВИЧ-эзофагите.

Сочетание дисфагии с болезненным глотанием, кровотечением, афтозным стоматитом характерно для кандидозного эзофагита, вызываемого грибами рода *Candida*, наиболее часто – *Candida albicans* [1]. В группе риска – иммунокомпрометированные пациенты (СПИД, СД, органотрансплантация, применение глюкокортикоидов), пациенты с функциональной или механической обструкцией пищевода и развитием локального стаза (склеродермия, ахалазия, стриктуры пищевода). Чаще поражается верхний и средний отдел пищевода. Макроскопическая характеристика: небольшие (до 1 см) бляшки белого цвета на отечной слизистой оболочке, субстратом которых является некротический детрит и/или колонии грибка; на поздних этапах – изъязвление и некрозы слизистой оболочки, формирование псевдомембран; изменения слизистой оболочки пищевода по типу «булыжной мостовой» или «змеиной кожи»; сужение просвета пищевода. При микроскопии биопсийного материала определяется инвазия мицелия грибка в слизистую оболочку.

При хроническом течении кандидозного эзофагита могут развиваться стриктуры пищевода, при тяжелом – гематогенная диссеминация грибковой инфекции. Редкие осложнения кандидозного эзофагита – перфорация пищевода, аортоэзофагеальный и трахеоэзофагеальный свищи, абсцесс легкого.

Одинофагия, загрудинная боль и Д у пациентов на фоне лечения такими препаратами, как доксициклин (и другими препаратами группы тетрациклина), клиндамицин, хинидин, хлорид калия, представляют патогномоничную триаду при лекарственном повреждении пищевода. Д возникает через несколько часов или дней после приема внутрь лекарственного препарата. Согласно фармакологическому исследованию, частота лекарственных эзофагитов составляет 3,9–4,0 случая на 100 тыс. населения в год [16]. Повреждение слизистой оболочки доксициклина гидрохлоридом возможно только в случае локального повышения концентрации препарата в просвете пищевода. При приеме капсулы (особенно при использовании небольшого количества воды) пассаж препарата по пищеводу существенно замедляется вплоть до задержки в местах анатомических сужений, где происходит постепенное растворение препарата, сопровождающееся локальным повышением кислотности, что и приводит к повреждению пищевода. Ульцерогенный эффект доксициклина усиливается за счет его способности (в высоких концентрациях) подавлять митотическую активность клеток, что приводит к нарушению процесса эпителизации дефектов слизистой оболочки пищевода. Помогает верификации диагноза эндоскопическая и рентген-

контрастная визуализация (менее предпочтительна). Локализация поражения – средняя треть пищевода. Эндоскопически для лекарственного поражения пищевода характерно наличие одной или нескольких отдельно расположенных язв на неизменной слизистой оболочке. В краях язв нередко обнаруживаются частицы лекарственного препарата.

При появлении жгучих загрудинных болей, иррадирующих в спину и распространяющихся в подложечную область в момент употребления неизвестно жидкости, можно подозревать ожог пищевода едкими щелочами или кислотами, выпитыми случайно по неосторожности, а в ряде случаев с суицидальной целью. Одновременно возникает спазм гортани, обильное слюнотечение, афагия, жажда, рвота с кровью (возможно с оторгнувшимися кусочками слизистой оболочки). Повышается температура. В тяжелых случаях развивается болевой шок, острая почечная недостаточность (ОПН). Тяжелый коррозивный эзофагит может сопровождаться осложнениями: перфорацией пищевода, гнойным медиастинитом, флегмонозным эзофагитом, что может привести к летальному исходу. Если пациент не погибает в первые часы от шока или кровотечения, в дальнейшем развиваются стенозы пищевода. Наиболее часто коррозивный эзофагит встречается вследствие отравления уксусной эссенцией, реже – нашатырным спиртом, йодной настойкой, формалином, медным купоросом.

При появлении наряду с Д жжения за грудиной болезненного глотания, у лиц при проведении облучения области средостения в связи с онкозаболеваниями легких, средостения, грудного или шейного отделов позвоночника, лимфомы Ходжкина можно предполагать развитие радиационного эзофагита. Острый радиационный эзофагит может развиваться через 7–10 дней от начала лучевой терапии [6]. У пациентов выявляются поверхностные изъязвления, зернистость слизистой оболочки, локализуемые в зоне, подвергшейся облучению [8]. Гистологический острый радиационный эзофагит характеризуется некрозом базальных клеток, отеком подслизистой оболочки, расширением капилляров и набуханием эндотелиальных клеток [6]. Хронический эзофагит с рубцовым сужением пищевода развивается в период от нескольких месяцев до нескольких лет после окончания лучевой терапии. Перфорация пищевода и трахеоэзофагеальные свищи могут развиваться через год после облучения [6].

При сочетании Д со жжением языка, трещинами в углах рта, себорейным дерматитом, дистрофией ногтей, атрофией слизистой оболочки полости рта, верхним глосситом, конъюнктивитом, кератитом с васкуляризацией роговицы, снижением суммарного зрения у женщин преимущественно в менопаузе можно подозревать синдром Пламмера-Винсо. Характерны изменения крови: гипохромная анемия, лейко- и анизоцитоз, снижение содержания гемоглобина в сыворотке крови. Эндоскопически – атрофия слизистой оболочки пищевода, желудка. Напротив, перстневидного хряща выявляется гиперкератоз слизистой оболочки в виде ороговевших пластин. Рентгенологически – феномен пищеводных мембран.

Пищеводные мембраны – тонкие листки соединительной ткани, покрытые обычным плоским эпителием. Они часто располагаются ассиметрично в верхней трети пищевода. У таких пациентов можно обнаружить также лейкоплакию ротоглотки и койлоплакию [1]. Синдром Пламмера-Винсона ассоциирован с повышенной частотой развития раковой опухоли за перстневидным хрящом.

Д при употреблении твердой пищи, иногда закупорка пищевода пищевым комком вследствие нарушения моторики пищевода и возникновения диффузного пищевода спазма может наблюдаться у пациентов при наличии пищеводных колец. Описаны два типа пищеводных колец: кольцо Шацки – симметричное фиброзное утолщение подслизистого слоя толщиной 1–3 мм в нижней части пищевода; другой тип кольца (вероятно, мышечный) может располагаться проксимальнее кольца Шацки в месте соединения дистальной части пищевода и верхней части нижнего пищевода сфинктера. Кольцо можно обнаружить эндоскопически над диафрагмальным вдавлением. При манометрии можно установить зону высокого давления в месте расположения кольца [1].

При сочетании прогрессирующей пищевой Д (вначале при употреблении твердой пищи, в дальнейшем – жидкой) со снижением массы тела, одинофагией, срыгиванием, икотой, гиперсаливацией, охриплостью голоса и симптомами «тревоги» (возраст старше 45 лет, субфебрилитет, анемия, ускорение СОЭ) можно подозревать злокачественное новообразование пищевода. По распространенности рак пищевода (РП) занимает шестое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями и только у 30 % пациентов выявляется в операбельной стадии [10]. Одногодичная летальность у мужчин – 64,7 %, женщин – 58,7 %. Предрасполагающими факторами являются: употребление горячей, острой и грубой пищи с недостатком витаминов (ретинол, рибофлавин) и микроэлементов (медь, цинк, железо) в сочетании с курением и употреблением крепких спиртных напитков и такие заболевания, как ГПОД, ГЭРБ. Предраковые заболевания – пищевод Барретта, язвы, полипы, рубцовые стриктуры пищевода [10].

Ранние стадии плоскоклеточного РП: бляшкообразные образования, полипы на широком основании, зона локального уплощения, ригидности стенки, наличие пептической стриктуры (чаще встречается в дистальной трети пищевода).

Поздние стадии плоскоклеточного РП: инфильтративный рост: сужение или стриктура просвета пищевода неправильной формы на фоне узловых или язвенных изменений слизистой оболочки, полиповидное разрастание (грибовидной формы образование в просвете пищевода), изъязвление (четко определяемое на рентгенограммах в прямой проекции изъязвление полукруглой формы, на фоне рентгенпрозрачной опухолевой ткани), варикоидные изменения (утолщенные, извилистые, продольные складки неправильной формы, отражают распространение опухоли в подслизистом слое; имитируют варикозные расширенные ригидные вены пищевода).

Аденокарцинома на поздних стадиях при пищеводе Барретта – протяженное образование с инфильтративным ростом, локализующееся в дистальных отделах пищевода.

Стриктуры на поздних стадиях РП: ассиметричные контуры, а также обрыв проксимальной границы суженного дистального сегмента (симптом «крысиного хвоста»).

К обструкции пищевода и появлению Д, одинофагии могут привести болезни средостения посредством прямой инвазии (рак легкого) или посредством увеличения лимфоузлов (лимфопролиферативные заболевания), давления на пищевод дилатированного левого предсердия или сосуда. Наряду с симптомами обструкции пищевода у этих пациентов возникают также симптомы, характерные для перечисленных заболеваний: кашель, одышка, кровохаркание, приступы удушья. Диагностический скрининг предусматривает проведение следующих диагностических исследований: рентгенография, ОГК, КТ (МРТ) ОГК, средостения, ЭКГ, ЭхоКГ, эзофагогастродуоденоскопия, ультрасонография, по показаниям – фибробронхоскопия с исследованием промывных вод бронхов на БК, АК, взятие биоптатов слизистой оболочки бронхов, медиастиноскопия, плевроскопия, стеральная пункция, лимфография и др.

При выявлении у пациента парадоксальной Д, усиливающейся после нервного возбуждения, быстрого приема пищи (особенно плохо пережеванной), сопровождающейся ощущением остановки пищи в пищеводе, уменьшающейся под влиянием различных приемов, найденных самими пациентами (ходьба, гимнастические упражнения, повторные глотательные движения, заглатывание воздуха), в сочетании с болями за грудиной после приема пищи, срыгиванием (регургитацией), приступами икоты, отрыжкой, похудением можно подозревать ахалазию кардии. Ахалазия кардии – нервно-мышечное заболевание пищевода, проявляющееся стойким нарушением рефлекса раскрытия кардии при глотании и дискинезией грудного отдела пищевода [4]. Характерно постепенное развитие Д при приеме как твердой, так и жидкой пищи, усиление Д при употреблении холодных или газированных напитков, срыгивание пищи, не имеющей кислого вкуса (пища задерживается в пищеводе со щелочной средой), пробуждение пациентов от кашля, связанного с регургитацией и микроаспирацией содержимого в дыхательные пути, облегчение после искусственно вызванной рвоты, потеря массы тела, достигающая 10–20 кг и более. При ахалазии кардии со временем развивается эзофагит, повышается риск возникновения плоскоклеточного РП, не являются редкостью аспирационные пневмонии. Рентгенологические признаки ахалазии кардии [4, 8]: выраженное расширение пищевода, отсутствие первичной перистальтики и газового пузыря желудка, деформация пищевода по типу «птичьего клюва»: S-образное симметричное сужение дистальной части пищевода до эзофагогастрального перехода с ровными гладкими контурами, симптом «холма» (прохождение бария через кардию, когда гидростатическое давление столба бария превышает давление на нижнем

пищевом сфинктере), протяженность суженного сегмента менее 3,5 см; максимальный поперечный размер превышает 4 см, при исследовании необходимо убедиться в отсутствии ГПОД, фиксированных стриктур пищевода, опухолевых образований.

По рентгенологическим данным устанавливают стадию первичной ахалазии кардии:

I ст. – после 2–3 последовательных глотков определяется кратковременный спазм кардии длительностью до 3–4 мин;

II ст. – спазм кардии сочетается с небольшой дилатацией пищевода, нитроглицериновая проба положительна;

III ст. – устойчивый спазм кардии с выраженной дилатацией;

IV ст. – деформация пищевода, наличие осложнений.

Эндоскопическое исследование необходимо для исключения других причин Д: эзофагиты, РП, стриктуры пищевода. Эндоскопические признаки ахалазии кардии [4]: расширенный просвет пищевода с наличием пищевых масс при отсутствии ГПОД и пищевода Барретта, сохранение продольных складок слизистой, которые переходят в кардию и как бы продолжают в ней на определенном участке; кардия всегда сомкнута [5]. Исследование двигательной функции пищевода – пищеводная манометрия (чувствительность для выявления ахалазии кардии – 80–95 %, специфичность – 95 %) [4]. Характерные признаки ахалазии кардии [4]: отсутствие прогрессирующего нарастания давления в пищеводе в соответствии с перистальтическими сокращениями пищевода, отсутствие расслабления или неполная релаксация НПС в момент глотания, повышенное давление в области НПС, повышенное внутрипищеводное давление в промежутках между глотательными движениями.

Дополнительные инструментальные методы исследования используются для выявления патологии смежных органов при необходимости проведения дифференциальной диагностики: КТ (МРТ) ОГК, УЗИ-ОБП, мониторинг ЭКГ, ЭхоКГ.

Д, ощущение «кома» за грудиной, стойкая изжога, усиливающаяся в горизонтальном положении, могут быть связаны с поражением пищевода при системном склерозе (склеродермический эзофагит). Кожные покровы поражаются у большинства пациентов, что характерным образом меняет их внешний облик. Типичные склеродермические изменения, проходящие стадии плотного отека, индурации и атрофии локализуются преимущественно на лице и кистях, нередко сочетаются с сосудистой патологией и трофическими нарушениями (изъязвления, гнойники, облысение, деформация ногтей). Характерны маскообразность лица, кисетообразные морщины вокруг рта, уплотнение и натяжение кожи. Нередки телеангиэктазии преимущественно на лице, слизистой губ, реже – языка

и твердого неба. Морфологическую основу поражения пищевода составляют распространенный фиброз и атрофия гладкомышечного слоя. Объективизировать поражение пищевода помогает определение пищеводного клиренса с помощью сцинтиграфии. У пациентов с нарушением сократимости пищевода типичным является замедление выхода радиоактивной метки из пищевода. Характерные рентгенологические признаки [8]: сохранение нормальной перистальтики выше уровня дуги аорты (в стенке проксимальной трети пищевода мышечный слой представлен поперечно-полосатой мускулатурой), умеренное расширение пищевода, зияние НПС – ранний симптом при склеродермии, эрозии, поверхностные изъязвления, веретеновидные пептические стриктуры вследствие рефлюкс-эзофагита, гастроэзофагеальный рефлюкс (70 % случаев), из них в 35 % случаев со временем развивается пищевод Барретта, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Для верификации диагноза системного склероза предложены классификационные критерии, базирующиеся на клинических признаках и иммунологических маркерах заболевания [7]: уплотнение кожи пальцев кистей обеих рук, распространяющееся проксимальнее пястно-фаланговых суставов (критерий, которого достаточно для верификации диагноза) – 9 баллов; уплотнение кожи на пальцах кистей: уплотнение кожи пальцев – 2 балла, склеродактилия дистальнее пястно-фаланговых суставов, но проксимальнее межфаланговых суставов – 4 балла; поражение кончиков пальцев (учитывается наибольший балл): дигитальные язвы – 2 балла; точечные шрамы на кончиках пальцев («крысиные укусы») – 3 балла; телеангиэктазии – 2 балла, изменения по результатам подногтевой капилляроскопии – 2 балла; легочная гипертензия и/или интерстициальная болезнь легких (максимальный счет 2): гипертензия в легочной артерии – 2 балла; интерстициальное поражение легких – 2 балла; феномен Рейно – 3 балла; аутоантитела, ассоциированные с системным склерозом (антицентромерные, антитопоизомеразные I, антиРНКполимеразные III) (максимальный счет 3), – 3 балла.

Заболевание может быть классифицировано как системный склероз, если сумма равна 9 баллам и более. Для пациентов с продолжительностью болезни более 3 месяцев чувствительность критериев составляет 91 %, специфичность – 92 %, для пациентов с ранними признаками заболевания (до 3 месяцев) – 91 и 90 % соответственно.

Успешное решение дифференциально-диагностических задач определяется как знаниями врача, так и умением правильно интерпретировать выявленные у пациента симптомы и синдромы, способностью провести детальное физикальное обследование, назначить необходимый перечень инструментальных и лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас клинической гастроэнтерологии / под ред. А. Форбса [и др.]. М.: Рид Элсивер, 2010. 392 с.

2. Винничук С.М. Нейрогенная ротоглоточная дисфагия в остром периоде мозгового инсульта // Здоровье Украины. 2008; 12: 23.



3. Гастроэнтерология и гепатология / А.В. Калинин (и др.); под ред. А.В. Калинина и А.И. Хазанова. М.: Миклош, 2009. 602 с.
4. Гастроэнтерология: клин. рекомендации / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 208 с.
5. Гришин И.Н., Перелыгин Я.Л. Кардиоспазм, ахалазия кардии и перфорации пищевода. Минск: Вышэйш. шк., 2013. С. 41–45, 49–82.
6. Дегтярева И.И., Мирошниченко С.В., Казачек Н.Н. Лучевые поражения органов пищеварения // Клин. гастроэнтерология: рук. для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2004. С. 216–237.
7. Кундер Е.В., Буглова А.Е., Тябут Т.Д. Системный склероз: классификационные критерии, рекомендации по лечению // Здоровоохранение. 2014; 6: 34–42.
8. Лучевая диагностика заболеваний пищевода (конспект лучевого диагноза) / Г.Е. Труфанов (и др.). СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. 192 с.
9. Мараховский Ю.Х., Мараховский К.Ю. Гастроэнтерология и нутрициология: сборник международных практических рекомендаций. Ч. 1. Минск: БелМАПО, 2009. 204 с.
10. Михайлов А.Н. Рентгенологическая диагностика основных болезней пищеварительного тракта (мультимедийное руководство). Минск: БелМАПО, 2014. 424 с.: ил.
11. Самусев Р.П., Липченко В.Я. Атлас анатомии человека: учеб. пособие для студентов высш. мед. учеб. заведений. М.: ОНИКС, 2010. 768 с.
12. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2013; 5: 3–11.
13. Физиология / под общ. ред. П. Абрахамса. М.: БММ, 2008. 192 с.
14. Физиология человека / Н.А. Агаджанян (и др.). М.: Мед. книга, 2009. 526 с.
15. Шкала оценки и терапевтическая стратегия при нарушении глотания у больных с повреждением ствола головного мозга / А.С. Горячев (и др.) // Журн. вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2006; 4: 24–28.
16. Kikendell J.W. Pill-induced esophageal injury: case reports and review of the medical literature // Dig. Dis. Sci. 1983; 28: 174–182.

Поступила 05.02.2015

АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИН: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ЭФФЕКТЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О.А. Жигальцова¹, Н.Г. Даниленко², Л.Н. Сивицкая², Н.Н. Силивончик¹

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск

Представлены данные о строении, свойствах, физиологической роли и генетическом полиморфизме альфа-1-антитрипсина, роли в развитии патологии человека.

KEYWORDS

alpha-1-antitrypsin, genetic polymorphism, serpins, proteinase inhibitor, emphysema, bronchial asthma

Data on the structure, properties, and the physiological role of genetic polymorphism of alpha-1-antitrypsin role in the development of human pathology are presented.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

альфа-1-антитрипсин, генетический полиморфизм, серпины, proteinase inhibitor, эмфизема, бронхиальная астма

Альфа-1-антитрипсин (А1АТ) является ингибитором сериновых протеаз, относится к семейству серпинов (serpin – serin protease inhibitors) [1, 8, 16]. Основным субстратом служит эластаза нейтрофилов, выделяющаяся при защитных реакциях организма [4]. А1АТ главным образом продуцируется клетками печени, в меньших количествах – макрофагами, мононуклеарными фагоцитами, нейтрофилами, бронхиальным эпителием, альвеолоцитами, клетками кишечного эпителия, паренхимы почек [1, 8, 10]. Благодаря относительно низкой молекулярной массе (54 000–61 000 Да), распределяется по сосудам и хорошо проникает в ткани [4]. В легкие А1АТ попадает с кровотоком или синтезируется локально [1, 10, 40].

Строение и свойства альфа-1-антитрипсина. А1АТ является низкомолекулярным гликопротеином,

состоящим из 394 аминокислотных остатков и трех гидрокарбонатных цепей [1, 3, 16]. Доля углеводного компонента – 12,5 %, представлена галактозой, маннозой, N-ацетил-глюкозамином, сиаловой кислотой, гексозамином [2].

Свойства и функции молекулы А1АТ определяются сложным строением: тремя определенным образом упакованными β-структурами и реактивным центром, содержащим метионин [1, 2, 6, 40].

Изначально в эндоплазматической сети гепатоцитов синтезируется неактивный предшественник А1АТ, состоящий из 418 аминокислотных остатков. Путем протеолитического отщепления N-концевых пептидов образуется активная форма А1АТ [2, 3, 6]. Ограниченный протеолиз, наряду с гликозилированием, является весьма важным этапом формирования