

*На правах рукописи*

**Кирова Марина Владимировна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**  
**ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА**

**Специальность 14.01.28 – гастроэнтерология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2014**

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения  
Московский клинический научно-практический центр Департамента  
Здравоохранения г. Москвы

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор **Щербаков Петр Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**Машарова Антонина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ Городская клиническая  
больница №50 Департамента Здравоохранения г. Москвы;

**Белова Галина Вячеславовна** – доктор медицинских наук, заведующая  
отделением эндоскопических методов исследования Медицинского центра  
Центрального Банка Российской Федерации

**Ведущая организация:** ГБОУ ДПО Российская медицинская академия  
последипломного образования Минздрава России

Защита диссертации состоится «        » \_\_\_\_\_ 2014 года в \_\_\_\_\_  
часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.010 при ГБОУ ВПО  
Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова Минздрава России (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8,  
стр.2).

С диссертацией можно ознакомиться в ГЦНМБ ГБОУ ВПО Первый  
Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (117997, г. Москва, Нахимовский проспект, д.49) и на сайте  
организации [www.mma.ru](http://www.mma.ru)

Автореферат разослан «        » \_\_\_\_\_ 2014 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета  
кандидат медицинских наук

**Чебышева Светлана Николаевна**

## Общая характеристика диссертации

**Актуальность темы.** Пищевод Барретта (ПБ) – потенциально предраковое заболевание пищевода, являющееся грозным осложнением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Повышенный интерес к ПБ обусловлен высокой распространенностью и ростом заболеваемости ГЭРБ, а также увеличением частоты выявления аденокарциномы дистального отдела пищевода.

До настоящего времени термин «пищевод Барретта» специалистами трактуется весьма вариабельно. Ряд ученых включает в понятие ПБ любую цилиндроклеточную метаплазию [Vakil N. et al., 2006], тогда как другие – только морфологически подтвержденную кишечную метаплазию (КМ) [Spechler S.J. et al, 2011]. Не смотря на споры относительно определения ПБ, мнение большинства ученых сходится в том, что только КМ эпителия обладает злокачественным потенциалом [Herszenyi L. et al., 2009], но есть и другие мнения [Takubo K., 2009].

Основными факторами риска развития ПБ, по данным зарубежной литературы, являются пожилой возраст больных, мужской пол, белая раса, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), повышенный индекс массы тела (ИМТ) и абдоминальный тип ожирения [Abrams J.A. et al., 2008; Edelstein Z.R. et al, 2009; Kamat P. et al., 2009]. Актуальные отечественные данные по эпидемиологии ПБ в России ограничены [Пирогов С.С., 2008].

Известно, что ключевым звеном патогенеза ПБ, как и ГЭРБ, являются моторные нарушения, ведущие к возникновению патологического рефлюкса [Бордин Д.С., 2013]. В литературе имеются данные о более низких показателях давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) у больных с ПБ по сравнению с больными ГЭРБ в целом, большей частоте встречаемости ГПОД и перистальтической дисфункции пищевода. Однако остается неосвещенным вопрос, имеются ли патогенетические особенности у больных с различными формами ПБ – желудочной (ЖМ) и кишечной метаплазией, которые обуславливают развитие заболевания по тому или другому типу.

С целью повышения диагностической точности проводимых эндоскопических исследований в настоящее время используют ряд уточняющих методик (хромозендоскопия, увеличительная эндоскопия, визуализация в узкоспектральном диапазоне). Тем не менее, вопрос о наиболее оптимальном

диагностическом алгоритме остается нерешенным, а данные об эффективности указанных методик зачастую противоречивы. Принципиально новым методом эндоскопической диагностики является конфокальная лазерная эндомикроскопия, позволяющая исследовать ткани на клеточном уровне *in vivo*. В отечественной литературе нет данных по эффективности метода в диагностике ПБ. Данные мировой литературы немногочисленны, но метод представляется многообещающим [Dunbar KB. et al., 2009; Bertani H. et al., 2012].

Лечение больных с ПБ направлено на купирование симптомов ГЭРБ и снижение риска развития аденокарциномы. Однако стандарты лечения ПБ не разработаны. Имеющиеся данные о возможности обратного развития очагов метаплазии на фоне консервативной терапии противоречивы [Nguyen D.M. et al., 2009]. В последние годы возрос интерес к эндоскопическим методам лечения ПБ, принципом которых является восстановление нормального эпителия пищевода путем контролируемой деструкции эпителия Барретта и его реэпителизации в условиях кислотосупрессии [Beaumont H. et al., 2009; Wani S. et al., 2010]. Тем не менее, вопрос о наиболее эффективном лечении ПБ остается открытым.

Актуальность ранней диагностики и адекватной терапии ПБ, а также отсутствие единого мнения исследователей относительно данного вопроса послужили обоснованием настоящей работы.

**Цель исследования** – улучшение результатов лечения больных с пищеводом Барретта путем совершенствования эндоскопических методов диагностики и внедрения малоинвазивных вмешательств.

**Задачи исследования:**

1. Провести статистический анализ больных ГЭРБ и пищеводом Барретта по данным историй болезни за 2008-2011 гг. и определить распространенность и факторы риска развития пищевода Барретта у больных ГЭРБ.

2. Определить факторы риска развития дисплазии и рака пищевода у больных с пищеводом Барретта.

3. Оценить диагностическую значимость эндоскопических методик (хромоскопия с метиленовым синим 1%, инстилляция уксусной кислоты 1,5%, осмотр в режиме NBI, конфокальная лазерная эндомикроскопия) и их комбинаций в выявлении кишечной метаплазии и дисплазии эпителия у больных с пищеводом Барретта.

4. Оценить состояние антирефлюксного барьера и моторики пищевода у больных с желудочной и кишечной метаплазией.

5. Оценить динамику эндоскопических и морфологических изменений в пищеводе у больных с пищеводом Барретта на фоне консервативной кислотосупрессивной терапии, а также на фоне комплексного лечения, включающего аргоноплазменную коагуляцию (АПК) участков метаплазии.

### **Научная новизна**

Впервые определена диагностическая значимость конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике КМ и дисплазии у больных с ПБ.

Впервые отмечена целесообразность сочетания конфокальной лазерной эндомикроскопии с осмотром в режиме NBI, что повышает диагностическую точность исследования до 100%.

Впервые произведена сравнительная оценка состояния антирефлюксного барьера и моторики пищевода у больных с ЖМ и КМ.

Произведена оценка эффективности консервативной терапии больных с ПБ и комплексного лечения, включающего АПК участков метаплазии.

### **Практическая значимость**

Проведен анализ распространенности ПБ среди больных ГЭРБ на примере крупного гастроэнтерологического центра, определены факторы риска развития ПБ и диспластических изменений на его фоне.

Разработан алгоритм использования эндоскопических методик для диагностики КМ и дисплазии эпителия у больных с ПБ.

Доказана высокая эффективность комплексного малоинвазивного подхода в лечении пациентов с ПБ, позволяющего добиться ликвидации участков КМ в пищеводе у 83,4% больных и снизить риск развития рака пищевода без применения высокотравматичных радикальных операций.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведены все эндоскопические исследования у больных с ПБ как на диагностическом этапе работы, так и в процессе динамического наблюдения пациентов на фоне лечения. Автором самостоятельно проведен ретроспективный анализ историй болезни 2775 больных с ГЭРБ за 2008-2011 гг., определена распространенность и морфологическая структура ПБ, факторы риска развития и прогрессирования заболевания, возрастные и гендерные различия в

группах больных ГЭРБ и ПБ. Автором лично проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы, даны практические рекомендации.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую работу ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр ДЗМ и используются в учебном процессе на цикле первичной специализации по эндоскопии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

Риск развития дисплазии и рака пищевода на фоне ПБ повышается с возрастом больных и увеличением протяженности метаплазии.

Конфокальная лазерная эндомикроскопия является наиболее точным методом диагностики КМ и дисплазии в сегменте ПБ *in vivo*.

Развитию КМ в пищеводе способствуют более серьезные нарушения антирефлюксного барьера и моторики верхних отделов пищеварительного тракта по сравнению с ЖМ.

Комплексное лечение ПБ, включающее АПК в комбинации с антисекреторной терапией или антирефлюксной операцией, является эффективным методом восстановления нормального эпителия пищевода.

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации были представлены на XVI российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2010), на заседаниях № 86 и № 99 эндоскопического общества (Москва, 2010, 2013), на XI съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2011), на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы рефлюкс-эзофагита и язвенной болезни» (Тверь, 2012), на II съезде общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов-гастроэнтерологов» «Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии» (Геленджик, 2012), на XXXIX и XXXX сессиях ЦНИИГ (Москва, 2013, 2014), а также на международных конференциях: 18<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week (Барселона, 2010), XII and XIV European Bridging meeting in gastroenterology (Берлин, 2010, 2012), 11<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> OESO Conference (Комо, 2012; Париж, 2013), Digestive Disease Week (Орландо, 2013). Апробация диссертации состоялась на заседании отдела внутрисветной эндоскопии ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр ДЗМ 31 октября 2013 года.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 4 в зарубежных изданиях, 1 монография (в соавторстве).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 143 страницах, содержит 33 таблицы, 69 рисунков, включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы, 2 главы собственных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 150 источников, из них 24 отечественных и 126 зарубежных авторов.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.28 – гастроэнтерология, охватывающей проблемы изучения заболеваний пищевода, разработки новых диагностических методик и совершенствования методов лечения больных с заболеваниями пищевода.

### **Содержание работы**

**Материал и методы.** В работе проанализированы данные 2775 больных с диагнозом ГЭРБ, находившихся на стационарном лечении в ЦНИИГ с 2008 по 2011 год. Среди них 1325 (47,56%) мужчин и 1450 (52,26%) женщин в возрасте от 17 до 88 лет (средний возраст  $53,17 \pm 19,2$  года). Диагноз ПБ был установлен у 151 больного ГЭРБ (5,44%): 88 мужчин (58,28%) и 63 женщины (41,72%) в возрасте от 18 до 87 лет (средний возраст  $61,94 \pm 15,74$  года). Диагноз ПБ устанавливался согласно Монреальскому определению [Vakil N. et al., 2006].

Всем больным проводилась диагностическая ЭГДС с использованием видеоэндоскопической системы Olympus Evis Exera II (Япония), видеогастроскоп GIF-N180. Учитывая, что только КМ в пищеводе обладает злокачественным потенциалом, в работе использован ряд методик уточняющей эндоскопической диагностики ПБ с целью выявления участков КМ и дисплазии эпителия и проведения прицельной биопсии.

Хромозендоскопия с водным **раствором метиленового синего 1%**, по данным ряда публикаций, способствует селективному окрашиванию участков КМ за счет адсорбции красителя бокаловидными клетками; участки ЖМ остаются неокрашенными. Нами проводился забор биоптатов из участков слизистой оболочки пищевода с различной степенью адсорбции красителя для последующего морфологического исследования.

Методика инстилляцией водного **раствора уксусной кислоты 1,5%** основана на специфическом «набухании» участков КМ в пищеводе и усилении структурной детализации изображения за счет обратимой денатурации белков цитоскелета клеток кишечного эпителия. Мы осуществляли забор биопсийного материала из «набухших» и неизмененных участков в пределах сегмента метаплазии и проводили оценку рисунка эпителия в зоне метаплазии.

Методика **узкоспектральной визуализации (NBI)** является встроенной функцией использованной видеоэндоскопической системы. Осмотр в режиме NBI позволяет контрастировать капиллярный рисунок и архитектуру ямок слизистой оболочки, благодаря чему могут быть выделены несколько типов рисунка эпителия в зоне метаплазии, соответствующие ЖМ, КМ и дисплазии эпителия. Для оценки типов рисунка эпителия мы использовали классификацию R.Singh et. al. (2008), проводили сопоставление типов архитектуры слизистой оболочки пищевода и данных морфологического исследования биоптатов из соответствующих участков.

В ряде исследований применен **комбинированный метод** диагностики, включающий предварительное орошение слизистой оболочки пищевода 1,5% раствором уксусной кислоты и последующий ее осмотр в режиме NBI.

Помимо традиционных методов эндоскопической диагностики ПБ мы использовали новейшую технологию – **конфокальную лазерную эндомироскопию**. Использована система Cellvizio<sup>®</sup> (Mauna Kea Technologies, Франция), конфокальные зонды GastroFlex-UHD<sup>™</sup>. В качестве флуоресцентного контраста внутривенно вводился флуоресцеин натрия 10%. После проведения стандартного эндоскопического исследования мы вводили конфокальный зонд через рабочий канал эндоскопа и проводили сканирование ткани в зоне метаплазии, при этом микроструктура слизистой оболочки отображалась на экране монитора Cellvizio<sup>®</sup> в режиме реального времени. Осуществлялся сравнительный анализ данных эндомироскопии и результатов последующего морфологического исследования.

Учитывая узкую область сканирования конфокального эндомироскопа, ограниченную микрометрами, целесообразно использовать данную методику в комбинации с другими уточняющими методами, позволяющими предварительно выявить наиболее измененные участки в пределах сегмента метаплазии,



требующие прицельного анализа. Нами апробирован **комбинированный метод**: прицельная конфокальная лазерная эндомикроскопия после предварительного осмотра слизистой оболочки пищевода в режиме NBI.

**Морфологическое исследование** биоптатов слизистой оболочки пищевода проводилось по стандартной методике. Подтверждался тип метаплазии в ПБ, при наличии признаков дисплазии эпителия указывалась ее степень (дисплазия низкой степени или дисплазия высокой степени).

Для проведения **24-часового мониторинга уровня pH** в желудке и дистальном отделе пищевода использовался ацидогастрометр **АГМ 24 ПМ «Гастроскан-24»** («Исток-система», Россия).

**Водно-перфузионная манометрия пищевода** осуществлялась с помощью компьютерного прибора **«Гастроскан-Д»** («Исток-система», Россия).

Полипозиционное **рентгенологическое исследование** пищевода и желудка с контрастированием бариевой взвесью выполнялось на аппарате фирмы Siemens.

**Консервативная терапия** проводилась всем больным с ПБ. Назначались следующие группы препаратов: ингибиторы протонной помпы (ИПП), препараты урсодезоксихолевой кислоты (при желчном рефлюксе), блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (при наличии феномена «кислотного прорыва» в ночное время), прокинетики, антациды и альгинаты. Для контроля эффективности консервативной терапии динамическая ЭГДС с биопсией выполнялась 1 раз в год у больных без признаков дисплазии эпителия и 1 раз в 6 месяцев у больных с дисплазией низкой степени.

**Эндоскопическое лечение** (АПК) выполнялось больным с наличием признаков дисплазии низкой степени на фоне ПБ, а также больным с выявленной прогрессией заболевания от ЖМ до КМ. Использовался аппарат ES-vision (EMED, Польша): мощность аргоноусиленной коагуляции 50 Вт, поток аргона 5,0 л/мин. Процедура выполнялась под внутривенной седацией 1% раствором пропофола. Эндоскопическое лечение дополнялось антирефлюксной хирургической операцией либо комбинировалось с постоянной антисекреторной терапией. Результаты лечения оценивались через 1, 3, 6, 12 месяцев и далее 1 раз в год. Контрольное исследование включало проведение ЭГДС с биопсией из области Z-линии, из реэпителизованного участка слизистой оболочки пищевода и из остаточных участков метаплазии (при их наличии).

Больным ПБ с дисплазией тяжелой степени рекомендовалась эндоскопическая резекция слизистой оболочки. Больные с выявленным раком пищевода были направлены на хирургическое лечение. Результаты лечения этих больных в работе не оценивались.

Работа включала несколько этапов. Дизайн исследования представлен на *схеме 1*.

### Схема 1. Дизайн исследования



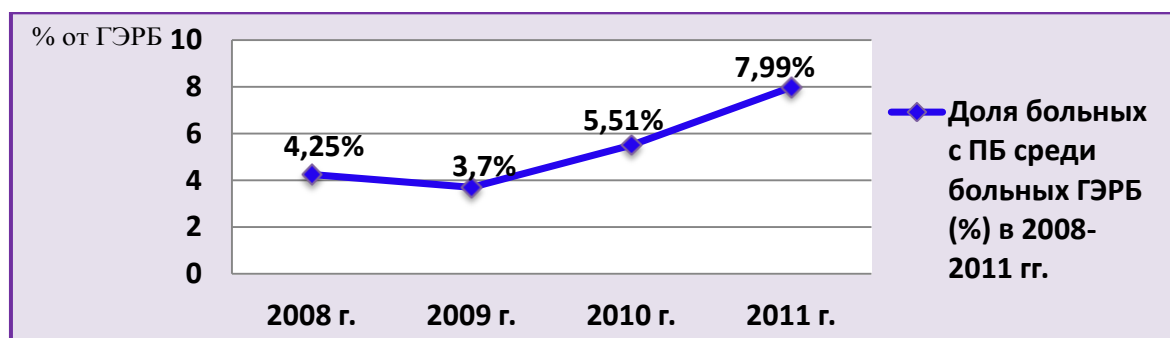
Статистическая обработка данных проводилась с использованием встроенных функций программных пакетов Microsoft Excel 2007, Биостатистика.

## Результаты собственных исследований

### Статистический анализ больных ГЭРБ и пищеводом Барретта

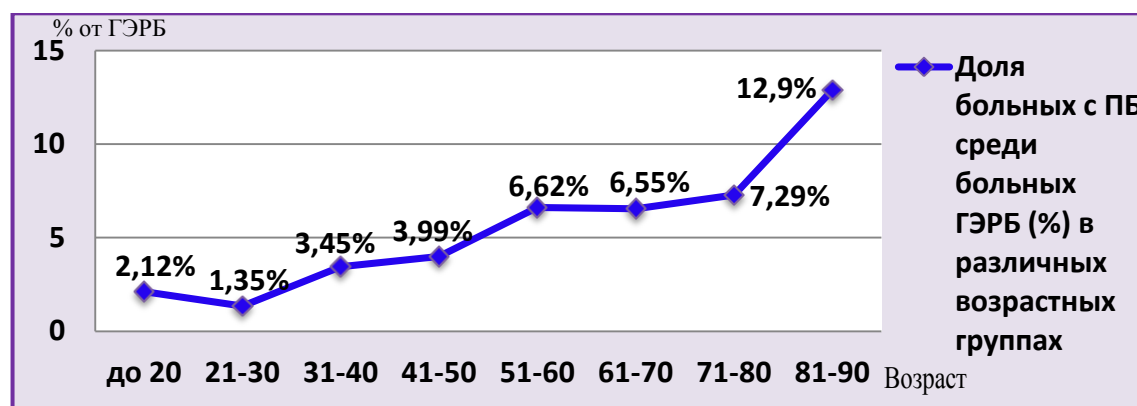
На основании ретроспективного анализа историй болезни 2775 больных ГЭРБ, находившихся на стационарном лечении в ЦНИИГ с 2008 по 2011 год, было выявлено следующее соотношение форм и осложнений ГЭРБ. Эндоскопически негативная форма заболевания диагностирована у 781 (28,14%) пациента, ГЭРБ в стадии рефлюкс-эзофагита – у 1264 (45,55%) больных, эрозивный эзофагит – у 648 (23,35%) пациентов, пептическая язва пищевода – у 82 (2,96%) больных. Диагноз ПБ был установлен у 151 больного, что составило 5,44% больных ГЭРБ. Значительно реже встречались такие осложнения ГЭРБ, как стриктура пищевода – 33 (1,19%) пациента и кровотечение – 2 (0,07%) пациента.

Мы отметили рост распространенности ПБ в популяции больных ГЭРБ: в 2008г. число больных с диагностированным ПБ составило 4,25%, тогда как к 2011г. этот показатель увеличился до 7,99% ( $p=0,006$ , **рис.1**).



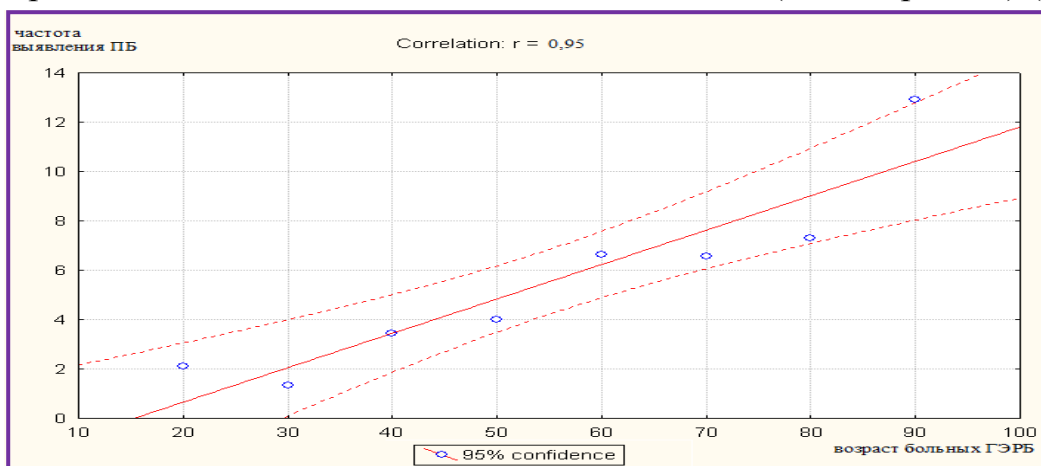
**Рис.1.** Распространенность пищевода Барретта среди больных ГЭРБ

Анализ распространенности ПБ по возрастным группам представлен на **рис.2**.



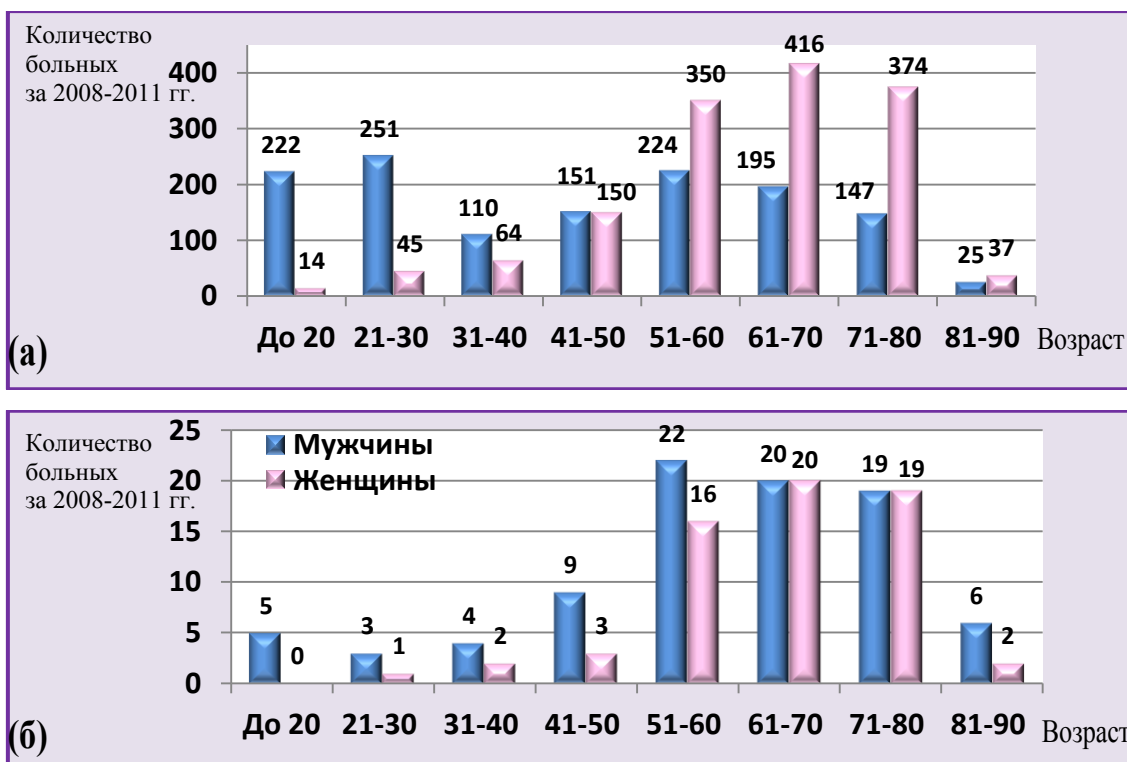
**Рис.2.** Распространенность пищевода Барретта среди больных ГЭРБ в зависимости от возрастных групп

Анализ показал, что среди пациентов молодого возраста (до 30 лет) ПБ встречается редко (1,35–2,12% случаев), а в старшей возрастной группе распространенность заболевания достигает 12,9%. При этом средний возраст больных с ПБ ( $61,94 \pm 15,11$  года) достоверно превысил средний возраст больных ГЭРБ в целом ( $53,17 \pm 19,21$  года,  $p < 0,001$ ). Была выявлена сильная корреляционная связь возраста больных ГЭРБ и частоты выявления ПБ ( $r = 0,95$ ,  $p < 0,01$ ) (рис.3).



**Рис.3. Корреляционная связь возраста больных ГЭРБ и частоты выявления пищевода Барретта**

При анализе гендерных различий в популяциях больных ГЭРБ и ПБ были выявлены следующие особенности (рис.4).



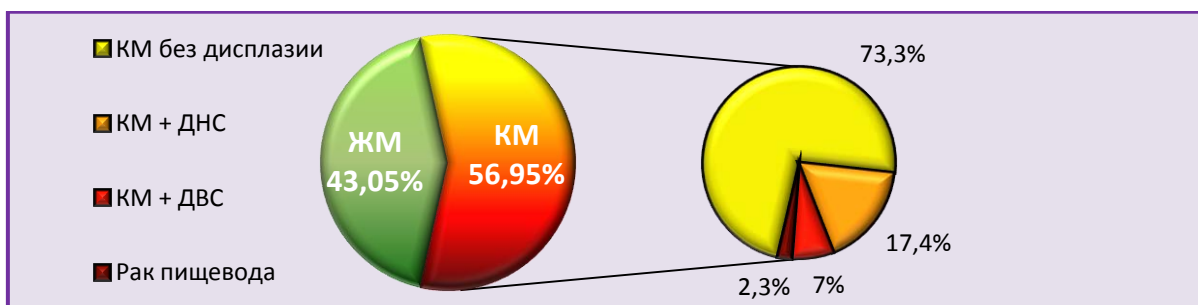
**Рис.4. Распределение больных ГЭРБ (а) и пищеводом Барретта (б) по полу и возрасту**

ПБ, как и ГЭРБ в целом, наиболее часто встречается в возрастном диапазоне 50-80 лет. При этом, среди больных ГЭРБ в возрасте до 40 лет отмечается преобладание мужчин, в возрасте от 41 до 50 лет количество мужчин и женщин одинаково, после 50 лет женская заболеваемость значительно превышает мужскую. Соотношение мужчин и женщин в популяции больных ГЭРБ – 1:1,09.

Иные цифры получены при анализе группы больных с ПБ: общее соотношение мужчин и женщин составило 1,40:1. При этом ни в одной возрастной группе не отмечено преобладания женщин. В возрастном диапазоне до 60 лет количество мужчин преобладает, с 60 до 80 лет отмечается выравнивание числа больных с ПБ обоих полов, что может быть связано с большей продолжительностью жизни женщин в целом.

Нас также интересовало, является ли избыточная масса тела больных ГЭРБ фактором риска развития ПБ в нашем регионе. Результаты исследования показали, что в среднем индекс массы тела (ИМТ) больных со всеми формами ГЭРБ повышен и соответствует избыточной массе тела (предожирение). Однако статистически значимых различий ИМТ у больных ГЭРБ ( $27,7 \pm 5,0$ ) и ПБ ( $27,8 \pm 5,1$ ) выявлено не было.

Анализ результатов морфологического исследования биоптатов определил, что из 151 больного с эндоскопическими признаками ПБ у 65 (43,05%) больных имеется желудочный тип метаплазии, при этом ни в одном случае не зафиксировано признаков дисплазии желудочного эпителия (рис.5). У остальных 86 (56,95%) пациентов диагностирована КМ. Среди всех больных с КМ признаки дисплазии эпителия низкой степени отмечены у 15 (17,4%) пациентов, дисплазии высокой степени – у 6 (7,0%) больных, рак пищевода выявлен у 2 (2,3%) больных.



**Рис.5. Распределение больных с пищеводом Барретта по морфологическим данным**

Средний возраст больных с ЖМ оказался равен среднему возрасту больных ГЭРБ в целом ( $54,32 \pm 15,11$  и  $53,17 \pm 19,21$  года соответственно) (таблица 1). Средний возраст больных с КМ оказался достоверно выше и составил  $63,62 \pm 13,77$  года ( $p < 0,001$  по сравнению с больными с ЖМ), а у пациентов с наличием диспластических изменений в пищеводе –  $72,27 \pm 6,35$  года ( $p = 0,007$  по сравнению с больными с КМ без дисплазии). Таким образом, риск развития диспластических изменений на фоне ПБ повышается с возрастом больных.

Таблица 1.

**Соотношение возраста больных с пищеводом Барретта и типа метаплазии**

Тип метаплазии	Средний возраст больных
<b>ПБ (всего)</b>	$61,94 \pm 15,11$
<b>ГЭРБ (всего)</b>	$53,17 \pm 19,21$
<b>Желудочная метаплазия</b>	$54,32 \pm 15,39$
<b>Кишечная метаплазия без дисплазии</b>	$63,62 \pm 13,77$
<b>КМ с дисплазией низкой степени</b>	$72,27 \pm 6,35$
<b>КМ с дисплазией высокой степени</b>	$72,83 \pm 4,87$
<b>Рак пищевода</b>	$70,50 \pm 10,61$

Статистические данные в зависимости от длины сегмента метаплазии представлены следующим образом (таблица 2).

Таблица 2.

**Соотношение длины сегмента метаплазии и типа метаплазии в пищеводе Барретта**

Тип метаплазии	Число больных	Короткие сегменты <3 см (% от числа больных)	Длинные сегменты >3 см (% от числа больных)
<b>Желудочная метаплазия</b>	65	51 (78,5%)	14 (21,5%)
<b>Кишечная метаплазия без дисплазии</b>	63	32 (50,8%)	31 (49,2%)
<b>КМ с дисплазией низкой степени</b>	15	3 (20,0%)	12 (80,0%)
<b>КМ с дисплазией высокой степени</b>	6	--	6 (100%)
<b>Рак пищевода</b>	2	--	2 (100%)
<b>ВСЕГО</b>	151	86 (56,9%)	65 (43,1%)

Большинство пациентов с ЖМ (78,5%) имеют короткие менее 3 см сегменты метаплазии в дистальном отделе пищевода. Количество больных с КМ без дисплазии с длиной сегментов как менее 3 см, так и более 3 см оказалось одинаково (50,8% и 49,2% соответственно). В группе больных с дисплазией

низкой степени число пациентов с длинным сегментом ПБ возросло до 80%, а среди больных с дисплазией высокой степени и раком пищевода составило 100%. Таким образом, с увеличением протяженности метаплазии в пищеводе увеличивается количество клеток, потенциально готовых к диспластическим изменениям, следовательно, повышается риск развития рака пищевода.

### **Результаты эндоскопической диагностики пищевода Барретта**

В соответствии с поставленными задачами была проведена оценка диагностической значимости различных эндоскопических методик в выявлении участков КМ и дисплазии эпителия в сегменте ПБ (таблица 3).

*Таблица 3.*

#### **Сравнительная характеристика эндоскопических методов диагностики пищевода Барретта**

<b>Метод диагностики</b>	<b>Число исследований</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>Общая точность</b>
<b>ЭГДС с окрашиванием р-ром метиленового синего 1%</b>	78	84,6%	30,8%	57,7%
<b>ЭГДС с орошением раствором уксусной кислоты 1,5%</b>	90	81,3%	64,3%	73,3%
<b>ЭГДС с осмотром в режиме NBI</b>	105	94,4%	64,7%	80,0%
<b>Комбинированный метод: ЭГДС с орошением р-ром уксусной кислоты 1,5% и осмотром в режиме NBI</b>	108	90,5%	86,7%	88,9%
<b>ЭГДС в сочетании с конфокальной лазерной эндомикроскопией</b>	43	91,3%	100%	95,3%
<b>Комбинированный метод: ЭГДС с осмотром в режиме NBI и прицельной конфокальной лазерной эндомикроскопией</b>	32	100%	100%	100%

Согласно приведенным в таблице данным, хромоэндоскопия с метиленовым синим, инстиляция уксусной кислоты и осмотр в узкоспектральном пучке света (NBI), использованные в монорежиме, при относительно высокой чувствительности (84,6%, 81,3%, 94,4% соответственно) обладают низкой специфичностью (30,8%, 64,3%, 64,7% соответственно), в связи с чем обеспечивают невысокую общую диагностическую точность.

Комбинированный метод, включающий предварительную инстилляцию 1,5% раствора уксусной кислоты и последующую оценку архитектоники слизистой оболочки в режиме NBI, позволяет повысить специфичность метода по сравнению с моноиспользованием каждой технологии в отдельности. Чувствительность комбинированного метода составила 90,5% (95% ДИ; 86,5 – 96,7%), специфичность 86,7% (95% ДИ; 82,2 – 94,9%), общая точность 88,9% (95% ДИ; 84,6 – 96,0%). Метод прост в применении, имеет низкую себестоимость и легко переносится пациентами.

Конфокальная лазерная эндомикроскопия при использовании в монорежиме обеспечила диагностическую чувствительность в определении участков КМ и дисплазии в сегменте ПБ 91,3% (95% ДИ; 81,2 – 100%), специфичность – 100%, общую точность – 95,3% (95% ДИ; 89,5 – 100%). Причиной диагностической ошибки у двух больных (ложноотрицательные результаты исследования) явилось наличие сопутствующего эрозивно-язвенного поражения пищевода с массивными наложениями фибрина, затрудняющими эндомикроскопическую оценку. Ложноположительных результатов исследования при применении конфокальной лазерной эндомикроскопии отмечено не было.

Комбинация NBI-эндоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии позволила повысить диагностическую точность проводимых исследований до 100%: совпадение данных эндоскопического и последующего морфологического исследований было отмечено во всех случаях.

Значительным недостатком метода конфокальной эндомикроскопии является высокая себестоимость как самого оборудования, так и расходных материалов. Кроме того, использование методики требует от врача-эндоскописта знания гистологической структуры тканей и навыков в интерпретации конфокальных изображений. Учитывая данные факты, конфокальная лазерная эндомикроскопия рекомендована для прицельной диагностики, динамического наблюдения и контроля эффективности эндоскопического лечения пациентов с ПБ в специализированных крупных лечебно-диагностических учреждениях. Для использования в широкой эндоскопической практике при первичном осмотре больных с подозрением на ПБ, а также для динамического наблюдения пациентов с ПБ рекомендован комбинированный метод, включающий инстилляцию раствора уксусной кислоты 1,5% и осмотр в режиме NBI.



## Патогенетические особенности различных форм пищевода Барретта

Следующим этапом работы была оценка данных 24-часовой рН-метрии и манометрии пищевода у 59 больных с ПБ, не имевших антирефлюксных вмешательств в анамнезе (35 больных с КМ и 24 больных с ЖМ) (таблицы 4-5).

Таблица 4.

### Соотношение типа метаплазированного эпителия в пищеводе и показателей манометрии пищевода

	Норма	Кишечная метаплазия N=35	Желудочная метаплазия N=24	p
Давление покоя НПС, мм рт.ст.	6-25	5,7±3,4	11,6±7,1	<0.001
Средняя амплитуда перистальтической волны в дистальном отделе пищевода (3 и 8 см от НПС), мм рт.ст.	30-180	39,6±19,8	43,7±23,7	0.474
Неэффективная моторика пищевода (% от числа больных)	--	22 (62,9%)	8 (33,3%)	0.049

Таблица 5.

### Соотношение типа метаплазированного эпителия в пищеводе и показателей суточного рН-мониторинга

	Норма	Кишечная метаплазия N=35	Желудочная метаплазия N=24	p
Среднее рН в теле желудка	1,8	3,2±1,5	3,1±1,0	0.776
Индекс DeMeester	<14,72	37,9±22,6	20,4±14,3	0.029
Количество кислых ГЭР	<46,9	58,2±31,8	51,5±26,7	0.550
Количество длительных ГЭР	<3,5	7,2±3,9	3,2±1,8	0.031
Наличие ДГР	Нет	27 (77,1%)	11 (45,8%)	0.029

Результаты проведенного анализа показали, что у больных с КМ ниже давление покоя НПС (5,7±3,4 мм рт. ст., p<0,001), чаще диагностируется неэффективная моторика пищевода (62,9%, p=0,049), чаще выявляются длительные гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР) протяженностью более 5 минут (7,2±3,9, p=0,031), отмечаются более высокие показатели индекса DeMeester (37,9±22,6, p=0,029), чаще встречается дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР) (77,1%, p=0,029). Таким образом, хотя развитию ЖМ и КМ в пищеводе способствуют одни и те же механизмы, формирование участков КМ обусловлено более серьезными нарушениями антирефлюксного барьера и более выраженной дисфункцией моторики верхних отделов пищеварительного тракта.

## Результаты консервативной терапии пищевода Барретта

В протокол консервативного лечения ПБ было включено 43 пациента, проходивших своевременный эндоскопический и морфологический контроль в течение 3х лет. Анализируемая группа больных включала 14 женщин и 29 мужчин в возрасте от 40 до 77 лет, средний возраст  $63,02 \pm 15,35$  года. Среди них 20 больных с ЖМ и 23 пациента с КМ (в том числе 9 больных с дисплазией низкой степени). Средняя длина сегмента метаплазии составила  $4,45 \pm 1,34$  см.

Критерием эффективности консервативной терапии, по нашему мнению, является отсутствие прогрессирования заболевания. Терапия оказалась эффективной у 36 (83,72%) больных (таблица 6). Из них у 34 больных за время наблюдения не выявлено существенной динамики морфологической картины. У 2 больных отмечено исчезновение признаков дисплазии низкой степени. Случаев обратного развития участков метаплазии в пищеводе под влиянием медикаментозного лечения мы не наблюдали. Отрицательная динамика морфологических данных выявлена у 7 больных (16,28%): из них у 3х больных отмечено появление фокусов КМ, у 2х больных – появление дисплазии эпителия низкой степени, у 2х больных диагностирован рак пищевода.

Таблица 6.

**Динамика морфологических изменений у больных с пищеводом Барретта на фоне консервативного лечения**

Динамика морфологических данных	Количество больных
<b>Улучшение</b>	<b>2 (4,65%)</b>
Переход КМ в ЖМ	0
Регрессия фокусов дисплазии	2 (4,65%)
<b>Ухудшение</b>	<b>7 (16,28%)</b>
Переход ЖМ в КМ	3 (7,14%)
Появление дисплазии эпителия	2 (4,65%)
Нарастание степени дисплазии	0
Появление рака пищевода	2 (4,65%)
<b>Отсутствие динамики</b>	<b>34 (79,07%)</b>
<b>ВСЕГО</b>	<b>43 (100%)</b>

Все больные с прогрессией заболевания относились к возрастной группе старше 60 лет и имели длинные (более 3 см) сегменты ПБ; сопутствующая ГПОД диагностирована у 6 больных, признаки неэффективной моторики пищевода – у 5 больных. Статистически значимых изменений морфологической картины на фоне терапии в анализируемой группе больных мы не выявили (таблица 7).

**Морфологические данные у больных с пищеводом Барретта  
до и после консервативного лечения**

Морфологические данные	Количество больных	
	До лечения	После лечения
ЖМ	20 (46,5%)	17 (39,5%)*
КМ без дисплазии	14 (32,6%)	15 (34,9%)*
КМ с дисплазией низкой степени	9 (20,9%)	9 (20,9%)*
КМ с дисплазией высокой степени	0	0
Рак пищевода	0	2 (4,7%)*
<b>ВСЕГО</b>	<b>43 (100%)</b>	<b>43 (100%)</b>

\* $p > 0,05$

Всем больным, у которых в процессе наблюдения отмечено появление участков КМ и дисплазии эпителия, была проведена эндоскопическая абляция сегментов метаплазии в пищеводе, а также антирефлюксная хирургическая операция. Больные с выявленным раком пищевода были направлены на хирургическое лечение.

**Результаты эндоскопического лечения больных с пищеводом Барретта**

Эндоскопическое лечение (АПК) проведено 24 больным (13 мужчин и 11 женщин) с ПБ в возрасте от 45 до 71 года (средний возраст  $60,15 \pm 7,43$  лет) с длиной сегмента метаплазии от 1 до 6 см (средняя длина  $2,69 \pm 1,59$  см). У всех больных определялись участки КМ в пищеводе, у 15 из них признаки дисплазии эпителия низкой степени. АПК выполнялась у 8 больных одноэтапно, у 13 больных в 2 этапа, у 3 больных в 3 этапа. У 14 (58,3%) больных АПК дополнялась антирефлюксной хирургической операцией, у 10 (41,7%) больных комбинировалась с постоянной антисекреторной терапией.

Удовлетворительным результатом эндоскопического лечения мы считали полную реэпителизацию сегмента метаплазии многослойным плоским эпителием; также допускалось наличие небольших остаточных островков ЖМ. Динамика эндоскопических и морфологических данных после заключительного этапа АПК представлена в *таблице 8*. Полное замещение эпителия Барретта неосквямозным эпителием отмечено у 13 (54,2%) больных; у 7 (29,2%) больных при контрольном исследовании на фоне плоского эпителия пищевода визуализировались отдельные островки (0,5-0,7 см) метаплазии, прицельная биопсия из которых выявила эпителий желудочного типа. Сохранение участков КМ наблюдалось у 4 (16,6%)

больных, что отнесено к неудовлетворительным результатам лечения. Тем не менее, у этих больных морфологическое исследование выявило положительную динамику: уменьшение распространенности зон КМ и исчезновении диспластических изменений.

Таблица 8.

**Динамика эндоскопических и морфологических данных у больных с пищеводом Барретта на фоне эндоскопического лечения**

Динамика морфологических данных		Количество больных
Резпитализация многослойным плоским эпителием		13 (54,2%)
Резпитализация многослойным плоским эпителием и частично эпителием желудочного типа		7 (29,2%)
Уменьшение протяженности, но сохранение участков КМ		4 (16,6%)
Сохранение КМ с признаками дисплазии эпителия		0
<b>ВСЕГО</b>		<b>24 (100%)</b>
Осложнения	Стриктура пищевода	1 (4,2%)
	Длительно нерубцующаяся язва пищевода	2 (8,3%)

Сравнительный анализ морфологических данных в анализируемой группе больных до АПК и через 1 месяц после заключительного этапа АПК отражен в *таблице 9*. Отмечено статистически значимое увеличение количества больных с восстановленным многослойным плоским эпителием в пищеводе ( $p < 0,001$ ) и больных с исчезновением КМ и сохранением остаточных островков ЖМ ( $p < 0,05$ ). Признаков дисплазии эпителия после проведенного лечения не было выявлено ни в одном случае ( $p < 0,001$ ).

Таблица 9.

**Морфологические данные у больных с пищеводом Барретта до и после АПК**

Морфологические данные	Количество больных		p
	До лечения	После лечения	
Неосквамозный эпителий	0	13 (54,2%)	<b>0.000</b>
ЖМ	0	7 (29,2%)	<b>0.014</b>
КМ без дисплазии	9 (37,5%)	4 (16,6%)	0.192
КМ с дисплазией низкой степени	15 (62,5%)	0	<b>0.000</b>
КМ с дисплазией высокой степени	0	0	
<b>ВСЕГО</b>	24 (100%)	24 (100%)	

При проведении АПК интраоперационных осложнений (кровотечение, перфорация) отмечено не было. У одного больного послеоперационный период осложнился формированием рубцовой стриктуры пищевода, которая была

успешно разрешена методом эндоскопического бужирования и постановки временного стента. У двух больных отмечалось длительное рубцевание посткоагуляционных язвенных дефектов в пищеводе (2 и 9 месяцев).

В целом, мы считаем результаты применения АПК удовлетворительными. Устранение участков КМ в пищеводе достигнуто у 20 из 24 больных (83,4%), ликвидация признаков дисплазии низкой степени – у всех 15 больных (100,0%).

Отдаленные результаты эндоскопического лечения оценивались через 18 месяцев после завершающего этапа АПК. Рецидив КМ в пищеводе зафиксирован у 2 из 20 больных (10,0%). В обоих случаях в послеоперационном периоде отмечено нарушение пациентами режима назначенной консервативной терапии. У больных, перенесших фундопликацию, рецидивов КМ отмечено не было.

Методика АПК зарекомендовала себя, как безопасная и хорошо переносимая пациентами. Учитывая низкую частоту осложнений и быструю эпителизацию коагуляционных язвенных дефектов, АПК рекомендована в лечении пациентов с ПБ с наличием КМ и дисплазии низкой степени. Тем не менее, для каждого больного вопрос тактики лечения решается индивидуально.

## **ВЫВОДЫ**

1. Пищевод Барретта диагностируется у 5,44% больных ГЭРБ с постоянным ростом заболеваемости (2008г – 4,25%, 2011г – 7,99%,  $p=0,006$ ). Факторами риска развития пищевода Барретта у больных ГЭРБ являются возраст больных ( $r=0,95$ ,  $p<0,01$ ) и мужской пол (соотношение мужчин и женщин с ПБ 1,40:1, с ГЭРБ 1:1,09). Повышенный индекс массы тела не является фактором риска развития пищевода Барретта в нашем регионе.
2. Риск развития дисплазии и рака пищевода при пищеводе Барретта повышается с возрастом больных и увеличением протяженности метаплазии. Средний возраст больных с желудочной метаплазией  $54,32\pm 15,11$  года, с кишечной метаплазией без дисплазии –  $63,62\pm 13,77$  года ( $p<0,001$ ), с кишечной метаплазией и дисплазией  $72,27\pm 6,35$  года ( $p=0,007$ ). У 78,5% больных с желудочной метаплазией выявлены короткие сегменты пищевода Барретта, среди больных с кишечной метаплазией длинные и короткие сегменты встречались с одинаковой частотой; у больных с дисплазией низкой и высокой степени преобладали длинные сегменты пищевода Барретта (80% и 100%

больных соответственно).

3. Среди методик эндоскопической диагностики пищевода Барретта наиболее точным в выявлении кишечной метаплазии и дисплазии эпителия является комбинированный метод, включающий осмотр слизистой оболочки в режиме NBI и проведение прицельной конфокальной лазерной эндомикроскопии (общая точность 100%). Учитывая высокую себестоимость, данный метод является экспертным. Для использования в широкой эндоскопической практике рекомендован комбинированный метод, включающий инстилляцию 1,5% раствора уксусной кислоты и осмотр в режиме NBI, чувствительность которого в выявлении участков кишечной метаплазии и дисплазии эпителия составила 90,5% (95% ДИ; 86,5 – 96,7%), специфичность 86,7% (95% ДИ; 82,2 – 94,9%) и общая точность 88,9% (95% ДИ; 84,6 – 96,0%).
4. Нарушения антирефлюксного барьера и моторики верхних отделов пищеварительного тракта более выражены у больных с кишечной метаплазией по сравнению с больными с желудочной метаплазией, а именно: ниже давление в области нижнего пищеводного сфинктера ( $5,7 \pm 3,4$  и  $11,6 \pm 7,1$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ), чаще диагностируется неэффективная моторика пищевода (62,9% и 33,3%,  $p = 0,049$ ), чаще выявляются длительные гастроэзофагеальные рефлюксы протяженностью более 5 минут ( $7,2 \pm 3,9$  и  $3,2 \pm 1,8$ ,  $p = 0,031$ ), отмечаются более высокие показатели индекса DeMeester ( $37,9 \pm 22,6$  и  $20,4 \pm 14,3$ ,  $p = 0,029$ ).
5. Консервативная терапия больных с пищеводом Барретта с желудочной метаплазией, кишечной метаплазией и дисплазией низкой степени в течение 3 лет наблюдения не выявила статистически значимых различий морфологической картины ( $p > 0,05$ ), однако отрицательная динамика отмечена у 16,28% больных. Комплексное лечение больных с пищеводом Барретта с кишечной метаплазией и дисплазией низкой степени с использованием аргоноплазменной коагуляции привело к ликвидации кишечной метаплазии у 83,4% больных, признаков дисплазии эпителия – у 100% больных. Выявлено статистически значимое увеличение числа больных с многослойным плоским эпителием в пищеводе ( $p < 0,001$ ) и больных с желудочной метаплазией ( $p < 0,05$ ), уменьшение количества больных с дисплазией низкой степени ( $p < 0,001$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При динамическом наблюдении особую настороженность должны вызывать

пациенты с пищеводом Барретта старше 60 лет, с длинным сегментом метаплазии, наличием кишечной метаплазии и дисплазии эпителия, т.к. именно в данной группе риск малигнизации максимален.

2. Для использования в широкой эндоскопической практике при первичном осмотре больных с подозрением на пищевод Барретта, а также для динамического наблюдения пациентов рекомендован комбинированный метод, включающий инстилляцию раствора уксусной кислоты 1,5% и осмотр в режиме NBI. Конфокальная лазерная эндомикроскопия является экспертным методом и рекомендована для прицельной диагностики, динамического наблюдения и контроля эффективности эндоскопического лечения больных с ПБ. Применение метода целесообразно в крупных специализированных лечебно-диагностических учреждениях.
3. Консервативное лечение следует проводить пациентам с пищеводом Барретта с наличием желудочной или кишечной метаплазии без признаков дисплазии эпителия. Больным с дисплазией низкой степени, а также больным с наблюдаемой в ходе динамических обследований прогрессией заболевания от желудочной метаплазии до кишечной метаплазии должна проводиться аргоноплазменная коагуляция сегмента метаплазии в сочетании с консервативной терапией или фундопликацией.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Щербаков П.Л., Хомерики С.Г., **Кирова М.В.** Конфокальная эндомикроскопия в диагностике пищевода Барретта // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2010. – №10. – С. 3 – 7.
2. Щербаков П.Л., **Кирова М.В.**, Хомерики С.Г., Лазебник Л.Б. Возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии в эндоскопической практике // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии**. – 2010. – №5, Прил. №36: Материалы XVI Российской Гастроэнтерологической Недели, 11-13 октября 2010г., Москва. – С.160.
3. Щербаков П.Л., **Кирова М.В.**, Лазебник Л.Б. Конфокальная лазерная эндомикроскопия: гистология in vivo // **Сборник трудов «Актуальные вопросы гастроэнтерологии в терапии и хирургии»**. – 2010. – Выпуск 7. – С.14–19.

4. Щербаков П.Л., **Кирова М.В.**, Хомерики С.Г. Конфокальная лазерная эндомикроскопия как эффективный метод диагностики пищевода Барретта *in vivo* // Материалы XI съезда НОГР, 1-2 марта 2011г., Москва. – С. 242 – 243.
5. **Кирова М.В.** Конфокальная лазерная эндомикроскопия и уточняющие эндоскопические методики в диагностике пищевода Барретта // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2012. – №4. – С. 98 – 103.
6. Щербаков П.Л., **Кирова М.В.** Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по конфокальной лазерной эндомикроскопии // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2012. – №5. – С. 126–130.
7. Щербаков П.Л., **Кирова М.В.**, Хомерики С.Г., Васнев О.С., Ким Д.О. Пищевод Барретта // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2012. – №8. – С. 62 – 70.
8. Щербаков П.Л., Быстровская Е.В., **Кирова М.В.**, Васильев Ю.В. Эндоскопическое исследование пищевода (глава в монографии С.65–83) // «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» под ред. Л.Б. Лазебника. – Монография. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2012. – 355 с.
9. **Kirova M.**, Shcherbakov P., Lazebnik L. Confocal laser endomicroscopy allows immediate diagnosis of Barrett's esophagus during conventional endoscopy // *Endoscopy.* – 2010. – №42 (Suppl.1): Abstracts of 18<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week, October 23-27, 2010, Barcelona. – P. A260-A261.
10. Shcherbakov P., **Kirova M.**, Khomeriki S., Vasnev O. In vivo detection of Barrett's esophagus using confocal laser endomicroscopy, narrow-band imaging and chromoendoscopy // Abstracts of OESO 11<sup>th</sup> World Conference, September 1-4, 2012, Como. – P. 32 – 33.
11. Shcherbakov P., **Kirova M.**, Khomeriki S. Combined use of NBI and confocal laser endomicroscopy improves the diagnostic accuracy of endoscopic procedure in patients with Barrett's esophagus // Abstracts of Digestive Disease Week 2013, May 18-21, 2013, Orlando. – Su 1446.
12. Shcherbakov P., Kim D., **Kirova M.**, Khomeriki S., Vasnev O. Argon plasma coagulation for total Barrett's eradication: long-term results // Abstracts of OESO 12<sup>th</sup> World Conference, August 27-30, 2013, Paris. – P.16.