

## ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С ТРУДНОРУБЦУЮЩИМИСЯ ЯЗВАМИ ЖЕЛУДКА

Серикова С. Н., Корочанская Н.В., Дурлештер В. М.

Гастроэнтерологический центр МБУЗ ГБ№2, Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения городская больница №2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое отделение»

Серикова Светлана Николаевна,  
E-mail: serikovas@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить исходное состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ), выявить пре-неопластические изменения (атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия) у больных с труднорубцующимися язвами желудка (ТЯЖ).

**Материалы и методы.** При проведении консервативного лечения 485 больных с язвенной болезнью желудка выделена группа пациентов с ТЯЖ — 64 (13,2%) человека. Проанализированы результаты комплексного эндоскопического и морфологического метода исследования, включающего магнификационную гастродуоденоскопию (МГДС) со 115-кратным увеличением и хромоскопией 0,5%-ным раствором метиленовой сини, эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) с взятием множественных гастробиоптатов СОЖ.

**Результаты** у 10 (15,6%) больных с ТЯЖ выявлен хронический атрофический гастрита (ХАГ) III–IV стадии; в гастробиоптатах из периульцерозной зоны у 15 (23,4%) пациентов диагностирована толстокишечная метаплазия отдельных желез. Эти больные были включены в группу риска по раку желудка и требовали динамического эндоскопического контроля с целью проведения вторичной канцерпревенции. Выраженная дисплазия эпителия выявлена у 25 (39,0%) пациентов, у 1 (1,5%) больного диагностирован высококодифференцированный рак в пределах СОЖ, что явилось абсолютным показанием к оперативному лечению.

**Заключение:** пациенты с ТЯЖ нуждаются в динамическом диспансерном наблюдении с применением комплексного эндоскопического метода исследования в связи с повышенным риском онкотрансформации.

**Ключевые слова** язва желудка; комплексное эндоскопическое исследование.

### SUMMARY

**The aim of the study:** the assessment of initial condition of gastric mucosa (GM), the revealing of pre-neoplastic alterations (atrophy, colon metaplasia, dysplasia) in patients with hard scarring gastric ulcers (HSGU).

**Materials and methods.** 485 patients with gastric ulcers were treated conservative and the group of patients with HSGU was selected. It consisted from 64 patients (13.2%). The results of complex endoscopy and morphologic study including magnification gastroduodenoscopy (MGDS) with 115-times magnification and chromoscopy with 0.5% methylene blue solution, endoscopic sonography (EUS) with plenty of GM gastrobioplates sampling were assessed.

**Results.** 10 patients (15.6%) with HSGU had chronic atrophic gastritis (CAG) in III–IV stage; the colon metaplasia of some glands was revealed in gastrobioplates sampling in 15 (23.4%) patients. These patients were included in gastric cancer risk group. The dynamic endoscopy control was necessary in this group for secondary cancer prevention. The evident epithelial dysplasia was revealed in 25 (39.0%), and high differential cancer in GM limits was diagnosed in 1 (1.5%) patient. This patient had absolute indications for surgical treatment.

**Conclusions:** Patients with HSGU needed the dynamic dispensary observation by complex endoscopy in connection with high risk of onco-transformation.

**Keywords:** gastric ulcer; complex endoscopy.

## ВВЕДЕНИЕ

Выделение ТЯЖ в отдельную группу обусловлено особенностями их клинического течения, обследования и прогноза болезни. По мнению одних авторов, к ТЯЖ (резистентным, имеющим осложнения) относят язвы, не заживающие в течение 12 недель [1]. По другим данным, к длительно не рубцующимся язвам относят язвенные дефекты, которые не показали существенной динамики заживления или не зарубцевались при эндоскопическом исследовании после адекватной антихеликобактерной и антисекреторной терапии в течение 4 и 6 недель (для дуоденальных и желудочных язв соответственно) при исключении их симптоматического характера [2–4]. Несмотря на положительный эффект от применения новых алгоритмов диагностики и терапевтических схем лечения гастродуоденальных язв, частота случаев ТЯЖ как риск развития таких осложнений, как кровотечение, пенетрация, перфорация, предраковые изменения и рак желудка, в наше время остаются высокими [5; 6]. В практической медицине для определения характера язвенного дефекта редко используется весь набор современных методов диагностики [7]. Как правило, комплексное обследование больных с язвой желудка при первичном обращении вообще не проводят, а назначают медикаментозную терапию превентивно [8]. Число диагностических ошибок в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных язв желудка при эндоскопическом исследовании с биопсией может достигать 15–25% [9]. С целью повышения точности при гастроскопии применяют различные дополнительные методы: хромоскопию, увеличительную эндоскопию (zoom, магнификационная), эффективность определения раннего рака с их использованием достигает 94%, а чувствительность и специфичность — 98 и 86% соответственно [10–12]. Проблема своевременной диагностики малигнизации язв и выявления первичной формы рака желудка на ранних стадиях не теряет актуальности.

**Цель исследования:** оценить исходное состояние СОЖ, выявить пренеопластические изменения (атрофия, кишечная метаплазия (КМ), дисплазия) у больных с ТЯЖ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТЯЖ наблюдались у 64 (13,2%) из 485 пациентов, пролеченных с язвенной болезнью желудка. Всем больным была проведена диагностика *Helicobacter pylori* (Hр-инфекция) двумя из перечисленных методов (дыхательный, гистологический, иммуноферментный анализ). При подтверждении контаминации больные получили курс эрадикационной терапии согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России, основанных на материалах европейских консенсусов (Мастрихтское соглашение II, III, 2000–2005 гг.). Пациенты с ТЯЖ были

включены в исследование после проведения эрадикационной терапии и (или) курса стандартной терапии ингибиторами протонной помпы в полной суточной дозе более 8 недель. В комплексную терапию при необходимости включали прокинетики (домперидон) в суточной дозе 40 мг (в течение 4 недель), антациды «по требованию» (в качестве симптоматических средств), цитопротективную терапию висмутом трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день).

Пациентам с ТЯЖ дополнительно к рутинной фиброгастроскопии выполняли комплексное эндоскопическое исследование, включающее: МГДС с функцией 115-кратного оптического увеличения, хромоскопию 0,5%-ным раствором метиленовой сини и забором гастробиоптатов СОЖ по схеме: антральный отдел (АОЖ) (3 биоптата: 1, 2 — большая и малая кривизна, 3 — угол желудка), фундальный отдел (ФОЖ) (1, 2 — большая и малая кривизна или передняя и задняя стенки тела желудка), а также осуществляли забор биоптатов из дна и краев язв желудка (6–8 биоптатов). Всем пациентам с ТЯЖ проводили ЭУЗИ желудка.

Комплексная морфологическая оценка СОЖ включала гистологическое и гистохимическое исследования гастробиоптатов. Оценивали степень тяжести исходных изменений в АОЖ и ФОЖ, используя визуально-аналоговую шкалу модифицированной Сиднейской системы (активность, инфильтрация, атрофия, КМ) [13]. Для индивидуального прогнозирования риска рака желудка оценивали интегральные показатели степени и стадии ХАГ по визуально-аналоговой шкале, утвержденной решением III съезда Российского общества патологоанатомов 2009 года (Российский пересмотр международной классификации OLGA-2008 [14]). Типировали КМ на полную и неполную по характеру гистохимической детекции муцинов в цилиндрических клетках желудочного эпителия, уточняя диагноз на морфологическом уровне. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 6.0*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эндоскопических данных (табл. 1) показал, что ТЯЖ локализовались в теле и углу желудка по малой кривизне у 55 (85,9%) пациентов, реже — в кардиальном отделе и по большой кривизне — у 9 больных (14,1%), по размеру язвы преимущественно были большими и гигантскими у 48 (75,0%) и 10 (15,6%) пациентов соответственно. Данные ЭУЗИ позволяли четко определить глубину язвы, структуру в области дна, оценить возможность ее распространения за пределы серозной оболочки, состояние окружающих тканей и лимфатических узлов. Пенетрация была выявлена у 8 (12,5%) пациентов.

Таблица 1

ИНТРАСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯЗВ ЖЕЛУДКА (N = 64 ПАЦИЕНТА, АБС. (%))	
Язвы желудка в зависимости от локализации	
кардиальный и субкардиальный отделы желудка	6 (9,4)
тело и угол желудка по малой кривизне	55 (85,9)
тело желудка по большой кривизне	3 (4,7)
антральный отдел желудка	0
пилорический канал	0
Язвы желудка в зависимости от размера	
малые (менее 0,5 см)	0
средние (0,5–1,0 см)	6 (9,4)
большие (1,1–3 см)	48 (75,0)
гигантские (более 3 см)	10 (15,6)

Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫРАЖЕННОСТИ АТРОФИИ И МЕТАПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНФИЦИРОВАННОСТИ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> (В АНАМНЕЗЕ)		
Гастробиоптаты	<i>Hp</i> (+), чел. (%)	<i>Hp</i> (-), чел. (%)
		56 (100)
Атрофия	46 (71,8)	1 (16,6)*
Метаплазия	21 (32,8)	0*

Примечание: \* — представлены статистически значимые отличия *Hp*-неинфицированных гастробиоптатов слизистой оболочки желудка от ранее *Hp*-инфицированных ( $p < 0,05$ ) пациентов.

Таблица 3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КРАЕВ И ДНА ЯЗВ ЖЕЛУДКА	
Гистологические признаки	n = 64, абс. (%)
Фовеолярная гиперплазия	33 (51,6)
Фиброз	41 (64,0)
Атрофия	51 (79,6)
Кишечная метаплазия:	
I тип	5 (7,8)
II тип	15 (23,4)
Дисплазия:	
слабая	4 (6,2)
умеренная	6 (9,3)
тяжелая	25 (39,0)

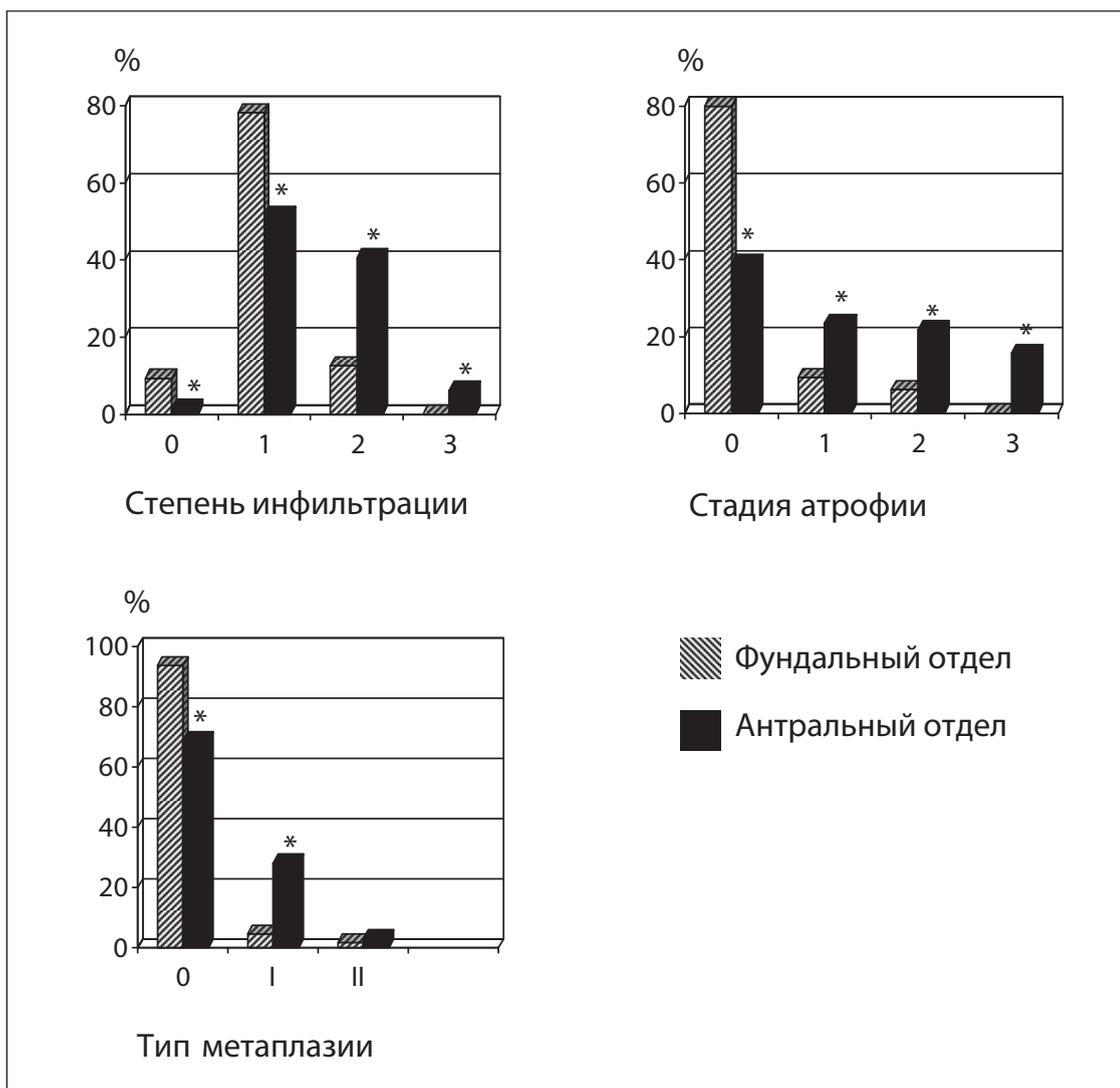


Рис. 1. Выраженность морфологических изменений СОЖ в фундальном и антральном отделах желудка у пациентов с ТЯЖ (в процентном отношении)

Примечание: \* — представлены достоверные отличия ( $p < 0,05$ ).

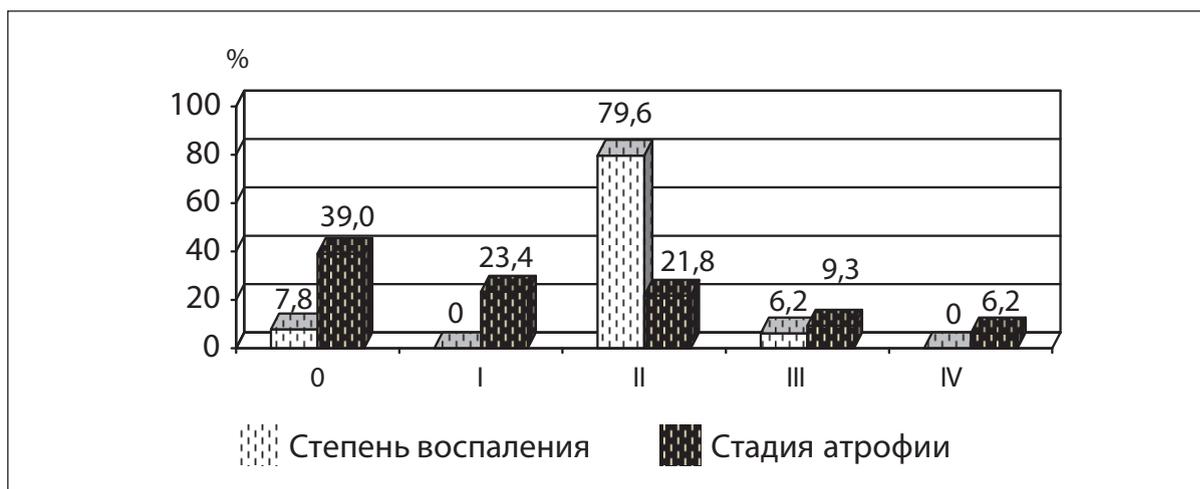
По результатам нашего исследования *Hr*-контаминация до включения больных с ТЯЖ в исследование была выявлена у 56 (87,5%) из 64 больных (табл. 2). Выраженность атрофии в гастробиоптатах у ранее *Hr*-положительных пациентов встречалась достоверно чаще по сравнению с *Hr*-негативными больными (71,8% против 16,6%), КМ была выявлена только в биоптатах ранее *Hr*-инфицированных пациентов (32,8%).

В связи с тем что пациенты включались в исследование только после проведения успешной эрадикационной терапии, у всех больных с ТЯЖ выявлен хронический неактивный гастрит различной степени инфильтрации (рис. 1), более выраженной в АОЖ. В слизистой оболочке ФОЖ обнаружена инфильтрация только минимальной и средней степени активности. Обращала на себя внимание атрофия СОЖ, которая достоверно чаще выявлена в АОЖ различной степени выраженности; у 10 (15,6%) пациентов диагностирован пангастрит. В слизистой оболочке АОЖ КМ очагового характера

I типа диагностирована у 18 (28,1%) пациентов, КМ II типа наблюдалась у 2 (3%) больных. В ФОЖ КМ I типа выявлена у 4 (6%) пациентов, из них только у одного пациента (1,5%) была КМ II типа.

Для оценки ХАГ как показателя кумулятивного риска рака желудка у пациентов с ТЯЖ была определена степень и стадия (рис. 2). Выраженное воспаление III–IV степени выявлено у 4 (6,2%) больных, что требовало продолжения медикаментозной терапии. III–IV стадии ХАГ были диагностированы у 10 (15,5%) больных. Эти пациенты были включены в группу риска по раку желудка и нуждались в динамическом эндоскопическом наблюдении с целью проведения вторичной канцерпревенции по поводу имеющейся ТЯЖ на фоне тяжелого ХАГ.

В гастробиоптатах из периульцерозной зоны (табл. 3) полная КМ была выявлена в 7,8% случаев, неполная КМ — в 23,4%; дисплазия слабой и умеренной степени — в 6,2 и 9,3% случаев соответственно. Выраженная дисплазия эпителия диагностирована у 25 (39,0%) пациентов, что явилось абсолютным



**Рис. 2.** Степень и стадия хронического гастрита у пациентов с ТЯЖ с использованием визуально-аналоговой шкалы, утвержденной решением III съезда Российского общества патологоанатомов (Самара, 2009).

показанием к хирургическому лечению ТЯЖ с целью своевременного выявления рака желудка. Среди лиц, включенных в исследование, у одной пациентки в поверхностных отделах слизистой периульцерозной зоны обнаружен очаг высококодифференцированной аденокарциномы, при ЭУЗИ глубина инвазии в пределах слизистой (*c-r in situ*), произведена эндоскопическая резекция СОЖ.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Частота встречаемости ТЯЖ варьируют от 10 до 23% [3]. В нашем исследовании ТЯЖ выявлены у 64 (13,2%) больных из 485 пациентов с язвенной болезнью желудка. По данным Б.Д. Комарова и соавт. [15], опыт оперативного лечения больных с ТЯЖ показал преобладание у них такого серьезного осложнения, как пенетрация и малигнизация язвы (отмечена у 66 и 6,1% больных соответственно), что согласуется с результатами нашего исследования.

Развитие гастродуоденальных язв зависит от варианта хронического гастрита, который, в свою очередь, во многом связан с локализацией *Нр*-инфекции в СОЖ. Известно, что язвы желудка формируются на фоне диффузного пангастрита или гастрита, преимущественно тела желудка [16]. Частота обнаружения *Нр*-инфекции при язвенной болезни желудка достигает 70–85% [17]. По результатам нашего исследования у пациентов с ТЯЖ *Нр*-контаминация была выявлена 87,5%.

У пациентов с хроническим атрофическим пангастритом, ассоциированным с *Нр*-инфекцией, имеется высокая вероятность возникновения неоплазии СОЖ [18]. По мнению исследователей, риск возникновения рака выше не в самом язвенном дефекте, опухолевой трансформации подвергается слизистая в периульцерозной зоне с явлениями метаплазии и дисплазии [19; 20], предраком является периульцерозный ХАГ [16]. Хронический

хеликобактерный гастрит является тем фоном, на котором в большинстве случаев развивается рак желудка. Важным условием для его возникновения является наличие нарушений клеточного обновления в СОЖ в виде ее атрофии и КМ. Хроническое активное воспаление СОЖ в дальнейшем вызывает развитие атрофии и метаплазии главных желез. В итоге у данной категории больных значительно повышается риск развития рака желудка [21; 22].

Проведенная нами у пациентов с ТЯЖ комплексная гистологическая и гистохимическая оценка множественных гастробиоптатов СОЖ, позволила выделить морфологические предикторы неблагоприятного течения желудочных язв и риска их малигнизации: толстокишечная метаплазия и выраженная дисплазии желудочного эпителия краев и дна ХЯЖ; фоновые изменения в желудке по типу хронического атрофического пангастрита или тяжелого атрофического гастрита (III–IV стадии) с очагами метаплазии различного типа.

Таким образом, современная эндоскопическая и морфологическая диагностика по материалам гастробиоптатов СОЖ дает возможность получать объективные данные о тенденции неопластической трансформации желудочного эпителия и проводить дифференциальный диагноз доброкачественного и злокачественного характера ТЯЖ.

### ВЫВОДЫ

Для ТЯЖ характерна большая частота и выраженность дисрегенераторных изменений эпителия СОЖ. При выявлении ТЯЖ на фоне ХАГ необходимо проведение комплекса эндоскопических и морфологических исследований, включающего МГДС с хромокопией, прицельной множественной биопсией СОЖ и проведением ЭУЗИ с целью ранней диагностики предраковых изменений СОЖ и раннего рака желудка, что позволяет индивидуализировать тактику лечения пациентов в каждом конкретном случае.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Шептулин А.А., Молчанова Ж.И. Труднорубцующиеся язвы желудка // Клин. меда.— 1991.— № 3.— С. 34–38.
2. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А. Факторы риска развития и лечение труднорубцующихся язв желудка и 12-перстной кишки // Фарматека. — 2010. — № 15. — С. 39–43.
3. Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Труднорубцующиеся гастродуоденальные язвы // Леч. врач. Гастроэнтерология. — 2011.— № 7.
4. Lanas A., Remacha B., Sainz R., Hirschowitz B. Study of outcome after targeted intervention for peptic ulcer resistant to acid suppression therapy // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95.— P. 513–519.
5. Власов А.П., Кукош М.В., Сараев В.В., Степанов Ю.П. Резекционная хирургия желудка. — Нижний Новгород, 2005. — 357 с.
6. Пасечников В.Д., Чуков С.З., Бакланова О.А. Эрадикация *Helicobacter pylori* как мера профилактики развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка // Consilium medicum Ukraina. — 2010. — Т. 4, № 14. — С. 4–10.
7. Логунов К.В., Пахомов Е.А. Ранние формы рака и малигнизация язвенных поражений слизистой оболочки желудка // Вестн. нац. медико-хирург. центра им. Н.И. Пирогова — 2010. — Т. 5, № 2. — С. 29–32.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56, № 6. — P. 772–781.
9. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы клинической гастроэнтерологии. Клинические очерки. — Пермь, 2008. — 359 с.
10. Kaise M., Kato M., Urashima M. et al. Magnifying endoscopy combined with narrow-band imaging for differential diagnosis of superficial depressed gastric lesions // Endoscopy. — 2009. — Vol. 41, № 4. — P. 310–315.
11. Kawahara Y., Takenaka R., Okada H., Kawano S. et al. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers // Dig. Endosc. — 2009. — № 21. — P. 14–19.
12. Yao K., Anagnostopoulos G.K., Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer // Endoscopy. — 2009. — Vol. 41, № 5. — P. 462–467.
13. Dixon M., Genta R., Vardley I. et al. Classification and grading of gastritis // Am. J. Surg. Patol. — 1996. — Vol.20. — P. 1161–1181.
14. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Новая классификация хронического гастрита // Актуальные вопросы патологической анатомии: Мат. III съезда Рос. об-ва патологоанатомов. — Самара, 2009. — Т. 1. — С. 5–8.
15. Комаров Б.Д., Чекмазов И.А., Гришин С.Г., Суворов А.Н. Хирургическое лечение длительно нерубцующихся язв желудка // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 3. — С. 72–74.
16. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Медицина, 1998. — 483 с.
17. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь: руководство для врачей. — Нижний Новгород, 2000. — 378 с.
18. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз: Пособие для врачей. — М., 2009. — 24 с.
19. Кузин М.И. Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. — 2001. — № 1. — С. 27–32.
20. Харнас С.С., Левкин В.В., Мусаев Г.Х. Рак желудка (клиника, диагностика, лечение): Учебное пособие. — М., 2006. — 84 с.
21. Axon A.T.R. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion // Advances in Med. Sci. — 2007. — Vol. 52. — P. 55–60.
22. El-Zimaity H. Gastritis and Gastric Atrophy // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24. — P. 682–686.