ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шидий-Закруа Альбина Владимировна

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ МЕТАПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Е. Д. Федоров

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА РАЗНОВИДНОСТЕЙ ЖЕЛЕЗИСТОЙ МЕТАПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЭРБ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 15
1.1 Эпидемиология и этиопатогенез железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 15
1.2 Состояние проблемы диагностики железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на современном этапе 21
1.3 Заключение 34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 36
2.1 Общая характеристика исследования 36
2.2 Аппаратура, инструментарий и методы исследования 44
2.3 Эндоскопические методы диагностики ЦМДОП у пациентов с ГЭРБ 44
2.4 Методы выполнения забора биопсии при ЦМДОП 49
2.5 Морфологическая оценка биопсированных фрагментов железистой метаплазии 51
2.6 Методы лечения 52
2.7 Принципы статистического анализа 54
ГЛАВА 3. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗИСТОЙ МЕТАПЛАЗИИ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 56
3.1 Морфологическая верификация эндоскопических методов высокого разрешения в белом и узком спектре света, с увеличением и хромоэндоскопией 56
3.2 Морфологическая верификация информативности эндоскопических методов высокого разрешения при определении типа железистой метаплазии у больных с железистой метаплазией 60

3.3 Результаты информативности Сиэтлского протокола в диагностике железистой метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода 68
3.4 Эндоскопическая морфологическая оценка ультракороткого, короткого и длинного сегментов железистой метаплазии 70
3.5 Клинические группы пациентов с железистой метаплазией слизистой оболочки пищевода с определением дальнейшей тактики обследования и лечения для каждой из них 77
3.6 Заключение 90
ВЫВОДЫ 92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Развитие цилиндроклеточного (железистого) метаплазированного эпителия дистального отдела пищевода (ЦМДОП) является одним из серьезных осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Это распространенное клиническое заболевание пищеварительной системы характеризуется разнообразными проявлениями, сложным патогенезом и трудно выявляемыми внепищеводными симптомами. ГЭРБ также часто сопровождается эмоциональными проблемами, такими как тревога и депрессия, что значительно ухудшает качество жизни пациентов и создает серьезное социально-экономическое и медицинское бремя [3, 8, 9, 18].

Выделяют три типа ЦМДОП: кардиальный желудочный, фундальный желудочный и кишечный (специализированный цилиндрический) [43]. Распространенность железистой метаплазии у пациентов с ГЭРБ составляет 10% – 15% (от 1,6 до 20% в общей популяции) [30]. Состояние, при котором многослойный плоский эпителий пищевода замещается метаплазированным цилиндроклеточным эпителием кишечного типа, называется пищеводом Барретта (ПБ). Кишечная метаплазия – это единственный тип ЦМЭ, который, согласно современным гастроэнтерологическим руководствам, предрасполагает к развитию аденокарциномы пищевода, развивающейся из очагов дисплазии метаплазированного эпителия [89]. Онкогенный потенциал метаплазированного эпителия увеличивается по мере нарастания тяжести морфологических изменений и удлинения сегмента метаплазии [4, 10; 149]. Риск развития аденокарциномы пищевода (АКП) у пациентов с ЦМДОП без дисплазии составляет 0,12-0,33% в год; у пациентов с дисплазией низкой степени риск повышается и составляет от 1,83 до 9,1% в год [120, 121, 150]. У пациентов с подтвержденной тяжелой дисплазией риск малигнизации, по разным данным, составляет от 19,0% до 60,0% в год [7, 122].

В последние десятилетия наблюдается заметный рост заболеваемости аденокарциномой пищевода (АКП) в большинстве стран мира. Ежегодный прирост АКП колеблется от 3,5% в Шотландии до 8,1% в штате Гавайи [71], что указывает на неблагоприятный прогноз: 5-летняя выживаемость пациентов составляет всего 9,2% – 20% [12, 60, 101].

Частота опухолевой прогрессии выше у пациентов с кишечной метаплазией (КМ) (0,38% в год) по сравнению с пациентами, у которых она не выявлена (0,07% в год) [151]. Но в исследовании K. Takubo [137] показано, что более чем у 70% пациентов с миниатюрной (менее 5 мм) АКП предшествующим изменением была железистая метаплазия пищевода по кардиальному типу, которая обнаруживалась вокруг участков аденокарциномы. Предполагается, что в дистальной части пищевода существуют два независимых пути канцерогенеза: фовеолярный и кишечный [72, 149].

В отличие от ультракороткого (менее 1 см) сегмента, короткий (от 1 до 3 см) и длинный (более 3 см) сегменты ЖМ кишечного типа, которые все специалисты рассматривают как «истинный» пищевод Барретта (ПБ), являются предвестниками аденокарциномы пищевода (АКП), увеличивая риск ее развития в 30-125 раз [152]. Для европеоидной расы это утверждение в целом справедливо, в результате чего в Британских клинических рекомендациях (КР) [74] было предложено вообще не выделять такое понятие, как «УК сегмент ПБ» и считать ПБ любой сегмент ЖМ более 1 см длиной, независимо от наличия или отсутствия КМ. Такой подход нашел немало сторонников, так как разграничение высокоамплитудной Z-линии и ультракоротких язычков ЖМ при ЭГДС затруднено. Отдельные специалисты считают, что до 49% АКП развиваются из ультракороткого сегмента ЖМ [135].

Лечебно-диагностическая тактика ведения пациентов с ЖМ пищевода различается в зависимости от стратификации риска развития АКП [111]. Однако верификация типа ЖМ с помощью щипцовой биопсии сложна, так как КМ и дисплазия по своей природе носят очаговой характер и неоднородно распределены в сегменте ЖМ. Для решения этой проблемы D.S. Levine с соавт. в 2000 г.

разработал Сиэтлский протокол «скрининговой» эндобиопсии для пациентов с подозрением на ПБ.

Перспективным направлением выявления очагов КМ и дисплазии стала ЭГДС высокого разрешения в белом и узком спектре света (NBI). Разработка критериев использования этого режима привела к созданию в 2016 г. классификации BING (The Barrett International NBI Group). Хромоэндоскопия с использованием 2,5%-го раствора уксусной кислоты продемонстрировала высокую эффективность в усилении визуализации микроструктуры поверхности сегмента ЖМ и выявлении участков неоплазии. В результате систематизации полученных данных в 2017 г. была разработана классификация PREDICT (Portsmouth acetic acid classification) [90].

Данные уточняющие методики обещают существенно повысить точность диагностики ЖМ, КМ и ранней неоплазии; уменьшить время исследования, сократить количество диагностических ошибок, усовершенствовать алгоритм ведения и лечения пациентов с ЖМ пищевода [122, 145]. Но они требуют тщательной проверки и верификации в реальной клинической практике.

Учитывая широкую распространенность тканевой метаплазии, развитие дисплазии и рака, эта тема тесно связана с профилактикой, ранним выявлением, стратификацией риска, прогнозом и терапией предопухолевых заболеваний пищевода. Актуальной является эндоскопическая и патоморфологическая диагностика [43]. Поэтому большое значение приобретает диагностика железистой метаплазии с прицельной оценкой наличия дисплазии и стратификация риска опухолевой прогрессии у пациентов с железистой метаплазией [19, 25].

Степень разработанности темы исследования

Эндоскопическая диагностика самого факта железистой метаплазии пищевода, а особенно выявление кишечной метаплазии (КМ) и неоплазии остается крайне актуальной задачей даже для специализированных референс-центров. Это связано с тем, что стандартная эндоскопия в белом свете не может достоверно

выявить КМ и неоплазию в метаплазированном сегменте на ранней стадии, а именно это является ключом к верной лечебной тактике и успеху лечения [50]. Использование Сиэтлского протокола биопсии в широкой клинической практике показало, что даже при строгом соблюдении методики получения биоптатов участки КМ и неоплазии могут остаться пропущенными; кроме того, сам протокол достаточно инвазивен, требует существенных временных затрат как со стороны эндоскопистов, так и патологоанатомов [52]. В последние годы ведущим направлением в улучшении диагностики железистой метаплазии и неоплазии стало совершенствование качества эндоскопического исследования. Наблюдается тенденция к отказу от «скрининговой» поэтажной щипцовой биопсии в пользу прицельной биопсии, основанной на результатах ЭГДС высокого разрешения с увеличением, а также виртуальной и реальной хромоэндоскопии. Этот комплекс обследований, как и вновь созданные на его основе классификации BING и PREDICT, обещают существенно повысить точность диагностики железистой метаплазии, КМ, ранней неоплазии, уменьшить время исследования, сократить количество диагностических ошибок и постепенно отказаться от трудоемкого Сиэтлского протокола [87], что требует тщательной проверки и верификации в реальных клинических условиях.

По рекомендациям Российского общества патологоанатомов [32], для диагностики железистой метаплазии необходимо наличие кишечной метаплазии (КМ), поскольку КМ является доказанным фактором риска малигнизации. У пациентов с дисплазией низкой степени (дисплазия легкой степени) частота развития АКП составляет от 0,76% до 28% в год [63]. А у пациентов с дисплазией высокой степени (дисплазия тяжелой степени) на фоне железистой метаплазии риск малигнизации составляет 2,3% – 19% случаев в год [114]. В связи с разным риском прогрессии у пациентов с ДНС и ДВС на фоне ЦМДОП тактика ведения этих пациентов различна [3, 23, 75]. Кроме того, было предложено несколько систем классификации для характеристики поверхностных структур ПБ, основанных на узкоспектральной визуализации, но ни одна из них не получила широкого признания из-за низкой доказательной базы высокого уровня специфичности и

достоверности результатов. На данный момент, по мнению исследователей, остается до конца не оцененной сравнительная информативность комплекса эндоскопических методов высокого разрешения у пациентов с осложненным течением ГЭРБ. Отсутствует морфологическая верификация эффективности прицельной щипцовой биопсии, детерминированной оптикой высокого разрешения, при различных формах железистой метаплазии. Среди специалистов нет единого мнения по вопросам алгоритма ведения пациентов с железистой метаплазией пищевода, особенно в случаях экстренной госпитализации с клинической картиной ЖКК.

При этом существует ряд вопросов, требующих решения. Так, на недостаточном уровне доказана эффективность проведения прицельной щипцовой биопсии, детерминированной оптикой высокого разрешения, в том числе в узкоспектральном режиме с увеличением и хромоскопией, у пациентов с подозрением на железистую метаплазию слизистой оболочки пищевода при осложненном течении ГЭРБ. Требует уточнения и сравнения информативность существующих классификационных систем диагностики дисплазии и ранней неоплазии пищевода (Сиэтлский протокол, BING, PREDICT). Отсутствует тактика проведения диагностических исследований в плановых и экстренных случаях, а также не выделены клинические группы риска пациентов с железистыми метаплазиями пищевода для определения дальнейшей лечебно-диагностической тактики. В связи с этим было выбрано направление и сформулирована тема настоящего исследования: «Диагностика разновидностей железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни».

Цель исследования

Усовершенствовать диагностику разновидностей железистой метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода с применением мультидисциплинарного

подхода и оптимизировать алгоритм лечения пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

Задачи исследования

1. Морфологически верифицировать информативность эндоскопических методов высокого разрешения в белом и узком спектре света с увеличением и хромоэндоскопией в определении типа железистой метаплазии и неоплазии у больных с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
2. Изучить достоверность прицельной щипцовой биопсии, детерминированной цифровой оптикой высокого разрешения в белом и узкоспектральном режиме с увеличением и хромоэндоскопией, в сравнении с Сиэтлским протоколом поэтажной «скрининговой» биопсии в диагностике вариантов железистой метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода.
3. Провести сравнительную эндоморфологическую оценку ультракороткого, короткого и длинного сегментов цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки дистальных участков пищевода.
4. Обосновать и конкретизировать тактику обследования и лечения клинических групп пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной развитием железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка информативности эндоскопии высокого разрешения у пациентов с подозрением на железистую метаплазию слизистой оболочки пищевода.

Разработаны принципы прицельной биопсии с использованием комплекса эндоскопических методик с различными формами хромоскопии.

Разработан и внедрен в клиническую практику новый способ диагностики степени дисплазии в метаплазированном сегменте слизистой оболочки пищевода

(патент РФ на изобретение «Способ диагностики степени дисплазии при пищеводе Барретта» №2741207 от 22.01.2021).

Произведена сравнительная оценка информативности существующих программ, позволяющих оптимизировать получение биопсийного материала (Сиэтлский протокол, BING, PREDICT).

Полученные данные дают возможность определить оптимальный подход к диагностике железистой метаплазии, повысить эффективность выявляемости типа железистой метаплазии и разработать дифференцированный подход к ведению пациентов с КМ и дисплазией, изложенный в алгоритме тактических решений у пациентов с железистой метаплазией слизистой оболочки пищевода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны принципы, позволяющие с высокой степенью точности определить точки взятия биопсийного материала.

Определена диагностическая точность классификационных систем BING и PREDICT в диагностике ранней неоплазии.

Разработана тактика проведения исследований у плановых и экстренных пациентов для достоверного получения биоматериала и оценки результатов его исследования.

В процессе работы доказана целесообразность проведения прицельной щипцовой биопсии, детерминированной оптикой высокого разрешения с увеличением.

Разработан алгоритм эндоскопического обследования с использованием оптики высокого разрешения и морфологического исследования полученного биопсийного материала.

Выделены клинические группы риска пациентов с железистыми метаплазиями пищевода для более детального определения дальнейшей лечебно-диагностической тактики и кратности мониторинга.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой комбинацию ретро- и проспективного исследования. Методология исследования включала в себя оценку эффективности эндоскопических способов диагностики ЖМ и определение значимости усовершенствованного видеоизображения в предоперационном обследовании данных пациентов. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. Произведен отбор пациентов и статистическая обработка результатов. Выполнена проспективная оценка результатов эндоскопического обследования с использованием современных морфологических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексное эндоскопическое исследование, включающее ЭГДС высокого разрешения с виртуальной и реальной хромоэндоскопией, а также с близкофокусным увеличением, позволяет с высокой достоверностью диагностировать наличие и тип сегмента железистой метаплазии, предсказать наличие или отсутствие неопластических изменений у пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

2. Прицельная щипцовая биопсия, предопределенная цифровой оптикой высокого разрешения и новейшими классификационными системами, является наиболее информативным методом получения биоматериала для прижизненной патологоанатомической диагностики кишечной метаплазии и дисплазии, превышая возможности Сиэтлского протокола поэтажной биопсии.

3. Кишечная метаплазия и дисплазия эпителия легкой и тяжелой степени достоверно чаще обнаруживаются в длинном сегменте железистой метаплазии пищевода, в то время как у пациентов с коротким и ультракоротким сегментом значимо чаще встречаются желудочные типы эпителия, малигнизация которых в пищеводе крайне редка, но не исключается полностью.

4. Достоверная диагностика протяженности и типа железистой метаплазии по результатам эндоморфологического, в том числе ИГХ, исследования обеспечивает выбор адекватной лечебной тактики у пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием цилиндроклеточной метаплазии – от наблюдения до оперативного лечения.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов подтверждается оптимальным количеством пациентов, включенных в исследование, а также использованием современных методов диагностики, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация результатов

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: 1-м Всемирном конгрессе по эндоскопии ENDO-2017 (Хайдарабад, Индия, февраль 2017 г.); Европейском эндоконгрессе ESGE Days (Будапешт, апрель 2018 г.); 10-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, март 2019 г.); Международном образовательном эндоскопическом видеофоруме IEEF-2019 (Москва, 2019 г.); 2-м Всемирном конгрессе по эндоскопии ENDO-2020 (Рио-де-Жанейро, Бразилия, март 2020 г.); 3-м Всемирном конгрессе по эндоскопии ENDO-2022 – лучшие тезисы устного доклада (Киото, Япония, май 2022 г.); 3-м Дальневосточном международном медицинском конгрессе (Хабаровск, Россия, 2022 г.); 14-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, март 2023 г.); Всероссийском форуме молодых ученых, посвященном 300-летию

РАН и 80-летию создания Академии медицинских наук СССР (РАМН) «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» (Москва, апрель 2024 г.).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, сотрудников хирургических и эндоскопических отделений ГБУЗ ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ 8 мая 2024 года, протокол № 38.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке цели и задач, изучил отечественные и зарубежные источники литературы по теме исследования.

Диссертантом лично разработан дизайн исследования, собраны и обработаны анамнестические данные, истории болезни, образцы биопсийного материала, и операционные протоколы, сформирована электронная база данных, проведен статистический анализ и интерпретация полученных результатов. Автор освоил и выполнял методики эндоскопической диагностики пищевода, а также проводил эндоскопические операции у тематических больных. Написание и оформление основных публикаций по теме диссертации также выполнено автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.9 – хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 2, 4 паспорта «Хирургия».

Реализация и внедрение полученных результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику эндоскопических и хирургических отделений ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗ г. Москвы и ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ; используются в учебном процессе у студентов, ординаторов, аспирантов кафедры госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ института хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Данные диссертационной работы внедрены в учебный процесс элективного курса по оперативной эндоскопии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук; 1 патент на изобретение, зарегистрированный в Госреестре РФ; 3 тезиса в высокорейтинговых рецензируемых зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах печатного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 152 источников, из которых 54 отечественных и 98 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 26 рисунками.

ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА РАЗНОВИДНОСТЕЙ ЖЕЛЕЗИСТОЙ МЕТАПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЭРБ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и этиопатогенез железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний в практике гастроэнтерологов, хирургов, эндоскопистов и врачей первичного звена. По данным многоцентрового исследования, опубликованного в 2020 году, общая заболеваемость ГЭРБ в мире составляет 13,98% и варьирует в зависимости от региона (Европа – 14,2%, Азия – 12,92%, Северная Америка – 19,55%) [106]. Увеличение случаев ГЭРБ опосредовано, прежде всего, ростом и старением населения. В РФ распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет около 45%, и у 45% – 80% из них обнаруживается эзофагит [43]. Типичные симптомы ГЭРБ включают, помимо прочего, срыгивание, изжогу и боль в груди [4, 18, 49]. Некоторые внепищеводные симптомы также могут проявляться при ГЭРБ, например, оталгия, ларингит, астма, эрозия зубов и хронический кашель. Актуальность проблемы ГЭРБ определяется не только высоким уровнем заболеваемости, но и высоким риском возникновения эзофагеальных и экстраэзофагеальных осложнений. Среди пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ на долю эрозивного эзофагита приходится от 45% до 60%. Пептические стриктуры встречаются у 3% – 5%, кишечная метаплазия (ПБ) развивается у 10% – 15% больных ГЭРБ [74]. Кроме того, ГЭРБ может быть важным фактором риска развития респираторных, сердечно-сосудистых заболеваний и рака и т.д. ГЭРБ, являясь формой хронического повреждения слизистой оболочки дистального отдела пищевода, может приводить к преобразованию воспаленного плоского эпителия в железистый. Это преобразование считается защитным,

поскольку железистый эпителий, предположительно, лучше адаптирован к желудочной секреции по сравнению с плоским эпителием слизистой оболочки пищевода [109].

В целом метаплазия характеризуется как замена одного дифференцированного типа соматических клеток на другой в той же ткани. Тип метаплазии зависит от резидентной ткани. Наиболее распространенные типы метаплазии, наблюдаемые патологами, включают преобразование плоского эпителия в железистый и наоборот. Обычно метаплазия запускается раздражителями окружающей среды, которые могут действовать совместно с вредным воздействием микроорганизмов и воспалением [6]. Определить распространенность или частоту тканевой метаплазии любого типа в общей популяции практически невозможно, но можно собрать некоторую информацию о метаплазии, прогрессировании дисплазии и рака в пищеводе, которая изучена больше, чем метаплазия в других тканях. Большинство форм метаплазии обратимы, если раздражитель устранен, тогда как железистая метаплазия пищевода после установления диагноза имеет тенденцию сохраняться на протяжении всей жизни [9]. Отличительной чертой метаплазии является изменение клеточной идентичности, и этот процесс может регулироваться факторами транскрипции, которые инициируют и/или поддерживают клеточную идентичность, возможно, совместно с эпигенетическим перепрограммированием. В результате структура тканевого эпителия адаптируется посредством метаплазии с окончательными морфологическими изменениями [5, 17, 26].

Железистая метаплазия обнаруживается в дистальном отделе пищевода в области желудочно-пищеводного перехода, характеризуясь замещением многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой оболочки пищевода цилиндрическим [19]. Эти изменения развиваются вследствие повреждающего воздействия рефлюктата при ГЭРБ у 10% – 20% пациентов с данным заболеванием и у 1,5% – 4% в популяции [25]. Считается, что в случае доказанной морфологически кишечной метаплазии смесь кислоты и желчи приводит к повреждению слизистой оболочки, воспалению, клеточному

окислительному стрессу и выработке активных форм кислорода (АФК), тем самым создавая среду, благоприятствующую метаплазии. Кислотный рефлюкс сам по себе или вместе с солями желчных кислот может увеличить уровень АФК в моделях железистой метаплазии [20]. В условиях хронического воспаления длительное воздействие АФК может повредить белки, липиды, митохондрии и ДНК. Это повреждение может привести к дисфункции митохондрий, изменению структуры экспрессии генов, индукции метаплазии и трансформации эпителия [27].

Исследования показали, что сигнальный каскад интерлейкина-1β (IL-1β) и интерлейкина-6 (IL-6), а также передача сигналов Notch, зависимая от Delta-like протеина 1 (DLL1), приводят к развитию ПБ. Отслеживание происхождения указывает на то, что эти поражения возникают из богатых лейцином повторов, содержащих G-белок-связанный рецептор 5 (LGR5) + стволовых клеток кардии желудка [111]. Другое исследование выявило, что Trp63-нулевые эмбрионы быстро развивают кишечноподобную метаплазию в плоском эпителии пищевода и желудка. Следует отметить, что мыши с нокаутом Trp63 умирают при рождении, что указывает на потерю эктодермальных стволовых клеток [65]. При удалении Trp63 простой столбчатый эпителий расширяется на область многослойного плоского эпителия и демонстрирует определенные эпителиальные характеристики, схожие с кишечными, такие как положительное окрашивание альциановым синим. Авторы этого исследования предположили, что Trp63-нулевой эмбриональный столбчатый эпителий персистирует в чешуйчато-столбчатом соединении. Когда соседний плоский эпителий повреждается, остаточные Trp63-нулевые столбчатые клетки могут расширяться и тем самым напоминать метаплазию Барретта [148].

В 1971 г. Paull A. и соавт. классифицировали три возможных гистологических варианта железистого эпителия в нижнем отделе пищевода: юнкциональный (пограничный) – кардиальный; фундальный, или оксинтокардиальный; и специализированный (кишечный) [110]. Ключевым шагом в понимании развития железистой метаплазии и ее прогрессирования в эзофагеальную аденокарциному (ЭАС) является идентификация клетки, из которой происходит это патологическое

изменение. К сожалению, источник происхождения железистой метаплазии неизвестен. В настоящее время существуют две гипотезы.

Первая гипотеза предполагает, что железистая метаплазия возникает из стволовой клетки. Этот вопрос еще больше усложняется тем, что происхождение этой предполагаемой стволовой клетки также является предметом дискуссий. Возможно, что стволовые клетки железистой метаплазии происходят из многослойного плоского эпителия, подслизистых желез дистального отдела пищевода, стволовых клеток костного мозга или стволовых клеток, расположенных в проксимальном отделе желудка [119].

Вторая гипотеза о клетке, вызывающей железистую метаплазию, предполагает, что это могут быть дифференцированные кератиноциты пищевода. Согласно этой гипотезе, плоский эпителий подвергается, по крайней мере, частичной дедифференцировке, что может способствовать развитию метаплазированных клеток. Исследование по созданию плюрипотентно-индуцированных стволовых клеток-предшественников путем введения c-myc, KLF4, Sox2 и Oct3/4 во взрослые фибробласты подтвердило эту возможность [140]. Фактически было продемонстрировано, что некоторые из этих генов играют роль в биологии пищевода и железистой метаплазии. Было установлено, что Sox2 является специфичным для линии фактором транскрипции в пищеводе, определяющим дифференцировку плоскоклеточных клеток. Экспрессия KLF4 и c-myc активируется в железистой метаплазии и может способствовать процессу трансдифференцировки [136].

Для выяснения происхождения клеток были проведены более детальные исследования стволовых клеток и молекулярных путей, задействованных в процессе трансдифференцировки, ведущей к железистой метаплазии [66]. Исследования предполагают, что клеточное происхождение железистой метаплазии локализуется в области кардии желудка, в частности, в зоне чешуйчато-столбчатого соединения. Исследования с использованием 3D органотипических культур выявили возможность ее происхождения из базальных клеток пищевода [146]. В этом случае развитие железистой метаплазии может зависеть от

скоординированных действий MYC, транскрипционного фактора гомеобокса каудального типа 2 (CDX2) и ингибирования передачи сигналов Notch [104]. Активная передача сигналов Notch может быть важна для поддержания линии столбчатых клеток в железистой метаплазии. Механистически гастроэзофагеальный рефлюкс может индуцировать клеточное перепрограммирование плоского эпителия пищевода как основу для метаплазии. Предположительно, это перепрограммирование может происходить в стволовых клетках, или клетках-предшественниках пищевода, или даже в дифференцированных клетках. Было показано, что клетки-предшественники костного мозга действуют как клетки-источники метаплазии пищевода, но неясно, в каком физиологическом контексте это может происходить [119]. На сегодняшний день недостаточно данных in vivo, доказывающих, что стволовые клетки пищевода или клетки-предшественники являются источником железистой метаплазии.

Другой возможной клеткой происхождения железистой метаплазии являются подслизистые железы пищевода. Гистологический анализ выявил связь протоковых метапластических подслизистых желез пищевода человека с дисплазией высокой степени АКП [12]. В целом, интересно, что АКП может представлять собой возможную основу железистой метаплазии, если клетка происхождения находится в подслизистых железах пищевода, поскольку тот же тип метаплазии обнаруживается в поджелудочной железе. Лабораторные исследования при этом невозможны, поскольку у мышей отсутствуют подслизистые железы пищевода [79]. Таким образом, хотя существует тенденция считать, что исходная клетка находится только в одном тканевом компартменте, можно предположить, что для инициации железистой метаплазии может существовать более одного источника клеточного происхождения. Исходная клетка может зависеть от контекстно-специфичных клеточно-автономных и неклеточно-автономных сигналов.

В целом, метаплазия является предшественником дисплазии низкой степени, которая может привести к дисплазии высокой степени и карциноме. Прогрессирование метаплазии в дисплазию можно рассматривать как онкогенную фазу, в отличие от начального развития метаплазии, которое рассматривается как

адаптивная фаза, возникающая в ответ на стресс окружающей среды. Железисто-трансформированная (метапластическая) слизистая оболочка имеет свое клиническое значение, поскольку представляет собой основу для продолжающейся клеточной трансформации (развития дисплазии), которая в конечном итоге может привести к АКП [142]. Чем ниже уровень дифференцировки метаплазированных тканей, тем чаще они завершаются диспластическими и неопластическими процессами. Хотя понимание механизмов, приводящих к метаплазии, является ключом к пониманию тканевого гомеостаза, а также адаптации к стрессу. Изучение прогрессирования метаплазии до дисплазии низкой степени и дисплазии высокой степени может выявить основные факторы, способствующие злокачественным новообразованиям на ранних стадиях [133]. При этом мужской пол, длинный сегмент метаплазии и кишечная метаплазия являются факторами риска прогрессии [29]. В России в 7% – 20% случаев диагностированного рака пищевода имеются гистологические признаки аденокарциномы.

Метаанализ 41 исследования с общей продолжительностью наблюдения 36635 человеко-лет показал 0,7% годового риска прогрессирования от железистой метаплазии до АКП. Не было обнаружено никаких доказательств значительных географических различий между США, Великобританией и Европой. Наблюдалась тенденция к снижению риска развития АКП при коротком сегменте железистой метаплазии [141]. В другом обзоре 47 исследований сообщалось об объединенной ежегодной оценке заболеваемости раком у пациентов с железистой метаплазией в 0,61%. Когда были исключены ранние раковые заболевания, риск снизился до 0,53% в год. Когда были исключены как ранние случаи рака, риск составил 0,41% в год [152]. Более поздние исследования показали меньший риск прогрессирования железистой метаплазии в АКП. Bhat S. и соавт. проанализировали данные о 8522 пациентах с железистой метаплазией из Регистра Северной Ирландии (NIBR). Средний срок наблюдения составил 7 лет. Сообщалось, что заболеваемость АКП составляла 0,22% в год во всей исследуемой когорте. Следует отметить, что в этом исследовании использовалось британское определение, согласно которому КМ не требовалось для диагностики железистой метаплазии. Частота АКП у пациентов с

КМ по данным индексной биопсии (критерий, используемый в США) составила 0,38% в год против 0,07% у пациентов без КМ (ОР=3,54, 95% ДИ = 2,09–6,00). Риск был значительно выше у мужчин по сравнению с женщинами [63].

Исследование, проведенное в Дании, показало, что заболеваемость АКП составляет 0,29% в год при наблюдении за 11028 пациентами с ПБ в течение 67105 человеко-лет. Когда случаи ЕАС, диагностированные в течение первого года наблюдения, были исключены, общая годовая заболеваемость снизилась до 0,12%. Частота АКП составляла 0,1% в год среди пациентов при индексной эндоскопии [85]. Сообщаемая частота АКП у пациентов с ДНС колеблется от 0,6% до 13,4% в год, при этом большинство исследований предполагают, что риск составляет менее 1% в год [63, 121]. Пациенты с ДВС имеют высокий риск прогрессирования в АКП [84]. По данным современной литературы, риск АКП при ДВС может составлять более 10% на пациенто-год [117]. Степень ДВС также может быть важным фактором, определяющим потенциал злокачественности. В ретроспективном когортном исследовании было отмечено, что диффузная ДВС имеет в 3,7 раза более высокий риск прогрессирования в ЕАС по сравнению с фокальной ДВС [64].

Однако оценить достоверность и точность таких данных сложно: заболевание выявляется на поздних стадиях распространенного рака, когда невозможно определить, где образовалась опухоль – в дистальном отделе пищевода или в проксимальном отделе желудка.

1.2 Состояние проблемы диагностики железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на современном этапе

Наличие очагов кишечного эпителия с бокаловидными клетками в сегменте цилиндроклеточной метаплазии повышает риск развития АКП, это обстоятельство и определяет предраковый потенциал железистой метаплазии [51]. Исходя из этого, КМ стала важным критерием диагностики, проводимой у пациентов с ГЭРБ. Сегмент цилиндрической метаплазии определяется при эндоскопическом

исследовании выше зоны пищеводно-желудочного перехода (Z-линии) и подтверждается морфологически путем обнаружения железистой метаплазии. Однако КМ не всегда является зоной роста аденокарциномы пищевода, поэтому в 2011 г. Американской гастроэнтерологической ассоциацией было предложено более современное определение ПБ: «ПБ – это сегмент цилиндрического метапластического эпителия ДОП, имеющий предраковый потенциал. Эпителий кишечного типа в сегменте метаплазии имеет наибольший предраковый потенциал и требует диагностики» [133]. Из этого определения следует, что в основе правильной диагностики этого патологического состояния лежат два исследования – эндоскопическое и морфологическое.

В то время как в России и США ПБ считается морфологически доказанной КМ дистального отдела пищевода и является облигатным предраковым заболеванием, которое развивается как осложнение ГЭРБ [24], в Англии и Японии железистая метаплазия рассматривается как любой тип цилиндроклеточной метаплазии (как кишечный, так и кардиальный) дистального отдела пищевода. Причина таких различий кроется в том, что кишечная и кардиальная метаплазия пищевода по-разному участвуют в процессе канцерогенеза. До настоящего времени существуют различия в методах диагностики железистой метаплазии между рекомендациями Британского общества гастроинтестинальной эндоскопии и гастроэнтерологии (BSG), опубликованными в 2014 г. и пересмотренными в 2018 г. [70].

В Азии Японское общество пищевода (JES) описало методы диагностики железистой метаплазии. В Японии нет единого мнения относительно методов наблюдения и лечения [88]. В Океании используются Австралийское руководство по клинической практике и Азиатско-Тихоокеанский консенсус [76, 151]. В 2016 году были опубликованы результаты Азиатско-Тихоокеанского консенсуса по лечению ГЭРБ и железистой метаплазии, где для определения диагноза «пищевод Барретта» наличие кишечной метаплазии больше не требуется. Тогда как общемировой консенсус по ключевым ориентирам, определению и классификации ПБ, утвержденный на Всемирном конгрессе в Рио де Жанейро в 2020 г. и

опубликованный в 2022 г. в журнале Gastroenterology [73], дал следующее определение ПБ: «цилиндроклеточная (железистая) метаплазия пищевода, распространяющаяся как минимум на 1 см выше пищеводно-желудочного перехода с подтвержденной в биоптатах кишечной метаплазией». Следует отметить, что 10% ведущих экспертов мира не согласились с этим определением в процессе голосования, так как наличие у пациента железистой метаплазии пищевода по желудочному типу, в том числе менее 10 мм длиной, не исключает ее перерождения в АКП, хотя это и случается намного реже [99].

В Европе, США и странах Азиатско-Тихоокеанского региона опубликовано множество руководств по эндоскопической диагностике и патологоанатомическим данным железистой метаплазии, а также методам последующего наблюдения для раннего выявления АКП. Однако каждое руководство отличается от другого, а методы диагностики не стандартизированы [23]. Первой проблемой, возникающей при эндоскопической диагностике железистой метаплазии, является определение желудочно-пищеводного перехода (ЖПП) [128]. Поскольку наличие/отсутствие КМ можно диагностировать с помощью биопсии, важно эндоскопически диагностировать железистую метаплазию пищевода, которая распространяется на желудок. Таким образом, проблема заключается в эндоскопическом определении ориентира цилиндроклеточной метаплазии, и это составляет главное различие между рекомендациями, особенно между рекомендациями JES и другими (Таблица 1).

Таблица 1 – Диагностика пищевода Барретта в зависимости от рекомендаций разных ассоциаций

Критерии	ASGE	AGA	ACG	ESGE	BSG	JES	Австралия	APC
Ориентир ПЖП	Проксимальный край желудочной складки	Проксимальный край желудочной складки	Проксимальный край желудочной складки	Проксимальный край желудочной складки	Проксимальный край желудочной складки	Дистальный край палисадных сосудов*	Проксимальный край желудочной складки	Проксимальный край желудочной складки
Критерии длины	–	Любой	≥1 см	≥1 см	≥1 см	Любой	Любой	≥1 см
Патологический диагноз	КМ	КМ	КМ	КМ	СП	СП	КМ	СП
Классификация ПБ	Пражская классификация	Пражская классификация	Пражская классификация	Пражская классификация	Пражская классификация	–	Пражская классификация	Пражская классификация

Примечание: *Если нежизнеспособно, используют проксимальный край желудочной складки. ASGE – Американское общество желудочно-кишечной эндоскопии; AGA – Американская гастроэнтерологическая ассоциация; ACG – Американский колледж гастроэнтерологии; ESGE – Европейское общество желудочно-кишечной эндоскопии; BSG – Британское общество гастроэнтерологов; JES – Японское пищеводное общество; APC – Азиатско-Тихоокеанский консенсус. Австралия, австралийское руководство по клинической практике. ПЖП – желудочно-пищеводный переход.

Японские исследователи считают, что нижний край палисадных сосудов пищевода совпадает с ПЖП [107]. Таким образом, JES определяет ПЖП следующим образом: конец палисадных сосудов в нижней части пищевода или начало желудочных складок, если палисадные кровеносные сосуды не визуализируются и не могут служить ориентиром ПЖП. Используя это определение, под железистым эпителием понимают всю протяженность цилиндроклеточного эпителия с палисадными сосудами.

В рекомендациях JES также говорится, что эндоскопическая диагностика должна быть приоритетной. Однако в Европе и США палисадные сосуды считаются неподходящими ориентирами, поскольку они не наблюдаются, если ПЖП не полностью расширен при глубоком вдохе, и при воспалительных изменениях в дистальном отделе пищевода не могут быть идентифицированы палисадные сосуды [125]. В литературных источниках и зарубежных руководствах для эндоскопического определения ПЖП часто используется проксимальный край складок желудка [6, 11, 113, 75, 76, 120, 149]. Проблема с этим определением заключается в том, что положение складок желудка колеблется в зависимости от выраженности инсуффляции, и складки исчезают при наличии подачи большого количества воздуха. Поэтому рекомендуется использовать желудочные складки в качестве ориентиров только при использовании соответствующего количества инсуффляции воздуха (которая обнажает концы складок) [10, 13, 21, 7, 126]. Когда в качестве ориентира используется нижний край палисадных сосудов пищевода, ПЖП визуализируется в 87,8% случаев. Однако, когда в качестве ориентира используется проксимальный край складок желудка, ПЖП визуализируется в 97,5% случаев ($p=0,008$). Кроме того, у 30% включенных пациентов присутствует рефлюкс-эзофагит, что может быть причиной плохой видимости палисадных сосудов. Schölvinck D.W. и соавт. также сообщили, что, хотя западные эндоскописты могли распознать палисадные сосуды при инсуффляции, были расхождения [120]. Поскольку расположение желудочной складки может варьироваться в зависимости от уровня инсуффляции и есть сообщения о том, что западные эндоскописты могут распознавать палисадные сосуды, целесообразным

является использование палисадных сосудов в качестве ориентиров для определения ПЖП; это с большей вероятностью обеспечит воспроизводимость диагноза.

Азиатский консорциум Барретта провел опрос эндоскопистов в Азии, чтобы определить предпочтительный эндоскопический ориентир для ПЖП, и было обнаружено, что наиболее предпочтительным ориентиром является ПЖП [94]. Палисадные сосуды использовались в 36,7% случаев, желудочные складки – в 19%. Несомненно, использование ПЖП в качестве ориентира неадекватно, поскольку у пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы или язвами слизистой оболочки ПЖП ориентиры могут быть смазаны. Таким образом, для прояснения этого вопроса необходимо достичь консенсуса относительно методов диагностики ПЖП.

В 2006 году Sharma P. и соавт. [126] подчеркнули необходимость стандартизации объема поражения железистой метаплазии с помощью эндоскопии, используя Пражские критерии C&M. Эти критерии определяют проксимальный край складок желудка и акцентируют внимание на методах эндоскопической диагностики железистой метаплазии. В этом методе классификации в качестве опорной линии используется ПЖП, протяженность цилиндроклеточной метаплазии измеряется как протяженность по окружности (C-протяженность), а максимальная длина железистой метаплазии, включая язычковую часть, является максимальной протяженностью (M-экстент). Длина цилиндроклеточной метаплазии определяется двумя элементами (например, C3M5). Классификация C&M надежна для случаев длинного сегмента железистой метаплазии и имеет хорошие соглашения между и внутри исследований. Однако в случаях ПБ < 3 см, особенно при величине < 1 см, конкордантность значительно ниже [59, 86].

Общие коэффициенты надежности (RC) оценки степени C и M составили 0,95 и 0,94 соответственно. RC для распознавания местоположения метаплазии и ПОД составили 0,88 и 0,85 соответственно [144]. Результаты изучения надежности Пражской классификации среди эндоскопистов в Азии показали отличные результаты при классификации длины сегмента железистой метаплазии. Однако,

как и в приведенных выше результатах, видимость железистой метаплазии ультракороткого сегмента (USSBE) была низкой. Это может быть связано с тем, что положение проксимального конца желудочных складок легко меняется в зависимости от количества присутствующего воздуха и состояния вдоха пациента. В случаях USSBE при подаче соответствующего количества воздуха проксимальный конец желудочных складок простирался до ПЖП, что позволяет предположить, что сегмент железистой метаплазии не виден. Kusano C. и соавт. исследовали частоту диагностики железистой метаплазии у японских пациентов, используя рекомендации JES и Пражскую классификацию. Результаты показали, что частота диагностики USSBE ≤ 1 см была значительно выше при соблюдении рекомендаций JES (JES против Пражской: 39% против 26%; p=0,044) [97]. Это может объяснять различия в частоте диагностики железистой метаплазии в Европе и Японии.

Исторически железистую метаплазию подразделяли на короткосегментную (< 3 см) и длинносегментную (≥ 3 см) в зависимости от длины метапластического эпителия, видимого при эндоскопии. Кинджо и др. сравнили эндоскопические диагнозы цилиндроклеточной метаплазии, используя японские критерии (ЖПП, определяемые как дистальный предел продольных или палисадных сосудов в собственной пластинке пищевода) и пражские критерии C&M у 110 японских пациентов. У большей доли пациентов была диагностирована эндоскопическая железистая метаплазия с использованием японских критериев (39%) по сравнению с критериями C&M (26%). Частота выявления ПЖП также была выше при использовании японских критериев, чем при использовании критериев C&M (95% против 86%). Авторы пришли к выводу, что в японской популяции эти критерии могут быть более подходящими для диагностики эндоскопического ПБ, чем критерии C&M.

Однако ни одно официальное исследование не оценило «клиническую пользу» использования какой-либо стандартизированной классификации для оценки эндоскопической протяженности сегмента ПБ. Имеющиеся данные свидетельствуют о прямой зависимости между эндоскопической

распространенностью ПБ и вероятностью обнаружения кишечной метаплазии при гистологии. Большая площадь поверхности ПБ может привести к большему риску рака [32, 36, 54, 97].

Norita K. и соавт. провели проспективное когортное исследование риска рака от железистой метаплазии в Японии и сообщили, что риск рака от цилиндроклеточной метаплазии ≥ 2 см и ≥ 3 см составлял 0,47%/год и 0,31%/год соответственно, что указывает на то, что риск аденокарциномы пищевода в Японии может быть низким [108]. Напротив, риск канцерогенеза и дисплазии при пищеводе Барретта менее 1 см остается неясным [122]. Fukuda S. и соавт. провели ретроспективное когортное исследование риска развития аденокарциномы при пищеводе Барретта менее 1 см [77]. Ретроспективный анализ эндоскопических фотографий 9121 пациента показал, что у 45,9% из них была кишечная метаплазия, из которых у 36,4% была ультракороткая сегментарная кишечная метаплазия (USSBE). В течение периода наблюдения в 54,1 месяца из USSBE развилось 0,0068% аденокарциномы, что указывает на то, что риск канцерогенеза из USSBE был чрезвычайно низким. Хотя частота наблюдаемых USSBE (с использованием складок желудка для определения пищеводно-желудочного перехода) увеличилась, риск рака при USSBE оставался низким, что указывает на то, что тщательное наблюдение, вероятно, не требуется для USSBE.

Диагноз «железистая метаплазия» устанавливался при эндоскопическом выявлении более 0,5 см цилиндрического эпителия. Предполагается, что в дистальной части пищевода существуют два независимых пути канцерогенеза: фовеолярный и кишечный, т.е. с участием железистой метаплазии как желудочного, так и кишечного типа [105]. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала позволяет определить тип канцерогенеза.

Тактика ведения пациентов с ЦКДОП пищевода различается в зависимости от стратификации риска развития АКП. Аденомы и ранние неинвазивные АКП подлежат резекции через эндоскоп единым блоком; сегмент железистой метаплазии с доказанной дисплазией – абляции; железистая метаплазия без неопластических изменений подлежит консервативному ведению с эндоскопическим наблюдением и

биопсией с кратностью, зависящей от длины сегмента железистой метаплазии и наличия/отсутствия КМ [21].

Однако верификация типа железистой метаплазии с помощью щипцовой биопсии сложна, так как КМ и дисплазия по своей природе носят очаговой характер и неоднородно распределены в сегменте железистой метаплазии. Для преодоления этой проблемы Levine D.S. и соавт. [102] в 2000 г. разработали Сиэтлский протокол скрининговой эндобиопсии на большой когорте пациентов с подозрением на железистую метаплазию. Систематический протокол получения биоптатов рекомендует выполнять первоначальную прицельную биопсию из подозрительных на неоплазию областей, а затем по всей длине ЦМДОП с интервалом от 1 до 2 см из 4 квадрантов пищевода, дополненный прицельной биопсией из подозрительных участков, безусловно, для диагностики КМ и дисплазии [128].

Соблюдение Сиэтлского протокола при гастроскопии увеличивает шанс выявления диспластических изменений слизистой пищевода и тем самым повышает диагностическую ценность метода. Согласно этому, железистая метаплазия является фактором риска развития рака, а наличие КМ, в частности, предрасполагает к малигнизации [116]. Сиэтлский протокол, описанный как прицельная и случайная биопсия в четырех квадрантах через каждые 2 см, долгое время считался золотым стандартом скрининга и наблюдения за пациентами с осложненным теснением ГЭРБ для минимизации ошибки выборки [83]. Из-за связи между железистой метаплазией с КМ и АКП наличие КМ широко использовалось в качестве диагностического критерия железистой метаплазии с 1990-х годов [150]. Однако сложность данного протокола ограничивает его применимость на практике в целом и, конечно, при скрининге железистой метаплазии [56].

Рекомендации также различаются относительно того, следует ли подтверждать наличие КМ биопсией при диагностике железистой метаплазии. В настоящее время рекомендации ASGE, AGA, ACG и Австралии рекомендуют нецелевую биопсию и предполагают, что наличие КМ в биопсии является обязательным для диагностики ПБ. Но разницы в частоте дисплазии и аденокарциномы с КМ и без нее нет [80, 99]. Takubo K. и соавт. рассмотрели

патологические образцы удаленной аденокарциномы пищевода и сообщили, что 56,6% образцов не содержали КМ [140]. Этот результат указывает на то, что АКП не всегда возникает на фоне КМ. Таким образом, в настоящее время JES и BSG не признают важность наличия КМ в диагностике железистой метаплазии. Кроме того, гистологические признаки КМ во многом зависят от количества и площади биопсий, а частота обнаружения КМ коррелирует с длиной цилиндрического эпителия [137]. На выявление КМ также большое влияние оказывает количество биопсий. В азиатских странах, где распространен ПБ < 3 см, сложно получить большое количество биопсий, что еще больше снижает возможность диагностики КМ с помощью биопсии.

Во время Киотской международной консенсусной встречи были рассмотрены некоторые вопросы по стандартизации диагностики железистой метаплазии во всем мире. В качестве эндоскопического ориентира консенсусное совещание приняло DEPV как более подходящий для определения ПЖП, поскольку он имеет более достоверную анатомическую основу [138]. Некоторые исследования предположили, что метаплазия кардиального типа (так называемый желудочный тип) также может предрасполагать к АКП, возможно, в меньшей степени [134]. Однако истинный популяционный риск прогрессирования желудочной метаплазии в АКП неизвестен. В настоящее время имеется мало научных данных, позволяющих включить желудочный тип метаплазии в определение железистой метаплазии. Еще больше усложняет этот вопрос тот факт, что 10% – 15% здорового населения могут иметь КМ в кардии желудка [33]. Поэтому даже наличие КМ не исключает полностью ошибку выборки. Бокаловидные клетки можно идентифицировать при обычном гистологическом окрашивании (гематоксилин и эозин, H&E), хотя во многих исследованиях обычно используют окраску PAS-альциановым синим, чтобы выделить кислый муцин в бокаловидных клетках (синий от альцианового синего при pH 2,5) на фоне нейтрального муцина желудка (пурпурные колпачки от PAS).

Это окрашивание помогает отличить истинную КМ от так называемых псевдобокаловидных клеток, которые представляют собой фовеолярные клетки

желудка, «поврежденные» кислотным рефлюксом. Окрашивание альциановым синим также помогает легко идентифицировать КМ и экономит время при оценке биопсии. Еще одним ключом к наличию КМ является наличие так называемого «многослойного эпителия», который характеризуется наличием наложения столбчатых клеток на базальные слои плоских клеток. В своем исследовании 17 случаев Glickman и соавт. обнаружили, что железистые клетки многослойного эпителия экспрессируют различные типы муцинов с частотой, сходной с КМ, а также часто экспрессируют CDX2 и MUC2, подобно бокаловидным клеткам, которые встречаются в пищеводе. Они предположили, что многослойный эпителий является предшественником кишечной метаплазии; наличие многослойного эпителия должно побудить к более детальному поиску бокаловидных клеток [82].

КМ слизистой оболочки кардии желудка не приравнивается к железистой метаплазии, так как цилиндроклеточная метаплазия должна вовлекать дистальный отдел пищевода. Кроме того, КМ кардии желудка с меньшей вероятностью перерастет в дисплазию, чем истинная железистая метаплазия [123]. Таким образом, диагноз железистая метаплазия не может быть поставлен гистологически, если точное место биопсии метапластического фрагмента не известно. Учитывая, что связь между КМ и риском канцерогенеза остается неясной, значимость гистологически подтвержденной КМ в диагностике железистой метаплазии может быть низкой в тех регионах, где распространенность короткого сегмента метаплазии (USSBE) высока.

Перспективным направлением выявления очагов малигнизации и дисплазии в последние годы стала ЭГДС высокого разрешения с увеличением с применением виртуальной хромоскопии узкого спектра света (NBI). С появлением высокотехнологичной эндоскопической аппаратуры и началом ее использования для прогнозирования патогистологии при железистой метаплазии активно разрабатывались критерии интерпретации эндоскопической картины высокой четкости, полученной в условиях прижизненного освещения тканей в сине-зеленом спектре света. На этой основе были предложены другие методы эндоскопической визуализации для получения управляемой биопсии для скрининга/наблюдения за

железистой метаплазией вместо протокола Сиэтла. NBI улучшает разрешение, изменяя длину волны таким образом, что белый свет ограничивается синим светом, который лучше поглощается гемоглобином, что позволяет лучше визуализировать тонкие и небольшие поражения [46, 48, 95]. Чтобы обеспечить практический метод NBI для выявления диспластических поражений, была использована более упрощенная классификация Singh и соавт. [130] с объединением ямочек на поверхности слизистой оболочки и регулярности микроциркуляторного русла сосудов.

Слизистая оболочка типа A указывает на железистую метаплазию без признаков КМ и имеет положительную прогностическую ценность 100%. Слизистая оболочка типов B и C характерна для КМ, при этом их положительная прогностическая ценность составляет 90%.

Тип D соответствует дисплазии высокой степени с 79% положительной прогностической ценностью. Позднее Singh R. и соавт. [129] еще больше упростили систему классификации в 2014 году, где микроструктурный рисунок и микрососудистая архитектура сосудов были разделены на три подтипа:

Тип 1 характеризовался регулярными ямками и/или сосудистой сетью, включая отсутствующие / круглые / овальные / линейные / цереброформные / ворсинчатые ямки с регулярной сосудистой сетью.

Тип 2 характеризовался нерегулярными / отсутствующими ямками и неравномерной сосудистой сетью.

Тип 3 имеет признаки, которые могут проявляться расширением сосудов, но без изменения калибра.

Эффективность этой классификации для выявления дисплазии высокой степени была проверена в Азиатско-Тихоокеанском консорциуме Барретта в 2014 году с участием эндоскопистов из 11 стран с различным опытом работы в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Они оценивали изображения ПБ с диспластическими и недиспластическими областями. Результаты были положительными для идентификации участков дисплазии высокой степени с чувствительностью 90% и

прогностической ценностью 99%. Но эти классификации не смогли с уверенностью предсказать дисплазию низкой степени.

Тем не менее Elsheaita A. и соавт. [72] сравнили полезность биопсии под контролем NBI и Сиэтлского протокола в скрининге железистой метаплазии у пациентов с ГЭРБ с точки зрения точности выявления цилиндроклеточной метаплазии при гистопатологическом исследовании, количества взятых образцов, времени, затрачиваемого эндоскопистом на взятие биопсии обоими методами. Чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностические ценности для Сиэтлского протокола составили 58,8%, 100%, 92,2% и 100% соответственно, с общей точностью 93%. Для биопсии под контролем NBI эти показатели составили 76,5%, 100%, 95,4% и 100% соответственно, с более высокой точностью 96%. С другой стороны, Sharma P. и соавт. [125] обнаружили, что как протокол Сиэтла, так и биопсия под контролем NBI имеют одинаковую частоту обнаружения железистой метаплазии, но этот результат может быть объяснен использованием стандартной эндоскопии в белом свете и использованием NBI без увеличения в первом случае по сравнению с эндоскопией в белом свете высокой четкости, а также увеличенной эндоскопией в белом свете во втором исследовании.

В 2016 г. была разработана классификация BING (The Barrett International NBI Group). BING продемонстрировала достаточно высокую точность – 85%, чувствительность – 80%, специфичность – 88%, ППС – 81%, ОПС – 88% [124]. Также для усиления визуализации микроструктуры поверхности сегмента железистой метаплазии и обнаружения участков неоплазии было предложено применять хромоэндоскопию 2,5% раствором этановой (уксусной) кислоты; как результат систематизации полученных данных в 2017 г. была создана классификация PREDICT (Portsmouth acetic acid classification) [91], существенно повысившая чувствительность эндоскопической диагностики неоплазии в сегменте железистой метаплазии.

Еще более детальную характеристику выявленных при эзофагоскопии патологических участков, а соответственно, повышение уровня чувствительности,

специфичности и точности эндоскопической диагностики обеспечивает метод оптического увеличения эндоскопического изображения (х70–80) в режиме близкого фокуса. Проспективное исследование по валидации этих классификационных систем показало, что точность идентификации железистой метаплазии без дисплазии варьируется от 57% (Канзас и Ноттингем) до 63% (Амстердам). Точность диспластической железистой метаплазии составила 75% независимо от системы классификации и уровня квалификации эксперта. Согласие между наблюдателями варьируется от удовлетворительного (Ноттингем, κ=0,34) до умеренного (Амстердам и Канзас, κ=0,47 и 0,44 соответственно) [103].

Международная группа BING предложила более упрощенную классификацию с использованием двойного фокуса и NBI, чтобы отличить диспластический железистый эпителий от недиспластического. Общая точность, чувствительность и специфичность критериев BING для выявления дисплазии показали довольно высокие результаты [126].

Аутофлуоресцентная визуализация (АФВ) обнаруживает различные свойства флуоресценции ранних неоплазий, связанных с железистой метаплазией, и имеет высокую чувствительность к дисплазии высокой степени, но также имеет значительную частоту ложноположительных результатов [28, 47]. Положительный сигнал АФВ при железистой метаплазии коррелирует с молекулярными аберрациями, независимо от наличия дисплазии, что предполагает, что часть ложноположительных результатов может быть связана с систематической ошибкой выборки.

1.3 Заключение

Предполагается, что в будущем заболеваемость АКП увеличится по мере роста частоты рефлюкс-эзофагита. Следует отметить, если диагностические критерии не унифицированы, болезнь не может быть диагностирована. В связи с этим необходимо клиническое наблюдение за пациентами с железистой метаплазией. С этой целью необходимо создать единый диагностический алгоритм

с использованием эндоскопической диагностики при данной нозологии. При этом эндоскопическая диагностика, указывающая на наличие железистой метаплазии пищевода, а особенно выявление КМ и неоплазии, остается крайне актуальной задачей даже для специализированных референс-центров [40, 55]. Использование ЭГДС высокого разрешения с увеличением, виртуальной и реальной хромоэндоскопией, а также созданные на их основе классификации BING и PREDICT обещают существенно повысить точность диагностики железистой метаплазии, КМ и ранней неоплазии, что позволит усовершенствовать алгоритм ведения и лечения пациентов с железистой метаплазией дистального отдела пищевода, сократить количество диагностических ошибок и уменьшить время исследования [42, 100]. Однако они требуют тщательной проверки и верификации в реальной клинической практике.

Таким образом в заключении данной главы следует подчеркнуть, что отсутствие консенсуса относительно определения ПБ и того, должно ли КМ быть требованием для диагностики железистой метаплазии. Истинная распространенность железистой метаплазии в общей популяции и риск ее прогрессирования в АКП остаются также неясными. Более того, на сегодняшний день нет единого диагностического алгоритма эндоскопической диагностики и ведения пациентов с данной нозологией, а существующие в литературе данные по эффективности эндоскопических методов зачастую противоречивы. Существует нехватка надежных прогностических биомаркеров, которые могли бы позволить стратифицировать риск пациентов с железистой метаплазией и выявить тех, кому эндоскопическое наблюдение и терапия принесут наибольшую пользу. Спорным остается вопрос целесообразности применения эндоскопических вмешательств у пациентов с дисплазией легкой степени. Решению ряда этих актуальных вопросов и посвящено наше исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

В основу работы положен опыт клиники госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Пироговский Университет) (заведующий кафедрой – д.м.н., заслуженный деятель науки, профессор С.Г. Шаповальянц) на базе ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗМ (президент – д.м.н., профессор, член-корр. РАН Г.Н.Голухов; главный врач – к.м.н. Н.М.Ефремова), углубленно изучающей проблемы диагностики и лечения пациентов с ГЭРБ, осложненной железистой метаплазией.

Было проведено проспективное исследование с участием 131 пациента с подтвержденным диагнозом – ГЭРБ, осложненная развитием железистой метаплазии слизистой оболочки дистальных участков пищевода, которые находились на обследовании и лечении в клинике госпитальной хирургии № 2 «Городской клинической больницы № 31 им. ак. Г.М. Савельевой» с января 2017 г. по сентябрь 2019 г.

На первом этапе было проведено анамнестическое и клиническое обследование пациентов с последующим планированием инструментальных методов обследования: ЭГДС высокого разрешения в белом и узком спектре света, с увеличением и хромоэндоскопией раствором уксусной кислоты 2,5% для определения типа железистой метаплазии и неоплазии.

На следующем этапе проводилось выявление степени достоверности прицельной щипцовой биопсии, детерминированной цифровой оптикой высокого разрешения в белом и узкоспектральном режиме, с увеличением и хромоэндоскопией в сравнении с Сиэтлским протоколом поэтажной «скрининговой» биопсии в диагностике вариантов железистой метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода.

После этого была проведена сравнительная эндоморфологическая оценка ультракороткого, короткого и длинного сегментов цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки дистальных участков пищевода.

На основе полученных данных была обоснована и конкретизирована тактика обследования и лечения клинических групп пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

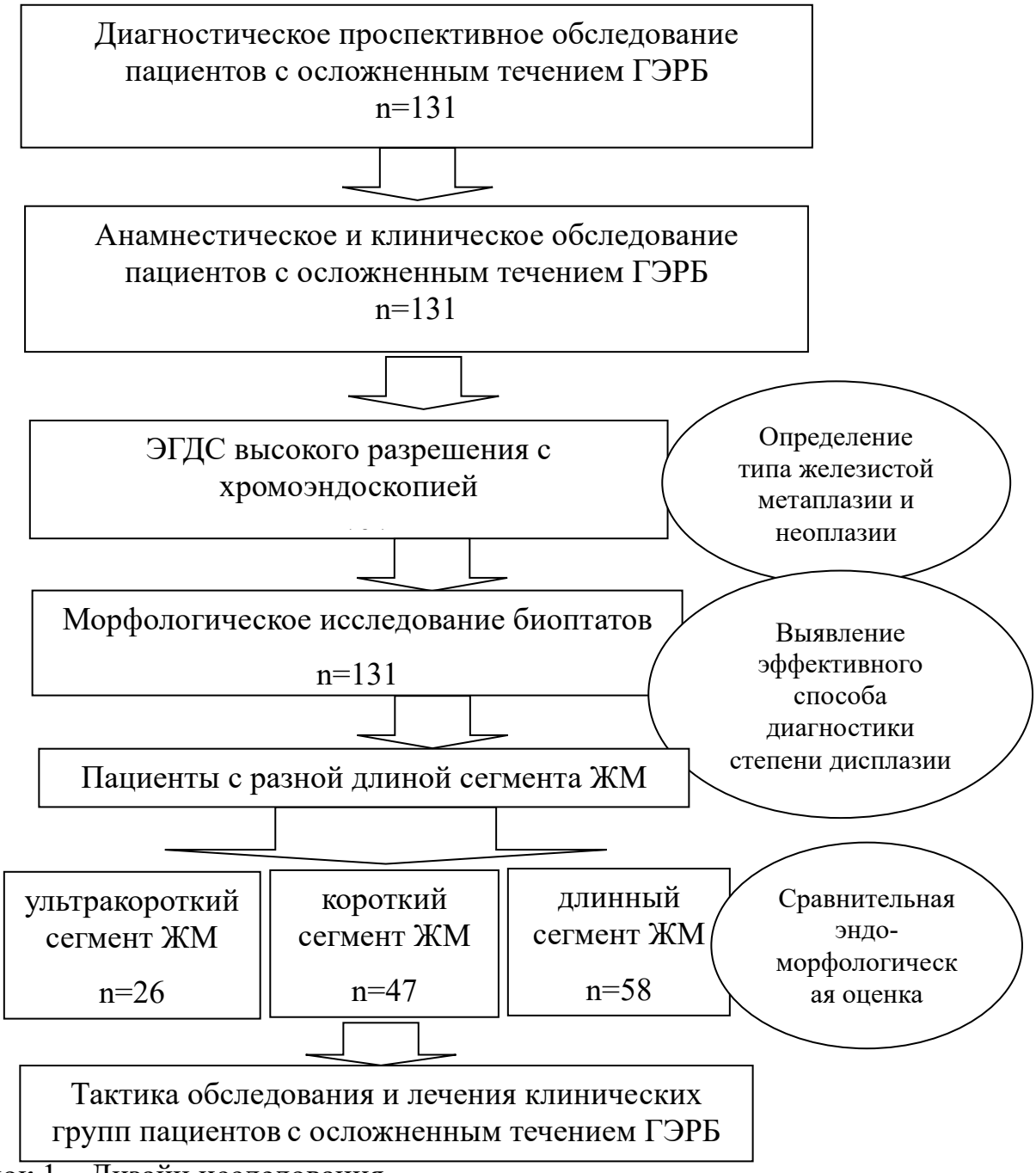


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Демографические и клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в исследование

В исследовании были проанализированы результаты диагностики 131 пациента в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст составил 55,8±16,7 лет), которые находились на обследовании и лечении в клинике с января 2017 г. по сентябрь 2019 г. с подтвержденным диагнозом – ГЭРБ, осложненная развитием железистой метаплазии слизистой оболочки дистальных участков пищевода, и пациенты с неподтвержденной железистой метаплазией.

Демографические характеристики пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием железистой метаплазии дистальной части пищевода, представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Демографические характеристики пациентов с ГЭРБ

Возраст/Пол	Всего	Средний возраст	Me	Min возраст	Max возраст
Мужчины	69 (52,7%)	52,4±18,5	53	18	83
Женщины	62 (47,3%)	59,5±13,4	59	22	84
Всего	131 (100%)	55,8±16,7	56	18	84

При сборе жалоб, анамнеза заболевания и жизни наибольшее внимание уделялось клиническим проявлениям симптомов ГЭРБ. Железистая метаплазия не обладает специфическими симптомами. Поэтому в нашей работе мы прежде всего ориентировались на клиническую картину ГЭРБ, который в редких случаях может протекать бессимптомно и с яркой симптоматикой, которая делится на экстрапищеводные и пищеводные жалобы. В свете этого очень важен тщательный анализ симптомов и жалоб. Характеристика выявленных симптомов указана в Таблице 3.

Таблица 3 – Основные клинические симптомы у пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием железистой метаплазии дистальной части пищевода (n=131)

Характеристика	Абс.	%
Диагноз ГРЭБ и железистой метаплазии	131	100,0
до поступления в клинику	46	35,1
при обследовании в клинике	85	64,9
при плановой ЭГДС	51	38,9
при экстренной ЭГДС	34	26,0
Бессимптомная ГЭРБ	47	35,9
Симптомная ГЭРБ	84	64,1
Пищеводные проявления ГЭРБ	76	58,0
изжога	75	57,3
отрыжка	31	23,7
одинофагия	10	7,6
боли/дискомфорт	48	36,6
Внепищеводные проявления ГЭРБ	53	40,5
кашель в ночное время	40	30,5
отралгия	34	26,0
ларингит	9	6,9

Для оценки выявленных изменений использовалась Монреальская классификация ГЭРБ от 2006 г. При тщательном анализе анамнеза и жалоб пациентов бессимптомное течение ГЭРБ наблюдалось у 47 из 131 (35,9%) больных анализируемой выборки. Все клинические проявления ГЭРБ были разделены на внепищеводные и пищеводные. Характерные для ГЭРБ клинические симптомы (изжога, отрыжка, одинофагия, боли/дискомфорт в эпигастрии и/или за грудиной) отмечены в 58% (76 из 131) случаев. На изжогу предъявляли жалобу 76 (58,0%) пациентов, на дискомфорт за грудиной – 48 (36,6%) пациентов, на отрыжку – 31 (23,7%) пациент, одинофагия беспокоила 10 (7,6%) пациентов с ГЭРБ.

На внепищеводные проявления ГЭРБ (кашель в ночное время суток, отралгия, ларингит) предъявляли жалобы 53 из 131 (40,5%) пациентов анализируемой

выборки. Кашель в ночное время беспокоил 40 (30,5%) пациентов, отралгия отмечалась у 34 (26,0%) пациентов, тогда как у 9 (6,9%) пациентов был выявлен ларингит. Как следует из полученных данных, преобладают пищеводные проявления ГЭРБ в виде изжоги.

При этом у 41 (48,8%) из 84 пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ ее внепищеводные проявления сочетались с классическими; у 31 из 84 (36,9%) пациента прослеживались только классические «пищеводные» симптомы; у 12 из 84 (14,3%) пациентов – только внепищеводные.

Следует отметить характерную особенность течения заболевания у 18 из 131 (13,7%) больных, которые при сборе анамнеза отмечали, что ранее боли в эпигастрии и изжога были существенно выраженными, однако к моменту исследования в клинике эти симптомы практически исчезли. Можно предполагать, что это может быть связано с наличием метаплазированного эпителия. Так, Johansson J. и соавторы указывают, что снижение клинических проявлений тех или иных симптомов ГЭРБ связано с низкой чувствительностью метаплазированного эпителия к действию рефлюктанта и является, так называемым, защитным механизмом [90]. Этой подгруппе пациентов для достоверной оценки изменений в пищеводе требовалось проведение ЭГДС в «холодном» периоде после ликвидации воспалительных изменений СО пищевода, после проведения комплексной консервативной терапии в течение 6 недель.

У 46 из 131 (35,1%) пациентов ГЭРБ и железистая метаплазия были верифицированы до поступления в клинику. Данная подгруппа больных систематического лечения не получала, при ЭГДС отмечалось рефлюксное поражение пищевода, при выполнении биопсии отмечались признаки эзофагита с умеренной воспалительной инфильтрацией и признаками выраженного воспаления. У остальных 85 из 131 (64,9%) пациентов цилиндроклеточная метаплазия была впервые выявлена при обследовании в клинике, в том числе у 51 из 131 (38,9%) – при плановой ЭГДС.

Наиболее сложной явилась группа 34 из 131 (26,0%) пациентов с желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК), поступившая в клинику в экстренном порядке.

В связи с подозрением на кровотечение этим пациентам выполнялось экстренное ЭГДС. Данные по источникам кровотечения, выявленным в ходе эндоскопического исследования, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Источник кровотечения, выявленный с помощью ЭГДС (n=34)

Источник кровотечения	Абс.	%
Язвенное поражение пищевода	5	14,7
Язвенное поражение желудка	4	11,8
Язва ДПК	2	5,9
Язва без признаков кровотечения	20	58,8
Синдром Меллори-Вейса	3	8,8

Так, основную массу составляли пациенты с язвенными поражениями различных отделов ЖКК. У 31 из 34 (91,2%) пациентов источником ЖКК послужили хронические язвы ВОПТ (Forrest 1a – 1, F1b – 4, F2a – 2, F2c – 4, F3 – 20), в том числе у 5 из 34 (14,7%) больных пептические язвы пищевода; у 3 из 34 (8,8%) больных – синдром Меллори-Вейсса. Комбинированный эндоскопический гемостаз потребовался и был успешно проведен у 10 из 34 (29,4%) больных.

Оценка язвенных поражений производилась в рамках классификации по J.F. Forrest от 1974 г. Полученные данные приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Оценка кровотечения с использованием классификации J.F. Forrest (1974) (n=34)

Нозология	Forrest Ia	Forrest Ib	Forrest IIa	Forrest IIb	Forrest IIc	Forrest III
Язва пищевода	1	4	-	-	-	-
Язва желудка	-	-	-	-	4	11
Язва ДПК	-	-	2	-	-	9

Наиболее часто встречались кровотечения типа F3 – у 20 пациентов (58,8%). Значительно реже встречались кровотечения типа F2a (1 (2,9%)), F2c (4 (11,8%)), F1a (1 (2,9%)) и F1b (3 (8,8%)).

Оценка степени тяжести кровотечения производилась по классификации Горбашко А.И. (1982 г.). Данные приведены в Таблице 6.

Таблица 6 – Степень тяжести кровопотери (по Горбашко А.И., 1982 г.) (n=34)

Локализация	Степень кровопотери			Количество пациентов
	легкая до 20%	средняя 20–30%	Тяжелая более 30%	
Пищевод	2	1	2	5
Пищеводно-желудочный переход	-	1	2	3
Желудок	15	-	-	15
ДПК	9	2	-	11
Итого	26 (76,47%)	4 (1,76%)	4 (11,76%)	34 (100%)

У 1/34 (2,94%) больного на момент исследования было установлено продолжающееся кровотечение, источником которого послужил сосуд в дне язвы дистального отдела пищевода. Пациенту был проведен комбинированный эндоскопический гемостаз. У 2/34 (5,88%) пациентов источником кровотечения послужила язва дистального отдела пищевода с неинтенсивным подтеканием крови на момент осмотра. Им также проводился комбинированный эндоскопический гемостаз. В 4/34 (11,76%) случаях была выявлена язва антрального отдела желудка без признаков кровотечения, но в пищеводе имелись участки железистой метаплазии и эрозивный рефлюкс-эзофагит. Рецидива ЖКК зафиксировано не было ни у одного из пациентов.

В 3/34 (8,8%) случаях были выявлены эрозивно-язвенные поражения пищевода без кровотечения на момент осмотра в сочетании с язвами луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК). У 20/34 (58,82%) пациентов источники кровотечения не обнаружены, но были характерные изменения дистального отдела

пищевода, отмечены участки железистой метаплазии и эрозивный рефлюкс-эзофагит, что диктовало необходимость клинического анализа данной группы пациентов.

Помимо основного заболевания, у пациентов анализируемой выборки была выявлена сопутствующая патология Таблица 7.

Таблица 7 – Сопутствующие заболевания у пациентов с железистой метаплазией (n=131)*

Сопутствующие заболевания	Всего n=131		с ЖКК n=34		без ЖКК n=97	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гипертоническая болезнь I степени	27	20,6	17	50,0	10	10,3
Гипертоническая болезнь II степени	35	26,7	16	47,1	19	19,6
Детский центральный паралич (ДЦП) средней степени тяжести, гемикинетическая форма	1	0,8	1	2,9	0	0,0
Первичная тромбоцитарная пурпура	1	0,8	0	0,0	1	1,0
Сахарный диабет II типа	40	30,5	15	44,1	25	25,8
Хронический неуточненный колит	2	1,5	0	0,0	2	2,1
Ювенильная глаукома	1	0,8	1	2,9	0	0,0
Закрытоугольная глаукома	3	2,3	0	0,0	3	3,1
Рак головки поджелудочной железы с распадом и метастазированием	1	0,8	0	0,0	1	1,0
Примечание: * в том числе пациенты с сочетанием нескольких заболеваний.						

В большинстве случаев регистрировалось наличие ГБ II степени и сахарного диабета II типа – у 26,7% и 30,5% пациентов совокупной выборки соответственно. Распределение пациентов по физическому статусу в соответствии с классификацией ASA выглядело следующим образом:

- ASA I (здоровые пациенты) – 64/131 (48,9%);
- ASA II (пациенты с легкими системными заболеваниями) – 48/131 (36,6%);
- ASA III (пациенты с тяжелыми системными заболеваниями) – 19/131 (14,5%).

2.2 Аппаратура, инструментарий и методы исследования

Видеоэндоскопическая система EVIS EXERA III и видеоэндоскопы GIF-H190, GIF-HQ190 (Olympus, Япония). Видеогастроскоп GIF-H180J Olympus имеет режимы NBI и «Близкий Фокус» с выводом изображения на монитор высокого качества благодаря HDTV-совместимой ПЗС-матрице на дистальном конце трубки. Таким образом, прибор расширяет возможности наблюдения за капиллярными и слизистыми структурами, что позволяет проводить детальное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Для проведения полноценного эндоскопического обследования гастроинтестинальный видеоскоп Olympus тип GIF-H180J оснащен следующими характеристиками:

- дополнительный водный канал;
- тонкий диаметр дистального конца 9,9 мм вставляемой трубки с инструментальным каналом Ø 2,8 мм;
- широкий обзор в 140°.

Видеогастроскоп GIF-HQ190 Olympus системы EVIS EXERA III, помимо режима NBI, оснащен возможностью фокусировки Dual Focus, которая делает изображение в 2 раза четче и контрастнее.

2.3 Эндоскопические методы диагностики ЦМДОП у пациентов с ГЭРБ

Эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта было ведущим методом внутрипросветного исследования у пациентов с железистой метаплазией дистального отдела пищевода. ЭГДС была выполнена всем пациентам с использованием оборудования высокого разрешения с виртуальной хромоскопией.

В сочетании с эндоскопом GIF-HQ190 система давала возможность проведения исследования в режиме близкого фокуса с увеличением изображения до х70 раз. Исследование дополнялось техническими возможностями CV-190,

которые обеспечивают высокое качество изображения. Обязательным условием является использование эндоскопа с дополнительным каналом для подачи воды, что играет важную роль при выполнении биопсии в случае развития кровотечения.

Исследования выполняли в условиях внутривенной анестезии с сохранением спонтанного дыхания. Пищевод и желудок подготавливали к исследованию с использованием перорального приема пеногасителей (симетикон) и муколитиков (ацетилцистеин). Перед тем как начать эндоскопический осмотр, остатки пены, слизи и желчи тщательно отмывали направленной струей жидкости через эндоскоп. Для инсуффляции использовали углекислый газ.

Первым этапом выполняли анте- и ретроградное исследование в белом свете с высоким разрешением, уточняя доступные для оценки через эндоскоп топографическую анатомию, а также физиологию пищевода и кардии. Оценивали наличие, тип и размеры хиатальной грыжи; признаки несостоятельности запирательной функции кардии; наличие рефлюкс-эзофагита и степень его выраженности; наличие и выраженность таких осложнений ГЭРБ, как пептическая язва пищевода, стриктура пищевода и кровотечение. Особое внимание обращали на наличие железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода и ее структуру, наличие локализованных поражений и изменения эпителиального рисунка.

Определение протяженности циркулярного сегмента метаплазии в железистой метаплазии и высоты максимального подъема участка метаплазии относительно пищеводно-желудочного перехода в соответствии с Пражскими критериями, что является необходимым диагностическим критерием для выявления ЦМДОП, проиллюстрировано на Рисунке 2.

Протяженность ЦМДОП по длине пищевода оценивали по Пражским критериям, выделяя критерий С – протяженность циркулярного сегмента и критерий М – максимальную протяженность железистой метаплазии от проксимальной границы желудочных складок, обозначавшей пищеводно-желудочный переход (ПЖП), до самой удаленной от ПЖП проксимальной границы метаплазированного эпителия.

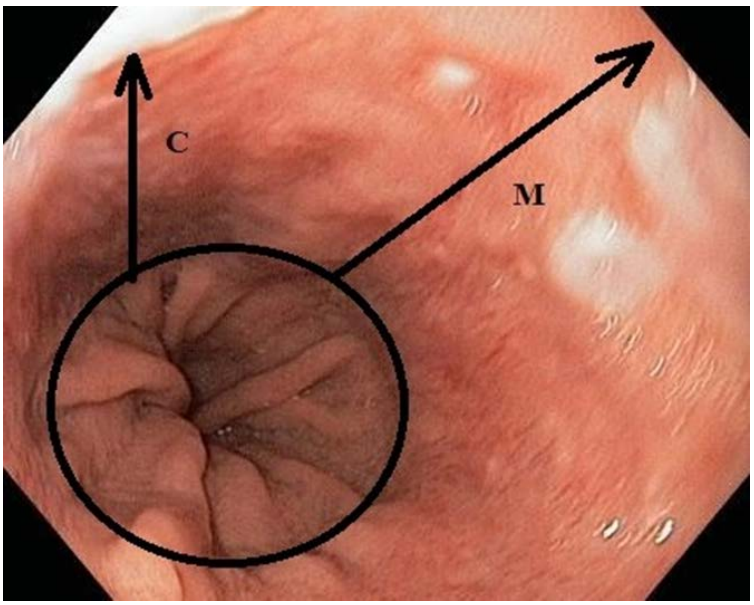


Рисунок 2 – Пражские критерии C&M

Все случаи протяженности распространения метаплазии в пищеводе были разделены на длинный, короткий и ультракороткий сегменты метаплазии пищевода. Кроме того, в рамках исследования определялась степень выраженности рефлюкс-эзофагита по Лос-Анджелесской классификации (1994 г.).

Принципиальным моментом «первичной» ЭГДС был отказ от дальнейшей уточняющей диагностики и биопсии при обнаружении воспалительных изменений в зоне интереса, которые не позволяли получить достоверную информацию о наличии дисплазии, о типе, а иногда и протяженности метаплазии. Повторную ЭГДС стремились проводить через 6–8 недель от начала медикаментозного лечения в условиях полной ликвидации воспалительных изменений. Каждое исследование вновь начинали с осмотра в белом свете, уточняя данные «первичного» исследования или результаты ЭГДС, которые были выполнены пациенту ранее в других лечебных учреждениях.

Применение уточняющих эндоскопических методик основывалось на принципе «от простого к сложному». Вслед за тщательным осмотром в белом свете проводили осмотр слизистой оболочки метаплазированного сегмента в узкоспектральном режиме. Аппарат переключался в режим виртуальной хромоэндоскопии (NBI) с включением функции двойной фокусировки

изображения (Dual Focus). В отличие от белого света, узкий спектр NBI дает высококонтрастные изображения слизистой оболочки с высоким разрешением. Особенно важным фактором является возможность визуализации сосудистых структур в железистой метаплазии. Слизистая оболочка дистального отдела пищевода тщательно осматривалась с помощью эндоскопа в обзорном режиме (т.е. в центре просвета пищевода), а затем в непосредственной близости от поверхности железистой метаплазии (т.е. на расстоянии около 3–5 мм от слизистой оболочки) с использованием режима «Near Focus». Примеры осмотров в данном режиме отражены на Рисунке 3.

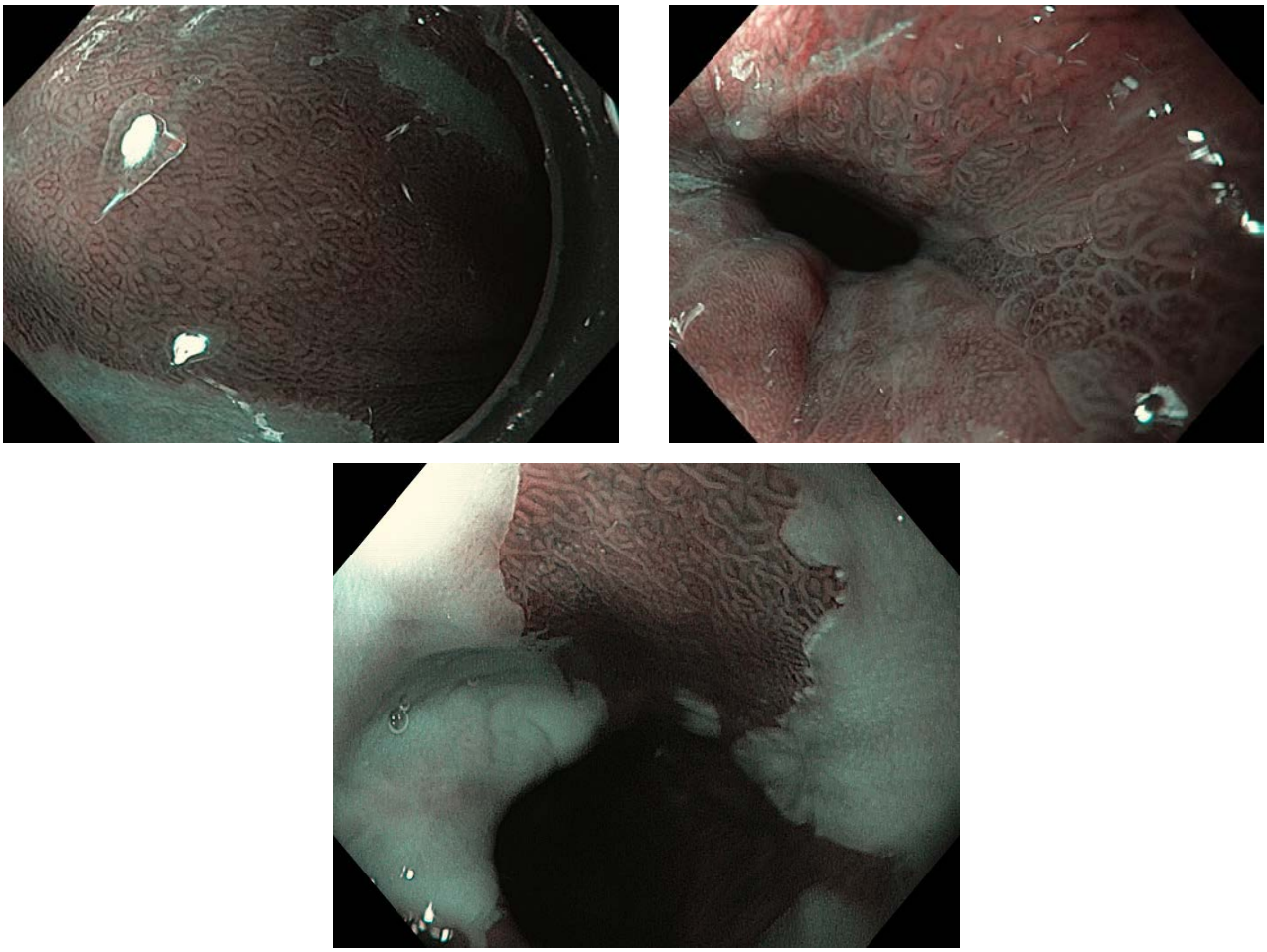


Рисунок 3 – Осмотр в режиме NBI с применением классификации BING

Структуру ямочного и микрососудистого рисунка оценивали с применением классификационной системы BING, предложенной в 2016 г., согласно которой при NBI микроструктура метаплазированной слизистой оболочки делится на 2

принципиальных типа – регулярный (без дисплазии) и нерегулярный (характерный для дисплазии или АКП). При обнаружении нерегулярного типа структуры метаплазированного эпителия в процессе оценки по системе BING намечали участки для выполнения прицельной щипцовой биопсии.

Следующим этапом уточняющей эндоскопической диагностики было окрашивание метаплазированного сегмента 2,5% раствором уксусной кислоты – ацетобеление. Для оценки данного метода применялась классификационная система PREDICT, опубликованная в 2017 г. Принцип оценки основан на том, что при орошении зоны интереса раствором эссенции происходит обратимая денатурация протеина цитоплазмы клеток железистого эпителия и усиление структурной детализации изображения за счет отека, вызванного воздействием кислоты.

При осмотре слизистой оболочки с применением данной методики, во-первых, визуализируется структура ямочного рисунка железистого эпителия более рельефной, подчеркивая структуру нерегулярных участков (в частности, с диспластическим эпителием). Но что еще более важно, участки неоплазии освобождаются от ацетобеления существенно раньше, чем окружающая их метаплазированная слизистая оболочка. Таким образом они выглядят розовыми или красными на белом фоне, и именно из этих патологических участков выполняется прицельная щипцовая биопсия.

Всем пациентам было проведено детальное эндоскопическое обследование с помощью эндоскопии в белом свете с последующим нанесением 2,5% раствора уксусной кислоты через спрей-катетер Olympus на слизистую оболочку пищевода. При взаимодействии с кислотой в течение 1–2 минут происходило окрашивание сегмента железистой метаплазии. Участки с неоплазией раньше высвобождаются от воздействия уксусной кислоты. На Рисунке 4 приведены примеры данного вида окрашивания СО пищевода.

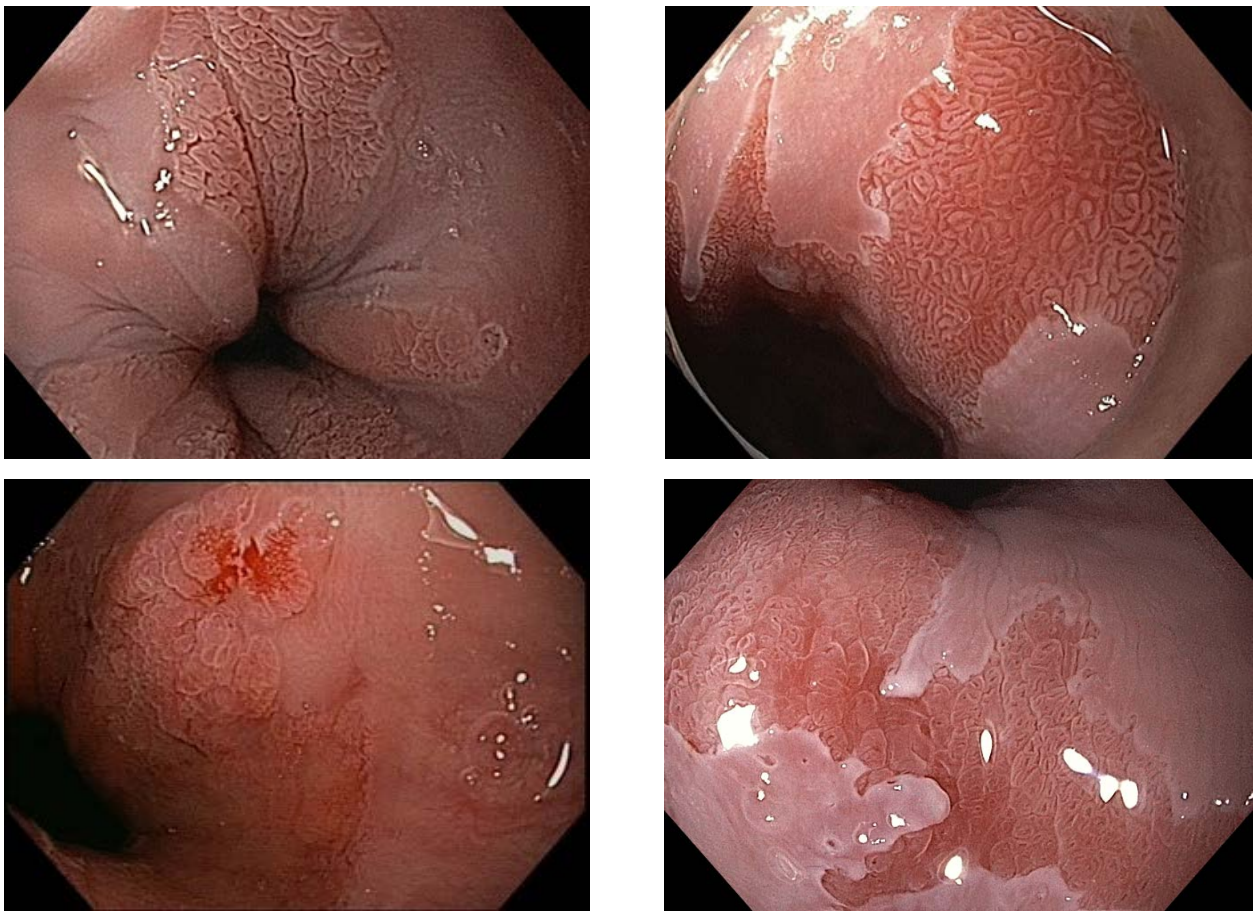


Рисунок 4 – Хромоскопия 2,5% раствором уксусной кислоты с применением классификации PREDICT

При осмотре данного участка оценивали поверхность слизистой оболочки; при наличии изменений в рисунке эпителия намечались участки для забора биопсии.

2.4 Методы выполнения забора биопсии при ЦМДОП

Далее выполнялась биопсия из каждого найденного измененного участка. Образцы хранились в отдельных контейнерах для гистопатологического исследования и маркировались в соответствии с принципом ххуу с пометкой, что биопсия выполнялась по классификации BING или PREDICT.

Завершающим этапом диагностической программы была щипцовая биопсия слизистой оболочки метаплазированного сегмента по Сиэтлскому протоколу. Сиэтлский протокол выполнялся в виде стандартной четырехквадрантной биопсии:

4 биопсии различных участков эндоскопически предполагаемого поражения слизистой оболочки пищевода (на расстоянии около 1 см в случае верифицированной дисплазии друг от друга и на 2 см проксимальнее Z-линии в случае первичной диагностики) по всей длине метаплазированного участка. Принцип забора биопсии продемонстрирован на Рисунке 5.

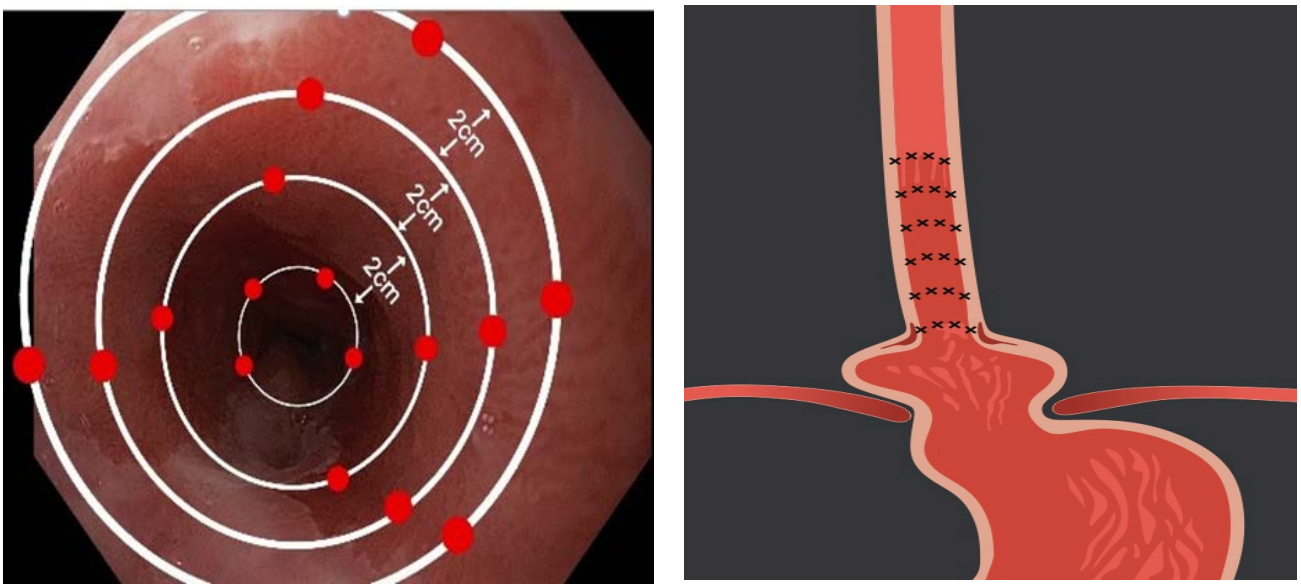


Рисунок 5 – Забор биопсийного материала по Сиэтлскому протоколу

При этом корректировку картирования точек биопсии в соответствии с результатами виртуальной и реальной хромоэндоскопии не проводили. Для забора биопсийного материала из пищевода использовались классические биопсийные щипцы с круглыми браншами FB-19C-1, а также биопсийные щипцы с овальными браншами классические FB-21K-1 фирмы «OLYMPUS» (Япония). Также производилась фото- и видеофиксация проводимых исследований. Каждый полученный биопсированный фрагмент был помещен в индивидуальный флакон и промаркирован в соответствии с принципом ххуу, где: хх – уровень взятия биопсии в см от резцов; уу – локализация по циферблату часов.

2.5 Морфологическая оценка биопсированных фрагментов железистой метаплазии

Всем пациентам с подозрением на железистую метаплазию выполняли эндоскопическое исследование с взятием биопсии и последующим гистологическим исследованием полученного материала с целью оценки локализации, размеров и определения морфологического строения железистой метаплазии, а также исключения и подтверждения наличия ранней неоплазии и АКП. Дополнительно брали биопсии из всех подозрительных участков слизистой оболочки пищевода.

Биопсированные фрагменты слизистой оболочки пищевода, полученные при ЭГДС, фиксировались в 10%-ном забуференном растворе формалина в течение 24 часов. Далее материал обезвоживали путем проводки в спиртах восходящей концентрации (50º, 60º, 70º, 80º, 90º, 96º, 100º), заливали парафином до полного затвердения и изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм при помощи микротома Sacura. Далее срезы с каждого биопсированного фрагмента окрашивали двумя гистологическими окрасками: 1) гематоксилином и эозином и 2) реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим (для выявления бокаловидных клеток) по стандартной методике.

В наблюдениях с наличием КМ проводили морфометрический подсчет плотности бокаловидных клеток в железах: при наличии бокаловидных клеток, занимающих менее 5% от всех эпителиоцитов в железах, пациентов относили к подгруппе с единичными бокаловидными клетками; от 5 до 50% – к подгруппе с низкой плотностью; более 50% – к подгруппе с высокой плотностью бокаловидных клеток.

ИГХ исследование антител к MUC2, MUC5AC, MUC6, p16, p53, Ki67, cyclin D1, β-catenin и AMACR (альфа-метилацил-коэнзим А рацемаза) проводилось с помощью иммуностейнеров «Leica Bond maX» (Germany) и «Ventana Bench Mark Ultra» (USA). ИГХ маркеры, применявшиеся в исследовании, представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – ИГХ-маркеры, применявшиеся в исследовании

Наименование	Клон	Разведение	Фирма производитель
MUC2	Ccp58	1:125	Leica Novocastra, Newcastle
MUC5AC	CLH2	1:100	Leica Novocastra, Newcastle
MUC6	MRQ-20	Ready to use	Ventana
p16	E6H4	Ready to use	Ventana
p53	D0-7	Ready to use	Leica Bond, Newcastle
Ki-67	MM-1	Ready to use	Leica Bond, Newcastle
cyclin D1	SP4-R	Ready to use	Ventana
β-catenin	клон 17C2	Ready to use	Leica Bond, Newcastle
AMACR	EPMU1	1:100	Leica Novocastra, Newcastle

Интерпретация результатов ИГХ исследования с указанными антителами осуществлялась с учетом локализации позитивных клеток (в поверхностном эпителии и в криптах, в участках дисплазии и вне этих участков) путем подсчета как количества окрашенных эпителиальных клеток на 100 клеток в 10 полях зрения (увеличение 400), так и интенсивности окрашивания. Полученные количественные результаты выражены в процентах.

2.6 Методы лечения

Консервативная терапия. В результате эндоморфологической диагностики все пациенты с железистой метаплазией получали консервативную терапию, включавшую коррекцию образа жизни, диету, постоянную антисекреторную терапию (ИПП), курсы терапии прокинетиками, антацидами и альгинатами. Пациентам, у которых была выявлена дисплазия легкой или тяжелой степени, также проводилось эндоскопическое лечение различными методами.

Эндоскопические методы лечения железистой метаплазии. Эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция (АПК) – метод эндоскопической абляции слизистой оболочки направленным потоком аргоновой плазмы, характеризующийся мягким воздействием на ткани. Расстояние между аргоновским зондом и участком воздействия во время эндоскопической операции

составляет около 2–3 мм. Глубина воздействия также ограничена 3 мм, что минимизирует риск перфораций. Электроблок компании Olympus.

Радиочастотная абляция (РЧА) – метод эндоскопической абляции слизистой оболочки пищевода, необходимое количество энергии (в Дж/см²) доставляется в ткань при помощи биполярных электродов, контролируемых и ограниченных по глубине термического воздействия. Активная часть электродов работает по типу биполярной коагуляции и не требует нейтральной пластины. Процедура РЧА выполнялась под внутривенной седацией 1% раствором пропофола по индивидуально рассчитанной дозировке. Для проведения РЧА был применен специальный электрохирургический генератор Medtronic Barrx Flex с катетерами различных типов, которые указаны на Рисунке 6.

А

Б

В

Рисунок 6 – Блок и инструменты для РЧА: А) Генератор Medtronic Barrx Flex; Б) Фокальные катетеры Medtronic Barrx RFA; В) Баллонный катетер Medtronic Barrx 360 RFA

Электрохирургический генератор позволяет подключать все типы электродов и измерительные баллоны, а также контролировать эффективность радиочастотного воздействия на этапах операции. При работе с различными электродами существуют стандартные и упрощенные режимы. Стандартные режимы включают этап очистки стенки пищевода от коагулированного эпителия между сеансами абляции. Такие режимы целесообразно использовать в любой технически сложной ситуации, особенно после резекции слизистой и повторных вмешательствах. Упрощенные режимы используют в неосложненных наблюдениях. Они отличаются от стандартных отсутствием чистки на этапе абляции, что сокращает время оперативного вмешательства.

Фокальные катетеры используются для воздействия на короткий и ультракороткий сегменты железистой метаплазии и требуют трехэтапного воздействия на пораженный участок слизистой оболочки метаплазированного эпителия. Баллонный катетер предназначен для быстрой девитализации протяженных поражений слизистой оболочки. Рабочая длина стандартного абляционного электрода составляет 3 см.

Эндоскопическая резекция слизистой. В настоящее время для удаления видимых новообразований на фоне метаплазированной слизистой применяется метод диссекции в подслизистом слое (ЭДПС). Метод основывается на удалении неопластического образования единым блоком. Эндоскопический контроль у пациентов после проведенного ЭДПС вмешательства проводился через 3 месяца. При наличии участков метаплазии слизистой оболочки пищевода следующим этапом лечения являлось их устранение описанными выше методиками абляции.

2.7 Принципы статистического анализа

Анализ данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и дополнительных пакетов epiR 1.0-14, irr 0.84.1 и emmeans 1.4.8.

Для изучения связи категориальных переменных использовался тест $\chi 2$ и точный критерий Фишера; ассоциацию считали статистически значимой при $p<0,05$.

Для сравнения количественных переменных между группами пациентов использовался тест Манна-Уитни в случае двух групп и тест Краскела-Уоллиса в случае трех и более групп; различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Для оценки согласованности результатов применения эндоскопических методов использовалась каппа-статистика Флейса (κF).

Для оценки частоты выявления дисплазии по отношению к количеству фрагментов биоптатов использовалась точная оценка с соответствующим 95% доверительным интервалом; для выявления предикторов частоты применяли смешанные пуассоновские регрессионные модели, различия между уровнями предикторов считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Оценка связи количества фрагментов биоптатов с количеством находок участков дисплазии использовались линейные регрессионные модели и коэффициент корреляции Спирмена с соответствующими 95% доверительными интервалами.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ МЕТАПЛАЗИИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Морфологическая верификация эндоскопических методов высокого разрешения в белом и узком спектре света, с увеличением и хромоэндоскопией

При «первичном» анте- и ретроградном эндоскопическом исследовании пищевода и зоны кардии в белом свете с высоким разрешением оценивались изменения слизистой оболочки пищевода (воспалительные изменения СО, наличие или отсутствие ЖКК), наличие грыжи, нарушения запирательной функции кардии и участков, подозрительных на железистую метаплазию. А также оценивалась длина цилиндроклеточной метаплазии.

Согласно Рисунку 7, железистая метаплазия патогенетически является результатом рефлюкс-эзофагита, обусловленного наличием анатомического субстрата – нарушения и разобщения запирательной функции кардии и/или грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

В проведенных наблюдениях недостаточность розетки кардии, как фоновое заболевание, была выявлена у 75/131 (57,3%) пациентов. Эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы были выявлены у 106/131 (80,9%) пациентов. Эти анатомические и функциональные нарушения несколько чаще встречались у пациентов с длинным сегментом цилиндроклеточной метаплазии.

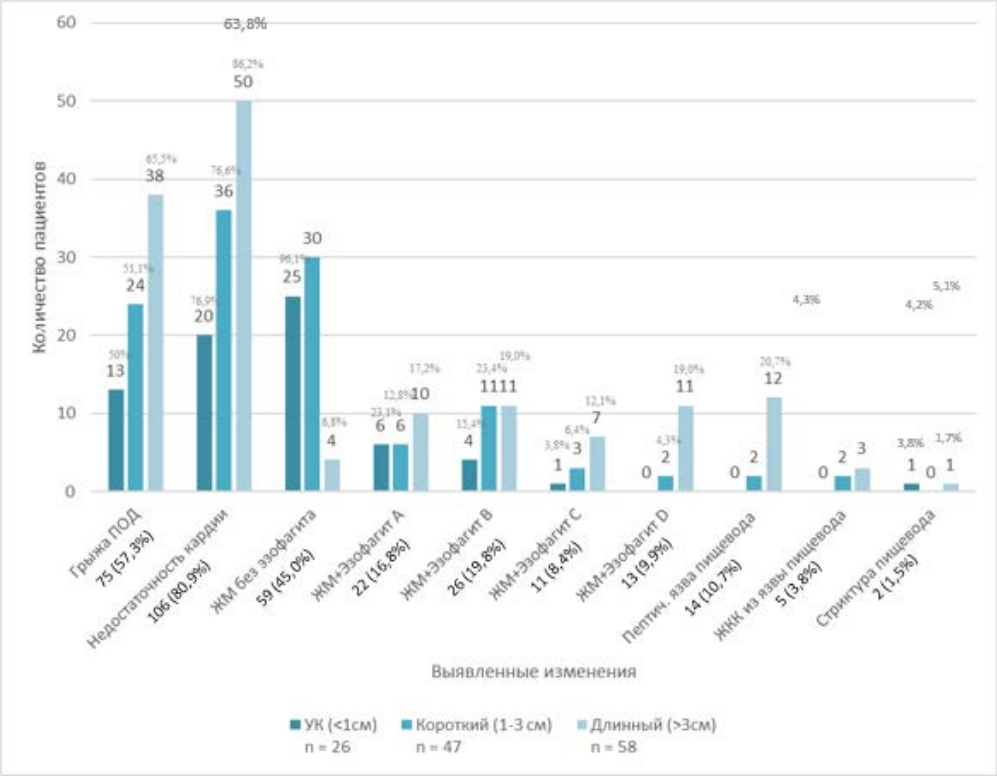
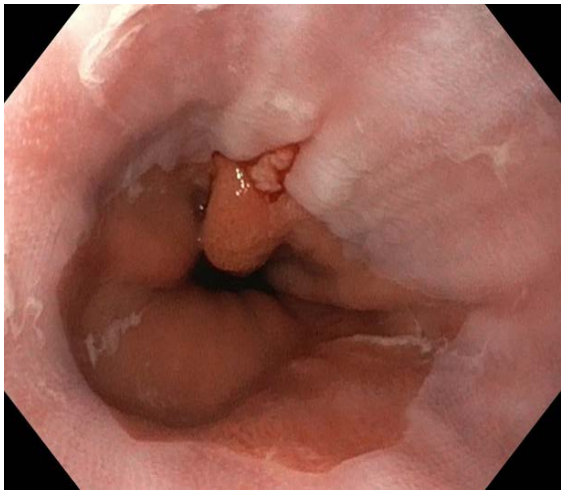


Рисунок 7 – Изменения пищевода и кардии, выявленные при первичном эндоскопическом исследовании, включая оценку степени эзофагита по Лос-Анджелесской классификации

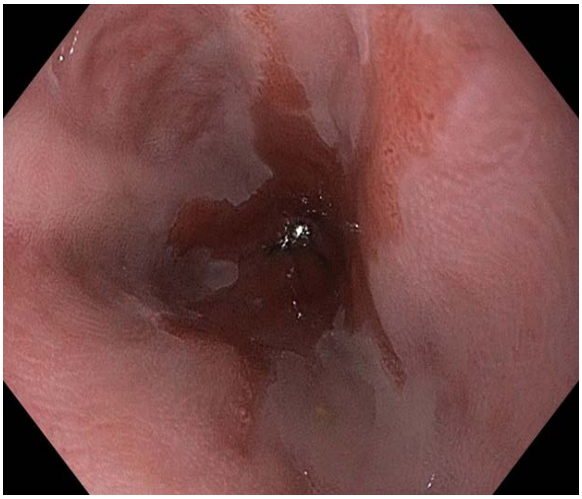
Большая часть пациентов (n=58, 44,3%) имела эндоскопическую картину длинного сегмента, короткий сегмент встречался у 47 (35,9%) пациентов, с ультракоротким сегментом было выявлено 26 (19,8%) пациентов. Лишь у 45,0% (59/131) пациентов на момент первичного обследования отсутствовали признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита. У всех остальных 55,0% (72/131) пациентов были обнаружены его проявления различной степени выраженности, в том числе у 14/131 (10,7%) пациентов – язвы пищевода. ЖКК из язв пищевода было выявлено у 5/131 (3,8%) больных. Как выраженный эрозивный рефлюкс-эзофагит (степени C и D по Лос-Анджелесской классификации), так и пептические язвы чаще встречались у пациентов с длинным сегментом железистой метаплазии. Все пациенты с выявленными воспалительными изменениями получали консервативную антисекреторную терапию ингибиторами протонного насоса под контролем гастроэнтеролога в течение 6–8 недель и лишь затем, после полной ликвидации

признаков рефлюкс-эзофагита и полной эпителизации пептических язв, им выполняли повторное эндоскопическое исследование с щипцовой биопсией. Короткие стриктуры, локализованные в нижней трети пищевода, сужавшие просвет до 4–5 мм и потребовавшие проведения 4 сеансов баллонной дилатации, были обнаружены у 2/131 (1,5%) пациентов.

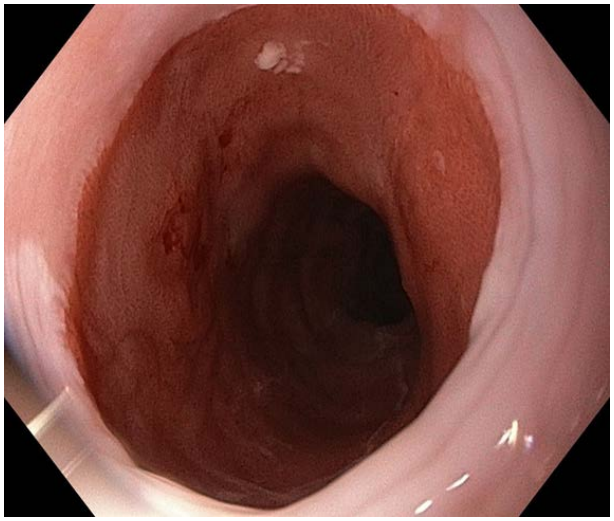
Наличие железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода, а также ее протяженность были убедительно подтверждены именно при эзофагоскопии высокого разрешения, когда воспалительные изменения не препятствовали точной оценке протяженности сегмента железистой метаплазии. Типы протяженности цилиндроклеточной метаплазии продемонстрированы на Рисунке 8.



А



Б



В

Рисунок 8 – Протяженность цилиндроклеточной метаплазии: А) ультракороткий сегмент; Б) короткий сегмент; В) длинный сегмент

Результаты диагностики протяженности железистой метаплазии пищевода представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Результаты диагностики протяженности железистой метаплазии пищевода по данным эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта

Характеристика	Длина сегмента железистой метаплазии			Всего
	Ультракороткий (<1 см) n=26 (19,8%)	Короткий (1–3 см) n=47 (35,9%)	Длинный (>3 см) n=58 (44,3%)	n =131 (100%)
Железистая метаплазия, выявленная до обращения в клинику	11 (42,3%)	17 (36,2%)	18 (31,0%)	46 (35,1%)
Железистая метаплазия, выявленная при плановой ЭГДС	13 (50,0%)	23 (48,9%)	15 (25,9%)	51 (38.9%)
Железистая метаплазия, выявленная при экстренной ЭГДС	2 (7,7%)	7 (14,9%)	25 (43,1%)	34 (26%)

При оценке слизистой оболочки пищевода в белом свете ультракороткий сегмент железистой метаплазии (М менее 1 см) был достоверно дифференцирован с высокоамплитудной Z-линией у 26/131 (19,8%) пациентов; короткий сегмент цилиндроклеточной метаплазии (М от 1 до 3 см) был диагностирован у 47/131 (35,9%) пациентов; длинный сегмент (М более 3 см) – у 58/131 (44,3%) пациентов. Таким образом, длинный сегмент метаплазии в нашей работе был выявлен у большего количества пациентов.

Осмотр слизистой метаплазированного эпителия в режиме узкого спектра света с включением функции двойной фокусировки являлся неотъемлемой частью диагностической программы.

3.2 Морфологическая верификация информативности эндоскопических методов высокого разрешения при определении типа железистой метаплазии у больных с железистой метаплазией

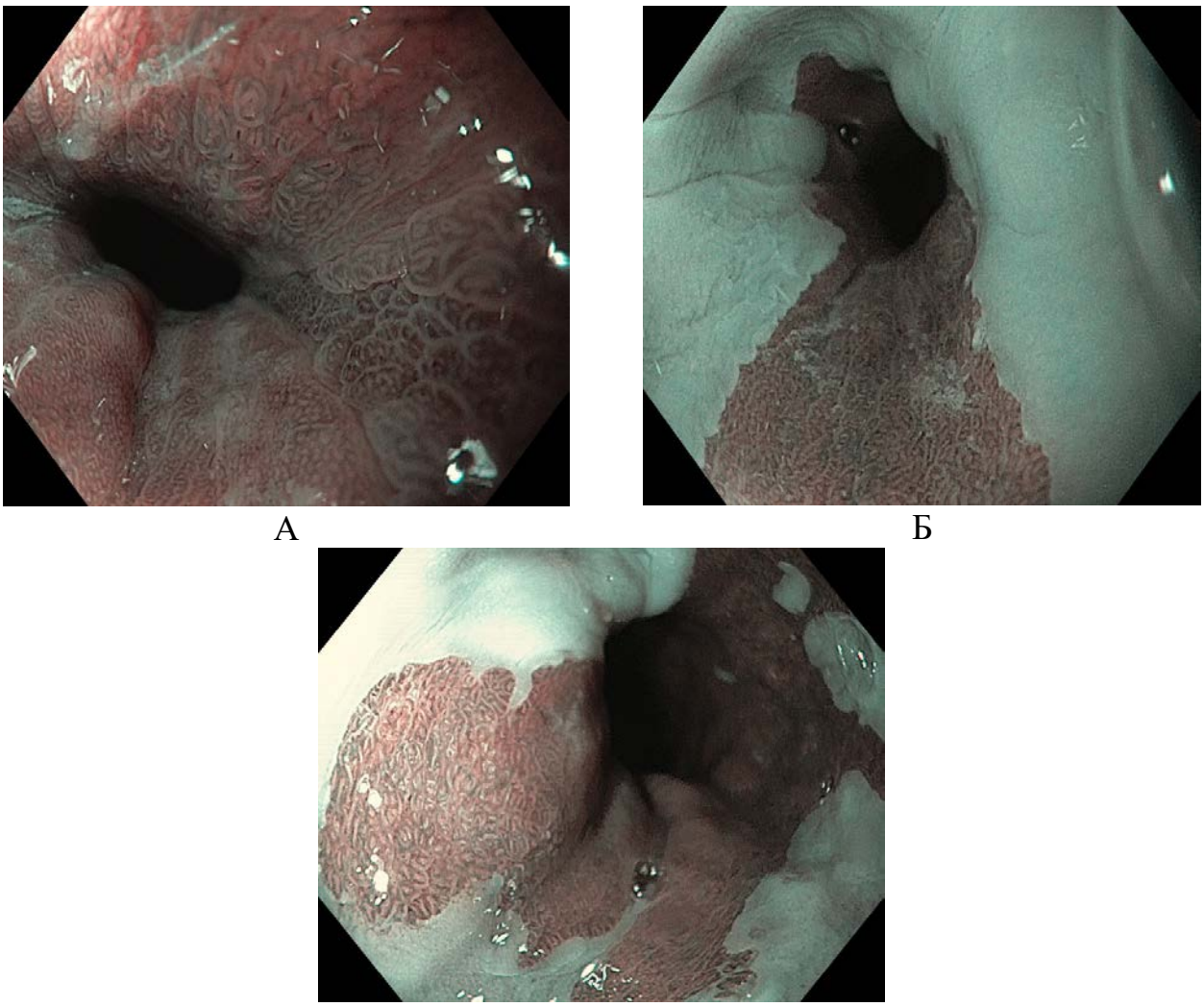
При определении типа железистой метаплазии эндоскопическими методиками высокого разрешения нами были выделены следующие эпителиальные рисунки: овальный или округлый ямочный рисунок эндоскопически был выявлен у 8 (6,1%) пациентов. Линейные гребни ямочного рисунка цилиндроклеточной метаплазии были выявлены у 44 (33,6%) пациентов. Извитые/ветвистые гребни ямочного рисунка были визуализированы у 79 (60,3%) пациентов.

Типы выявленной архитектоники слизистой оболочки пищевода изображены на Рисунке 9.

Из данных участков выполнялась биопсия для морфологического подтверждения типа эпителия. От каждого из 131 пациента было исследовано от 3 до 5 фрагментов. Гистологическое подтверждение происхождения фрагментов из слизистой оболочки пищевода было подтверждено наличием в биопсийном материале дериватов слизистой оболочки пищевода: многослойного плоского эпителия над криптами – у 36 (26,0%) пациентов, желез собственной пластинки слизистой пищевода – у 79 (60,3%) пациентов, выводных протоков желез – у 16 (12,0%) пациентов.

Морфологически железистая метаплазия представлена двумя типами – кишечной метаплазией и желудочной метаплазией, которая, в свою очередь, подразделяется на два подтипа – фундальный тип и кардиальный тип.

При кардиальном типе желудочной метаплазии слизистая оболочка пищевода выстлана высоким цилиндрическим эпителием фовеолярного типа с базально расположенными мелкими ядрами и слабоэозинофильной цитоплазмой, местами с мелкими апикально расположенными вакуолями. Данные изменения напоминают слизистую оболочку кардиального отдела желудка.



А Б

В

Рисунок 9 – Типы эпителиальных рисунков при осмотре в режиме NBI: А) округлый/овальный ямочный рисунок; Б) линейные гребни ямочного рисунка; В) извилистые/ветвистые гребни ямочного рисунка

При фундальном типе желудочной метаплазии слизистая оболочка пищевода напоминает строение тела желудка. Так же, как и при кардиальном типе, выстлана фовеолярным эпителием, однако в толще слизистой оболочки присутствуют железы фундального типа.

При кишечной метаплазии (КМ) эпителий морфологически напоминает эпителий аденомы толстой кишки (аденоматозная дисплазия), он представлен цилиндрическими клетками с кишечной дифференцировкой.

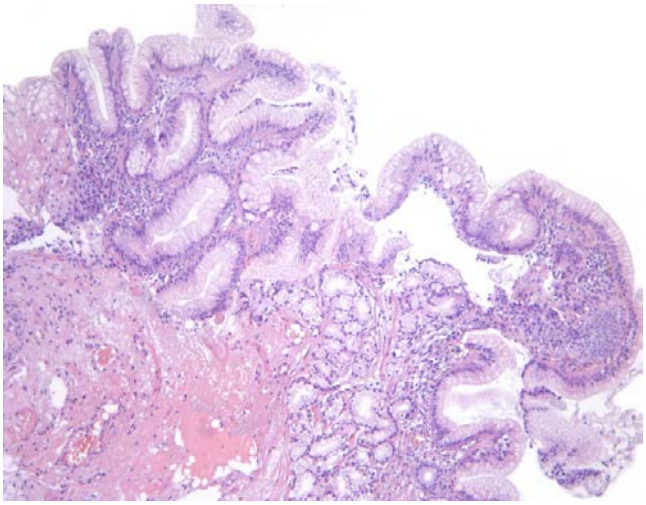
Распределение морфологически выявленной железистой метаплазии по сегментам представлено в Таблице 10.

Таблица 10 – Характер железистой метаплазии в зависимости от длины ее сегмента по результатам эндоскопического и морфологического исследования

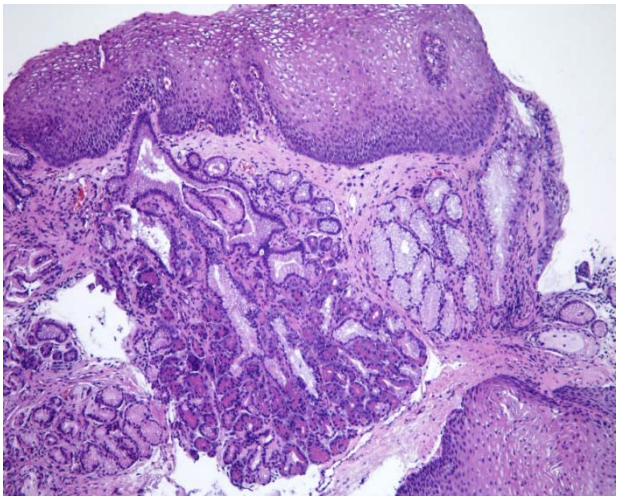
Характеристика типа эпителия	Длина сегмента железистой метаплазии			Всего
	УК (<1 см)	Короткий (1–3 см)	Длинный (>3 см)	n (%)
Желудочный тип	10 (38,5%)	23 (49,0%)	19 (32,7%)	52 (39,7%)
Кишечный тип	16 (61,5%)	24 (51,0%)	39 (67,3%)	79 (60,3%)
Всего больных	26 (19,8%)	47 (35,9%)	58 (44,3%)	131 (100%)

По данным эндоморфологического исследования кишечная метаплазия (КМ) была выявлена у 79/131 (60,3%) пациентов, желудочный тип метаплазии – у 52/131 (39,7%). При оценке информативности методов прицельной биопсии отмечалась незначительная рассогласованность эндоскопической и морфологической диагностики типа железистой метаплазии. У 8/52 (15,4%) пациентов с эндоскопической картиной линейных гребней ямочного рисунка, которая соответствует кардиальному типу строения слизистой оболочки метаплазированного эпителия, морфологически был выявлен фундальный тип желудочной метаплазии. Таким образом, фундальный тип был выявлен у 16/52 (30,7%) пациентов. Из них у 12/16 (75,0%) пациентов фундальный тип был выявлен в длинном сегменте и у 4/16 (25,0%) – в коротком сегменте метаплазии.

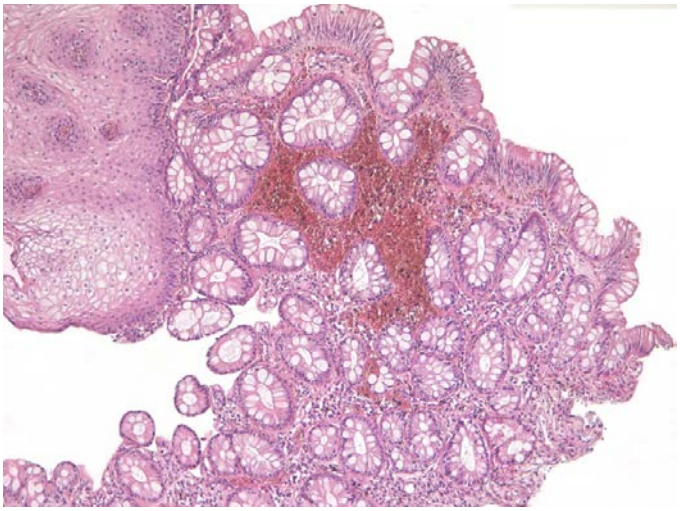
Полученные результаты показали, что эндоскопическая картина цилиндроклеточной метаплазии как с овальным, так и с линейным эпителиальным рисунком морфологически может соответствовать желудочной метаплазии. Типы морфологической картины представлены на Рисунке 10.



А



Б



В

Рисунок 10 – Морфологические типы метаплазии дистального отдела пищевода: А) кардиальный тип желудочной метаплазии, окраска гематоксилином и эозином; Б) фундальный тип желудочной метаплазии, окраска гематоксилином и эозином; В) кишечная метаплазия, окраска гематоксилином и эозином

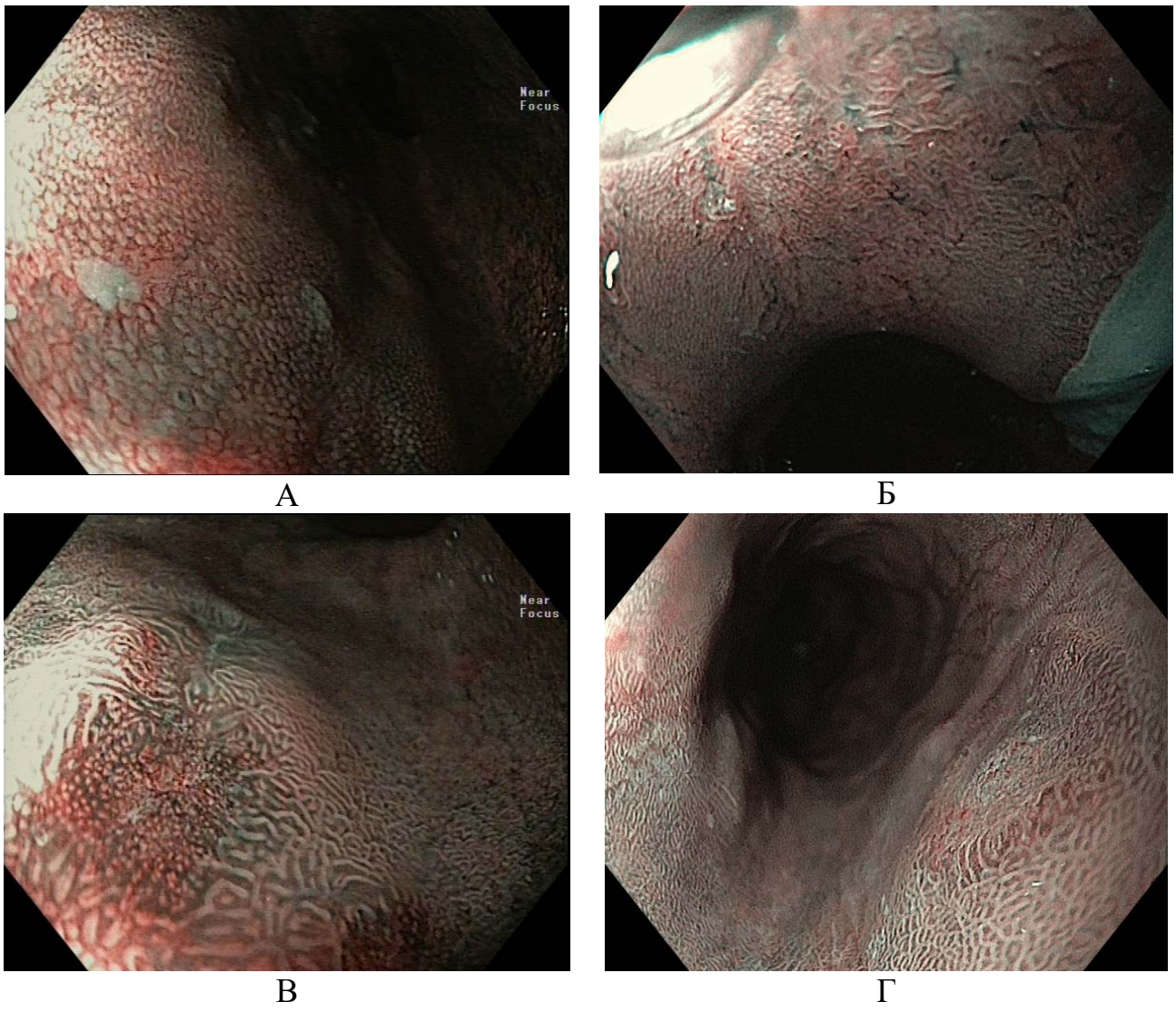
Информативность эндоскопической и морфологической диагностики в отношении типа железистой метаплазии представлена в Таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика информативности эндоскопической диагностики метаплазии и морфологическая оценка

Характеристика	Тип метаплазии	
	Овальный / линейный ямочный рисунок. Желудочная метаплазия	Вытянутый / ветвистый ямочный рисунок. Кишечная метаплазия
Точность	86,5% [78,0–92,6]	95,8% [78,9–99,9]
Специфичность	96,8% [83,3–99,9]	100,0% [47,8–100,0]
Чувствительность	94,6% [81,8–99,3]	92,3% [64,0–99,8]

Эндоморфологические результаты показали высокую точность в определении желудочной метаплазии 86,5% и высокий показатель специфичности в отношении желудочного эпителия 93,3%, чувствительность эндоскопической диагностики соответствует 94,6%. Вытянутый, ветвистый ямочный рисунок при эндоскопическом осмотре железистого эпителия, морфологически соответствующий кишечной метаплазии, показал высокую точность 95,8%, довольно высокую специфичность 100,0%, чувствительность 92,3%. Эндоскопия высокого разрешения с применением увеличения и хромоскопии «in vivo» позволяет определить тип железистого эпителия. Тем не менее, данная методика сложна и требует больших затрат процедурного времени для детального изучения эпителиального рисунка железистой метаплазии, в повседневной клинической практике может ограничиваться ее использование.

Осмотр слизистой метаплазированного эпителия в режиме узкого спектра света с включением функции двойной фокусировки является неотъемлемой частью диагностической программы. При осмотре в режиме NBI DF с оценочной классификацией по BING нас интересовала атипичная структура поверхности и атипичная сосудистая структура. Примеры полученных эндоскопических данных проиллюстрированы на Рисунке 11.



А Б

В Г

Рисунок 11 – Результаты осмотра с применением классификации BING: А) и Б) регулярная микроструктура слизистой оболочки пищевода в режиме узкого спектра света по BING в коротком сегменте цилиндроклеточной метаплазии пищевода; В и Г) нерегулярная микроструктура слизистой оболочки пищевода в режиме узкого спектра света по BING в коротком сегменте цилиндроклеточной метаплазии пищевода

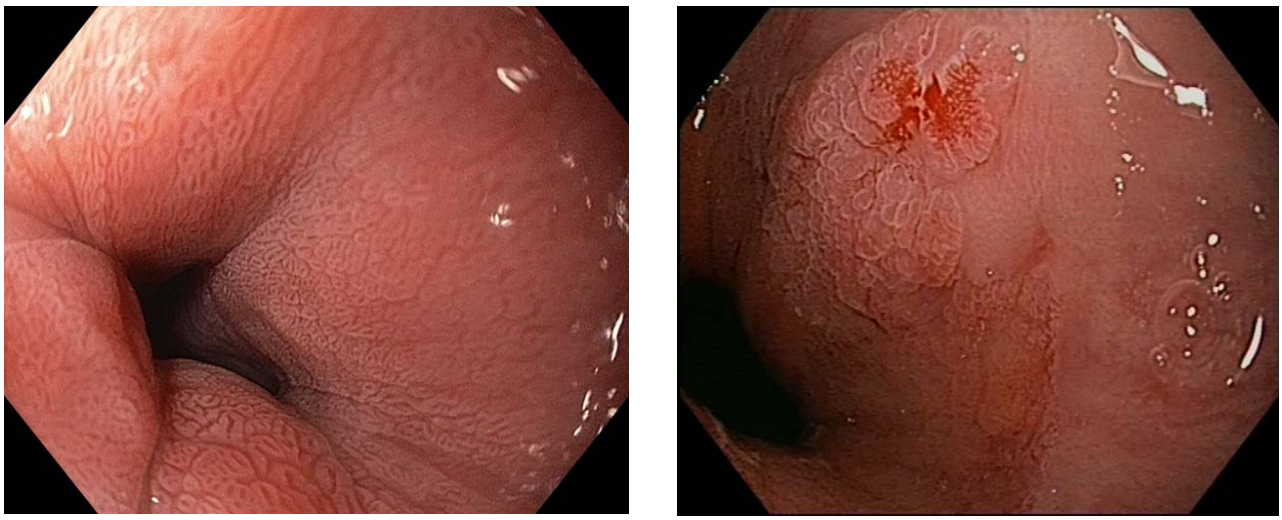
С использованием данной классификации были осмотрены все пациенты (n=131). Результаты представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты эндоскопической оценки железистой метаплазии пищевода по классификациям BING в зависимости от длины сегмента железистой метаплазии

Характеристика	Длина сегмента			Все пациенты
	Ультракороткий n=26	Короткий n=47	Длинный n=58	n=131
Регулярная микроструктура по BING	24 (92,3%)	36 (76,6%)	38 (65,5%)	98 (74,8%)
Нерегулярная микроструктура по BING	2 (7,7%)	11 (23,4%)	20 (34,5%)	33 (25,2%)

Дисплазия при железистой метаплазии может быть неоднородной и очаговой по своей природе, поэтому стандартная эндоскопия в белом свете не позволяет достоверно выявить раннюю неоплазию. С применением классификаций BING нами выявлялись участки с неравномерным характером ямочного и микрососудистого рисунка в зоне железистой метаплазии. По системе BING статистически значимо чаще определялись эндоскопические находки у пациентов с длинным сегментом цилиндроклеточной метаплазии (p=0,0118 и p=0,007).

Большинство неоплазий в сегменте цилиндроклеточной метаплазии определяются в виде труднообнаруживаемых очагов. Для визуализации данных изменений в нашей работе применялась классификация PREDICT с использованием хромоскопии раствором уксусной кислоты 2,5%. Инсуляция кислотой может помочь в выявлении очагов обесцвечивания, которые на фоне типичной слизистой оболочки с беловатым окрашиванием определяются в виде красных пятен. Примеры полученных эндоскопических данных проиллюстрированы на Рисунке 12.



А Б

Рисунок 12 – Результаты осмотра с применением классификации PREDICT: А) регулярный ямочный рисунок, равномерная утрата ацетобеления в коротком сегменте железистой метаплазии; Б) нерегулярный ямочный рисунок, ускоренная локальная утрата ацетобеления в ультракоротком сегменте железистой метаплазии

Результаты данного метода диагностики представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты эндоскопической оценки железистой метаплазии пищевода по классификации PREDICT в зависимости от длины сегмента железистой метаплазии

Характеристика классификации PREDICT	Длина сегмента			Все пациенты
	Ультракороткий n=26	Короткий n=47	Длинный n=58	n=131
Регулярный ямочный рисунок по PREDICT	21 (80,8%)	38 (80,8%)	36 (62%)	95 (72,5%)
Нерегулярный ямочный рисунок по PREDICT	5 (19,2%)	9 (19,2%)	22 (38%)	36 (27,5%)
Равномерная утрата ацетобеления	22 (84,6%)	38 (80,8%)	35 (60,3%)	95 (72,5%)

Продолжение таблицы 13

Ускоренная локальная утрата ацетобеления	4 (15,4%)	9 (19,2%)	23 (39,7%)	36 (27,5%)

Таким образом, применяя классификацию PREDICT, выявлено, что чаще регулярный ямочный рисунок наблюдался в длинном сегменте у 36 (62%) пациентов. Нерегулярный ямочный рисунок выявлялся у 22 (38%) пациентов. Ускоренная локальная утрата ацетобеления была выявлена у 23 (39,7%) пациентов с длинным сегментом; реже она выявлялась у пациентов с коротким сегментом – у 9 (19,2%) пациентов и ультракоротким сегментом – у 4 (15,4%). Исходя из полученных данных, пациенты с длинным сегментом цилиндроклеточной метаплазии более подвержены образованию неопластических изменений, что соответствует литературным данным.

3.3 Результаты информативности Сиэтлского протокола в диагностике железистой метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода

Завершающим этапом исследования был проведен анализ информативности Сиэтлского протокола в сравнении с классификациями BING и PREDICT в диагностике железистой метаплазии и дисплазии. В исследование были включены 131 пациент, у которых ЭГДС высокого разрешения выполнялась с забором биопсии с применением методов BING, PREDICT и Сиэтлского протокола. Поскольку все эти методы применялись одновременно у одного пациента, для предотвращения осложнений пациентам, принимающим кроворазжижающие препараты, отменяли их прием за 7 дней (±3 дня) до исследования. В общей сложности было проведено 16,064 эзофагоскопий средней продолжительностью 1 час 30 минут 20 секунд ± 1 минута, в результате чего было получено 2000 препаратов. Сводные данные о количестве биоптатов представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Среднее количество биоптатов, взятых из сегмента железистой метаплазии у одного пациента

Протокол забора биоптатов	Длина сегмента железистой метаплазии			Все пациенты n=131
	Ультракороткий n=26	Короткий n=47	Длинный n=58	
Сиэтлский	4,2 ± 0,8	4,3 ±1,4	7,0± 3,0	6,0 ±3,0
BING	1,4 ± 0,7	1,5 ±0,8	2,2 ± 0,9	1,8 ±1,0
PREDICT	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,7	2,2 ± 0,9	1,9±1,0
Всего биоптатов	4,2 ± 2,1	7,1±2,2	9,3 ± 3,8	8,7± 3,7

В соответствии с Сиэтлским протоколом, у 131 пациента было взято 716 фрагментов метаплазированной слизистой оболочки, что в среднем составило 6,0±3,0 фрагмента на пациента. При использовании данного метода забора биопсийного материала были получены следующие морфологические результаты. Желудочная метаплазия наблюдалась у 28 из 131 пациента (21,4%). Смешанный тип (кардиальные и фундальные типы метаплазии согласно морфологической классификации) был выявлен в 17 из 28 случаев (60,7%). У большинства пациентов, а именно 79 из 131 (60,3%), была представлена метаплазия эпителия кишечного типа.

Диспластические изменения в виде дисплазии легкой степени на фоне КМ были отмечены у 4 из 131 пациента (3,0%), дисплазия низкой степени на фоне КМ у 8 из 131 пациента (6,1%), а дисплазия высокой степени – у 2 из 131 пациента (1,5%). При морфологическом исследовании биоптатов из мелкозернистых участков слизистой оболочки пищевода дисплазия высокой степени была выявлена у 1 из 131 пациента (0,76%) на фоне кардиальной метаплазии с инвазией в подслизистый слой. У еще 1 из 131 пациента (0,76%) была выявлена низкодифференцированная аденокарцинома.

Количество биоптатов, отобранных по Сиэтлскому протоколу, было статистически значимо больше (точный критерий Фишера, p=0,0036), чем количество биоптатов, взятых прицельно, по результатам оценки сегментов

цилиндроклеточной метаплазии по классификациям BING (точный критерий Фишера, p=0,0063) и PREDICT (точный критерий Фишера, p=0,0011).

Следует отметить, что количество взятых фрагментов в соответствии с описанной методикой было необоснованно большим. При коротком сегменте пищевода количество биоптатов достигало 6 фрагментов, а при длинном сегменте – 18–22 фрагмента. Такая методика существенно увеличивает процедурное время и затраты патоморфологического отделения. Кроме того, данный метод имеет крайне низкие возможности диагностики диспластических изменений в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, что повышает риск развития артифициальных осложнений (кровотечения, перфорации). Все вышеперечисленное свидетельствует о том, что определить тип железистой метаплазии и степень дисплазии с помощью 4-квадрантной биопсии не представляется возможным. Этот метод ориентирован на проведение слепых биопсий в рамках предварительной диагностики цилиндроклеточной метаплазии.

Очевидна необходимость применения современных уточняющих эндоскопических методик, которые позволят улучшить визуализацию и снизить количество ошибок при заборе биопсии.

3.4 Эндоскопическая морфологическая оценка ультракороткого, короткого и длинного сегментов железистой метаплазии

По итогам эндоморфологической оценки железистой метаплазии в зависимости от длины сегмента были получены следующие результаты. Желудочный тип метаплазии значительно чаще наблюдался у пациентов с ультракоротким и коротким сегментом (точный критерий Фишера, p=0,0005), в то время как кишечный тип метаплазии чаще выявлялся у пациентов с длинным сегментом (точный критерий Фишера, p=0,0008).

С увеличением длины сегмента нарастало относительное число диагностированных случаев с наличием кишечной метаплазии: с 61,5% и 51,0% в ультракоротком и коротком сегментах до 67,3% в длинном сегменте железистой

метаплазии (точный критерий Фишера, p<0,0001). Отношение шансов (длинный/короткий сегмент) составило (95% ДИ 2,94–28,42, p<0,05).

Характеристика информативности эндоскопической диагностики метаплазии представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Информативность эндоскопических методик в определении типа железистой метаплазии пищевода в зависимости от длины сегмента

	Длина сегмента			Все пациенты
	Ультракороткий	Короткий	Длинный	
Чувствительность	87,5% (70,8; 87,5)	76,9% (50,7; 93,1)	91,3% (76,1; 98,2)	86,5% (77,1; 92,9)
Специфичность	100,0% (73,3; 100,0)	82,4% (72,3; 88,5)	91,4% (81,4; 96,0)	88,6% (82,4; 92,8)
Точность	92,3% (71,7; 92,3)	80,9% (66,4; 89,8)	91,4% (79,3; 96,9)	87,8% (80,3; 92,9)

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о высокой специфичности, чувствительности и точности в отношении ультракороткого сегмента. У пациентов с длинным сегментом наблюдались следующие показатели: точность – 91,4% (79,3; 96,9), специфичность – 91,4% (81,4; 96,0) и чувствительность – 91,3% (76,1; 98,2).

При морфологической оценке биоптатов у пациентов с длинным сегментом метаплазии пищевода гораздо чаще встречается выраженная воспалительная инфильтрация, участки изъязвления с грануляционной тканью и эрозии, что указывает на более агрессивное воздействие рефлюксного содержимого на слизистую оболочку пищевода при длинном сегменте метаплазии. Частота обнаружения кишечной метаплазии возрастает с увеличением длины метаплазированного сегмента пищевода (p<0,05). Кроме того, кишечная метаплазия чаще выявляется у мужчин, чем у женщин (p<0,0005).

При коротком сегменте в 11/47 (23,4%) случаях морфологически выявлена выраженная воспалительная инфильтрация лимфоцитами и плазмоцитами с примесью вариабельного числа сегментоядерных лейкоцитов. При длинном сегменте метаплазии выраженная воспалительная инфильтрация была обнаружена

в биоптатах у 22/58 (38%) пациентов, что в 1,6 раза чаще, чем при коротком сегменте. Также при коротком сегменте метаплазии эрозии отмечены в 16/47 (34%) наблюдениях, еще в 2/47 (4,25%) выявлены язвенные дефекты с грануляционной тканью. В длинном сегменте метаплазии эрозии обнаружены в 41/58 (70,6%) наблюдениях, язвенные дефекты с грануляционной тканью – в 12/58 (20,7%) (p=0,014). Таким образом, при длинном сегменте метаплазии пищевода эрозии встречаются более чем в 2 раза чаще, а участки изъязвления – в 4,9 раза чаще, чем при коротком, что говорит о более агрессивном воздействии рефлюксного содержимого при длинном сегменте цилиндроклеточной метаплазии.

Для установления наличия или отсутствия дисплазии слизистой оболочки пищевода в ходе эндоморфологического исследования использовались уточняющие классификации BING и PREDICT, а также Сиэтлский протокол. Данные информативности указанных методик представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика информативности методов эндоскопической диагностики дисплазии

Методы	Чувствительность	Специфичность	Точность
Сиэтлский протокол	76,8%	31,2%	54,5%
BING	90,5%	86,7%	88,9%
PREDICT	91,3%	100%	95,3%

В целом при использовании Сиэтлского протокола наблюдалась высокая частота ложноотрицательных результатов, что приводило к низким значениям чувствительности и свидетельствовало о гиподиагностике дисплазии. Наибольшей точностью, чувствительностью и специфичностью независимо от длины сегмента характеризовались методы BING и PREDICT. Длинный сегмент был ассоциирован с наименьшей точностью при использовании Сиэтлского протокола.

Связь количества фрагментов биоптата с количеством обнаруженных участков дисплазии в зависимости от метода представлена на Рисунке 13.

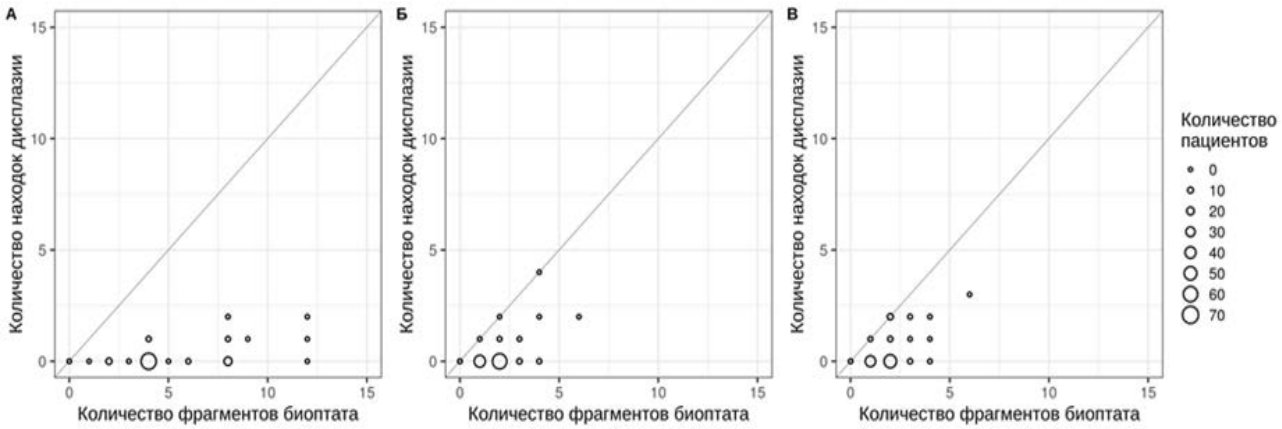


Рисунок 13 – Связь количества фрагментов биоптата с количеством обнаруженных участков дисплазии при применении Сиэтлского протокола (А), BING (Б) и PREDICT (В)

Изменения слизистой оболочки и сосудистого рисунка при BING статистически значимо чаще определялись у пациентов с длинным сегментом (p=0,0018 и p=0,007). Схожая тенденция была отмечена при применении PREDICT (p=0,0116) и в отношении выявления рисунка велезных ямок при осмотре NBI (p=0,0111).

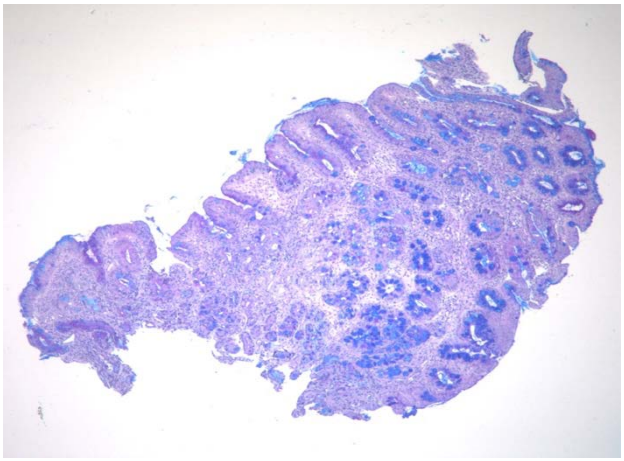
В целом неоплазия в сегменте железистой метаплазии пищевода была выявлена по результатам морфологического исследования у 36/131 (27,5%) пациентов, в том числе аденокарцинома пищевода у 4 из них. Дисплазия у пациентов с ультракоротким сегментом и коротким сегментом железистой метаплазии выявлялась реже по сравнению с пациентами с длинным сегментом (p=0,0001). Ультракороткий сегмент с железистой метаплазией считается доброкачественным для канцерогенеза, но в проведенных нами наблюдениях был выявлен 1 случай дисплазии тяжелой степени с инвазией в подслизистый слой на фоне желудочного типа метаплазии. Этот факт свидетельствует о необходимости комплексного эндоморфологического обследования пациентов даже с ультракоротким сегментом. Результаты эндоморфологической диагностики дисплазии в зависимости от длины сегмента показаны в Таблице 17.

Таблица 17 – Результаты морфологической диагностики характера неоплазии (дисплазии) в зависимости от длины сегмента железистой метаплазии

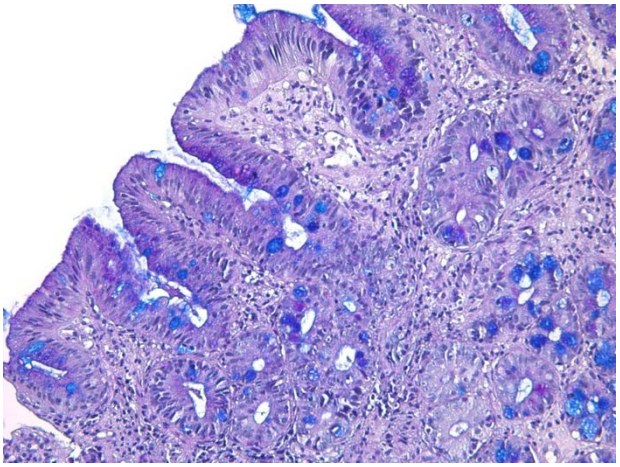
Характеристика дисплазий	Длина сегмента железистой метаплазии			Все пациенты
	Ультракороткий n=5	Короткий n=4	Длинный n=27	n=36
Легкая дисплазия	4 (11,1%)	3 (8,3%)	20 (55,6%)	27 (75,0%)
Тяжелая дисплазия	–	1 (2,8%)	4 (11,1%)	5 (13,9%)
Аденокарцинома	1 (2,8%)	-	2 (5,6%)	3 (8,3%)
Н/д аденокарцинома	–	–	1 (2,8%)	1 (2,8%)

На Рисунке 14 продемонстрированы результаты морфологической диагностики дисплазии и неоплазии в различных сегментах метаплазии слизистой оболочки пищевода.

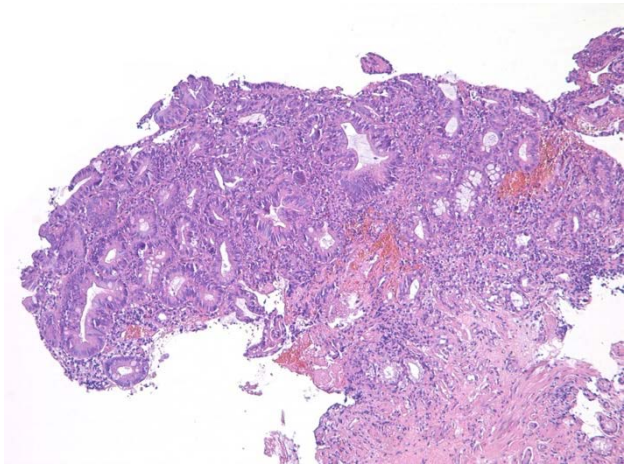
Дисплазия легкой степени встречается чаще в длинном сегменте, что соответствует литературным данным. Также данный вид дисплазии чаще наблюдается в коротком и ультракоротком сегментах. Тем не менее в ультракоротком сегменте у 1 пациента была выявлена аденокарцинома пищевода, что говорит о необходимости тщательного наблюдения за данной категорией пациентов.



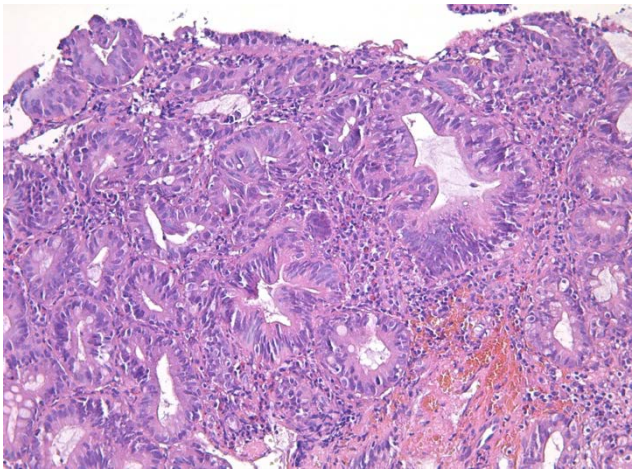
А



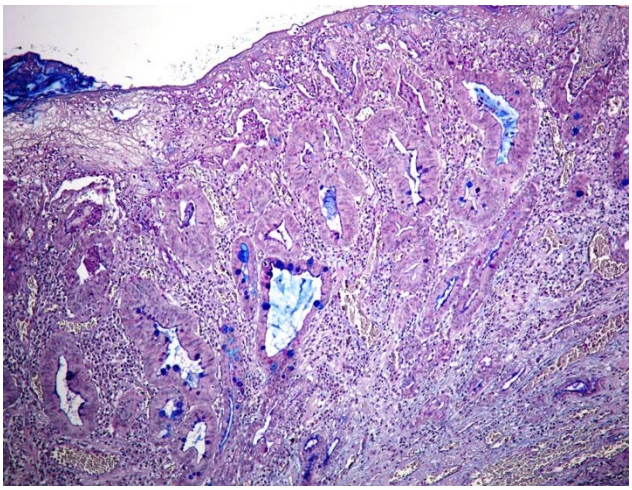
Б



В



Г



Д

Рисунок 14 – Электронные микрофотографии неопластических изменений слизистой оболочки пищевода: А) дисплазия легкой степени, окраска ШИК-реакция + альциановый синий, х100; Б) дисплазия легкой степени, окраска ШИК-реакция + альциановый синий, х200; В) дисплазия высокой степени, окраска гематоксилином и эозином, х100; Г) дисплазия высокой степени, окраска гематоксилином и эозином, х200; Д) аденокарцинома, окраска гематоксилином и эозином, х100

Связь количества фрагментов биоптата с количеством обнаруженных участков дисплазии в зависимости от метода и длины сегмента представлена на Рисунке 15.

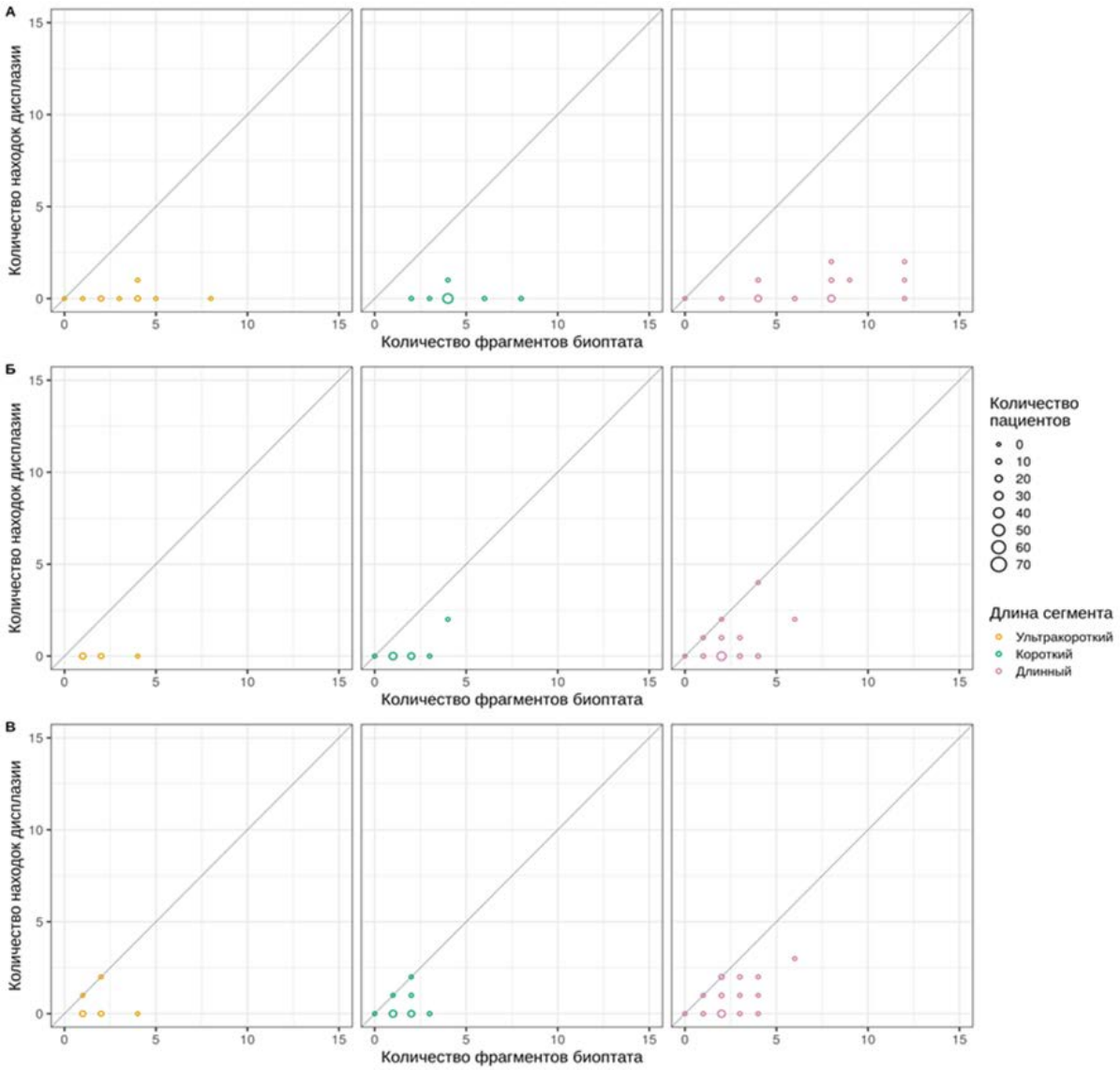


Рисунок 15 – Связь количества фрагментов биоптата с количеством обнаруженных участков дисплазии при применении Сиэтлского протокола (А), BING (Б) и PREDICT (В) в зависимости от длины сегмента

Наибольшая эффективность установлена у метода PREDICT, BING, особенно при наличии длинного сегмента. В случае Сиэтлского протокола при коротком и ультракоротком сегментах отбор пациентов для проведения биопсии был крайне неэффективен, что можно соотнести с низкой специфичностью этого подхода. При длинном сегменте увеличение числа фрагментов биоптата при использовании Сиэтлского протокола не было связано с увеличением числа участков дисплазии.

Наибольшей точностью, чувствительностью и специфичностью обладали методики PREDICT и BING, существенно превосходящие аналогичные показатели

при использовании Сиэтлского протокола. В целом при применении Сиэтлского протокола наблюдался низкий уровень специфичности, точности и чувствительности. Использование классификаций BING и PREDICT, обеспечивая маркировку компрометированных участков, позволяет осуществлять забор биопсийного материала из участков слизистой оболочки, специфичных по наличию дисплазии.

При сочетанном использовании BING и PREDICT специфичность остается максимальной (100%), чувствительность возрастает до 92,0%, а точность до 96,0%. Немаловажно и то, что использование BING и PREDICT позволяет резко ограничить количество биоптатов по сравнению с их необоснованно большим количеством по протоколу Сиэтла, тем самым снижая травматизацию слизистой и подслизистой оболочки пищевода и риск развития артифициальных осложнений.

3.5 Клинические группы пациентов с железистой метаплазией слизистой оболочки пищевода с определением дальнейшей тактики обследования и лечения для каждой из них

По результатам эндоскопической диагностики и морфологического исследования можно сформировать следующий протокол ведения пациентов, отраженный на Рисунке 16. Как уже неоднократно отмечалось, морфологическое исследование является ключевым при определении тактики ведения и лечения пациентов с железистой метаплазией слизистой оболочки пищевода. Определение степени дисплазии влияет на выбор тактики лечения.

При морфологическом заключении о наличии неопределенной дисплазии целесообразно повторить ЭГДС высокого разрешения с выполнением прицельной биопсии через 5–6 месяцев после приема ИПП в большой дозировке, с целью ликвидации воспалительных изменений. Во время контрольной ЭГДС и морфологическом заключении без дисплазии пациенту целесообразно рекомендовать проведение контрольной ЭГДС с прицельной биопсией каждые 2 года.

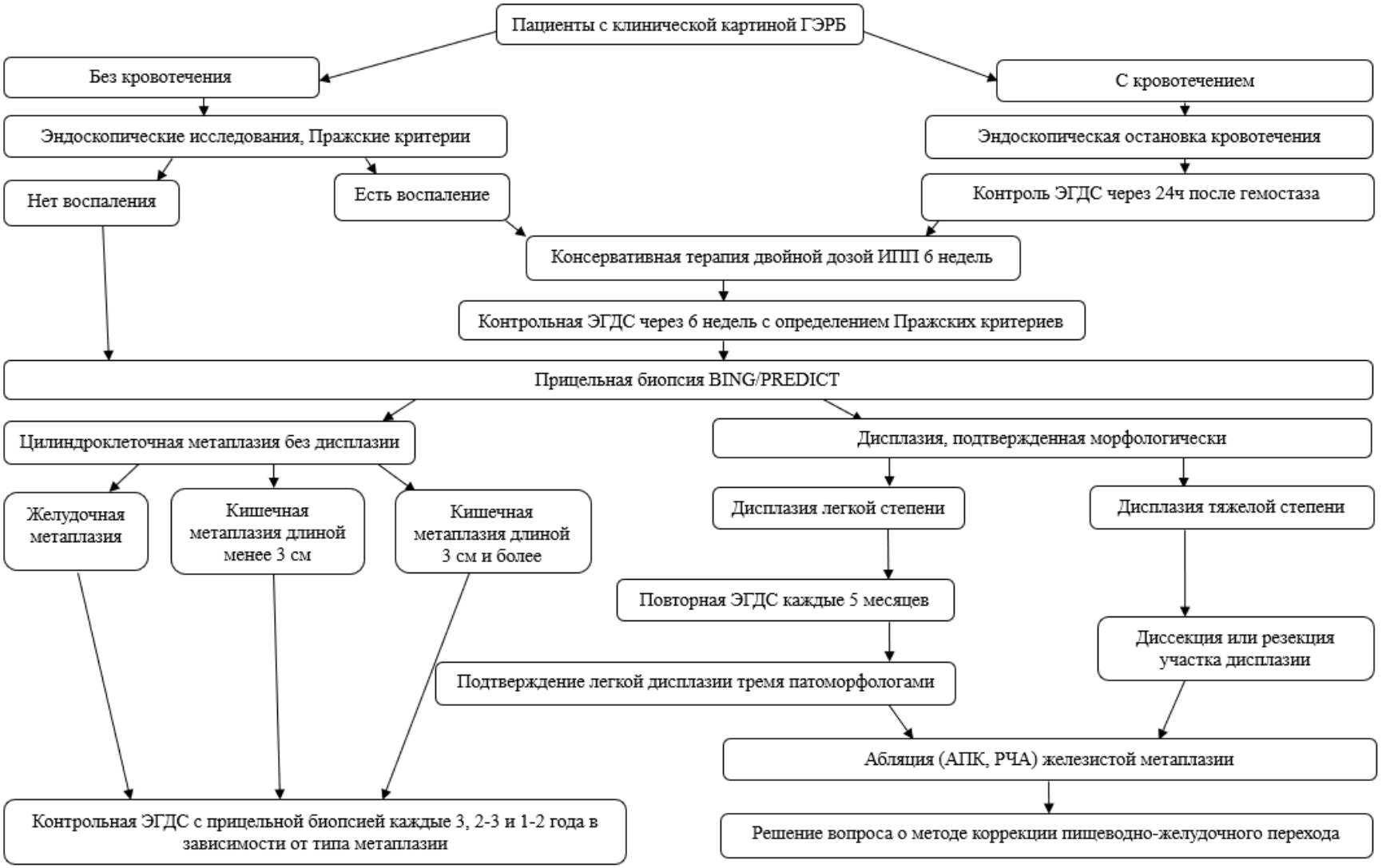


Рисунок 16 – Алгоритм выделения клинических групп пациентов с железистой метаплазией слизистой оболочки пищевода и определение дальнейшей тактики обследования и лечения каждой из групп

В случае морфологического заключения о наличии дисплазии легкой степени рекомендовано выполнение абляции участка цилиндроклеточной метаплазии. При дисплазии легкой степени целесообразно повторное ЭГДС высокого разрешения с прицельной биопсией через 5 месяцев.

При подтверждении морфологами наличия легкой степени дисплазии рекомендовано выполнение абляции измененной слизистой оболочки пищевода. При дисплазии высокой степени и интраэпителиальной неоплазии низкой степени необходимым является проведение эндоскопического лечения и абляции измененной слизистой оболочки пищевода.

В случае выявления интраэпителиальной неоплазии высокой степени или интраэпителиальной аденокарциномы необходимо удаление измененной части слизистой оболочки пищевода, части пищевода в пределах здоровых тканей.

В результате проведения диагностической программы можно выделить три клинические группы пациентов.

Наиболее благоприятная группа – это пациенты с цилиндроклеточной метаплазией без диспластических изменений. В нее было включено 108 (82,4%) пациентов, проходивших своевременный эндоскопический и морфологический контроль в течение 2 лет. Протяженность участков метаплазии в этой группе составляла от C0M1,5 до C13M14.

Терапия была эффективной у 106/108 (98,1%) пациентов, и они продолжают наблюдаться у гастроэнтеролога. У 2/108 (1,8%) пациентов с длинным сегментом ЖМ в процессе динамического наблюдения была выявлена дисплазия легкой степени. Этим пациентам была выполнена абляция сегмента ЖМ методом АПК.

Вторая клиническая группа – это пациенты с дисплазией легкой степени. Эндоскопическое лечение проведено у 8/131 (6,1%) пациентов с железистой метаплазией в возрасте от 35 до 61 года с длиной сегмента метаплазии от 1 до 14 см. У всех пациентов определялись участки железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода с дисплазией легкой степени.

Эндоскопическая резекция была проведена у 3/131 (2,3%) больных с ранней формой аденокарциномы пищевода и у 5/131 (3,8%) с аденомой пищевода с

тяжелой дисплазией. У 5 больных опухоли были удалены методом диссекции подслизистого слоя, у 3 – методом колпачковой резекции слизистой оболочки единым блоком в пределах здоровых тканей. По всем патологоанатомическим критериям эндоскопическая резекция была признана радикальной. С целью абляции слизистой оболочки использовались РЧА и АПК. В последующем, через 6 месяцев, всем 8 пациентам была проведена одноэтапная радиочастотная абляция (РЧА) оставшейся части метаплазированной слизистой оболочки. У 6 из 8 пациентов при эндоскопическом контроле была отмечена полная реэпителизация сегмента метаплазии многослойным плоским эпителием. У 2/8 пациентов небольшие сохранившиеся островки ЖМ были устранены путем АПК. При контроле через 6 месяцев у всех больных отмечена полная реэпителизация сегмента ЖМ пищевода многослойным плоским неороговевающим эпителием.

Третья группа включала 5 (3,8%) пациентов с дисплазией высокой степени. Лечение проводилось в два этапа. Первым этапом было выполнение эндоскопической диссекции участка с тяжелой дисплазией. В ближайший послеоперационный период у 3/5 (60%) пациентов был отмечен дискомфорт в пищеводе. При контроле через 5 месяцев была отмечена эпителизация зоны воздействия. Следующим этапом лечения было выполнение РЧА всего метаплазированного сегмента. При контрольном обследовании через 3 месяца была отмечена реэпителизация сегмента метаплазии многослойным плоским эпителием.

У 1 из 5 пациентов в длинном сегменте пищевода были выявлены 2 участка с дисплазией высокой степени (см. клинический пример). Данному пациенту было проведено эндоскопическое лечение в объеме одноэтапной диссекции обоих участков дисплазии.

Клинический пример [39].

Пациент Т., 48 лет, обратился с жалобами на дисфагию. В другой клинике была проведена ЭГДС под местной анестезией, по результатам которой установлено заключение: хиатальная грыжа, цилиндроклеточная метаплазия дистального отдела пищевода С11М11, рубцовая стриктура пищевода на расстоянии 25 см от резцов протяженностью 1,5–2 см.

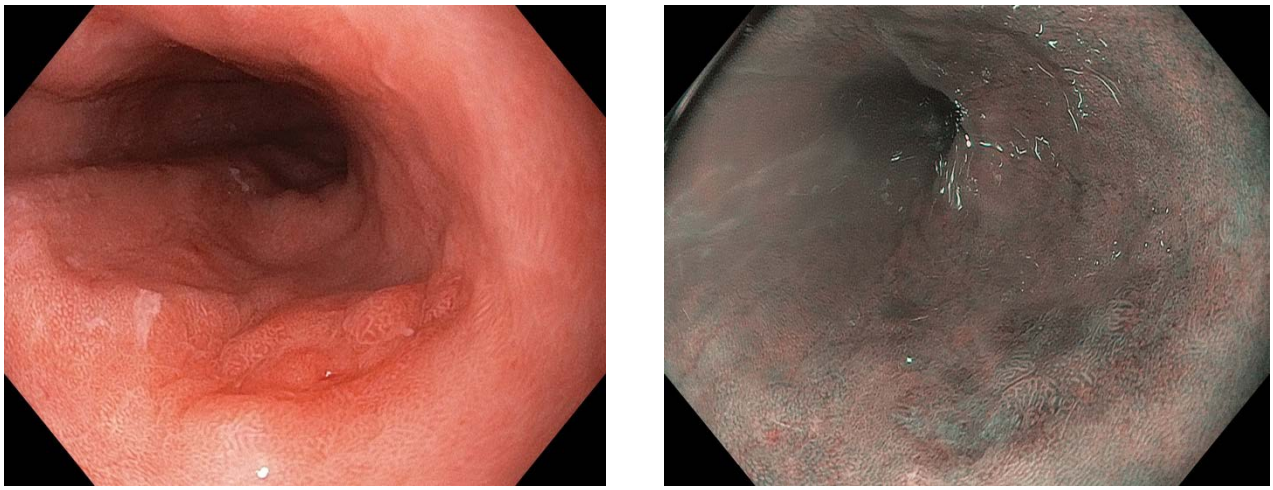
Из-за беспокойства пациента во время исследования детальный осмотр пищевода с забором биопсии был невозможен. Пациент вновь обратился в ГКБ № 31 с жалобами на впервые выявленную дисфагию. Ранее ничего не беспокоило. Впервые был установлен диагноз: ПБ или железистая метаплазия С11М11, эрозивный эзофагит, эрозивный бульбит. Биопсия не выполнялась из-за выраженных воспалительных изменений в пищеводе. На фоне лечения ИПП, антацидами и прокинетиками была отмечена эпителизация эрозивных дефектов. Рекомендован постоянный двукратный прием препаратов группы ИПП (60 мг в сутки).

Через 2 месяца при контрольной ЭГДС диагностирован сегмент метаплазии С11М11. На расстоянии 24 см от передних резцов визуализировалось эпителиальное образование IIa типа по Парижской классификации; при осмотре в режиме NBI с DF выявлены изменения эпителиального рисунка в виде линейных гребней, что с большей вероятностью соответствует КМ. На расстоянии 29 см от резцов было обнаружено эпителиальное образование IIA+IIC типа по Парижской классификации, также с изменениями эпителиального рисунка в виде линейных гребней, указывающих на диспластические изменения по классификации BING.

После выполнения хромоскопии с уксусной кислотой 2,5% через 3 минуты участки на 25 и 29 см от резцов высвободились от ацидобеления. При детальном осмотре образования на участке 29 см от резцов визуализировалось изменение эпителиального рисунка в виде его частичного отсутствия, а на расстоянии 25 см от резцов также отмечено изменение эпителиального рисунка. Была выполнена прицельная биопсия и биопсия по Сиэтлскому протоколу.

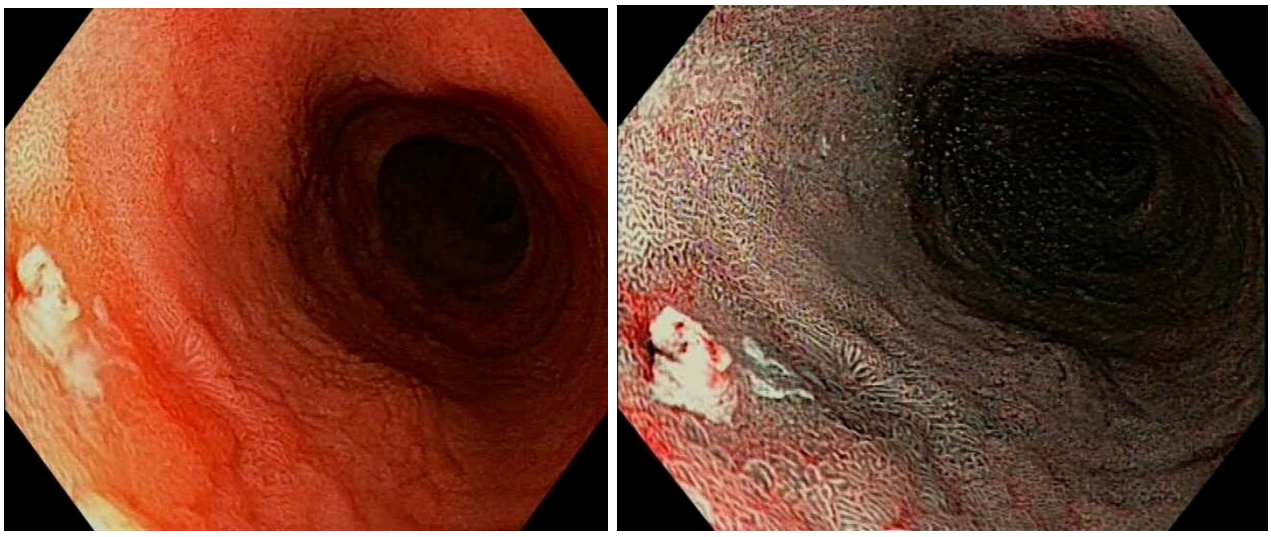
При морфологическом исследовании биоптатов в препарате определялся фрагмент слизистой оболочки пищевода с участком тесно расположенных неправильной формы желез с наличием сосочковых и крибриформных структур, выстланных многорядным эпителием с выраженной стратификацией ядер, ядерным плеоморфизмом и гиперхроматозом. На периферии данного участка видны бокаловидные клетки, цитоплазма которых при ШИК-реакции в сочетании с альциановым синим приобретает синий цвет.

Заключение: железистая метаплазия с дисплазией высокой степени (Рисунки 17–19).



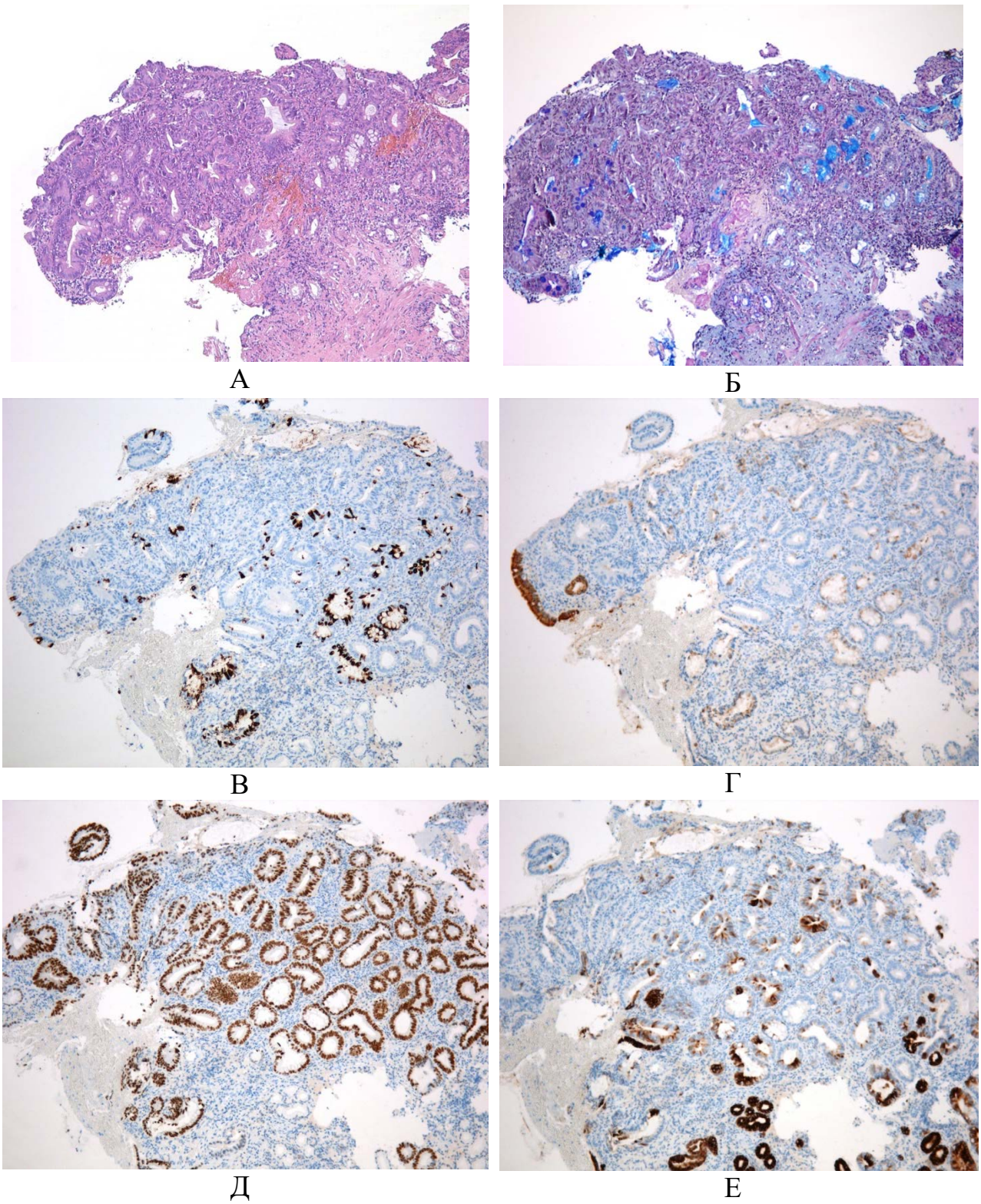
А Б

Рисунок 17 – Эпителиальное новообразование пищевода на расстоянии 29 см от резцов IIA+IIC типа по Парижской классификации: А) осмотр в белом свете; Б) осмотр с применением классификации BING



А Б

Рисунок 18 – Эпителиальное новообразование пищевода на расстоянии 24 см от резцов IIa типа по Парижской классификации: А) осмотр в белом свете; Б) осмотр с применением классификации BING



А Б

В Г

Д Е

Рисунок 19 – Результаты иммуногистохимического исследования: А и Б) гистологическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином, х100 ШИК-реакция + альциановый синий, х100; В) цитоплазматическая экспрессия MUC2, х100; Г) цитоплазматическая экспрессия MUC5AC, х100; Д) ядерная экспрессия CDX2, х100; Е) цитоплазматическая экспрессия MUC6, х100

Учитывая наличие дисплазии эпителия высокой степени, пациенту было рекомендовано провести эндоскопическое лечение в объеме диссекции эпителиальных образований с последующим выполнением радиочастотной абляции (РЧА) сегмента железистой метаплазии.

В ноябре 2019 года пациент был госпитализирован в хирургическое отделение. В условиях анестезиологического пособия под эндотрахеальным наркозом одноэтапно была выполнена диссекция эпителиальных образований на 25 и 29 см от резцов. Результаты оперативного вмешательства представлены на Рисунке 20.

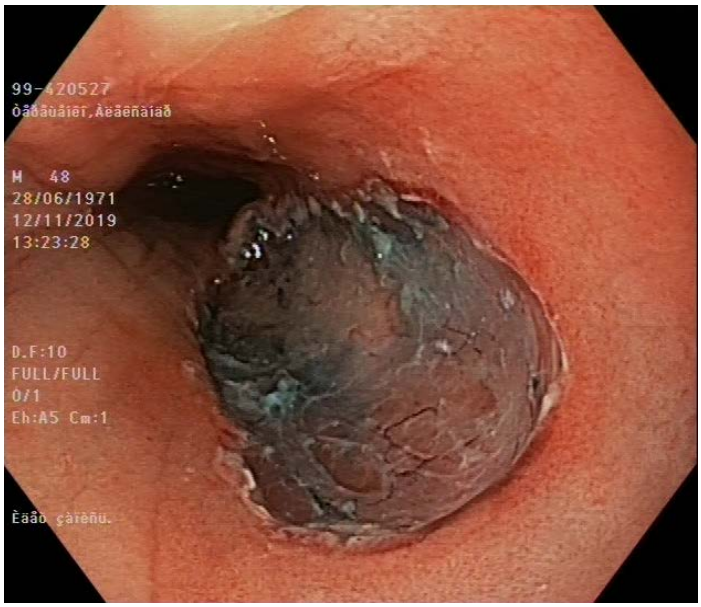


Рисунок 20 – Послеоперационный дефект после выполнения эндоскопической диссекции

В послеоперационном периоде пациент не предъявлял каких-либо жалоб. Ему была назначена терапия ИПП, антацидами и прокинетиками. Пациент был выписан на следующий день после операции с рекомендацией продолжить прием препаратов группы ИПП в течение 8 недель с последующим эндоскопическим контролем через 2 месяца. На Рисунке 21 показана область оперативного вмешательства с полной реэпителизацией многослойным плоским эпителием пищевода.

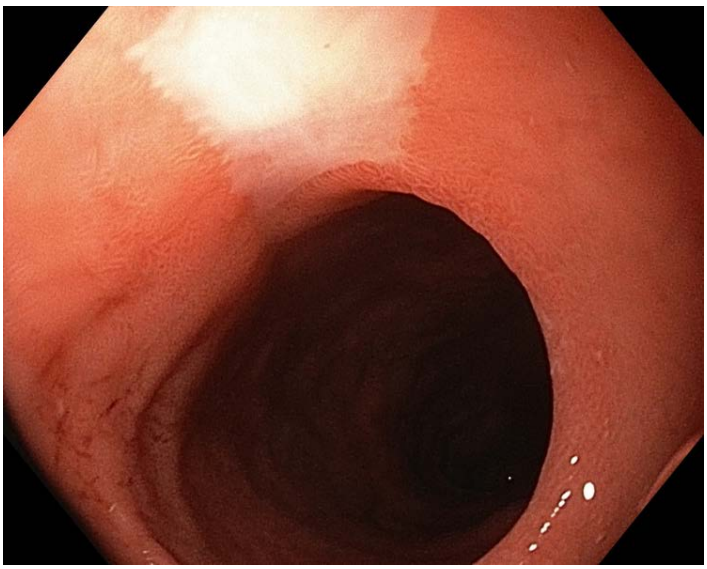


Рисунок 21 – Послеоперационный дефект, покрыт многослойным плоском эпителием пищевода

Через 5 месяцев пациенту была выполнена РЧА сегмента метаплазии. На Рисунке 22 представлено эндоскопическое лечение в объеме РЧА длинным баллончиком всего сегмента метаплазии с последующей полной эпителизацией слизистой оболочки пищевода (Рисунок 23).

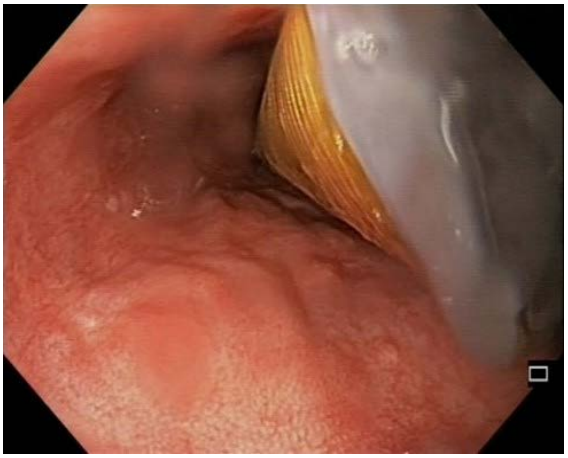


Рисунок 22 – Позиционирование катетера РЧА в длинном сегменте цилиндроклеточной метаплазии

Рисунок 23 – Полная эпителизация пищевода после РЧА

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует случай эффективно проведенной эндоскопической диагностики и последующего лечения. В

дальнейшем пациенту было рекомендовано хирургическое вмешательство по поводу удаления аксиальной хиатальной грыжи.

При наличии эрозивно-язвенных изменений проводилась консервативная терапия до полной эпителизации дефектов слизистой оболочки пищевода, и только после этого осуществлялось эндоскопическое лечение. У 3 пациентов ранее выполнялась фундопликация. РЧА у таких пациентов выполнялась с техническими сложностями. При необходимости проведения повторного этапа АПК перерыв между процедурами составлял не менее 2 месяцев, что обусловлено необходимостью эпителизации коагуляционных язвенных дефектов в слизистой оболочке пищевода (Рисунок 24).

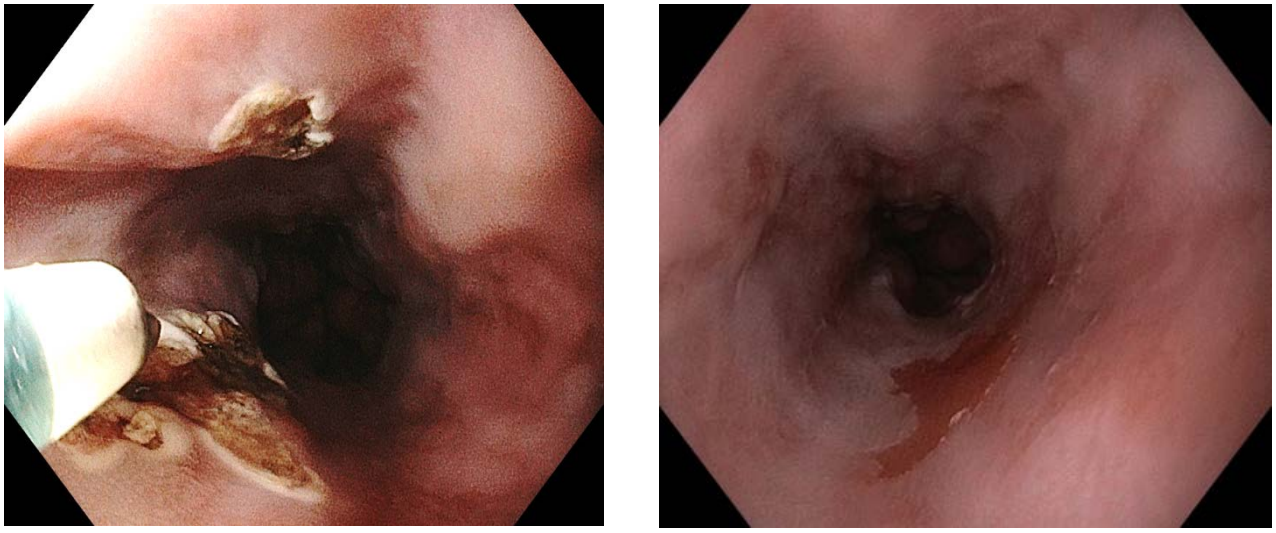


Рисунок 24 – АПК цилиндроклеточной метаплазии

В ближайший послеоперационный период у всех пациентов (5 больных) был отмечен дискомфорт и умеренный болевой синдром за грудиной в покое. У этих же пациентов были жалобы на боль по ходу пищевода при приеме пищи. Гипертермия была отмечена у 3/5 (60%) пациентов в первые сутки послеоперационного периода. При контрольных эзофагоскопиях, проведенных через 3–4 месяца после вмешательства, был отмечен положительный эффект от АПК, реэпителизация сегмента метаплазии многослойным плоским эпителием.

Осложнения как во время проведения, так и в течение первых суток после проведенного вмешательства РЧА не отмечались (Рисунок 25).

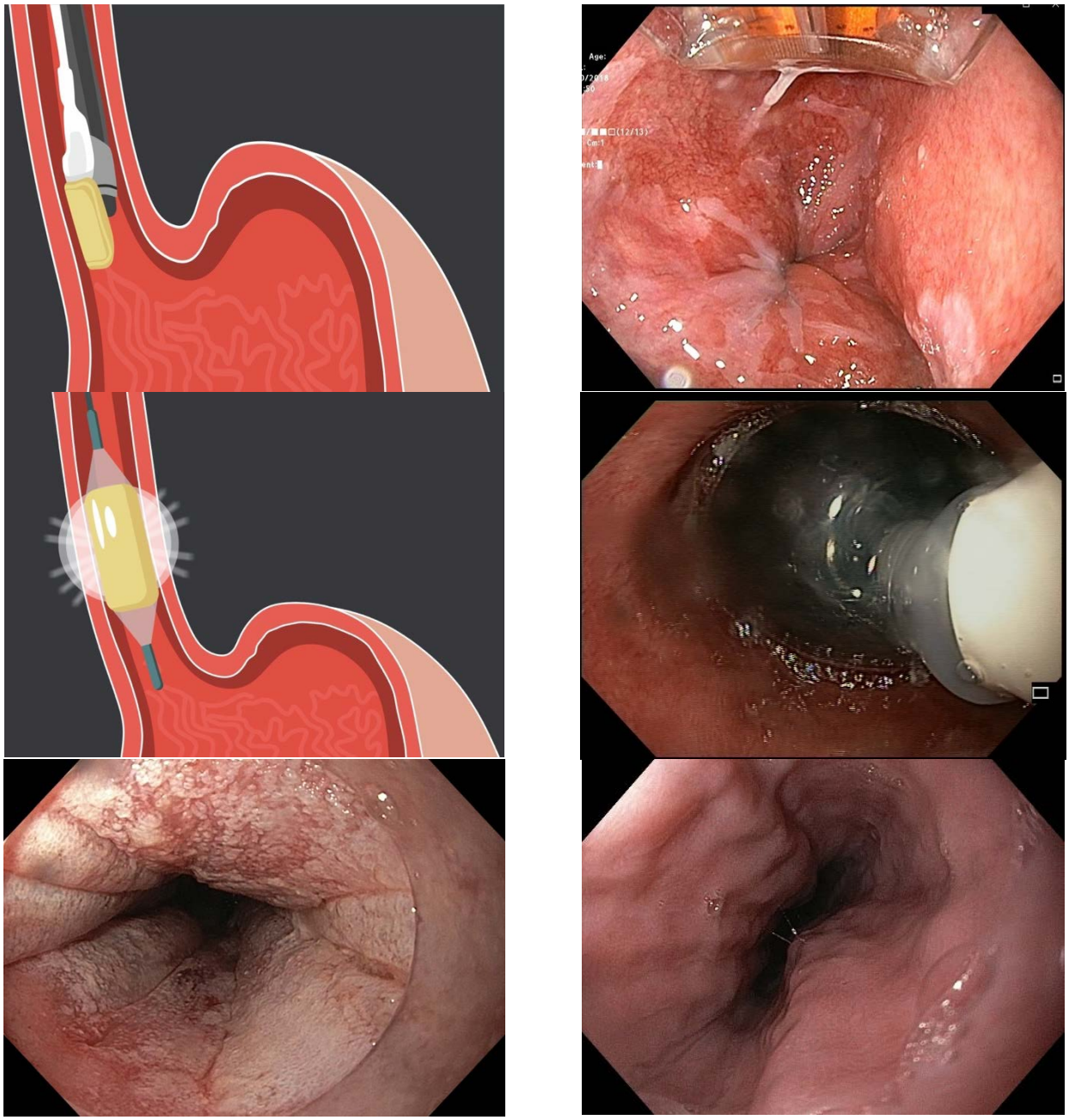


Рисунок 25 – РЧА и ее результаты через 3 месяца после лечения

Удовлетворительным результатом эндоскопического лечения считали полную реэпителизацию сегмента метаплазии многослойным плоским эпителием. У 2-х пациентов при контрольном исследовании на фоне плоского эпителия пищевода визуализировались отдельные островки (0,5–0,8 см) метаплазии, дополнительно обработанные АПК. Через полгода после вмешательства отмечен

положительный эффект АПК, реэпителизация сегмента метаплазии многослойным плоским эпителием. У 2 пациентов при контрольном исследовании после РЧА на фоне плоского эпителия пищевода визуализировались отдельные островки (0,5–0,7 см) метаплазии. С целью минимизации риска возможного термического повреждения мышечного слоя пищевода с формированием рубцовой стриктуры целесообразно использовать методику гибридной АПК.

Абляция всего сегмента железистой метаплазии (как самостоятельный метод лечения, без предварительной резекции слизистой оболочки) была выполнена у 16/131 (12,2%) больных с дважды подтвержденной в биоптатах дисплазией легкой степени. Исходно, участки дисплазии без явного новообразования были обнаружены в биоптатах у 25/131 (19,1%) пациентов. Всем им была назначена консервативная терапия двойной дозой ИПП и проведена контрольная экспертная ЭГДС через 3–6 месяцев. У 14/25 (56%) больных была вновь подтверждена дисплазия легкой степени. Дисплазия легкой степени тяжести была выявлена у 2/131 (1,5%) пациентов с длинным сегментом ЖМ в ходе динамического наблюдения на фоне консервативной терапии через 3 года от первичной диагностики. Эндоскопическая абляция сегмента метаплазии была одноэтапно проведена методом РЧА у 9/16 (56,25%) больных и методом АПК у 7/16 (43,75%) больных в два этапа с перерывом в 1–1,5 месяца между вмешательствами. Среднее время 1 этапа АПК составило 14,8±0,8 мин. Осложнений как при проведении, так и в течение первых суток после вмешательства не отмечено. При контрольных ЭГДС, проведенных через 6 и 12 месяцев после вмешательства, у всех 16 пациентов отмечена эпителизация слизистой оболочки пищевода в зоне вмешательства плоским типом эпителия. Только у 1/14 (7,2%) из них после выполнения АПК развились рубцовые изменения пищевода без сужения его просвета.

Хирургическое лечение – радикальная робот-ассистированная операция Льюиса с формированием эзофагогастроанастомоза с пластикой желудочным стеблем была выполнена у 1/131 (0,8%) больного с инвазивной низкодифференцированной аденокарциномой пищевода (Рисунок 26).

Послеоперационное течение было гладким. При контроле через 1 год от оперативного вмешательства признаков рецидива заболевания не выявлено.

Рисунок 26 – Робот-ассистированная операция Льюиса

Отдаленные результаты эндоскопического лечения у всех пациентов оценивались через 5 месяцев после завершающего этапа РЧА. У больных, перенесших фундопликацию и РЧА железистого эпителия, рецидивы КМ отмечены не были. Методика РЧА зарекомендовала себя как довольно безопасная и хорошо переносимая пациентами. Учитывая отсутствие осложнений, быструю эпителизацию абляционных дефектов и отсутствие рецидивов после вмешательства, РЧА может быть рекомендована для лечения пациентов с железистой метаплазией с фокусами дисплазии эпителия низкой степени.

С целью коррекции сохраняющейся клинической картины ГЭРБ в третьей группе у 3 из 5 пациентов была выполнена фундопликация с положительным клиническим эффектом.

3.6 Заключение

Информативность эндоскопических методов и морфологическая верификация позволяют с точностью до 86,5% определить тип железистой метаплазии и предсказать наличие дисплазии с точностью 84,2%, при чувствительности 94,6% и специфичности 96,8%. Это свидетельствует о высокой степени эффективности предлагаемого комплекса. Подобные результаты методик представлены и в отечественных и зарубежных литературных данных [38, 125, 145].

Методами выбора для диагностики разновидности железистой метаплазии являются прицельная биопсия в сочетании с оптикой высокого разрешения и применением классификационных систем BING и PREDICT. Эти методы помогают выявлять дисплазию высокой степени с точностью 94,3%, при чувствительности 84,2% и специфичности 96,1%. Результаты нашей работы согласуются с результаты наших зарубежных коллег, в применении классификаций BING и PREDICT [90, 127], данные уточняющие методики показатели высокую эффективность в диагностике дисплазии. При использовании Сиэтлского протокола наблюдалась высокая частота ложноотрицательных результатов, что ведет к низкому значению чувствительности и свидетельствует о гиподиагностике дисплазии.

При изучении сегментов различной длины наблюдались значительные отличия в результатах морфологического исследования. Изменения слизистого и сосудистого рисунка с применением BING статистически значимо чаще определялись у пациентов с длинным сегментом (p=0,0118), аналогичная тенденция отмечалась при применении PREDICT (p=0,0116). Желудочный тип железистой метаплазии значимо чаще встречался у пациентов с коротким и ультракоротким сегментом (p=0,0005). Результаты нашей работы согласуются с данными, получаемым от наших зарубежных коллег [112]. Дисплазия у пациентов с УК и коротким сегментом ЖМ выявлялась реже по сравнению с пациентами с длинным сегментом (p=0,0001). Тем не менее у 1 пациента с УК сегментом ЖМ на фоне метаплазии кардиального типа была диагностирована аденокарцинома, что

лишний раз подчеркивает разнообразие морфологического пейзажа и необходимость комплексного эндоморфологического обследования пациентов и с УК сегментом ЖМ. Наблюдение подобных крайне редких случаев указано и зарубежными коллегами, отмечающими высокую ценность в диагностике ЖМ пищевода по кардиальному типу, которая обнаруживалась вокруг участков аденокарциномы [138, 140].

Предлагаемая эндоскопическая морфологическая верификация может быть использована при любой длине сегмента.

Полученные результаты позволяют предложить следующую лечебную тактику:

– первая группа пациентов: при отсутствии диспластических изменений показана консервативная терапия с контрольным ЭГДС через год;

– вторая группа пациентов: с наличием диспластических изменений низкой степени рекомендовано эндоскопическое лечение в виде РЧА и АПК с последующим консервативным лечением и контролем через 30 суток. Авторы представляют аналогичные результаты по отношению к методикам эндоскопической резекции и диссекции [50, 52].

– третья группа пациентов: с изменениями высокой степени показана радикальная ликвидация участка дисплазии с использованием различных видов эндоскопических вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. Комплекс эндоскопических методов высокого разрешения в белом и узком спектре света с увеличением и хромоэндоскопией позволяет не только гарантированно диагностировать наличие и протяженность сегмента метаплазии, но и с точностью 87,8% определить тип железистой метаплазии у больных с осложненным течением ГЭРБ, а также предсказать наличие дисплазии у этих пациентов с чувствительностью 86,5% и специфичностью 88,6%.

2. Прицельная щипцовая биопсия, детерминированная цифровой оптикой высокого разрешения с увеличением, хромоэндоскопией и применением классификационных систем BING и PREDICT, в сочетании с морфологическим иммуногистохимическим исследованием демонстрирует более высокую степень достоверности: точность – 96%, чувствительность – 92% и специфичность – 98%. Это позволяет диагностировать разновидности железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода и дисплазию легкой и высокой степени по сравнению с Сиэтлским протоколом скрининговой поэтажной биопсии, общая диагностическая точность которого не превысила 54,5%, чувствительность – 76,8%, специфичность – 31,2%.

3. Желудочный тип эпителия значимо чаще встречается у пациентов с коротким и ультракоротким сегментом железистой метаплазии, в то время как кишечная метаплазия статистически достоверно чаще ($p=0,0005$) обнаруживается в длинном сегменте. Дисплазия эпителия легкой и тяжелой степени достоверно чаще ($p=0,0001$) выявляется у пациентов с длинным сегментом по сравнению с пациентами с коротким сегментом цилиндроклеточной метаплазии. Однако эти различия не исключают возможности развития аденокарциномы в коротком и ультракоротком сегментах железистой метаплазии на фоне эпителия желудочного типа.

4. Достоверная эндоморфологическая диагностика протяженности и типа железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода, а также раннее выявление неопластических изменений обеспечивают своевременный выбор адекватной

лечебной тактики у различных групп пациентов с осложненным течением ГЭРБ. Пациенты, у которых выявлена неоплазия/дисплазия эпителия (20,6% от общего числа пациентов с железистой метаплазией), нуждаются в инвазивных, резецирующих и абляционных методах лечения с последующим регулярным клиническим и эндоскопическим наблюдением. Остальные 79,4% пациентов без неопластических изменений подлежат консервативному ведению с эндоскопическим мониторингом, кратность которого максимальна у пациентов с длинным сегментом кишечной метаплазии пищевода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с воспалительными изменениями пищевода и подозрением на наличие ЖМ в зоне кардии рекомендуется проведение курса противовоспалительной терапии и повторная ЭГДС экспертного уровня с прицельной биопсией.

2. Пациентам, у которых во время первичной ЭГДС заподозрено наличие ЖМ пищевода, но нет возможности для проведения полноценного экспертного исследования зоны кардии, например, пациентам, поступающим в клинику с ЖКК, рекомендуется активно вызывать в лечебное учреждение для повторной ЭГДС экспертного уровня с прицельной биопсией после завершения лечения основного заболевания.

3. Пациентам с ЖМ пищевода рекомендуется проведение эндоскопического исследования экспертного уровня с обязательным использованием видеосистем высокого разрешения, в белом и модифицированном спектре света, с хромоэндоскопией 1,5% этановой кислотой и увеличением «близкого фокуса».

4. Прицельная биопсия из участков ЖМ эпителия с нарушенным ямочным и/или микрососудистым рисунком, а также участков, быстро лишающихся ацетобеления, является неотъемлемой частью экспертной ЭГДС, призванной верифицировать кишечную метаплазию и различные формы дисплазии эпителия.

5. Прицельная щипцовая биопсия, детерминированная оптикой высокого разрешения с увеличением, хромоскопией и применением классификационных систем BING и PREDICT, позволяет отказаться от Сиэтлского протокола биопсии для диагностики типа железистой метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода.

6. Если выполнить весь комплекс экспертного эндоскопического исследования невозможно, а также нет вариантов для обследования пациента в экспертном центре, включая средства телемедицины, пациенту с осложненным течением ГЭРБ рекомендуется проводить ЭГДС с рандомной биопсией и использованием классификационной системы PREDICT.

7. Пациентам с аденомами и ранними внутрислизистыми АКП рекомендуется выполнять резекцию новообразований через эндоскоп единым блоком. Вторым этапом рекомендуется проводить абляцию эпителия всего метаплазированного сегмента пищевода, оставшегося после эндоскопической резекции.

8. Пациентам с морфологически доказанной дисплазией легкой степени, без явно видимой локализованной аденомы, рекомендуется выполнение радиочастотной либо аргоноплазменной абляции эпителия всего сегмента ЖМ пищевода.

9. Пациентам с железистой метаплазией без неопластических изменений рекомендуется проведение консервативной терапии с эндоскопическим и морфологическим контролем в динамике с периодичностью, зависящей от протяженности сегмента ЖМ и наличия/отсутствия кишечной метаплазии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКП – аденокарцинома пищевода

ВОПТ – верхний отдел пищеварительного тракта

ГЭП – гастроэзофагеальный переход

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДОП – дистальный отдел пищевода

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЖМ – железистая метаплазия

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КМ – кишечная метаплазия

НПС – нижний пищеводный сфинктер

ПБ – пищевод Барретта

ПЖП – пищеводный желудочный переход

ПОД – пищеводное отверстие диафрагмы

РЧА – радиочастотная абляция

ЦМДОП – цилиндроклеточная метаплазия дистального отдела пищевода

ЦМЭ – цилиндрический метаплазированный эпителий

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ACG – Американский колледж гастроэнтерологии

AGA – Американская гастроэнтерологическая ассоциация

APC – Азиатско-Тихоокеанский консенсус

ASGE – Американское общество желудочно-кишечной эндоскопии

BSG – Британское общество гастроэнтерологов

ESGE – Европейское общество желудочно-кишечной эндоскопии

JES – Японское пищеводное общество

NBI – узкоспектральная визуализация, осмотр в узком спектре света (Narrow Band Imaging)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, Т.И. Ушакова // Современная онкология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 36-59.

2. Аллахвердян, А.С. Пищевод Барретта как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и современные методы лечения (взгляд хирурга) / А.С. Аллахвердян, Э.Н. Праздников // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 8. – С. 55-61.

3. Бакулин, И.Г. Пищевод Барретта с дисплазией низкой степени: новый взгляд на проблему / И.Г. Бакулин, Л.Н. Белоусова // Фарматека. – 2017. – № S5. – С. 44-46.

4. Бакулин, И.Г. Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в реальной клинической практике / И.Г. Бакулин, Д.С. Бордин, О.М. Драпкина [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 15-22.

5. Белова, Г.В. Эндоскопическая анатомия пищеводно-желудочного перехода в норме, при хиатальных грыжах и цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода / Г.В. Белова, О.С. Руденко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 8 (144). – С. 52-54.

6. Бердников, С.И. Эволюция подходов к диагностике и лечению пациентов с пищеводом Барретта / С.И. Бердников, А.Б. Салмина, В.В. Салмин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 175, № 3. – С. 102-107.

7. Бердников, С.И. Эволюция подходов к диагностике и лечению пациентов с пищеводом Барретта / С.И. Бердников, А.Б. Салмина, В.В. Салмин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 3 (175). – С. 102-107.

8. Бова, А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: этиопатогенез и клинические проявления (сообщение 1) / А.А. Бова, В.В. Валуевич, А.С. Рудой [и др.] // Военная медицина. – 2017. – № 2 (43). – С. 7-10.

9. Василевский, Д.И. Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. Существует ли проблема? / Д.И. Василевский, С.Г. Баландов, Л.И. Давлетбаева, И.С. Тарбаев // Российские биомедицинские исследования. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 28-35.

10. Гаус, О.В. Современная тактика ведения больных с пищеводом Барретта / О.В. Гаус, В.А. Ахмедов, И.С. Зайцева // РМЖ. – 2019. – Т. 27, № 5. – С. 41-44.

11. Гидирим, Г.П. Эндоскопическое лечение цилиндроклеточной метаплазии пищевода / Г.П. Гидирим, И.В. Мишин, В.Н. Истрате // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 71.

12. Гладилина, И.А. Рак пищевода: эпидемиология, факторы риска и методы диагностики / И.А. Гладилина, А.А. Трякин, Ф.О. Захидова [и др.] // Онкологический журнал. – 2020. – Т. 3, № 1. – С. 69-76.

13. Годжелло, Э.А. Гетеротопия слизистой желудка и длинный сегмент пищевода Барретта, осложненные рубцовой стриктурой верхней трети пищевода / Э.А. Годжелло, Н.А. Булганина, М.В. Хрусталева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 5 (189). – С. 92-96.

14. Годжелло, Э.А. Пищевод Барретта – предвестник неоплазии или нет? / Э.А. Годжелло, М.В. Хрусталева, Н.А. Булганина [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2017. – Т. 5, № 2 (16). – С. 21-28.

15. Давыдов, М.И. Пищевод Баррета: от теоретических основ к практическим рекомендациям / М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов, И.С. Стилиди // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 109-118.

16. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М.И. Давыдов, Е.М. / Аксель / Вестник РОНЦим. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3 (85). – С. 3-172.

17. Дерижанова, И.С. Метаплазия эпителиальных тканей: современные представления (на примере интестинальной метаплазии слизистой оболочки

желудка и пищевода) / И.С. Дерижанова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – № 3. – С. 23-30.

18. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 4. – С. 70-97.

19. Кайбышева, В.О. Пищевод Баррета: современное состояние проблемы / В.О. Кайбышева, С.В. Кашин, А.В. Карасев [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 33-54.

20. Кармакова, Т.А. Биологические маркеры риска малигнизации пищевода Барретта / Т.А. Кармакова, С.С. Пирогов, А.Д. Каприн // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 5 (177). – С. 91-98.

21. Кашин, С.В. Лечение пациентов с пищеводом Баррета / С.В. Кашин, Н.С. Видяева, Р.О. Куваев [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 59-77.

22. Кашин, С.В. Пищевод Баррета: принципы эндоскопической диагностики и медикаментозной терапии / С.В. Кашин, И.О. Иваников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – № 6. – С. 73-78.

23. Кашин, С.В. Пищевод Баррета: современные возможности диагностики, лекарственной терапии и снижения риска развития рака / С.В. Кашин, И.О. Иваников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 90-98.

24. Куваев, Р.О. Анализ положений рекомендаций Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии по скринингу и наблюдению пациентов с пищеводом Барретта / Р.О. Куваев, Е.Л. Никонов, Н.С. Видяева [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 30-41.

25. Маев, И.В. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый [и др.] //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 4-12.

26. Маев, И.В. Клиническое значение функциональных методов исследования у пациентов с пищеводом Барретта / И.В. Маев, О.В. Зайратьянц, Ю.А. Кучерявый [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 41-49.

27. Маев, И.В. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода / И.В. Маев, Е.В. Баркалова, Ю.А. Кучерявый [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 96-105.

28. Маевская, Т.В. Пищевод Барретта: современное состояние проблемы и собственный опыт лечения / Т.В. Маевская, С.А. Яновский, Ю.В. Слободин // Хирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 328-334.

29. Масленкина, К.С. Пищевод Барретта и цилиндроклеточная метаплазия как предраковые состояния пищевода / К.С. Масленкина, Л.М. Михалева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 101.

30. Мастыкова, Е.К. Пищевод Баррета в структуре гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современные представления / Е.К. Мастыкова, М.Р. Конорев, М.Е. Матвеенко // Вестник ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 65-73.

31. Михалева, Л.М. Иммуногистохимическое исследование при оценке риска опухолевой прогрессии пищевода Барретта / Л.М. Михалева, К.С. Войтковская, М.Ю. Гущин // Клиническая медицина. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 252-259.

32. Михалева, Л.М. Клинико-морфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии / Л.М. Михалева, К.С. Войтковская, Е.Д. Федоров [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 2. – С. 94-101.

33. Михалева, Л.М. Клинико-морфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта ицилиндроклеточной метаплазии / Михалева ЛМ, Войтковская

КС, Федоров ЕД [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 2. – С. 94-101.

34. Михалева, Л.М. Роль иммуногистохимических маркеров при оценке риска опухолевой прогрессии пищевода Барретта / Л.М. Михалева, К.С. Войтковская, М.Ю. Гущин // Клиническая медицина. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 252-259.

35. Михалева, Л.М. Цилиндроклеточная метаплазия и пищевод Барретта: морфологическая неоднородность и иммуногистохимический фенотип / Л.М. Михалева, К.С. Войтковская, Е.Д. Федоров [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – № 6. – С. 83-89.

36. Моргошия, Т.Ш. Этиопатогенез, диагностика и лечение пациентов с пищеводом Барретта: современные представления. Часть 1 / Т.Ш. Моргошия, Н.Ю. Коханенко, М.Д. Тер-Ованесов, Н.А. Сыроежин // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 97-102.

37. Моргошия, Т.Ш. Этиопатогенез, диагностика и лечение пищевода Барретта: современные воззрения. Часть 2 / Т.Ш. Моргошия, Н.Ю. Коханенко, М.Д. Тер-Ованесов, Н.А. Сыроежин // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 82-86.

38. Никонов, Е.Л. Пищевод Баррета: современные возможности диагностики, терапии и снижения риска развития рака / Е.Л. Никонов, С.В. Кашин, Н.С. Видяева [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 4-19.

39. Патент 2741207 Российская федерация, МПК G01N 33/577. Способ диагностики степени дисплазии при пищеводе Барретта / Михалева Л.М.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт морфологии человека" (ФГБНУ НИИМЧ). – № 2020102735; заявл. 23.01.2020; опуб. 22.01.2021, Бюл. №3.

40. Перминова, Н.Л. Пищевод Барретта: ошибки диагностики / Н.Л. Перминова // Научный форум. Сибирь. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 43-45.

41. Петенева, Е.С. Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода: биомаркеры пролиферации, апоптоза, аутофагии и ангиогенеза (обзор литературы) / Е.С. Петенева, А.Б. Салмина, С.И. Бердников [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 226-234.

42. Петров, А.Г. Пищевод барретта: современные технологии эндоскопической диагностики и лечения / А.Г. Петров // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – № 2 (60). – С. 67-72.

43. Пищевод Баррета. Клинические рекомендации / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.]; Российская гастроэнтерологическая ассоциация. – Москва, 2014. – 31 с.

44. Пучков, К.В. Радиочастотная абляция в лечении пациентов с пищеводом Барретта / К.В. Пучков, Е.В. Хабарова, Е.С. Тищенко // Эндоскопическая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 31-36.

45. Сивец, Н.Ф. Клиника, диагностика и лечение пищевода Барретта / Н.Ф. Сивец, Я.А. Толкач // Здравоохранение (Минск). – 2024. – № 1 (922). – С. 20-33.

46. Сивец, Н.Ф. Комбинированное хирургическое и консервативное лечение пищевода Барретта / Н.Ф. Сивец, А.Э. Данович, С.А. Гузов [и др.] // Здравоохранение (Минск). – 2023. – № 5 (914). – С. 48-53.

47. Танрыбердиева, Т.О. Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение пищевода Барретта / Т.О. Танрыбердиева // Scientist (Russia). – 2021. – № 1 (15). – С. 1-8.

48. Филоненко, Т.Г. Морфогенез метапластических изменений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Т.Г. Филоненко, А.В. Килесса, Е.П. Голубинская, А.А. Биркун // Вестник таврический медико-биологический. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 258-362.

49. Цуканов, В.В. Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов / В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 29-34.

50. Черкасов, Д.М. Комплексный подход в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной метаплазией слизистой оболочки пищевода / Д.М. Черкасов, М.Ф. Черкасов, С.Г. Меликова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 1-5.

51. Черкасов, М.Ф. Принципы диагностики и лечения пищевода Барретта / М.Ф. Черкасов, А.В. Скуратов, Д.М. Черкасов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 4.

52. Шамаль, М.В. Современная диагностическая и лечебная тактика при пищеводе Барретта / М.В. Шамаль, А.В. Воробей, Ж.Г. Маскалик // Гепатология и гастроэнтерология. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 103-108.

53. Шептулин, А.А. Новая система оценки клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 4. – С. 23-27.

54. Шулешова, А.Г. Современные методы визуализации очаговых изменений слизистой оболочки пищевода у пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.Г. Шулешова, Д.В. Данилов, К.А. Бондарева // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 3-10.

55. Abrams, J. Adherence to biopsy guidelines for Barrett’s esophagus surveillance in the community setting in the United States / J. Abrams, R. Kapel, G. Lindberg [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Vol. 7(7). – P. 736-710.

56. Abrams, J.A. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States / J.A. Abrams, R.C. Kapel, G.M. Lindberg [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2009. – Vol. 7(7). – P. 736-742.

57. Alikuben, E.T. Regression of intestinal metaplasia after installation of the magnetic sphincter device / E.T. Alikuben, J.M. Tatum, N. Bildzukewicz [et al.] // Surg Endosk. – 2019. – Vol. 33(2). – P. 576-579.

58. Allison, P.R. The oesophagus lined with gastric mucous membrane / P.R. Allison, A.S. Johnstone // Thorax. – 1953. – Vol. 8. – P. 87-101.

59. Amano, Y. Which landmark results in a more consistent diagnosis of Barrett's esophagus, the gastric folds or the palisade vessels? / Y. Amano, N. Ishimura, K. Furuta [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2006. – Vol. 64. – P. 206-211.

60. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. – Atlanta, 2021.

61. Barrett, N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and «oesophagitis» // Br. J. Surg. – 1950. – Vol. 38. – P. 175-182.

62. Beydoun, A.S. Cancer Risk in Barrett's Esophagus: A Clinical Review / A.S. Beydoun, K.A. Stabenau, K.W. Altman, N. Johnston // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24(7). – P. 6018.

63. Bhat, S. Risk of malignant progression in Barrett’s esophagus patients: results from a large population-based study / S. Bhat, H.G. Coleman, F. Yousef [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2011. – Vol. 103(13). – P. 1049-1057.

64. Buttar, N.S. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma / N.S. Buttar, K.K. Wang, T.J. Sebo [et al.] // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120(7). – P. 1630-1639.

65. Celli, J. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome / J. Celli // Cell. – 1999. – Vol. 99. – P. 143-153.

66. Chandrasoma, P.T. Diagnostic Atlas of Gastroesophageal Reflux Disease. A new histology-based method / P.T. Chandrasoma. – Elsevier, 2007. – 300 p.

67. Chandrasoma, P.T. Histologic classification of patients based on mapping biopsies of the gastroesophageal junction / P.T. Chandrasoma, R. Der, Y. Ma, J. Peters, T. Demeester // Am. J. Surg. Pathol. – 2003. – Vol. 27. – P. 929-936.

68. Clermont, M. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett’s Esophagus / M. Clermont, G.W. Falk // Digestive Diseases and Sciences. – 2018. – Vol. 63(8). – P. 2122–2128.

69. Di Pietro, M. Development and Validation of Confocal Endomicroscopy Diagnostic Criteria for Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus / M. di Pietro, H. Bertani, M. O’Donovan [et al.] // Clin. Transl. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 10(4). – P. e00014.

70. Di Pietro, M. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia / M. di Pietro, R.C. Fitzgerald, BSG Barrett's guidelines working group // Gut. – 2018. – Vol. 67. – P. 392-393.

71. Edgren, G. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic / G. Edgren, H.O. Adami, E. Weiderpass, O. Nyrén // Gut. – 2013. – Vol. 62(10). – P. 1406-1414.

72. Elsheaita, A. Seattle protocol vs narrow band imaging guided biopsy in screening of Barrett's esophagus in gastroesophageal reflux disease patients / A. Elsheaita, M.A. El-Bially, M.M. Shamseya [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99(8). – P. e19261

73. Emura, F. Rio de Janeiro Global Consensus on Landmarks, Definitions, and Classifications in Barrett’s Esophagus: World Endoscopy Organization Delphi Study / F. Emura, V. Thoguluva Chandrasekar, C. Hassan [et al.] // Gastroenterology. – 2022. – Vol. 163(1). – P. 84-96.

74. Eusebi, L.H. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis / L.H. Eusebi, R. Ratnakumaran, Y. Yuan [et al.] // Gut. – 2018. – Vol. 67(3). – P. 430-440.

75. Fitzgerald, R.C. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett’s oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial / R.C. Fitzgerald, M. di Pietro, M. O’Donovan, R. Maroni, B. Muldrew, I. Debiram-Beecham, M. Gehrung, J. Offman, M. Tripathi [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol.396. – P. 333–344.

76. Fock, K.M. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: An update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus / K.M. Fock, N. Talley, K.L. Goh [et al.] // Gut. – 2016. – Vol. 65. – P. 1402-1415.

77. Fukuda, S. Low risk of esophageal adenocarcinoma among patients with ultrashort-segment Barrett's esophagus in Japan / S. Fukuda, K. Watanabe, T. Yoshida [et al.] // Dig. Endosc. – 2022. – Vol. 34. – P. 757-765.

78. Gaddam, S. Novel probe-based confocal laser endomicroscopy criteria and interobserver agreement for the detection of dysplasia in Barrett's esophagus / S. Gaddam, S.C. Mathur, M. Singh [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106(11). – P. 1961-1969.

79. Garman, K.S. Ductal metaplasia in oesophageal submucosal glands is associated with inflammation and oesophageal adenocarcinoma / K.S. Garman // Histopathology. – 2015. – Vol. 67. – P. 771-778.

80. Gatenby, P.A.C. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus / P.A.C. Gatenby, J.R. Ramus, C.P.J. Caygill [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. – P. 524-530.

81. Giacometti, C. Gastro-Esophageal Junction Precancerosis: Histological Diagnostic Approach and Pathogenetic Insights / C. Giacometti, A. Gusella, M. Cassaro // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15(24). – P. 5725.

82. Glickman, J.N. Multilayered epithelium in mucosal biopsy specimens from the gastroesophageal junction region is a histologic marker of gastroesophageal reflux disease / J.N. Glickman, S.J. Spechler, R.F. Souza [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2009. – Vol. 33(6). – P. 818-825.

83. Gould, J.C. Advances in the Diagnosis and Treatment of Barrett's Esophagus and Early Esophageal Cancer; Summary of the Kelly and Carlos Pellegrini SSAT/SAGES Luncheon Symposium / J.C. Gould, M.R. Wendling, B.K. Oeschlager [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2017. – Vol. 21(8). – P. 1342-1349.

84. Headrick, J.R. High-grade esophageal dysplasia: long-term survival and quality of life after esophagectomy / J.R. Headrick, F.C. Nichols III, D.L. Miller [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 73(6). – P. 1697-1702.

85. Hvid-Jensen, F. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus / F. Hvid-Jensen, L. Pedersen, A.M. Drewes [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365(15). – P. 1375-1383.

86. Ishimura, N. Endoscopic definition of esophagogastric junction for diagnosis of Barrett's esophagus: Importance of systematic education and training / N. Ishimura, Y. Amano, Y. Kinoshita // Dig. Endosc. – 2009. – Vol. 21. – P. 213-218.

87. Jabbur, J.M. Confocal endomicroscopy: instrumentation and medical applications / J.M. Jabbur, M.A. Saldua, J.N. Bixler, K.S. Maitland // Ann. Biomed. Eng. – 2012. – Vol. 40. – P. 378-397.

88. Japanese classification of esophageal cancer, 11th edn: Part 1 / Japan Esophageal Society // Esophagus. – 2017. – Vol. 14. – P. 1-36.

89. Jiang, L. Esophageal Body Motility for Clinical Assessment in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Symptoms / L. Jiang, B. Ye, Y. Wang [et al.] // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2017. – Vol. 23(1). – P. 64-71.

90. Johansson, J. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastrooesophageal junction / J. Johansson, H.O. Hakansson, L. Mellblom [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2005 – Vol. 8. – P. 893 -902.

91. Kandiah, K. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: the Portsmouth acetic acid classification (PREDICT) / K. Kandiah, F.J.Q. Chedgy, S. Subramaniam [et al.] // Gut. – 2018. – Vol. 67(12). – P. 2085-2091.

92. Kara, M.A. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett’s esophagus by using narrow band imaging / M.A. Kara, M. Ennahachi, P. Fockens [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2006. – Vol. 64. – P. 155-166.

93. Kaye, P.V. Dysplasia in Barrett's oesophagus: p53 immunostaining is more reproducible than haematoxylin and eosin diagnosis and improves overall reliability, while grading is poorly reproducible / P.V. Kaye, M. Ilyas, I. Soomro [et al.] // Histopathology. – 2016. – Vol. 69(3). – P. 431-440

94. Kew, G.S. Multinational survey on the preferred approach to management of Barrett's esophagus in the Asia-Pacific region / G.S. Kew, A.Y.S. Soh, Y.Y. Lee [et al.] // World J. Gastrointest. Oncol. – 2021. – Vol. 13. – P. 279-294.

95. Kim, J.A. Screening and prevention strategies and endoscopic management of early esophageal cancer / J.A. Kim, P.M. Shah // Chin. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 6(5). – P. 50.

96. Kunzmann, A.T. Identifying individuals at risk of esophageal adenocarcinoma: challenges, existing tools and future steps / A.T. Kunzmann, J.H. Rubenstein // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2023. – Vol. 39(4). – P. 320-325.

97. Kusano, C. Global variations in diagnostic guidelines for Barrett's esophagus / C. Kusano, R. Singh, Y.Y. Lee [et al.] // Dig. Endosc. – 2022. – Vol. 34(7). – P. 1320-1328.

98. Lagergren, J. Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma / J. Lagergren, R. Bergström, A. Lindgren, O. Nyrén // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340(11). – P. 825-831.

99. Lavery, D.L. Evolution of oesophageal adenocarcinoma from metaplastic columnar epithelium without goblet cells in Barrett’s oesophagus / D.L. Lavery, P. Martinez, L.J. Gay, B. Cereser [et al.] // Gut. – 2016. – Vol. 65(6). – P. 907-913.

100. Layne, S.J. Novel Diagnostic Techniques in the Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) / S.J. Layne, Z.S. Lorsch, A. Patel // Dig. Dis. Sci. – 2023. – Vol. 68(6). – P. 2226-2236.

101. Lepage, C. Trends in incidence and management of esophageal adenocarcinoma in a well-defined population / C. Lepage, A.M. Bouvier, S. Manfredi [et al.] // Gastroenterologie Clinique et Biologique. – 2005. – Vol. 29. – P. 1258-1263.

102. Levine, D.S. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus / D.S. Levine, P.L. Blount, R.E. Rudolph, B.J. Reid // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95(5). – P. 1152-1157.

103. Lipman, G. Systematic assessment with I-SCAN magnification endoscopy and acetic acid improves dysplasia detection in patients with Barrett’s esophagus / G. Lipman, R. Bisschops, V. Sehgal [et al.] // Endoscopy. – 2017. – Vol. 49. – P. 1219-1228.

104. Minacapelli, C.D. Barrett’s metaplasia develops from cellular reprograming of esophageal squamous epithelium due to gastroesophageal reflux / C.D. Minacapelli // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2017. – Vol. 312. – P. G615-G622.

105. Montgomery, E. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation / E. Montgomery, M.P. Bronner, J.R. Goldblum [et al.] // Hum. Pathol. – 2001. – Vol. 32(4). – P. 368-378.

106. Nirwan, J.S. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis / J.S. Nirwan, S.S. Hasan, Z.U. Babar [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10(1). – P. 5814.

107. Noda, T. Angioarchitectural study of esophageal varices. With special reference to variceal rupture / T. Noda // Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol. – 1984. – Vol. 404. – P. 381-392.

108. Norita, K. Long-term endoscopic surveillance for Barrett's esophagus in Japan: Multicenter prospective cohort study / K. Norita, T. Koike, M. Saito [et al.] // Dig. Endosc. – 2021. – Vol. 33. – P. 1085-1092

109. Patil, D.T. Barrett's Esophagus and Associated Dysplasia / D.T. Patil, R.D. Odze // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2024. – Vol. 53(1). – P. 1-23.

110. Paull, A. The histologic spectrum of Barrett's Esophagus / A. Paull, J.S. Trier, M.D. Dalton [et al.] // N. Engl.J.Med. – 1976. – Vol. 295(9). – P. 476-480.

111. Quante, M. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia / M. Quante // Cancer Cell. – 2012. – Vol. 21. – P. 36-51.

112. Que, J. Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett’s Esophagus/ J. Que, K.S. Garman, R.F. Souza, S.J. Spechler // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 157. – P. 349-364.

113. Qumseya, B. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus / B. Qumseya, S. Sultan [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2019. – Vol. 90. – P. 335-359.

114. Qumseya, B.J. Survival in esophageal high-grade dysplasia/adenocarcinoma post endoscopic resection / B.J. Qumseya, A.M. Panossian, C. Rizk [et al.] // Dig Liver Dis. – 2013. – Vol. 45(12). – P. 1028-1033.

115. Ragunath, K. A Randomized, Prospective Cross-Over Trial Comparing Methylene Blue-Directed Biopsy and Conventional Random Biopsy for Detecting Intestinal Metaplasia and Dysplasia in Barrett’s Esophagus / K. Ragunath, N. Krasner, V.S. Raman [et al.] // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35(12). – P. 998-1003.

116. Reid, B.J. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions /

B.J. Reid, W.M. Weinstein, K.J. Lewin [et al.] // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94. – P. 81-90.

117. Reid, B.J. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets / B.J. Reid, D.S. Levine, G. Longton [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95(7). – P. 1669-1676.

118. Săftoiu, A. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement / A. Săftoiu, C. Hassan, M. Areia [et al.] // Endoscopy. – 2020. – Vol. 52. – P. 293-304.

119. Sarosi, G. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus / G. Sarosi, G. Brown, K. Jaiswal [et al.] // Diseases of the Esophagus. – 2008. – Vol. 21(1). – P. 43-50.

120. Schölvinck, D.W. Detection of palisade vessels as a landmark for Barrett's esophagus in a Western population / D.W. Schölvinck, O. Goto, C.A. Seldenrijk [et al.] // J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 51. – P. 682-690.

121. Schouten, L.J. Total cancer incidence and overall mortality are not increased among patients with Barrett's esophagus / L.J. Schouten, J. Steevens, C.J. Huysentruyt [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2011. – Vol. 9(9). – P. 754-761.

122. Shaheen, N.J. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus / N.J. Shaheen, G.W. Falk, P.G. Iyer, L.B. Gerson [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 111. – P. 30-50

123. Sharma, P. AGA Clinical practice update on endoscopic treatment of Barrett's esophagus with dysplasia and/or early cancer: Expert review / P. Sharma, N.J. Shaheen, D. Katzka, J.J. Bergman // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 158. – P. 760-769.

124. Sharma, P. Development and validation of a classification system for detecting esophageal dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging / P. Sharma, J.J. Bergman, K. Goda [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150. – P. 591-598.

125. Sharma, P. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia / P. Sharma, A.P. Weston, T. Morales [et al.] // Gut. – 2000. – Vol. 46(1). – P. 9-13.

126. Sharma, P. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: A prospective, international, randomised controlled trial / P. Sharma, R.H. Hawes, A. Bansal [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62(1). – P. 15-21.

127. Sharma, P. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C & M criteria / P. Sharma, J. Dent, D. Armstrong [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131. – P. 1392-1399.

128. Sharma, P. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett’s esophagus / P. Sharma, A. Bansal, S. Mathur [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2006. – Vol. 64. – P. 167-175.

129. Singh, R. Narrow-band imaging and white-light endoscopy with optical magnification in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus: results of the Asia-Pacific Barrett's Consortium / R. Singh, M. Jayanna, J. Wong [et al.] // Endosc Int Open. – 2015. – Vol. 3. – P. E14-E18.

130. Singh, R. Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology / R. Singh, G.K. Anagnostopoulos, K. Yao [et al.] // Endoscopy. – 2008. – Vol. 40. – P. 457-463.

131. Skiner, D. Barrett's Esophagus / D. Skiner, B. Walther, R. Riddell [et al.] // Ann Surg. – 1983. – Vol. 198(4). – P. 554.

132. Souza, R.F. TissueCypher is the strongest independent predictor of progression in patients with Barrett’s esophagus / R.F. Souza, X. Wang, J.M. Davison, J. Goldblum [et al.] // The Journal of the American Foregut Society. – 2024. – Vol. 4(3). – P. 369-370.

133. Spechler, S.H. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett’s Esophagus / S.H. Spechler, P. Sharma, R. Souza [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140(3). – P. 1084-1091.

134. Spechler, S.J. Barrett's esophagus: Clinical issues / S.J. Spechler // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. – 2011. – Vol. 21(1). – P. 1-7.

135. Spechler, S.J. Carcinogenesis at the gastroesophageal junction: free radicals at the frontier / S.J. Spechler // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – P. 1518-1520.

136. Stairs, D.B. Cdx1 and c-Myc foster the initiation of transdifferentiation of the normal esophageal squamous epithelium toward Barrett's esophagus / D.B. Stairs, H. Nakagawa, A. Klein-Szanto [et al.] // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3, No. 10. – P. e3534.

137. Subramaniam, S. Development and validation of the international blue light imaging for Barrett’s neoplasia classification / S. Subramaniam, K. Kandiah, E. Schoon [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2020. – Vol. 91. – P. 310-320.

138. Sugano, K. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction / K. Sugano, S.J. Spechler, E.M. El-Omar [et al.] // Gut. – 2022. – Vol. 71. – P. 1488-1514.

139. Takahashi, K. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors / K. Takahashi, S. Yamanaka // Cell. – 2006. – Vol. 126, No. 4. – P. 663-676.

140. Takubo, K. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma / K. Takubo, J. Aida, Y. Naomoto [et al.] // Hum. Pathol. – 2009. – Vol. 40. – P. 65-74.

141. Thomas, T. Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus / T. Thomas, K.R. Abrams, J.S. De Caestecker, R.J. Robinson // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2007. – Vol. 26(11–12). – P. 1465-1477.

142. Thorell, A. Barrett's esophagus: Diagnosis, treatment and minimizing of risk / A. Thorell, O. Bednarska, M. Jeremiasen [et al.] // Lakartidningen. – 2023. – Vol. 120. – P. 23076.

143. Uedo, N. Endoscopic gastric mucosal atrophy distinguishes the characteristics of superficial esophagogastric junction adenocarcinoma / N. Uedo, T. Yoshio, S. Yoshinaga [et al.] // Dig. Endosc. – 2017. – Vol. 29(2). – P. 26-36.

144. Vahabzadeh, B. Validation of the Prague C & M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study / B.

Vahabzadeh, A.B. Seetharam, M.B. Cook [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2012. – Vol. 75(2). – P. 236-241.

145. Vantanasiri, K. State-of-the-art management of dysplastic Barrett's esophagus / K. Vantanasiri, P.G. Iyer // Gastroenterology Report. – 2022. – Vol. 10. – P. goac068.

146. Vega, M.E. Inhibition of Notch signaling enhances transdifferentiation of the esophageal squamous epithelium towards a Barrett's-like metaplasia via KLF4 / M.E. Vega // Cell Cycle. – 2014. – Vol. 13. – P. 3857-3866.

147. Vennalaganti, P. Discordance Among Pathologists in the United States and Europe in Diagnosis of Low-Grade Dysplasia for Patients with Barrett's Esophagus / P. Vennalaganti, V. Kanakadandi, J.R. Goldblum [et al.] // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152. – P. 564-570.

148. Wang, X. Residual embryonic cells as precursors of a Barrett's-like metaplasia / X. Wang // Cell. – 2011. – Vol. 145. – P. 1023-1035.

149. Wani, S. Diagnosis and management of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: Expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association / S. Wani, J.H. Rubenstein, M. Vieth, J. Bergman // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 151. – P. 822-835.

150. Weinstein, W.M. The diagnosis of Barrett's esophagus: Goblets, goblets, goblets / W.M. Weinstein, A.F. Ippoliti // Gastrointest. Endosc. – 1996. – Vol. 44. – P. 91-95.

151. Whiteman, D.C. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma / D.C. Whiteman, M. Appleyard, F.F. Bahin [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 30. – P. 804-820.

152. Yousef, F. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis / F. Yousef, C. Cardwell, M.M. Cantwell [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 168(3). – P. 237-249.