

ЧАСТОТА ЦИЛІНДРИЧНОЇ МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ

Крилова О.О.*, Алейник Д.В., Кузнецов Г.Е., Чекан Л.О.

КЗ «ДКОШМД ДОР», Дніпропетровськ, Україна

*Діагностичний відділ, Інститут гастроентерології НАМН України, Дніпропетровськ

The Frequency of Columnar-Lined Esophagus in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease

O.O. Krylova*, D.V. Aleynik, G.E. Kuznetsov, L.O. Chekan

KU "DCUEMA DRC", Dnepropetrovsk, Ukraine

*Institute of Gastroenterology, NAMN of Ukraine, Dnepropetrovsk

Received: September 7, 2015

Accepted: October 23, 2015

Адреса для кореспонденції:

проспект «Правда», 96

Дніпропетровськ, 49074

тел.: +38-0562-27-59-16 / +38-066-123-19-20

e-mail: lenkr@bk.ru

Summary

Study the frequency CLE in patients with GERD. The effectiveness of endoscopy with magnification and NBI, chromoendoscopy with indigo carmine, acetic acid for identification the pathology of the esophagus was shown.

Key words: columnar-lined esophagus, Barrett's esophagus, NBI, chromoendoscopy, intestinal metaplasia.

Вступ

На сьогоднішній день широко визнаним є факт, що циліндрична метаплазія слизової оболонки (СО), або стравохід, вистелений циліндричним епітелієм (*columnar-lined esophagus* — *CLE*) виникає у відповідь на дію хімічно агресивного шлункового або дуоденального рефлюксату. Метаплазія — це заміщення

нормального епітелія, в даному випадку плоского незроговілого епітелію стравоходу, клітинами іншої будови — циліндричним шлунковим або кишковим епітелієм, який більш стійкий до дії кислого або лужного рефлюксату, тобто метаплазія є проявом захисної реакції організму. Основними факторами, що пошкоджують епітелій нижньої третини стравоходу і призводять до метаплазії є як соляна кислота і пепсин, так і компоненти дуоденального вмісту — жовчні кислоти, лізолецитин і трипсин, причому дія головного пошкоджуючого агента — кон'югованих жовчних кислот — реалізується лише в умовах кислого рН. Тому саме поєднання дуоденогастрального і кислотного гастроєзофагального рефлюкса призводить до розвитку *CLE* та стравоходу Барретта [3,8].

У випадках метаплазії нормальний багаточаровий плоский епітелій дистального відділу стравоходу заміщається циліндричним, який гістологічно може

бути трьох типів: кардіальний, фундальний і спеціальний стовпчастий епітелій, подібний до кишкового, найбільш схильний до малігнізації [3,6,8,18]. Вистелений циліндричним епітелієм стравохід (*columnar lined esophagus* — *CLE*) — має вигляд вельветоподібної слизової оболонки червоного кольору, котра дистально непомітно переходить у звичайну слизову оболонку проксимального відділу шлунка, а проксимально — у плоскоклітинний епітелій стравоходу світло-рожевого кольору.

При виявленні у сегменті циліндричної метаплазії слизової стравоходу кишкової метаплазії з бокаловидними клітинами говорять про стравохід Барретта (СБ). Термін «стравохід Барретта» вживається в більшості країн світу для опису *CLE* з кишковою метаплазією [18]. СБ асоціюється з підвищеним ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу, що спостерігається у 0,5–1% випадків [31].

Світовий досвід та класифікація

В 1999 р. *Japanese Society for Esophageal Diseases* запропонувало описувати виявлений при ендоскопії вистелений циліндричним епітелієм стравохід — *CLE* з або без кишкової метаплазії (*Report of the Research Committee on the Definition of Barrett's Esophagus*, 1999). У Європі цей термін був запропонований в 2004 р. [18].

Асоціація лікарів-ендоскопістів України в 2006 р. рекомендувала використовувати цей термін (Науково-практична конференція "Сучасна діагностика і лікувальна ендоскопія"). Застосування цього терміна (*CLE* з або без кишкової метаплазії) охороняє пацієнтів від психологічного стресу, тому що діагноз «стравохід Барретта», призводить до психологічної травми пацієнта щодо канцерофобії. Президент асоціації лікарів-ендоскопістів України Нікішаєв В.І. відзначає, що в Україні не визначено росту захворюваності на рак стравоходу. За останні 25 років не відзначається зростання цього захворювання (канцер-реєстр України, регіональний канцер-реєстр м. Києва), а захворюваність аденокарциномою стравоходу за останні 15 років в м. Києві не змінилася [9].

Крім того, за даними Hvid-Jensen F. et al. абсолютний щорічний ризик розвитку аденокарциноми стравоходу (Барретта) 0,1% низький [14]. Kahrilas P.J. відзначає, що рак стравоходу — вкрай рідкісна причина смерті хворих зі стравоходом Барретта. Фактично, у пацієнтів зі стравоходом Барретта та ж сама тривалість життя, як і у населення в цілому [16]. Рекомендована стратегія спостереження з випадковими біопсіями з чотирьох квадрантів у хворих зі стравоходом Барретта не зменшила летальність від аденокарциноми стравоходу. Khek-Yu Ho. et al. вважають, що практика спостереження за стравоходом Барретта на Заході, ймовірно, залежить від кваліфікації ендоскопіста, його спроможності визначити (бачити) ураження, і таким чином стравохід Барретта — можливо, переоцінений стан на Заході [17].

Для діагностики *CLE* необхідно виконати три послідовних кроки:

1. встановити місце шлунково-стравохідного з'єднання (*EGJ*), яке має два орієнтири — проксимальний край шлункових складок і дистальний край палісадних судин, що визначаються при невеликій інсуфляції;
2. визначити стик плоского і циліндричного епітелію (*squamocolumnar junction* — *SCJ*, або *Z-лінія*);
3. визначити рівень, на якому знаходиться діафрагмальне звуження і, нарешті, описати протяжність змін (рис. 1) [6, 7, 18].

Американська Асоціація Гастроентерологів (*AGA*) та огляд Чикагської робочої групи з вивчення СБ підкреслює, що ендоскопічний опис *EGJ* базується на трьох ознаках:

1. перший орієнтир — місце переходу плоского епітелію в циліндричний (*SCJ* або *Z-лінія*) відповідає поверхні слизової;
2. другий орієнтир — анатомічне з'єднання стравоходу і шлунка, стосується усієї товщі стінки травного каналу. Верхній край шлункових складок є внутрішньопросвітним орієнтиром;
3. третім орієнтиром є звуження просвіту стравоходу, що спричинене тиском діафрагми, розташованої ззовні щодо стінки травного каналу [21].

Для кращого розуміння анатомічних орієнтирів шлунково-стравохідного з'єднання звернемось до *Paris Workshop on Columnar Metaplasia in the Esophagus and the Esophagogastric Junction* (Paris, France, December, 11–12, 2004), де дуже детально наведено опис орієнтирів зі схемами та фото і відповідними гістологічними даними [6, 18]. У дистальному відділі стравоходу вище стику плоского і циліндричного епітелію міститься зона перекривання цих типів епітелію, це і є ділянка розвитку циліндричної та кишкової метаплазії в стравоході (рис. 2). У проксимальному відділі шлунка, одразу під *SCJ* (*Z-лінією*), ділянки кишкової метаплазії в короткому сегменті кардіальної слизової не слід помилково сприймати як кишкову метаплазію в стравоході.

EGJ є тією межею, де трубчастий стравохід приєднується до кардії шлунка. *Z-лінія* (*Z* — від zero (нуль) — це межа, де закінчується шар плоского епітелію і вона має вигляд зубчастої лінії. У нормі цей помітний орієнтир знаходиться в дистальній частині стравоходу, трохи вище від діафрагмального звуження (вдавнення) і розширеного просвіту шлунка (рис. 3).

Важливим орієнтиром зони шлунково-стравохідного з'єднання є палісадні судини — поверхневі вени, що розташовані у власній пластинці слизової оболонки над *lamina muscularis mucosae*. У ділянці *EGJ* вони пронизують *muscularis mucosae* і проходять на короткому відрізку в слизовій стравоходу перед поверненням знову у підслизовий шар де трансформуються у товстіші судини. Дистальна межа палісадних судин вважається точним маркером *EGJ* [27]. Під час ендоскопії палісадні судини візуалізуються в дистальній частині стравоходу (рис. 3).

Дистальніше *Z-лінії* поверхня слизової оболонки представлена слизовою кардіального відділу шлунка. Короткий сегмент епітелію кардіального відділу шлунка є між *Z-лінією* та кислотопродукуємим епітелієм, що покриває частину кардії [11]. Перехід між двома епітеліальними типами є часто безперервним з ділянкою парієтально-кардіальної слизової, що утворена епітелієм з парієтальними та головними клітинами. Довжина карді-

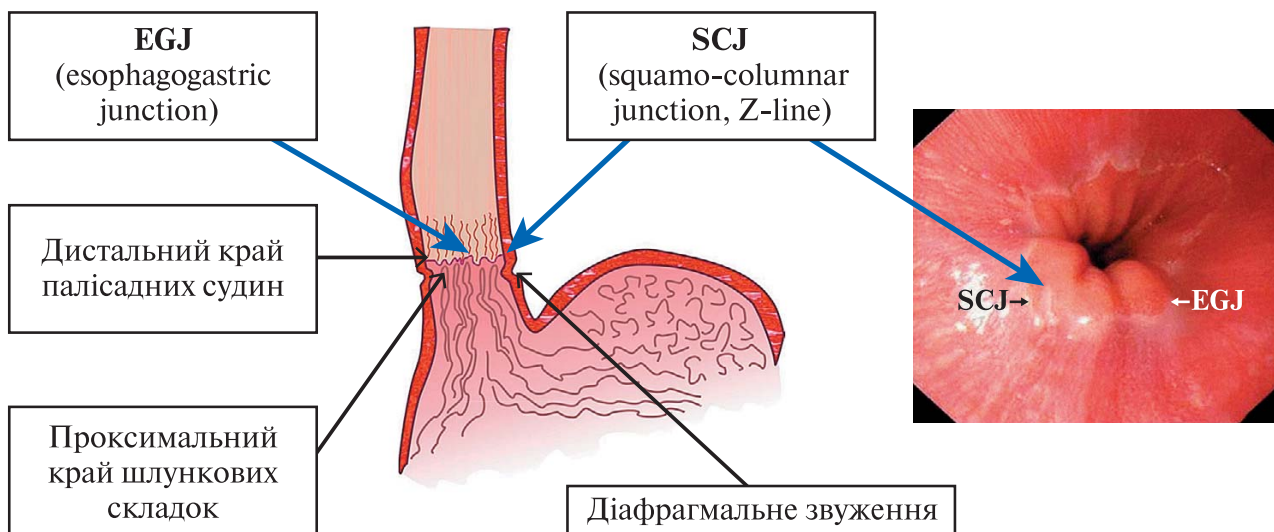


Рис. 1

Анатомічні орієнтири шлунково-стравохідного з'єднання.

альної слизової дуже коротка (в середньому 2–6 мм), і її поперечна протяжність не завжди завершена (циркулярна) [32]. Морфологія нормальної слизової кардіально-го відділу шлунка часто порушується запаленням та гіперплазією, зокрема фовеоларною. При кардиті островці кишкової метаплазії (повної, тип 1) зустрічаються часто. У дорослих осіб висока розповсюдженість кардиту і під час ендоскопії у 30% пацієнтів виявляється кишкова метаплазія, з симптомами рефлюксу або без них, яку не слід помилково сприймати за кишкову метаплазію стравоходу.

Діафрагмальне звуження (вдавнення) знаходиться на рівні проходження дистальної частини стравоходу через хіатус діафрагми в черевну порожнину та під час ендоскопії визначається як звуження просвіту, що в нормі видно одразу дистальніше *EGJ*. За наявності хіатальної кили, відносно розташування трьох ендоскопічних орієнтирів змінюється через внутрішньогрудне розміщення проксимальної частини шлунка. *SCJ* та анатомічне з'єднання стравоходу і шлунка (*EGJ*) значно зміщені проксимально відносно діафрагмального звуження [18, 26]. Прийнято вважати, що при зміщенні *EGJ* більш ніж на 2 см вище стравохідного отвору діафрагми наявна аксіальна кила [6].

Коли *Z*-лінія знаходиться вище *EGJ*, визначається сегмент циліндроклітинної метаплазії, розташований між цими двома орієнтирами (рис. 4).

При виявленні *CLE*, необхідно її описати згідно з Празькою класифікацією «С&М» (рис. 5): вимірюється (у сантиметрах) відстань від *EGJ* до верхнього краю циркулярного сегмента *CLE* (С) і до найбільш проксимального рівня язиків метастастичного епітелію (максимальний сегмент — М). Оцінку виконують з мінімальною інсуфляцією для уникнення помилок через згладження шлункових складок. Сегмент протяжністю < 1 см має назву «*CLE* в *EGJ*». Відповідно до настанов, при виконанні ЕГДС *CLE* легко визначається стандартним ендоскопом тоді, коли відрізок довше 1 см [6, 18]. На сьогоднішній день в залежності від зміщення *Z*-лінії відносно стравохідно-шлункового переходу виділяють ультракороткий сег-

мент *CLE* (менше 1 см), короткий сегмент (до 3 см) і довгий сегмент *CLE* (більше 3 см). З урахуванням критеріїв класифікації «С&М» такий підхід дозволяє максимально точно і індивідуально описувати кожен випадок *CLE* чи СБ [4].

CLE зі спеціалізованою кишковою метаплазією (є синонімом стравоходу Барретта — СБ) може виявлятися з частотою до 5% у пацієнтів з ГЕРХ групи високого ризику, яким роблять ендоскопію. Ймовірність виявлення кишкової метаплазії в вистеленому циліндричному епітелієм стравоходу (в *CLE*) і ризик раку достовірно прямо залежать від протяжності метаплазії. Тому особливо важливо в ендоскопічних описах фіксувати згідно Празької класифікації довжину циркулярного сегмента метаплазії (С) і максимальну протяжність його (М) в сантиметрах. З іншого боку, кишкова метаплазія нижче *EGJ* трапляється з частотою до 18% у осіб без достатніх доказів суттєвого підвищення ризику раку. Тому потрібно чітко визначити розташування шлунково-стравохідного з'єднання (*EGJ*) шляхом зіставлення розміщення палісадних судин і верхньої межі шлункових складок, визначених при мінімальній інсуфляції для правильного виконання біопсії.

Біопсія проводиться після місячного курсу прийому інгібіторів протонової помпи (ІПП), що дає можливість виключити морфологічні помилки, коли атіпія при гострому запаленні може бути прийнята за дисплазію. Біопсія виконується для виявлення в сегменті вистеленого циліндричним епітелієм стравоходу спеціалізованого кишкового епітелію (СКЕ), дисплазії. Тільки наявність СКЕ супроводжується підвищеним ризиком аденокарциноми, а ці хворі є кандидатами для протоколу динамічного нагляду. При встановленому діагнозі *CLE* з кишковою метаплазією, адекватна кількість біоптатів необхідна для уточнення наявності дисплазії, раку.

Згідно звіту Американської асоціації гастроентерологів (AGA) скринінг стравоходу Барретта пропонується у пацієнтів з множинними факторами ризику, пов'язаними з аденокарциномою стравоходу (групи високого ризику СБ) —

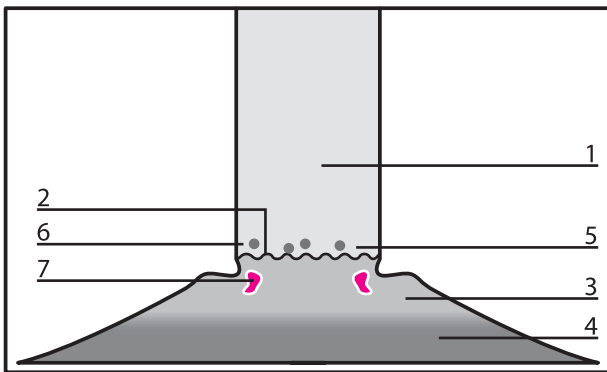


Рис. 2

Типи епітелію в *EGJ* [18].

- 1 — багат шаровий плоский епітелій стравоходу.
- 2 — Z-лінія в її нормальному положенні.
- 3 — кардіальна слизова оболонка шлунка.
- 4 — кислотопродукуюча слизова оболонка шлунка.
- 5 — перекривання стравохідної і кардіальної слизової оболонки.
- 6 — ділянка багат шарового епітелію.
- 7 — ділянка кишкової метаплазії в кардіальній слизовій оболонці шлунка.

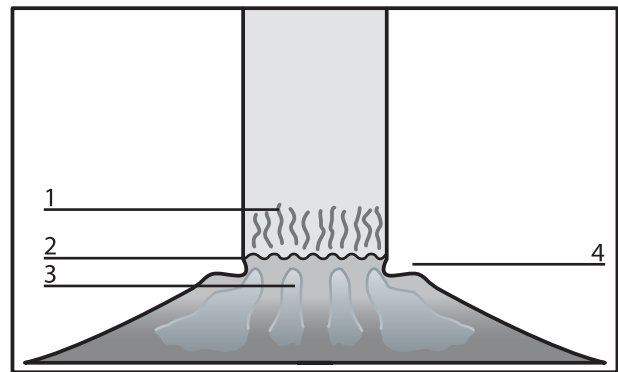


Рис. 3

Орієнтири в *EGJ* в нормі [18].

- 1 — палісадні судини, що розташовані проксимально від Z-лінії.
- 2 — Z лінія.
- 3 — верхній край шлункових складок.
- 4 — діафрагмальне звуження.

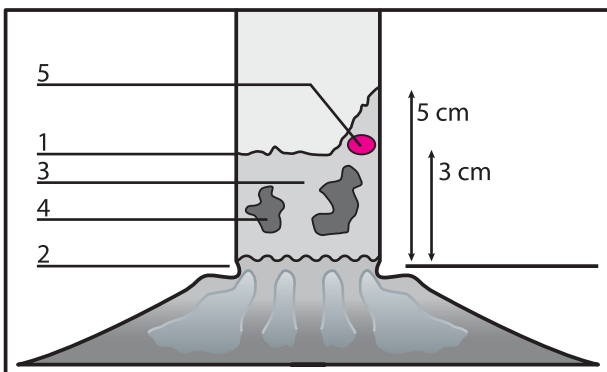


Рис. 4

Орієнтири в стравоході, що вистелений циліндричним епітелієм (*CLE*) [18].

- 1 — Z-лінія піднята на декілька сантиметрів вище шлункових складок.
- 2 — місце, де Z-лінія була розташована раніше.
- 3 — циліндрична метаплазія в стравоході за шлунковим типом.
- 4 — кишкова метаплазія в стравоході.
- 5 — острівцевий плоского епітелію.

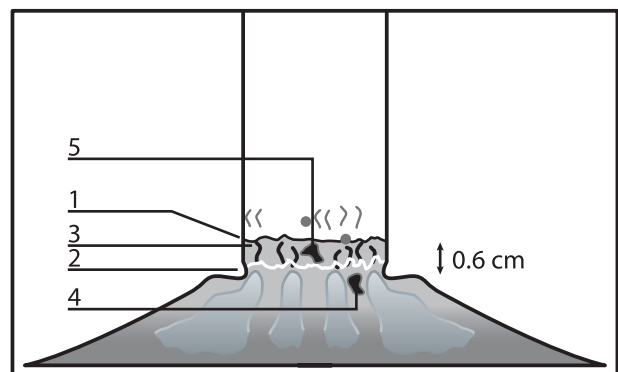


Рис. 5

Визначення циліндричної метаплазії за Празькою класифікацією «С&М» при наявності киля стравохідного отвору діафрагми [18].

вік 50 років і старше, чоловіча стать, біла раса, неконтрольована ГЕРХ, кила стравохідного отвору діафрагми (КСОД), ожиріння [26]. Діагноз дисплазії в стравоході Барретта повинен бути підтверджений, принаймні, одним додатковим патогістологом, переважно експертом в області гістопатології стравоходу. Інтервали ендоскопічного спостереження пацієнтів зі стравоходом Барретта залежать від ступеня дисплазії, знайденої в метапластичному епітелії: без дисплазії — 3–5 років, дисплазія низького ступеня — 6–12 міс., дисплазія високого ступеня (при відсутності ерадикаційного втручання) — 3 міс.

В огляді *BoB CAT* (*Benign Barrett's and Cancer Taskforce*) з ведення пацієнтів зі СБ з/чи без дисплазії надано нове його визначення: СБ — це наявність циліндричного епіте-

лію в стравоході вище *EGJ* з обов'язковим зазначенням наявності або відсутності кишкової метаплазії. В цьому ж огляді також вказано, що у загальній популяції скринінг СБ не рекомендується, а рекомендується в групі високого ризику з уточненням факторів ризику — чоловіки старше 60 років, з хронічним неконтрольованим рефлюксом та множинними факторами ризику розвитку аденокарциноми: чоловіча стать, протяжність СБ, абдомінальне ожиріння. Всі експерти підкреслюють, що при виявленні дисплазії будь-якого рівня патогістологічний висновок дають два патолога-експерта [10].

Рекомендації *AGA* для ендоскопічного спостереження пацієнтів зі СБ та протоколу біопсії: ендоскопічну оцінку проводити в білому світлі, брати біопсію в 4 квадрантах

кожні 2 см (Сіетлський протокол), додатково брати біопсію з будь-яких ділянок зміненої слизової з окремим спрямуванням патогістологу, при підозрі на дисплазію або її підтвердженні — брати біопсію в 4 квадрантах кожен 1 см довжини метаплазії, не рекомендується в даний час застосовувати хромоендоскопію або спеціальні технології обробки зображення при рутинному спостереженні за хворими зі СБ [26].

Але інші автори зазначають, що ендоскопія з оптичним збільшенням, хромоендоскопією та іншими методами покращення візуалізації істотно покращує виявлення і характеристики інтраепітеліальної неоплазії в циліндричній метаплазії стравоходу з можливістю проведення прицільної біопсії. Це дає можливість відмовитися від виконання трудомісткого протоколу біопсії через 1–2 см з чотирьох квадрантів [6].

При ендоскопічному дослідженні стравоходу відеоендоскопом у білому світлі можливо виявити *CLE*, однак більш точніше метаплазія в стравоході виявляється при хромоендоскопії (розчин Люголя, індигокармін, розчин оцтової кислоти), при ендоскопії зі збільшенням та у вузькосмуговому спектрі — *NBI* (*narrow band imaging*) [1,2,5,8]. Ендоскопія з високим збільшенням і вузькосмуговим дослідженням дозволяє з високою вірогідністю припустити тип метаплазії на основі аналізу тонких деталей слизової оболонки і судинного малюнка слизової і підслизової оболонок стравоходу. За допомогою ендоскопії зі збільшенням можливе виявлення безструктурних ділянок епітелія, що вказує на наявність вираженої дисплазії [3].

Uedo N. та ін. показали, що при застосуванні *NBI* зі збільшенням відмінна ознака, яку назвали «блакитні гребені» (*Light blue crests — LBC*), є хорошим індикатором гістологічно підтвердженої кишкової метаплазії. Ознака «блакитні гребені» — це чітко видимі світло-блакитні лінії, які розташовані на гребні поверхні епітелію (або звивини), які виявляються при ендоскопії зі збільшенням та *NBI* [30].

В звіті Американської асоціації гастроентерологів (*AGA*) зазначено, що оптимальне ендоскопічне зображення досягається за допомогою оптичного збільшення з посиленням чіткості зображення за рахунок оптично-цифрових (*NBI*, аутофлюорисцентної ендоскопії — *AFI*), цифрових (метод посилення зображення, наприклад, структурна деталізація), контрастних (*FICE*, *i-scan*) і хромоендоскопічних методів [26].

Застосування збільшення під час ендоскопії значно покращує можливість огляду структури слизової оболонки: у багатожаровому плоскому епітелії стравоходу дозволяє виявити внутрішньоепітеліальні папілярні капілярні петлі (*intrapapillary capillary loop — IPCL*), рисунок яких значно змінюється в межах плоских ранніх новоутворів при дисплазії і ранньому раку. Застосування ендоскопії зі збільшенням дозволяє ретельно вивчати мікроструктуру слизової оболонки шлунка та товстої кишки, яку складають мікроструктура поверхні слизової («*S*» — *surface*) та архітектоніка судин («*V*» — *vascular*) та класифікувати за Yao K. (*VS*-класифікація, 2008) [33].

Використовуючи технологію *NBI* можливо аналізувати малюнок поверхні епітелію і судинної сітки. Так, кислотопродукуюча слизова оболонка характеризується малими круглими отворами ямок, що рівномірно розміщені на рівній поверхні, а поверхня слизової оболонки кардії і кишко-

вої метаплазії представлена чергуванням подовжених ямок або звивин та подовжених епітеліальних гребенів. Варіантами є рисунок лінійних гребенів (валиків), викривлених і розгалужених звивин та ворсинчаста поверхня [6,18].

У 2004 Toyota H. та ін., використовуючи збільшення до $\times 115$ і оцтову кислоту в дослідженні циліндричної метаплазії у стравоході і в EGJ, визначили три типи структури слизової оболонки (pattern): тип I складається з малих круглих ямок (кислотопродукуюча слизова оболонка); тип II — ретикулярний, з горизонтальними подовженими ямками (слизова оболонка кардії); тип III — звивини, мозкоподібний, або покритий ворсинками (кишкова метаплазія) [29]. У той же рік Gueldud та ін., використовуючи збільшення $\times 80$, доповнили класифікацію, яка нині включає 8 різних типів [12]. Головна мета цих класифікацій в ендоскопії зі збільшенням — визначити ділянки з кишковою метаплазією; однак, описана мікроархітектоніка поверхні слизової оболонки, що досліджена зі збільшенням, ще неповністю надійна стосовно гістологічної відповідності, навіть при використанні технології *NBI*, яка покращує візуалізацію. Патерни (рисунки) великих валиків, розгалужених і звивистих гребенів супроводжуються високою вірогідністю (понад 80%) виявити кишкову метаплазію [23].

Встановлено, що ендоскопія з *NBI* має таку ж ефективність у виявленні СКЕ як і ендоскопія у білому світлі з біопсією за Сіетлським протоколом, яка потребує більшу кількість біопсій. Крім того, ендоскопія з *NBI* та прицільною біопсією спроможна частіше виявляти дисплазію, ніж ендоскопія у білому світлі з біопсією [20].

У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні Sharma P., 123 пацієнтів зі СБ були оцінені як стандартною ендоскопією з високою роздільною здатністю в білому світлі (*HD-WLE*) так і ендоскопією з *NBI*. Оцінювалась і порівнювалась частота виявлення СКЕ і неоплазій обома методиками. Дослідники виявили, що обидва методи — *HD-WLE* та *NBI* — виявляли дисплазію в 92% пацієнтів, але застосування *NBI* вимагає менше біопсій на одного пацієнта (3,6 проти 7,6, $p < 0,0001$). Крім того, *NBI* виявляє більшу кількість дисплазії слизової оболонки в порівнянні з *HD-WLE* (30% проти 21%, $p < 0,001$) [20,25].

В багатьох дослідженнях показано, що вузькоспектральна ендоскопія при виявленні СБ мала добрі результати [24]. Мета-аналіз 8 опублікованих досліджень, які включали 446 пацієнтів показав, що *NBI* зі збільшенням зображення має високу діагностичну точність у виявленні дисплазії високого ступеня з чутливістю і специфічністю 96% і 94%, відповідно [19]. В оцінці СКЕ чутливість та специфічність *NBI* зі збільшенням дещо нижча — 95% і 65%, відповідно.

Метаплазований епітелій в стравоході класифікується за Singh R et al., які в своєму дослідженні використовували *NBI* зі збільшенням для визначення типів мікроструктури та мікросудин ділянки *CLE* [24]. В цьому дослідженні мікроструктуру *CLE* розділили на чотири типи: А — круглі ямки з регулярними мікросудинами; В — ворсинчасті/гребневидні ямки з регулярними мікросудинами; С — відсутності ямки з регулярними розгалуженими мікросудинами; D — зруйновані ямки з нерегулярними мікросудинами. Гістологічне дослідження цих областей показало, що А — відповідає кислотопродукуючому епітелію, В — інтраепітеліальній метаплазії, D — дисплазії [22].

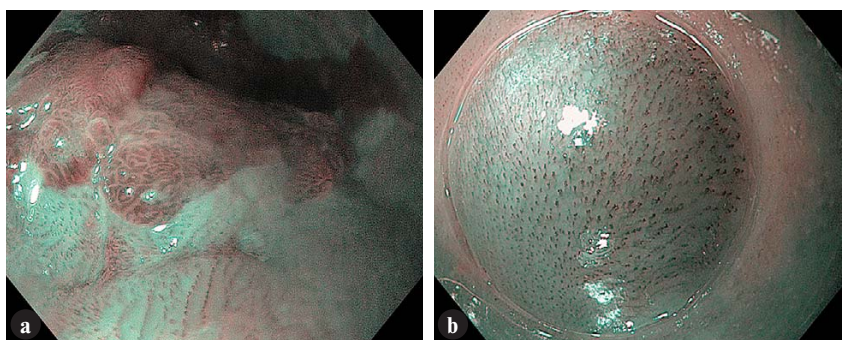


Рис. 6

Ендоскопія з *NBI*, темні крапки — *IPCL*.

А. Ендоскопія з високою роздільною здатністю.

В. Ендоскопія зі збільшенням, огляд з ковпачком.

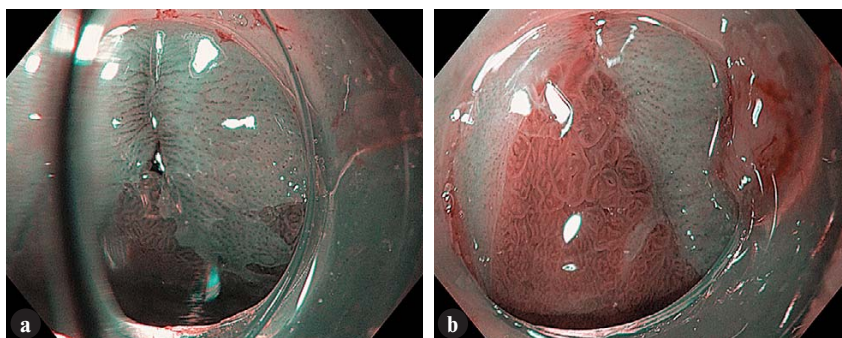


Рис. 7

Ерозивний рефлюкс-езофагіт ступінь А (LA:A). «Язик» метаплазії представлений слизовою кардіального типу.

А. Ендоскопія з високою роздільною здатністю та *NBI*.

В. Ендоскопія зі збільшенням та *NBI*; огляд з ковпачком.

Проведені дослідження по частоті виявлення аденокарциноми в залежності від протяжності СБ показали, що протяжність СБ асоційована з розвитком аденокарциноми — АК (АК < 6 см, 0,09% / рік проти АК ≥ 6 см, 0,65% / рік; $p=0,001$). Також показано, що короткий сегмент СБ не призводить до розвитку аденокарциноми так як довгі сегменти кишкової метаплазії в стравоході. Не рекомендується брати біопсію з макроскопічно незміненої слизової дистального відділу стравоходу для виявлення кишкової метаплазії. Автори зазначають, що для пацієнтів з коротким сегментом СБ інтервал обстеження повинен бути більшим ніж 3–5 років [28].

Мета роботи: вивчити частоту виявлення *CLECO* стравоходу у хворих на ГЕРХ.

Матеріал та методи

Ендоскопічні дослідження проводилися за загальноприйнятою методикою з використанням новітньої відеоендоскопічної системи *EVIS EXERA III* виробництва *OLYMPUS* (Японія) — системний відеоцентр *CV-190*, ксенонове джерело світла *CLV-190* та відеогастроскоп *GIF-HQ190*. Залежно від моделі ендоскопічного відеоцентра, відеоскопу і монітора різні серії техніки *OLYMPUS* дозволяють при поєднанні оптичного і цифрового зуму отримувати збільшення зображення від 70 до 150 разів, що дозволяє виявляти передракові зміни слизової оболонки. При аналізі даних ендоскопічного дослідження визначали стан просвіту органів, враховували наявність макроскопічних ознак запалення — гіперемія з ранимістю

слизової, потовщення складок, наявність дефектів СО, шлунково-стравохідного та дуодено-гастрального рефлюксу. Ступінь ДГР оцінювали напівкількісно, стан кардіальної складки визначали за класифікацією Hill L.D. та співавт. [13]. Ступінь запалення в стравоході оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією 1998 р., форму *IPCL* класифікували за Н. Inoue et al. [15].

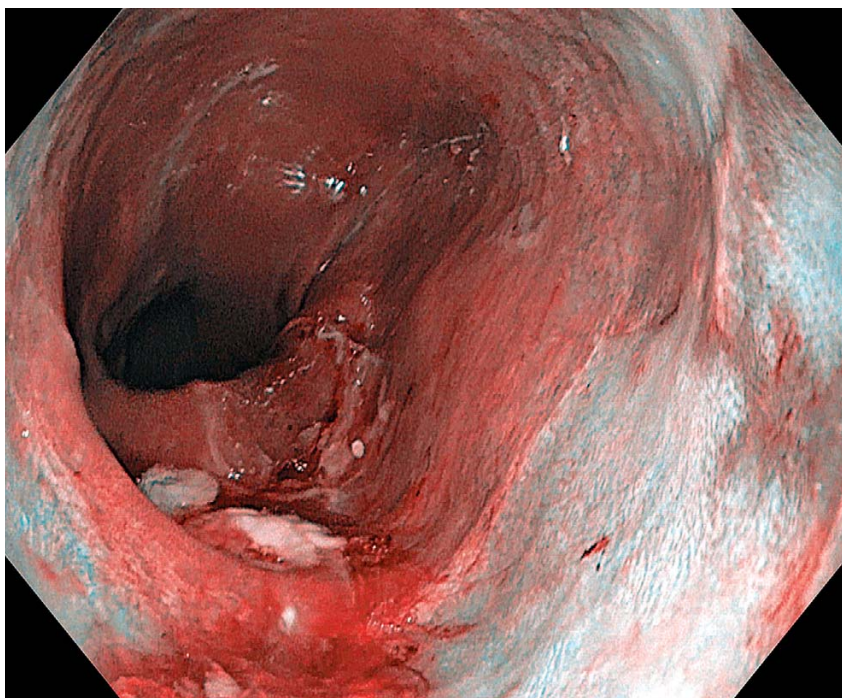
Для покращення візуалізації змін слизової стравоходу, шлунка застосовували вузькоспектральну ендоскопію (*NBI*), збільшення та хромоскопію барвниками — 0,2% розчином індигокарміну, 1,5–3,0% розчином оцтової кислоти.

Проведено ендоскопічне обстеження 66 хворих, вік пацієнтів ($47,3 \pm 1,7$) років, чоловіків було 29 (43,9%), жінок — 37 (56,1%).

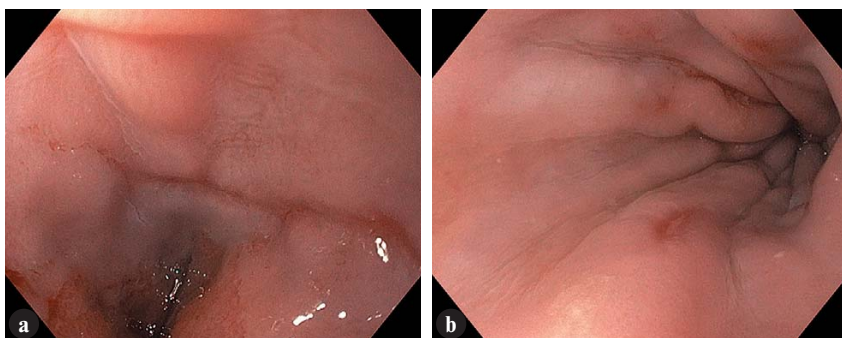
Результати та їх обговорення

При вивченні в режимі *NBI* стану *IPCL* слизової стравоходу, новоутворів та ділянок підозрілих на неоплазію стравоходу не виявлено: слизова стравоходу була рівномірно забарвлена та *IPCL* мали регулярне розташування, рівномірний діаметр та правильну форму (рис. 6).

Прояви неерозивного рефлюкс-езофагіту виявлені у 44 хворих (66,7%), причому в більшості випадків зміни слизової визначались переважно в дистальному відділі та нижній третині стравоходу — 42 пацієнтів (63,6%). Ерозивний рефлюкс-езофагіт виявлено

**Рис. 8**

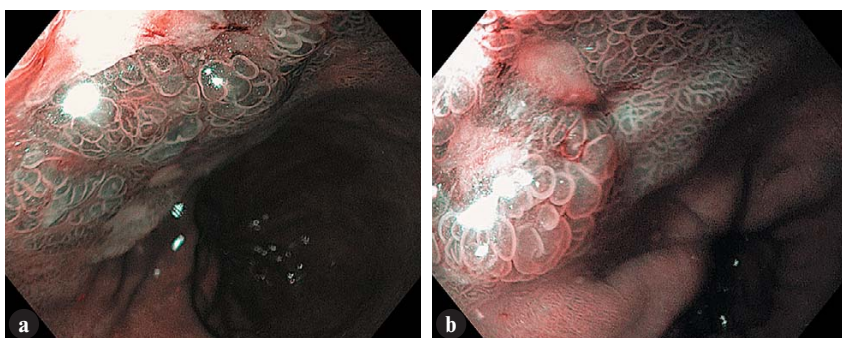
Ендоскопія з високою роздільною здатністю та *NBI*. Ерозивний рефлюкс-езофагіт ступінь В (LA:B). Ознаки КСОД.

**Рис. 9**

Ендоскопія з високою роздільною здатністю. Ерозивний рефлюкс-езофагіт ступінь С (LA:C).

А. Ерозія слизової дистального відділу стравоходу, яка майже циркулярно охоплює просвіт стравоходу.

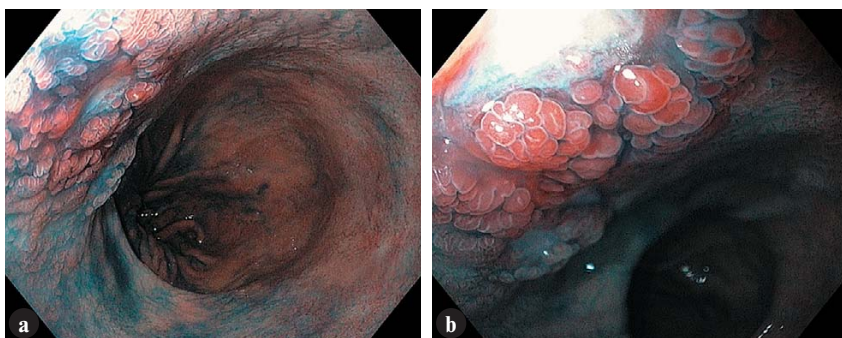
В. Ерозії слизової на верхівках складок нижньої третини стравоходу (у того ж пацієнта).

**Рис. 10**

Виразка метаплазованого епітелію стравоходу та *LBC*, ендоскопія з *NBI*.

А. З високою роздільною здатністю.

В. Зі збільшенням.

**Рис. 11**

Виразка метаплазованого епітелію стравоходу. Ендоскопія в білому світлі, хромоскопія 0,2% індигокарміном.

А. Ендоскопія з високою роздільною здатністю.

В. Ендоскопія зі збільшенням.

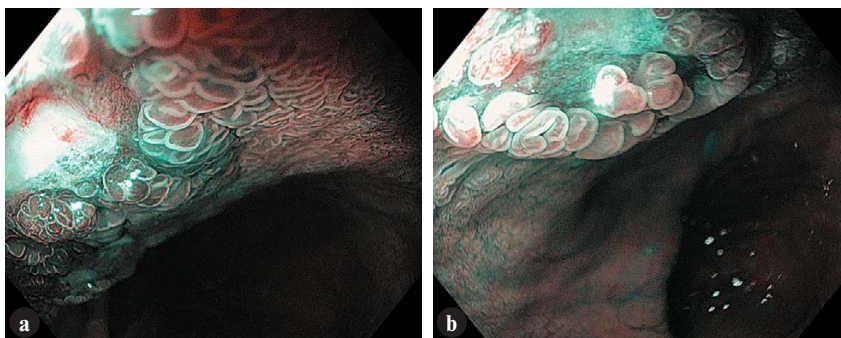


Рис. 12

А, В. Ендоскопія зі збільшенням та *NBI* після забарвлення 0,2% індигокарміном. Виразки метаплазованого епітелію стравоходу та *LBC*.

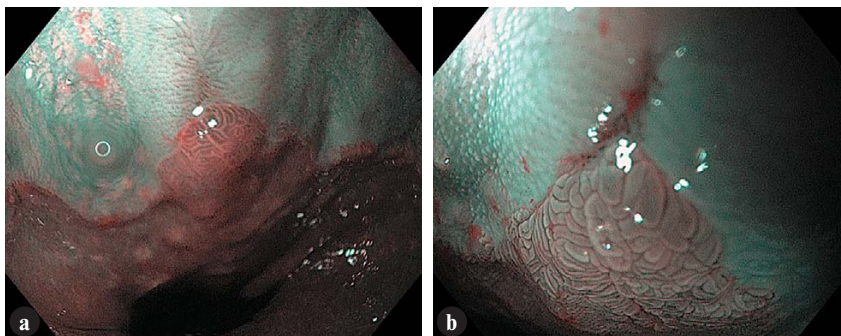


Рис. 13

Ерозія дистального відділу стравоходу зі «сторожевим бугорком».

А. Ендоскопія з високою роздільною здатністю та *NBI*.
В. Ендоскопія зі збільшенням, *NBI* та хромоскопією 2% оцтовою кислотою

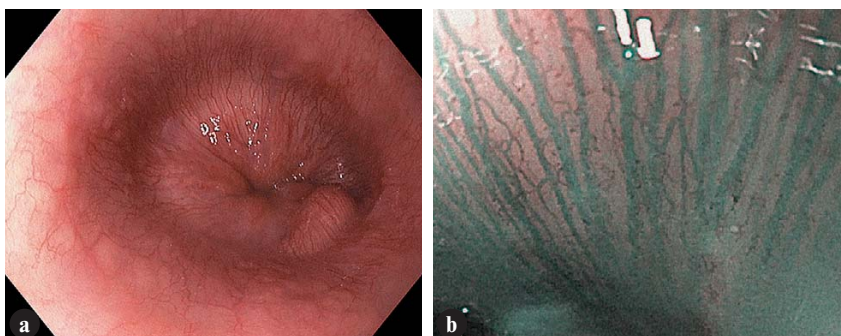


Рис. 14

Палісадні судини слизової дистального відділу стравоходу.

А. Ендоскопія з високою роздільною здатністю в білому світлі.
В. Ендоскопія зі збільшенням та *NBI* (палісадні судини візуалізуються у вигляді тяжів синього кольору).



Рис. 15

Ендоскопія з високою роздільною здатністю — нормальне розташування анатомічних орієнтирів шлунково-стравохідного з'єднання. Палісадні судини слизової дистального відділу стравоходу, змикання нижнього стравохідного сфінктеру.

А. В білому світлі.
В. *NBI*.

у 33,3% випадків (22 хворих), причому у 24,2% встановлено ерозивний рефлюкс-езофагіт ступінь А (рис. 7), у 3,0% пацієнтів — ступінь В (рис. 8) та в 6,1% — ступінь С (рис. 9). У одного хворого виявлені виразки стравоходу на фоні метаплазованого епітелію довгого сегменту *CLE* (С9М10 см) (рис. 10).

Після хромоскопії метаплазованої слизової стравоходу 0,2% розчином індигокарміну покращилась візуалізація виразок стравоходу в білому світлі (рис. 11).

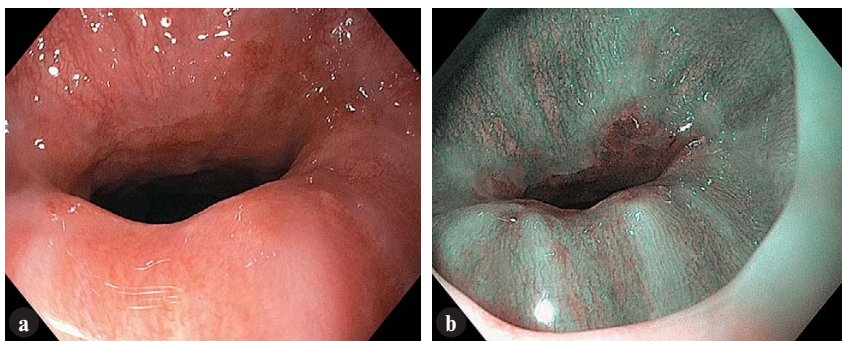
Найкраще світло-блакитні гребені — *LBC*, наявність яких корелює з кишковою метаплазією слизової, візуалізувались після забарвлення 0,2% індигокарміном при ендоскопії зі збільшенням та *NBI* (рис. 12). Після лікування протягом 4 тижнів при повторній езофагогастроуденоскопії виразок не виявлено. З метаплазованого епітелію взята політопна біопсія, в патогістологічному заключенні (ПГЗ) — спеціалізована кишкова метаплазія.

Рис. 16

Ендоскопія з високою роздільною здатністю, співпадання палісадних судин з Z-лінією (стиком слизової стравоходу та шлунка).

А. В білому світлі.

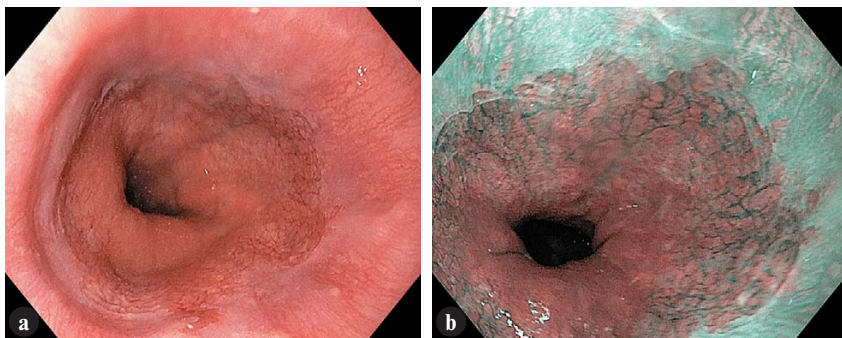
В. З функцією *NBI*, більш чітко візуалізується співпадання палісадних судин з Z-лінією.

**Рис. 17**

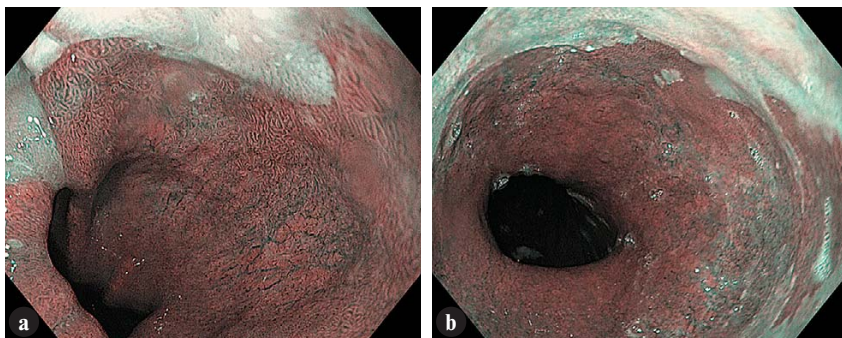
Ендоскопія з високою роздільною здатністю, ультракороткий сегмент *CLE*.

А. В білому світлі.

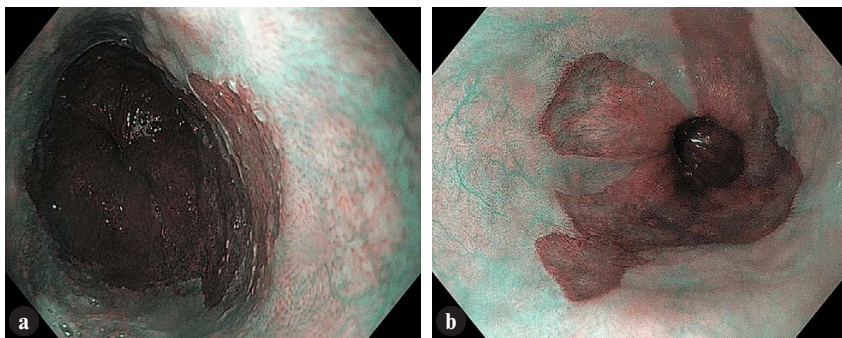
В. *NBI*.

**Рис. 18**

А, В. Ендоскопія з високою роздільною здатністю та *NBI*, короткий сегмент *CLE*.

**Рис. 19**

А, В. Ендоскопія з високою роздільною здатністю та *NBI*, довгий сегмент *CLE*.



Хромоскопія слизової стравоходу 2% розчином оцтової кислоти покращувала візуалізацію змін слизової стравоходу (рис. 13). При огляді СО стравоходу в вузькому спектрі світла (*NBI*) візуалізували палісадні судини та їх розташування відносно Z-лінії. За цими ознаками уточнювали вираженість рефлюкс-езофагіту та визначали наявність *CLE*. За нашими даними палісадні судини добре візуалізуються майже у всіх хворих з рефлюкс-езофагітом (рис. 14-15),

лише у пацієнтів з найбільш вираженими запальними змінами СО стравоходу (7,6%), наявністю виразок СО (1,3%) та ерозивного рефлюкс-езофагіту ступеню С (6,1%) візуалізація палісадних судин по всій окружності стравоходу затруднена.

Стосовно розташування палісадних судин відносно Z-лінії більш ніж у половини хворих (56,1%) встановлено повне співпадання цих орієнтирів (37 хворих) (рис. 16). Наявність *CLE* встановлено у 43,9% випадків

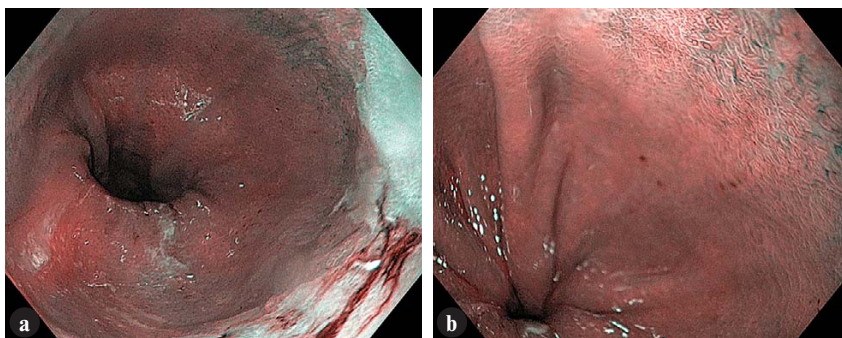


Рис. 20

А, В. Ендоскопія з високою роздільною здатністю та *NBI*, *CLE* та *KCOD*

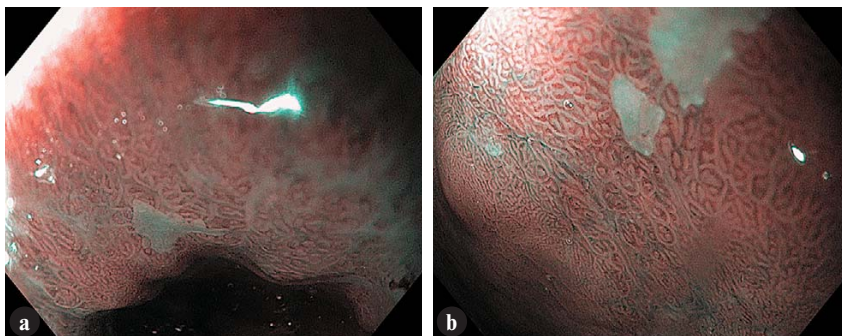


Рис. 21

А, В. Ендоскопія з високою роздільною здатністю та *NBI*: «залишкові островці» багат шарового плоского епітелію стравоходу на метаплазованому епітелію в стравоході.

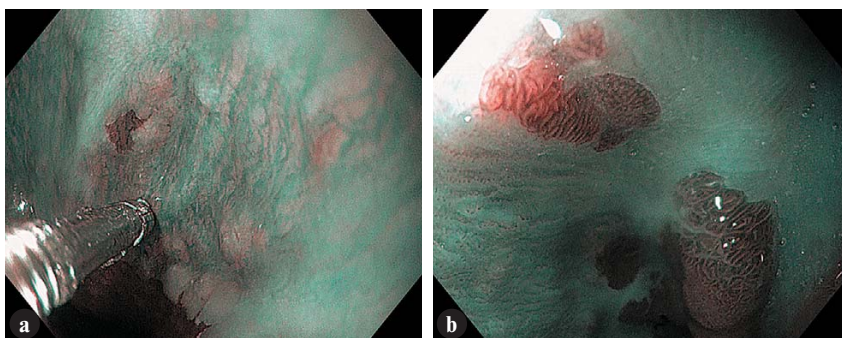


Рис. 22

А, В. Ендоскопія з *NBI*: островки циліндричної метаплазії на фоні багат шарового плоского епітелію стравоходу.

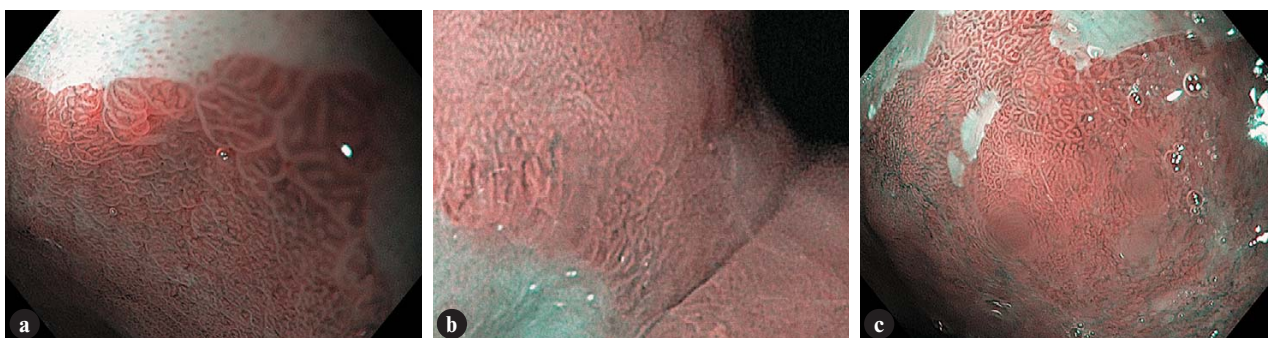


Рис. 23

Ендоскопія зі збільшенням та *NBI*. Слизова оболонка шлунка дистальніше Z-лінії з малюнком у вигляді овальних гребенів. Візуалізується різкий (А, В) та поступовий (С) перехід від кардіальної слизової до кислотопродукуючої.

(29 хворих), причому у 36,4% (24 пацієнтів) палісадні судини визначались нижче Z-лінії на відстань, меншу ніж 1 см — $0,34 \pm 0,07$ см, внаслідок чого судили про наявність *CLE* в *EGJ* (рис. 17). У 3% (2 хворих) визначено короткий сегмент *CLE*: $1,25 \pm 0,2$ см (рис. 18), у 4,5% (3 пацієнтів) — довгий: $6,0 \pm 1,0$ см (рис. 19). У 27,3% випадків (18 хворих) виявлено ознаки *KCOD*,

причому встановлено, що у 66,7% з них наявність *KCOD* співпадала з наявністю *CLE* (рис. 20).

На фоні метаплазованого епітелію в стравоході виявлялись «острівці» багат шарового плоского епітелію стравоходу (рис. 21). В деяких хворих виявляли островки циліндричної метаплазії на фоні багат шарового плоского епітелію стравоходу (рис. 22). Використання

Рис. 24

Ендоскопія зі збільшенням та *NBI*. *CLE* в стравоході представлена:

- А. Кислотопродукуючим епітелієм (круглі ямки),
В. Слизовою кардіального типу (продовговаті валики), огляд з ковпачком.

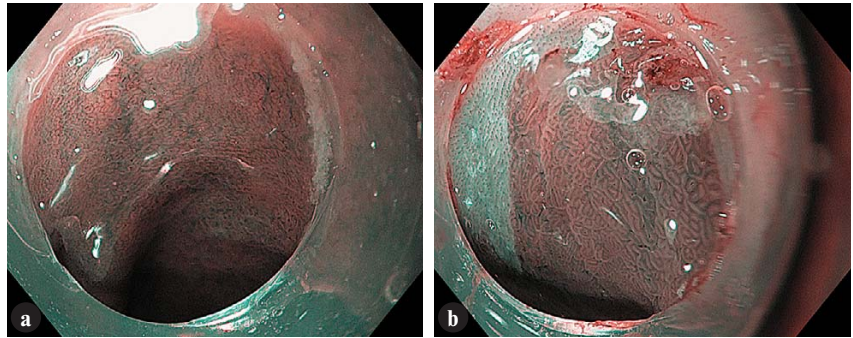
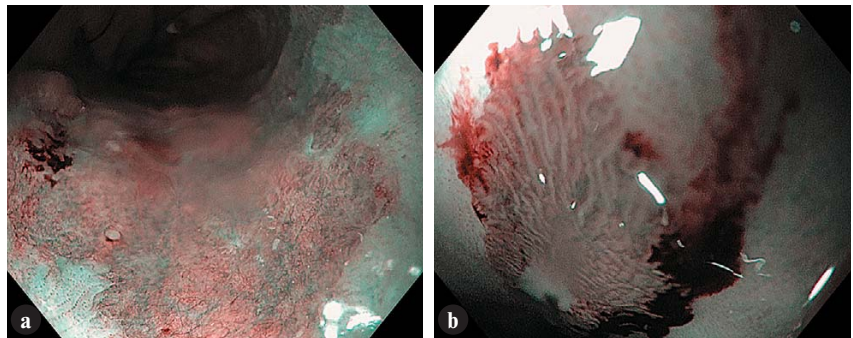


Рис. 25

Ендоскопія зі збільшенням та *NBI*. *CLE* в стравоході представлена:

- А. Плоский тип,
В. Пребнеподібний, (ПГЗ — кишкова метаплазія).



збільшення та *NBI* дозволило детально візуалізувати кардіальну слизову оболонку шлунка, яка характеризується рівними та прилягаючими один до одного овальними гребенями. Для кислотопродукуючої слизової оболонки (залози шлунка) дистальніше до цього відрізку характерні рівні крипти на гладкій поверхні. Виявляли перехід з кардіальної до кислотопродукуючої слизової як поступовий, з зоною змішаного малюнка так і виразний, з чіткою межею (рис. 23).

При ендоскопії зі збільшенням поверхні циліндричного епітелію, що вистилає стравохід, виявляли варіанти (патерни) малюнка поверхні слизової оболонки. В більшості хворих слизова *CLE* була представлена слизовою кардіального типу та кислотопродукуючою слизовою оболонкою (рис. 24). У одного хворого виявлено плоский тип *CLE*, у 2 пацієнтів — витягнуті гребені та мозковидний малюнок; які корелюють з кишковою метаплазією (рис. 25).

Тобто, з 66 хворих на ГЕРХ при ендоскопічному дослідженні кишкова метаплазія запідозрена у 3 випадках (4,5%), наявність СКЕ підтверджена гістологічним дослідженням. У хворих візуально оцінена замикальна здатність кардіального та пілоричного сфінктерів і частота та вираженість рефлюксів (шлунково-стравохідного — ШСР, дуодено-гастрального — ДГР). Неповне змикання кардії виявлено у більшості хворих (77,3%), але на момент огляду ознаки ШСР зафіксовані у 43,9% випадків. Стан кардіальної складки визначено як I ступеня у 28,8% хворих, II — у 40,9%, III — у 27,3%, IV — 3%. У 68,2% хворих неповне змикання та зяяння кардії збігалось з недостатністю кардіальної складки. У 93% хворих зі ШСР

та в 100% пацієнтів з ознаками КСОД стан кардіальної складки був II та III ступеня, тобто характеризувався короточасним змиканням чи повним зяянням. КСОД виявлено в 27,3%, в 9,1% випадках наявність КСОД обтяжувала перебіг рефлюкс-езофагіту — у цих хворих виявлено ступінь рефлюкс-езофагіту В та С. ДГР виявлявся більш ніж у половини хворих — 56,1% випадків. Вираженість його була 1 ступеня — у 22,7%, 2 — у 19,7%, третього — у 13,6% пацієнтів. В 63,6% випадків визначено поєднання ерозування СО стравоходу з наявністю ДГР. Аналіз частоти поєднання *CLE* та ДГР показав, що в 58,6% випадків *CLE* визначено закид жовчі в шлунок.

Отримані дані підтверджують, що наявність КСОД обтяжує перебіг рефлюкс-езофагіту у хворих та ДГР має значення в розвитку запальних змін СО стравоходу та заміщенні її метаплазованим епітелієм. Виходячи з того, що скринінг стравоходу Барретта пропонується у пацієнтів з множинними факторами ризику (чоловіки, віком 50 років і старше, білої раси, неконтрольована ГЕРХ, кила стравохідного отвору діафрагми (КСОД), ожиріння), окремо були проаналізовані пацієнти з зазначеними факторами ризику. Серед обстежених хворих було 9 чоловіків, віком старше 50 років. У двох з них (22,2%) ІМТ (індекс маси тіла) був в межах норми ($23,3 \pm 0,19$), у 6 (66,7%) визначалась надлишкова маса тіла ($27,9 \pm 0,68$), у одного хворого (11,1%) за ІМТ встановлено ожиріння 1 ступеня (ІМТ=31,4).

У хворих з нормальним ІМТ нижній стравохідний сфінктер (НСС) змикався неповністю, що у одного з них поєднувалось з рефлюкс-езофагітом ступеня С

та відсутністю візуалізації палісадних судин. В іншого хворого — палісадні судини візуалізувались нижче Z-лінії на 3мм, що було підставою для висновку — *CLE* в *EGJ*. У цього ж хворого виявлено КСОД. Ознак ДГР у хворих з нормальним ВМТ не виявлено.

Аналіз стану СО стравоходу у 6 хворих з надлишковою масою тіла показав, що в 83,3% з них (5 хворих) НСС не зникався та визначався шлунково-стравохідний рефлюкс (ШСР), палісадні судини візуалізувались у всіх випадках, в чотирьох хворих (66,7%) — вони визначались нижче Z-лінії, що було підставою для визначення ультракороткого (3 випадки, 50%) та короткого сегменту *CLE* (1 хворий, 16,7%). Структура *CLE* була рівномірною та представлена овальними та витягнутими гребенями. Запальні зміни дистального відділу стравоходу виявлені в усіх хворих, вираженість їх була мінімальною в 66,7% випадків та з однаковою частотою (16,7%) — помірно та максимально вираженою, коли у хворих було встановлено рефлюкс-езофагіт ступеня С. У 66,7% хворих виявлена КСОД, причому у 75% випадків її наявність співпадала з наявністю *CLE*. ДГР виявлено у 2 хворих (33,3%) з надлишковою масою тіла, тільки у одного пацієнта від співпадав з наявністю *CLE* (16,7%).

У хворого з ожирінням 1 ступеня визначався ШСР, палісадні судини співпадали з Z-лінією (тобто *CLE* відсутня), ерозій СО стравоходу, ДГР та КСОД не виявлено.

У всіх хворих старших 50 років при збільшувальній ендоскопії та *NBI* не виявлено мозковидного, гребінчастого малюнку, який би дав можливість запідозрити кишкову метаплазію, у всіх біоптатах також не виявлено СКЕ. Отримані дані щодо скринінгу стравоходу Барретта у пацієнтів з множинними факторами ризику можуть бути обумовлені малою кількістю спостережень, що свідчить про необхідність продовження досліджень.

Висновки

У хворих на ГЕРХ у 43,9% випадків (29 хворих) визначено наявність *CLE*, переважно ультракороткий сегмент (82,8%). У 3,0 % випадків виявлено СКЕ, який було запідозрено при ендоскопії зі збільшенням, хромоскопії з 0,2% розчином індигокарміну та *NBI*. У хворих групи підвищеного ризику щодо СБ — чоловіків, віком старше 50 років та з надлишковою масою та рефрактерною ГЕРХ, *CLE* визначали у 57,1% випадків, СКЕ не виявлено в жодному випадку. Наявність *CLE* поєднувалась з КСОД у 50% випадків, і у 25% — з ДГР.

Запальним змінам СО стравоходу сприяло неповне змикання кардії, яке виявлено у більшості хворих

(77,3%). КСОД в 27,3% обтяжувала перебіг рефлюкс-езофагіту. В 63,6% випадків визначено поєднання ерозування СО стравоходу з наявністю ДГР. ДГР виявлявся більш ніж у половини хворих — 56,1% випадків. В 58,6% випадків *CLE* визначено закид жовчі в шлунок, в т.ч. у 66,7% хворих з довгим сегментом *CLE*, що свідчить про те, що в розвитку запальних змін СО стравоходу та заміщенні її метаблазованим епітелієм важливе значення має ДГР.

Отже, використання в ендоскопії оптичного збільшення (структурна деталізація), посилення чіткості зображення (*NBI*) і хромоендоскопії значно покращує якість огляду, скорочує час дослідження і число виконуваних біопсій, дозволяє адекватно та своєчасно діагностувати *CLE*, запідозрити метаплазію та інші зміни слизової оболонки стравоходу.

Література

1. Захараш М.П., Яковенко В.О., Курик О.Г. (2009) *NBI* і ендоскопія з високим збільшенням: сучасні можливості ендоскопічної діагностики Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 4:12-15
2. Курик О.Г., Андреев М.Д. (2009) Стравохід Барретта: сучасні морфологічні аспекти. Хірургія України. 4(32):105-108
3. Курик О.Г., Соловйова Г.А., Яковенко В.О. (2010) Морфологія гастроєзофагальної рефлюксної хвороби. Сучасна гастроентерологія. 2(52):27-32
4. Лукина А.С., Неустроев В.Г. (2008) Эндоскопическая диагностика и классификация пищевода Барретта Современное состояние и история вопроса. 3(16):28-37
5. Никишаев В.И. (2007) Виртуальная хромоэндоскопия новая технология для повышения качества эндоскопического осмотра. Украинський журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 3:12-16
6. Нікішаєв В.І., Тумак І.М., Врублевська О.О., Пузир Н.В. (переклад) Паризький симпозиум з циліндричної метаплазії в стравоході і стравохідно-шлунковому з'єднанні <http://endoscopy.com.ua>
7. Титтат А. (2004) Эндоскопическое исследование при ГЭРБ. Клиническая и экспериментальная гастроентерология. 5:35-42
8. Фомин П.Д., Грубник В.В., Никишаев В.И., Малиновский А.В. (2008) Неопухолевые заболевания пищевода. (Киев). «Бизнес-Интеллект». 304 с.
9. Bob C. (2015) A large-scale review and delphi consensus for management of barrett's esophagus with no dysplasia, indefinite for, or low-grade dysplasia The American Journal of Gastroenterology. 110:662-682
10. Endo T., Awakawa T., Takahashi H. et al. (2002). Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. Gastrointest. Endosc. 55:641-647
11. Guelrud M., Ehrlich E.E. (2004) Endoscopic classification of Barrett's esophagus. Gastrointest. Endosc. 59:58-65
12. Hill L. D. (1996) The gastroesophageal flap valve : in vitro and in vivo observations. Gastroint. Endosc. 44: 541-547.
13. Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A.M., Sørensen H.T., Funch-Jensen P. (2011) Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. N. Engl. J. Med. 365:1375-1383
14. Inoue H., Kumagai Y., Yoshida T. et al. (2000) High-magnification endoscopic diagnosis of the superficial esophageal cancer. Digestive Endoscopy. 12:32-35

15. Kahrilas P.J. (2011) The problems with surveillance of Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.* 365:1437-1438
16. Khok-Yu Ho. (2013) Asia-Pacific Barrett's Consortium. Is Barrett's esophagus an over-hyped disease in the West, and an underdiagnosed disease in the East? *Digestive Endoscopy.* 25; S2: 157-161
17. Lambert R, Sharma P. (2005) Paris Workshop on Columnar Metaplasia. *Endoscopy.* 37:879-920
18. Mannath J., Subramanian V., Hawkey C.J., Ragunath K. (2010) Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy.* 42:351-359
19. Sharma P., Hawes R., Bansal A. et al. (2013) Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus. A prospective, international, randomised controlled trial. *Gut.* 62(1):15-21
20. Sharma P., McQuaid K., Dent J., et al. (2004) A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology.* 127:310-330
21. Sharma P., Rastogi A. (2014) Extending conventional endoscopy in Barrett's esophagus using narrow band imaging http://www.gastroendoweb.com/download/BB1415_PB_Olympus_WM.pdf
22. Sharma P., Weston A.P., Topalovski M. et al. (2003) Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut.* 52:24-27
23. Singh R., Anagnostopoulos G.K., Yao K., Karageorgiou H. et al. (2008) Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology. *Endoscopy.* 40(6):457-463
24. Singh R., Lee S., Vijay N. et al. (2014) Update on narrow band imaging in disorders of the upper gastrointestinal tract. *Digestive Endoscopy.* 26:144-153
25. Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F., Inadomi J.M., Shaheen N.J. (2011) American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 140:1-1091
26. Takubo K., Arai T., Sawabe M. et al. (2003) Structures of the normal esophagus and Barrett's esophagus. *Esophagus.* 1:37-47
27. Thomas T., Abrams K.R., De Caestecker J.S., Robinson R.J. (2007) Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26(11-12):1465-1477
28. Toyoda H., Rubio C., Befrits R. et al. (2004) Detection of intestinal metaplasia in distal esophagus and esophagogastric junction by enhanced-magnification endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 59:15-21
29. Uedo N., Ishihara R., Lishi H. et al. (2006) A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy.* 38:819-824.
30. Watanabe H., Komukai S., Ochiai A. (1999) Histopathological features of Barrett's esophagus. *Stomach Intestine.* 34:123-132
31. Yao K., Iwashita A., Matsui T. (2008) A new diagnostic vs classification system produced by magnification endoscopy plus narrow-band imaging in the stomach: microvascular architecture and microsurface structure. New challenges in gastrointestinal endoscopy. A new diagnostic vs classification system produced by magnification endoscopy. Pp. 169-176