

УДК 616.389-007.271

# Пищевод Баррета после гастрэктомии: патогенетическое значение желчного рефлюкса

(Клиническое наблюдение)

Т.Л. Лапина, О.А. Склянская, Н.Н. Напалкова, И.М. Картавенко,  
Е.А. Белятко, С.Д. Подымова, В.Т. Ивашкин  
(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

## Barret's esophagus after gastrectomy: pathogenic value of bile reflux (Clinical case)

T.L. Lapina, O.A. Sklyanskaya, N.N. Napalkova, I.M. Kartavenko, Ye.A. Belyatko,  
S.D. Podymova, V.T. Ivashkin

**Цель** представления настоящего клинического случая – продемонстрировать пищевод Баррета, доказанный эндоскопически и при гистологическом исследовании, у больного после гастрэктомии без предшествующего анамнеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

**Особенности клинического случая.** Больной, 59 лет, 7 лет назад перенес гастрэктомию по поводу аденокарциномы желудка. Ведущими стали симптомы билиарного рефлюкса, а при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) регулярно обнаруживали эрозивный эзофагит. В 2008 г. при ЭГДС и гистологическом исследовании пищевода заподозрен пищевод Баррета, который подтвержден при настоящей госпитализации. Горечь во рту, отрыжка желчью и жжение за грудиной существенно уменьшились при назначении *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК), эрозии в пищеводе не выявлены.

**Заключение.** План дальнейшего ведения пациента с пищеводом Баррета после гастрэктомии основывается на регулярном эндоскопическом контроле с биопсией слизистой оболочки пищевода и длительном приеме УДХК, а также альгинатов и антацидных средств.

**Ключевые слова:** пищевод Баррета, гастрэктомия, билиарный рефлюкс, урсодезоксихолевая кислота.

**The aim** of presentation of clinical case – to show endoscopically and histologically proved Barret's esophagus, at the patient after gastrectomy without previous history of gastroesophageal reflux disease.

**Features of clinical case.** The male patient, 59 years old, 7 years ago underwent gastrectomy for adenocarcinoma of the stomach. Symptoms of bile reflux became dominating, and erosive esophagitis was revealed at *esophagogastroduodenoscopy* (EGDS) on regular basis. Barret's esophagus, that was confirmed at present admission to hospital, was suspected at 2008 during EGDS and histological investigation of esophagus. A bitter taste in a mouth, eructation of bile and retrosternal burning essentially decreased at prescription of *ursodeoxycholic acid* (UDCA), erosions in the esophagus were revealed no more.

**Conclusion.** The plan of the further management of patient with Barret's esophagus after gastrectomy is based on a endoscopic control with biopsy of esophageal mucosa and long-term intake of UDCA, along with alginates and antacid drugs.

**Key words:** Barret's esophagus, gastrectomy, bile reflux, ursodeoxycholic acid.

Согласно общепринятой концепции, пищевод Баррета (замещение многослойного плоского эпителия пищевода цилиндрическим эпителием, нередко с кишечной метаплазией) служит осложнением *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) [14]. Целый ряд эпидемио-

логических, экспериментальных и клинических исследований связывают возникновение пищевода Баррета с желчным рефлюксом [5, 7, 11, 13]. Существуют точки зрения и о сочетанном негативном воздействии билиарного и кислого рефлюкса, и об изолированном значении желчных кислот

для патогенеза пищевода Баррета. Известно, что к желчному рефлюксу в пищевод предрасполагают операции на желудке и желчевыводящих путях. Возможности формирования цилиндрической метаплазии в пищеводе и ее прогностическое значение у лиц, перенесших операции на желудке и желчных путях, изучены недостаточно.

**Цель** представления настоящего клинического случая — продемонстрировать пищевод Баррета, доказанный эндоскопически и при гистологическом исследовании, у больного после гастрэктомии без предшествующего анамнеза ГЭРБ.

Больной Х., 59 лет, поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова с **жалобами** на:

- горечь во рту, изредка возникающую после еды и в положении лежа;
- отрыжку воздухом;
- боль в эпигастральной области без связи с приемом пищи;
- кашицеобразный стул до 2–3 раз в день.

**Анамнез заболевания.** Страдал язвенной болезнью в течение многих лет. Со слов больного язву обнаруживали и в желудке, и в луковице двенадцатиперстной кишки, какое при этом проводилось лечение, точно не помнит. В 2002 г. при обследовании заподозрена опухоль желудка и в сентябре по поводу умеренно дифференцированной аденокарциномы (T1N1M0) проведены гастрэктомия с формированием переднеободочного эзофагоюноанастомоза «конец в бок» с энтероэнтероанастомозом по Брауну, спленэктомия, резекция хвоста поджелудочной железы. С 2002 г. проходит ежегодное обследование в стационарах. Ведущие жалобы после операции — мучительная и практически постоянная горечь во рту, отрыжка желчью, жжение за грудиной, которые усиливаются в положении лежа.

В сентябре 2004 г. при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) впервые выявлены множественные сливные эрозии пищевода (описаны во всех доступных протоколах исследования в 2005–2008 гг.). Несмотря на практически постоянный прием антацидных препаратов и курсы домперидона, горечь во рту, отрыжка желчью сохранялись почти постоянно. Пациенту рекомендовали также ингибиторы протонной помпы, которые не оказывали влияния на симптомы.

В ходе обследования в Главном клиническом госпитале МВД РФ в октябре 2008 г. при проведении УЗИ найдены холестериновые камни желчного пузыря; при ЭГДС «слизистая оболочка пищевода местами ярко-красного цвета, с ровными краями, неправильной формы» — высказано предположение о наличии пищевода Баррета. При гистологическом исследовании взятых биоптатов выявлены очаги кишечной метаплазии.

В декабре 2008 г. обратился в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова. На амбулаторном приеме определено время контрольной ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода, рекомендовано сделать анализ на витамин В<sub>12</sub>, назначена *урсодезоксихолевая кислота* — УДХК (Урсосан, 4 капсулы по 250 мг на ночь перед сном в один прием). В связи со значительным снижением в крови уровня витамина В<sub>12</sub> (44 пмоль/л при норме 139–651) проведен курс его инъекций. На фоне приема Урсосана отметил существенное улучшение самочувствия (горечь во рту и отрыжка желчью стали возникать лишь время от времени, исчезло жжение за грудиной). В марте 2009 г. госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко в плановом порядке.

**Из анамнеза жизни.** С 1989 г. страдает инфекционно-аллергической бронхиальной астмой (аллергия возникает при приеме аспирина, анальгина, препаратов пиразолонового ряда). Семейный анамнез: мать пациента, 82 лет, страдает бронхиальной астмой, отец умер в возрасте 67 лет от рака пищевода.

При **поступлении** состояние удовлетворительное. Индекс массы тела 23 кг/м<sup>2</sup>. Окружность плеча 25 см (снижена). Окружность мышц плеча 23,7 см (норма). Толщина кожной складки над трицепсом 4 мм (снижена). Над легкими дыхание везикулярное, ослабленное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 72 удара в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Рубец на коже живота после срединной лапаротомии, при поверхностной пальпации умеренная болезненность в эпигастральной области. Печень при перкуссии не увеличена, симптомы Ортнера и Мерфи отрицательные. Симптом поколачивания в поясничной области отрицательный с обеих сторон.

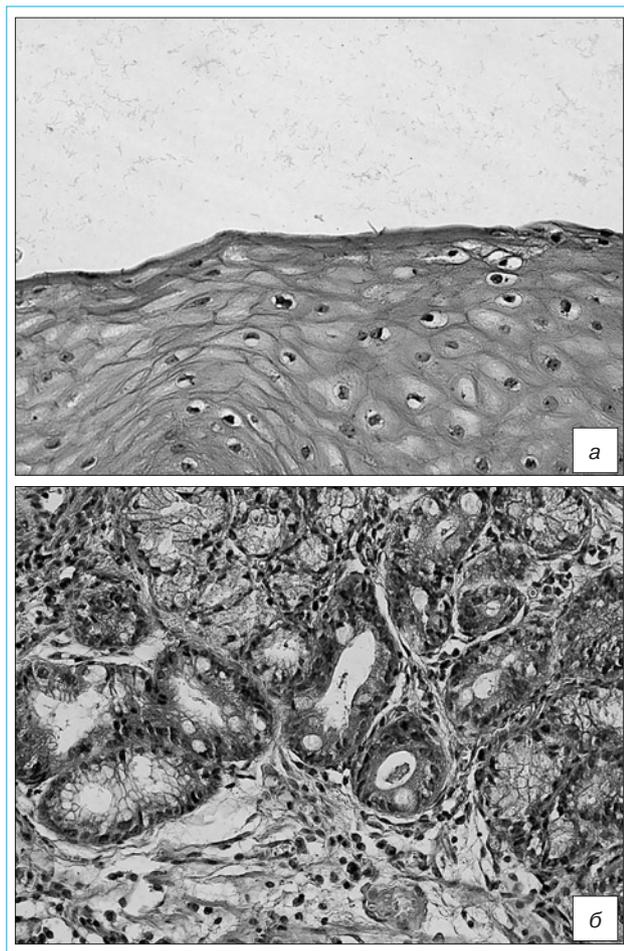
Общий анализ крови: Нб 117,2 г/л, эр.  $3,862 \times 10^{12}$ /л, цв. пок. 0,9, средний объем эритроцита 89,5, гематокрит 34,58%, л.  $6,73 \times 10^9$ /л, н. 29,81%, лимф. 49,23%, мон. 9,88%, э. 10,65%, б. 0,43%, СОЭ 4 мм/ч. Биохимический анализ крови: АсАТ 16 ед/л, АлАТ 24 ед/л, глюкоза 70 мг/дл, общий белок 6,0 г/дл, альбумин 3,1 г/дл; обращает внимание снижение уровня сывороточного железа до 27 мкг/дл (норма 40–170). Результаты клинического анализа мочи без отклонений от нормы. Фолиевая кислота — 5,6 нг/мл (норма 5,4–28,9), витамин В<sub>12</sub> — 370 пг/мл (норма 211–911).

По данным УЗИ органов брюшной полости: печень — левая доля 63/83 мм, правая доля 101/127 мм, контуры ровные, паренхима средней эхогенности, диффузно неоднородна. Воротная вена 12,1 мм. Желчный пузырь 11×40 мм, стенки уплотнены, не утолщены, желчь с большим количеством осадка и взвеси, образует «сладж»

из мелких гиперэхогенных включений без УЗ-тени. Холедох до 7 мм. Поджелудочная железа 23, 19, 23 мм, контуры волнистые, паренхима умеренно повышенной эхогенности. Вирсунгов проток виден в головке и теле, извитой, шириной до 3 мм. Селезенка удалена. Почки без особенностей.

При ЭГДС пищевод проходим, со средней его трети слизистая оболочка гиперемирована. Эзофагоеюноанастомоз свободно проходим, отводящая петля не изменена. Заключение: рефлюкс-эзофагит с наличием лейкоплакий на фоне пищевода Баррета, состояние после гастрэктомии. В биоптатах пласты многослойного плоского эпителия с очагами паракератоза, слизистая оболочка пищевода целиком выстлана эпителием кишечного типа – пищевод Баррета. В собственной пластинке слизистой оболочки выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат с примесью нейтрофилов – выраженное активное воспаление (см. рисунок).

Клинический диагноз: болезнь оперированного желудка – операция гастрэктомии с формиро-



Гистологическое исследование пищевода: а – многослойный плоский эпителий с паракератозом, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; б – кишечная метаплазия эпителия, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

ванием эзофагоеюноанастомоза «конец в бок» с энтероэнтероанастомозом по Брауну, спленэктомия, резекция хвоста поджелудочной железы по поводу аденокарциномы желудка (в 2002 г.). Рефлюкс-эзофагит, пищевод Баррета, анастомозит. Билиарный сладж. Анемия ( $V_{12}$ - и железodefицитная). Бронхиальная астма, инфекционно-аллергическая форма, среднетяжелого течения. Хронический обструктивный бронхит. Эмфизема легких. Пневмосклероз.

Лечение: урсосан в дозе 1000 мг в сутки, альгинаты и антацидные препараты. Выписан с рекомендацией продолжить прием УДХК и альгината.

При анализе настоящего клинического наблюдения представляет интерес возможность формирования пищевода Баррета после гастрэктомии и прогностическое значение этого феномена, в анамнезе отсутствие указаний на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, которая предшествовала бы операции гастрэктомии. ЭГДС по поводу язвенной болезни до 2002 г. проводили неоднократно, но пациент отрицает наличие эрозий в пищеводе и изжоги в тот период. После операции наиболее упорными становятся симптомы, обусловленные билиарным рефлюксом.

Первое указание на эрозии в пищеводе относится к 2004 г. (после гастрэктомии), с тех пор эрозивный эзофагит отмечается практически при каждой ЭГДС. На эзофагеальную слизистую оболочку в течение 7 лет после операции воздействует уже не кислый рефлюкс, а лишь щелочной. Складывается впечатление, что возникновение интестинальной метаплазии у больного действительно служит следствием желчного рефлюкса после наложения эзофагоеюноанастомоза, который вызывал постоянно рецидивирующие эрозии пищевода.

Имеет ли пищевод Баррета в данном наблюдении значение предракового состояния? В литературе не редкость описание клинических случаев развития аденокарциномы из пищевода Баррета после проведения гастрэктомии [8–10, 12]. Таким образом, обследованный нами больной попадает в программу активного наблюдения пищевода Баррета с целью профилактики аденокарциномы. Необходимость регулярного эндоскопического и гистологического контроля в данном случае еще более актуализирована наследственным анамнезом (отец пациента умер от рака пищевода).

Следует ли всех больных после гастрэктомии или резекции желудка расценивать как группу риска возникновения кишечной метаплазии и аденокарциномы пищевода? Несмотря на описание клинических наблюдений и экспериментальных моделей потенцирования канцерогенеза в пищеводе билиарным рефлюксом, утверждение о том, что хирургические операции на желудка провоцируют пищевод Баррета и аденокарциному, нельзя счи-

тать сегодня правомерным. Так, в одном из исследований частоту выявления и прогрессирование пищевода Баррета по Пражским критериям (С и М) сравнивали у 1055 лиц контрольной группы и у 869 больных после дистальной резекции желудка: корреляции операции с пищеводом Баррета не обнаружено [3]. В другом исследовании 650 больных с коротким сегментом и 366 с длинным сегментом пищевода Баррета сравнивали с 3047 лицами из контрольной популяции, не имевшими признаков ГЭРБ и цилиндрической метаплазии. Более высокий риск пищевода Баррета был связан с принадлежностью к европеоидам, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и употреблением алкоголя. В анамнезе операция на желудке указана у 4% пациентов с коротким сегментом и у 4% с длинным сегментом пищевода Баррета, в группе контроля — у 5%. Отдельный анализ наблюдений пищевода Баррета, случаев резекций желудка по Бильрот I, Бильрот II, ваготомии и пилоропластики также не выявил достоверной связи [4]. Приведенные выше исследования, хотя бы по причине того, что не рассматривали больных после тотальной гастрэктомии, не поставили точку в данной проблеме, которая требует дальнейшего изучения.

Настоящее наблюдение продемонстрировало благоприятное влияние Урсосана на существенное снижение частоты симптомов, вызванных желчным рефлюксом, и уменьшение проявлений эзофагита (положительная эндоскопическая динамика — эрозий не обнаружено). Мы уже описывали успешное лечение пациентов после

гастрэктомии указанным препаратом [2], назначение которого патогенетически обосновано при билиарном рефлюксе. УДХК вытесняет желчные кислоты, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, за счет конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке или вследствие индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению «агрессивных» желчных кислот через кишечник. В приведенном клиническом наблюдении цитопротективные свойства УДХК также имели большое значение с точки зрения защиты слизистой оболочки пищевода при предопухоловом состоянии — кишечной метаплазии. Возможность антиоксидантного эффекта с нормализацией пролиферации и апоптоза может быть использована при пищеводе Баррета, хотя их клиническая значимость пока не доказана [6].

У данного пациента от назначения УДХК мы ожидаем также уменьшения билиарного сладжа и планируем проведение УЗИ желчного пузыря для контроля за его состоянием. УДХК при билиарном сладже улучшает реологические свойства желчи, нормализует моторную функцию желчного пузыря, уменьшает избыток холестерина в его мышечных клетках при наличии литогенной желчи [1].

Таким образом, план дальнейшего ведения пациента с пищеводом Баррета после гастрэктомии основывается на регулярном эндоскопическом контроле с биопсией слизистой оболочки пищевода и длительном приеме УДХК, альгинатов и антацидных средств.

### Список литературы

1. Григорьева И.Н. Билиарный сладж // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 3. — С. 32–37.
2. Юрьева Е.Ю., Напалкова Н.Н., Лапина Т.Л. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты у больных с желчным рефлюксом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 5 (прил. 28). — С. 10.
3. Akiyama T., Inamori M., Akimoto K. et al. Gastric surgery is not a risk factor for the development or progression of Barrett's epithelium // Hepatogastroenterology. — 2008. — Vol. 55, N 86–87. — P. 1899–1904.
4. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T.G., Sontag S.J. Gastric surgery is not a risk for Barrett's esophagus or esophageal adenocarcinoma // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121, N 6. — P. 1281–1285.
5. Banki F., DeMeester S.R., Mason R.J. et al. Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 560–567.
6. Bozikas A., Marsman W.A., Rosmolen W.D. et al. The effect of oral administration of ursodeoxycholic acid and high-dose proton pump inhibitors on the histology of Barrett's esophagus // Dis. Esophagus. — 2008. — Vol. 21, N 4. — P. 346–354.
7. Hak N.J., Mostafa M., Salah T. et al. Acid and bile reflux in erosive reflux disease, non-erosive reflux disease and Barrett's esophagus // Hepatogastroenterology. — 2008. — Vol. 55. — P. 442–447.
8. Konishi M., Kato H., Tachimori Y. et al. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus following total resection of the gastric remnant: a case report // Jpn. J. Clin. Oncol. — 1992. — Vol. 22, N 4. — P. 292–296.
9. Nishimaki T., Watanabe K., Suzuki T. et al. Early esophageal adenocarcinoma arising in a short segment of Barrett's mucosa after total gastrectomy // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91, N 9. — P. 1856–1857.
10. Noguchi T., Takeno S., Sato T. et al. Coexistent multiple adenocarcinomas arising in Barrett's esophagus 23 years after total gastrectomy and esophageal small cell carcinoma // Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2003. — Vol. 51, N 6. — P. 259–262.
11. Sital R.R., Kusters J.G., de Rooij F.W. et al. Bile acids and Barrett's esophagus: a sine qua non or coincidence? // Scand. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 41 (suppl. 243). — P. 11–17.
12. Tada T., Suzuki T., Iwafuchi M. et al. Adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus after total gastrectomy // Am. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 85, N 11. — P. 1503–1506.
13. Vaezi M.F., Richter J.E. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus // Surgery. — 1995. — Vol. 117. — P. 699–704.
14. Vakil N., van Zanten S.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.