

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-06

Прогноз развития эрозий при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагельной рефлюксной болезнью

Е.К. Мастыкова, М.Р. Конорев, М.Е. Матвеевко

Витебский государственный медицинский университет

Prognosis of erosions development at gastric metaplasia of esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease

Ye.K. Mastykova, M.R. Konorev, M.E. Matveyenko

Vitebsk State medical university

Цель исследования. Определить прогностическое значение диагностики желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода в формировании эрозий у пациентов с *гастроэзофагальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ).

Материал и методы. В проспективное сравнительное исследование было включено 100 пациентов с ГЭРБ: мужчин – 57 (57%), женщин – 43 (43%), средний возраст $50,2 \pm 18,1$ года. Длительность наблюдения составила от 3 до 10 лет. Пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки нижней трети пищевода. Анализ частоты появления эрозий проводили с заполнением таблицы 2×2 (для обработки использовался критерий χ^2).

Результаты. Установлена высокая диагностическая значимость наличия желудочной метаплазии слизистой пищевода для прогноза появления эрозий у пациентов с ГЭРБ: чувствительность – 80,7%

Aim of investigation. To determine prognostic value of diagnostics of gastric metaplasia of esophageal mucosa in development of erosions in patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Material and methods. Overall 100 patients with GERD have been enrolled in prospective comparative study: men – 57 (57%), women – 43 (43%), mean age was $50,2 \pm 18,1$ years. Duration of follow-up was 3 to 10 years. Patients underwent esophagogastroduodenoscopy with guided biopsy of mucosa of the lower third of esophagus. Analysis of erosions frequency was carried out by 2×2 table (for χ^2 criterion analysis).

Results. The high diagnostic value of presence of gastric metaplasia of esophageal mucosa for prognosis of erosions in patients with GERD was revealed: sensitivity – was 80,7% (95% CI: 69,8–91,6%); specificity – 83,3% (95% CI: 72,6–94,0%); rate of correct prognoses – 82% (95% CI: 74,4–89,6%); relative risk of prognosticated outcome – 4,2; relative risk of different

Мастыкова Евгения Константиновна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. Контактная информация: shelest@tut.by; 210023, Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

Mastykova Evgeniya K. – post-graduate student of the chair of general and clinical pharmacology with Faculty course of professional skills upgrading and staff retraining, Vitebsk State medical university. Contact information: shelest@tut.by; 210023, Byelorussia, Vitebsk, Frunze prospect, 27

Конорев Марат Русланович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. Контактная информация: mKonorev@yandex.ru; 210023, Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

Konorev Marat R. – MD, PhD, professor, head of the chair of general and clinical pharmacology with Faculty course of professional skills upgrading and staff retraining, Vitebsk State medical university. Contact information: mKonorev@yandex.ru; 210023, Byelorussia, Vitebsk, Frunze prospect, 27

Матвеевко Майя Ефимовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Витебского государственного медицинского университета. Контактная информация: 210023, Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

Matveyenko Maya E. – MD, lecturer of the chair of pathological anatomy, Vitebsk State medical university. Contact information: 210023, Byelorussia, Vitebsk, Frunze prospect, 27

(95% ДИ: 69,8–91,6%); специфичность – 83,3% (95% ДИ: 72,6–94,0%); доля правильных прогнозов – 82% (95% ДИ: 74,4–89,6%); относительный риск прогнозируемого исхода – 4,2; относительный риск иного исхода – 0,2 (95% ДИ: 0,1–0,39%); отношение шансов – 4,5 (95% ДИ: 1,6–12,7%).

Выводы. Впервые установлена достоверная ($p < 0,001$) ценность диагностики желудочной метаплазии у пациентов с ГЭРБ для прогноза развития эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 3–10 лет.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагит, эрозии, метаплазия.

Гастроэзофагальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) по праву называют болезнью XXI века. Это связано с тем, что ГЭРБ является одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Согласно Монреальскому соглашению (2006), ГЭРБ – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений [17].

В Западной Европе и Северной Америке основные симптомы ГЭРБ (изжога и/или регургитация) еженедельно встречаются у 10–20% населения [6, 17]. По данным популяционного исследования МЭГРЕ, проведенного в России, распространенность ГЭРБ составила 13,3% [2]. В странах Азии и Ближнего Востока (Китай, Корея, Израиль) этот показатель ниже – 2,3–6,2% [5, 8, 9, 18]. Однако крупное популяционное исследование, проведенное в Японии, продемонстрировало, что частота встречаемости ГЭРБ в этой стране составляет 20% [20].

Кроме того, повышенный интерес к проблеме ГЭРБ связан с возможностью развития эрозивного эзофагита (в 30–35% случаев) и различных осложнений – пептическая язва и стриктура пищевода, *пищевод Баррета* (ПБ), *аденокарцинома пищевода* (АКП) [1, 15, 17].

В 1950 г. английский хирург Норманн Баррет впервые описал цилиндрический эпителий желудочного типа, окружающий язву дистального отдела пищевода [3]. Сам Баррет был убежден, что заболевание, описание которого он публикует, является сочетанием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с транслокацией проксимального отдела желудка в средостение в виде трубки («тубулированный желудок») с укорочением и изъязвлением дистальной трети пищевода.

Лишь спустя 3 года Аллисон и Джонстон показали: представленный Н. Барретом тубулированный желудок на самом деле был пищевод с цилиндроклеточной метаплазией эпителия и образованием пептических язв («язвы Баррета» – «Barrett ulcers»). Сам Баррет признал эту концепцию лишь в 1957 г.

outcome – 0,2 (95% CI: 0,1–0,39%); odds ratio – 4,5 (95% CI: 1,6–12,7%).

Conclusions. For the first time significant value of gastric metaplasia diagnostics in patients with GERD ($p < 0,001$) for the prognosis of erosions of mucosa of the esophagus within 3–10 years it was found.

Key words: gastroesophageal reflux disease, esophagitis, erosions, metaplasia.

В настоящее время наличие ПБ предполагается эндоскопически – во время проведения *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), когда имеет место подъем цилиндрического эпителия в пищевод выше зоны *кардиоэзофагеального перехода* (КЭП). Ориентиром КЭП большинство исследователей считают проксимальный край желудочных складок [15].

При проведении морфологического исследования биоптатов метаплазированного эпителия *слизистой оболочки пищевода* (СОП) может быть обнаружен эпителий трех типов – кардиальный (содержащий слизеобразующие клетки), фундальный (кроме слизеобразующих содержит также париетальные и главные клетки) и кишечный (специализированная кишечная метаплазия, содержащая бокаловидные клетки). Установлено, что кишечный тип метаплазии связан с повышенным риском возникновения АКП (в 30–40 раз выше, чем в общей популяции). Именно поэтому многими исследователями рекомендуется под термином «пищевод Баррета» подразумевать только кишечную метаплазию СОП [13, 15].

Однако имеются данные, что наличие в пищеводе эпителия кардиального типа является патологическим состоянием, которое может быть связано с длительно существующей ГЭРБ [4, 14].

Гистохимические и генетические исследования эпителия кардиального типа обнаружили молекулярные дефекты, похожие на те, которые встречаются при специализированной кишечной метаплазии и могут предрасполагать к развитию рака пищевода [12, 14]. Недавно проведенное клиническое исследование с участием 141 пациента, которые подверглись эндоскопической резекции слизистой пищевода по поводу АКП, в 71% случаев выявило эпителий кардиального типа, расположенный рядом с опухолью, а у 57% больных в образце резецированной ткани кишечная метаплазия не была обнаружена [16].

Известно, что хроническое воспаление может способствовать развитию рака. Предрасполагают к этому язвенный колит и хронический панкреатит. A. Lassen и соавт. сообщили, что среди пациентов

с эрозивным эзофагитом риск развития АКП в 5 раз выше, и большинство таких новообразований возникли на фоне ПБ [10]. В некоторых исследованиях отмечается также связь степени тяжести эрозивного эзофагита и частоты возникновения АКП [19, 21].

P. Sharma в своей работе указывает, что ПБ может оказывать негативное влияние на заживление эрозивного эзофагита при наличии ГЭРБ [13]. Автором подчеркивается также необходимость изучения клинического значения сосуществования эрозивного эзофагита и ПБ.

Так как наше исследование включало пациентов только с *желудочной метаплазией* (ЖМ) слизистой пищевода, для избегания неправильной интерпретации результатов нами не используется термин «пищевод Баррета».

Цель исследования. Определить прогностическое значение желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода в формировании эрозий у пациентов с ГЭРБ.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное сравнительное исследование. Отбор пациентов осуществляли рандомизированным методом из 574 пациентов с ГЭРБ при отсутствии эрозий пищевода по данным анамнеза, эндоскопического и морфологического исследований. Длительность наблюдения составила от 3 до 10 лет.

Диагноз ГЭРБ устанавливали в соответствии с рекомендациями Монреальского консенсуса (2006 г.) – легкие симптомы изжоги и/или регургитации, беспокоящие пациента 2 и более дня в неделю, а также симптомы средней степени тяжести и тяжелые, возникающие чаще 1 дня в неделю. Под «изжогой» подразумевалось наличие чувства жжения различной интенсивности за грудиной (в нижней трети пищевода) и/или в эпигастральной области [1]. Под термином «регрургитация» понималось попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки [17].

О появлении эрозий судили на основании данных эндоскопического исследования пищевода, выполнявшегося видеоэзофагогастродуоде-

носкопом фирмы «Олимпус». Эрозивный рефлюкс-эзофагит определялся при наличии видимых дефектов слизистой дистального отдела пищевода. Степень эрозивного эзофагита устанавливали согласно Лос-Анджелесской классификации эзофагитов (1994 г.) [1]. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В процессе ЭГДС всем пациентам осуществлялась прицельная биопсия СО нижней трети пищевода. В случаях, когда эндоскопически предполагалось наличие метаплазии, выполнялась 4-квadrантная биопсия с взятием образцов каждые 2 см сегмента метаплазии. При нормально выглядящей слизистой проводился забор не менее 2 биоптатов проксимальнее КЭП. Дополнительно брали биопсийный материал из мест макроскопических изменений (полиповидные образования и складки, треугольные выступы, утолщение Z-линии и т. п.).

Полученные биоптаты окрашивали: гематоксилином и эозином, азури-эозином – для выявления главных клеток фундальных желез; реактивом Шиффа – для выявления слизееобразующих клеток; альциановым синим при pH 2,5 выявляли сиаломуцины и при pH 1,0 – сульфомуцины для дифференцировки полной и неполной (с явлениями дисплазии) кишечной метаплазии. Неинформативные биоптаты не учитывались.

Таким образом, в исследование было включено 100 пациентов: мужчин – 57 (57%), женщин – 43 (43%), средний возраст 50,2±18,1 года. Желудочная метаплазия (кардиальный тип) диагностирована у 50 обследованных, у остальных при морфологическом исследовании метаплазии в СОП не обнаружено.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Возраст пациентов (в годах) был представлен как среднее ± стандартное отклонение (SD). Анализ частоты появления эрозий проводили с заполнением всех четырех полей (**a**, **b**, **c**, **d**) таблицы 2×2 (табл. 1).

Для обработки таблицы размерности 2×2 использовался критерий χ^2 . Для относительных частот определялся 95% *доверительный интервал* (ДИ).

При оценке возможности появления эрозий СОП у пациентов с ГЭРБ учитывались нижеперечисленные характеристики прогностического фактора.

Таблица 1

Стандартная таблица для определения операционных характеристик прогностического фактора

Исход заболевания	Прогноз (на основании значения некоторого фактора)		Итого
	неблагоприятный	благоприятный	
Неблагоприятный	a	c	a+c
Благоприятный	b	d	b+d
Всего ...	a+b	c+d	a+b+c+d

a – число истинно положительных прогнозов (ИП); **b** – число ложноположительных прогнозов (ЛП); **c** – число ложноотрицательных прогнозов (ЛО); **d** – число истинно отрицательных прогнозов (ИО).

- Чувствительность прогноза (sensitivity; $Se = a/a+c$) – вероятность неблагоприятного исхода при наличии прогностического фактора.
- Специфичность прогноза (specificity; $Sp = d/b+d$) – вероятность благоприятного исхода при отсутствии прогностического фактора.
- Доля правильных прогнозов (predictiveaccuracy; $PA = a+d/a+b+c+d$) – вероятность правильного прогноза с учетом прогностического фактора.
- Абсолютный риск прогнозируемого исхода в опытной (attributable risk; $AR = a/a+b$) и контрольной ($ARc = c/c+d$) группах – относительная частота неблагоприятного исхода в определенной группе.
- Изменение абсолютного риска ($a/a+b - c/c+d$) – разность относительных частот неблагоприятного исхода в двух группах.
- Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов (positiverelativerisk, $RR+ = a/a+b/c/c+d$) – отношение вероятности неблагоприятного исхода при наличии прогностического фактора к вероятности неблагоприятного исхода при отсутствии прогностического фактора.
- Изменение относительного риска ($a/a+b - c/c+d$) – отношение повышения (или сни-

жения) относительного риска к частоте исходов в группе контроля.

- Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов (negativerelativerisk, $RR- = b/a+b/d/c+d$) – отношение вероятности благоприятного исхода при наличии прогностического фактора к вероятности благоприятного исхода при отсутствии прогностического фактора.

- Коэффициент асимметрии, или отношение шансов (oddsratio; $OR = a/b/c/d$) – отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой группе (определяет степень сопряженности таблицы 2×2). Если связь полностью отсутствует, коэффициент асимметрии равен единице, если имеется – значимо отличается от единицы.

Результаты исследования и их обсуждение

При рассмотрении желудочной метаплазии в качестве неблагоприятного фактора для прогноза появления эрозий СОП у пациентов с ГЭРБ за 3–10 лет наблюдения оказалось, что число ИП составило 42 случая, ЛП – 8, ЛО – 10, ИО –

Таблица 2

Определение операционных характеристик прогностического фактора (желудочной метаплазии) для выявления риска развития эрозий СОП в течение 3–10 лет у пациентов с ГЭРБ ($n=100$)

Появление эрозий на протяжении 3–10 лет	Прогноз (диагностика желудочной метаплазии СОП)		Итого
	неблагоприятный (ЖМ+)	благоприятный (ЖМ–)	
Эрозии имеются	42	10	52
	a	c	
	b	d	
Эрозии отсутствуют	8	40	48
Всего ...	50	50	100

Таблица 3

Основные характеристики изучавшегося прогностического фактора (желудочной метаплазии) у обследованных пациентов с ГЭРБ ($n=100$)

Характеристики прогностического фактора	ЖМ СОП	95% ДИ
Чувствительность, %	80,7	69,8–91,6
Специфичность, %	83,3	72,6–94,0
Доля правильных прогнозов, %	82,0	74,4–89,6
Абсолютный риск прогнозируемого исхода, %:		
в группе фактор-положительных пациентов	84	74,0–94,0
в группе фактор-отрицательных пациентов	20	8,6–31,4
Повышенный абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, %	64,0	48,8–79,2
Относительный риск в группе фактор-положительных пациентов:		
прогнозируемого исхода	4,2	2,7–6,5
иного исхода	0,2	0,1–0,4
Коэффициент асимметрии	4,5	1,6–12,7

40 случаев. Данные для анализа изучавшегося прогностического фактора приведены в табл. 2.

Результаты анализа прогностического фактора (наличие желудочной метаплазии) для определения возможного развития эрозий СОП у пациентов с ГЭРБ приведены в табл. 3.

Как видно из представленных в таблице данных, желудочная метаплазия достоверно влияла на прогноз появления эрозий. Диагностика желудочной метаплазии СОП имела высокие показатели эффективности (чувствительность, специфичность, доля правильных прогнозов, повышенный абсолютный риск и относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, коэффициент асимметрии) для прогноза появления эрозий СОП в течение 3–10 лет наблюдения за пациентами с ГЭРБ. Повышенный относительный риск появления эрозий СОП при наличии желудочной метаплазии оказался равным 3,2.

Таким образом, наличие желудочной метаплазии СОП представляет собой достоверный фактор

для прогноза появления эрозий в дистальных отделах пищевода у пациентов с ГЭРБ.

Выводы

Впервые установлена достоверная ($p < 0,001$) прогностическая ценность диагностики желудочной метаплазии в нижней трети пищевода у пациентов с ГЭРБ для *определения* риска развития эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 3–10 лет.

Установлен повышенный абсолютный риск (64,0%; 95% ДИ 48,8–79,2%) и повышенный относительный риск (3,2) возникновения эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 3–10 лет наблюдения при наличии желудочной метаплазии в указанной области (коэффициент асимметрии – 4,5; 95% ДИ 1,6–12,7).

На основании полученных данных появляется возможность выделения группы высокого риска развития эрозий слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ, имеющих желудочную метаплазию, с целью коррекции проводимой фармакотерапии.

Список литературы

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. – 754 с.
1. Gastroenterology. National guidelines / Eds. V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. – M.: GEOTAR Media, 2008. – 754 p.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Тер. арх. – 2011. – Т. 83, № 1. – С. 45–50.
2. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of a multicenter trial «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE) // Тер. arkh. – 2011. – Vol. 83, N 1. – P. 45–50.
3. Barrett N.R. Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis // Br. J. Surg. – 1950. – Vol. 38, N 150. – P. 175–182.
4. Chandrasoma P. Pathophysiology of Barrett's esophagus // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – Vol. 9. – P. 270–278.
5. Chen M., Xiong L., Chen H. et al. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: A population based study in South China // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – P.750–767.
6. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 4. – P. 710–717.
7. Hahn H.P., Blount P.L., Ayub K. et al. Intestinal differentiation in metaplastic, nongoblet columnar epithelium in the esophagus // Am. J. Surg. Pathol. – 2009. – Vol. 33. – P. 1006–1015.
8. Jia H., Xiuqiang M., Yanfang Z. et al. A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China // BMC Gastroenterol. – 2010. – Vol. 10. – P. 94.
9. Jung H.-K. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: A Systematic Review // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 14–27.
10. Lassen A., Hallas J., de Muckadell O.B. Esophagitis: incidence and risk of esophageal adenocarcinoma—a population-based cohort study // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1193–1199.
11. Liu W., Hahn H., Odze R.D. et al. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 816–824.
12. Sharma P. Barrett's esophagus // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2548–2556.
13. Sharma P. Gastroesophageal reflux disease: symptoms, erosions, and Barrett's – what is the interplay? // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 6. – P. 739–740.
14. Spechler S.J., Fitzgerald R.C., Prasad G.A. et al. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138, N 3. – P. 854–869.
15. Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F. et al. American Gastroenterological Association technical review in the management of Barrett's esophagus // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. – P. 18–52.
16. Takubo K., Aida J., Naomoto Y. et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma // Hum. Pathol. – 2009. – Vol. 40. – P. 65–74.
17. Vakil N., van Zanten Z.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.
18. Wong W.M., Lai K.C., Lam K.F. et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: A population-based study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18. – P. 595–604.
19. Wu A.H., Tseng C.C., Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma // Cancer. – 2003. – Vol. 98. – P. 940–948.
20. Yamagishi H., Koike T., Ohara S. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a large unselected general population in Japan // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, N 9. – P. 1358–1364.
21. Ye W., Chow W.H., Lagergren J. et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P. 1286–1293.