

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.33-008.17-032:611.329]-089-076.4:615.849.19

А.А. Шавров (мл.), И.В. Киргизов, А.А. Шавров, А.Г. Талалаев, А.Ю.Харитоновна,  
Г.В. Волынец, М.Г. Джилаваня

## КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЯ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН (119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1)

Шавров Антон Андреевич (Shavrov Anton Andreevich) Shavrovnczd@yandex.ru

*Статья посвящена оценке эффективности результатов хирургического лечения осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у 29 детей с помощью метода зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии слизистой оболочки пищевода. Оценивали динамику патологических изменений до и после лапароскопической фундопликации по Ниссену в отдаленные сроки (6 мес) у всех детей. Показано, что эндоскопическое исследование пищевода, дополненное эндомикроскопическим подтверждением осложнений ГЭРБ, является абсолютным показанием к выполнению лапароскопической фундопликации по Ниссену. Уменьшение воспалительных изменений и увеличение числа наблюдений неизменной слизистой оболочки на клеточном уровне может быть объективным показателем адекватного хирургического лечения осложнений ГЭРБ у детей. Проведен сравнительный анализ результатов гистологического и эндомикроскопического исследования, которые показали, что зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике осложнений ГЭРБ достигает чувствительности 88% и специфичности 94% для эзофагита, 100 и 100% соответственно для метапластических изменений в пищеводе и чувствительности 100% в дифференциальной диагностике полипов кардиоэзофагеального перехода.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; лапароскопическая фундопликация по Ниссену; педиатрия; конфокальная лазерная эндомикроскопия; пищевод Барретта; зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия, полипы кардиоэзофагеального перехода.

Shavrov A.A., Kirgizov I.V., Shavrov A.A., Talalaev A.G., Kharitonova A.Yu.,  
Volynets G.V., Dzhilavyan M.G.

CONFOCAL LASER ENDOMICROSCOPY FOR ESTIMATION OF THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN

Federal state budgetary institution "Research Centre of Children's Health", Russian Academy of Medical Science, 119991, Moscow

*This work was designed to estimate the efficacy of surgical treatment of complications of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children by probe-based confocal endomicroscopy (PCEM) before and 6 months after Nissen laparoscopic fundoplication. It was shown that results of endoscopic examination of oesophagus supplemented by endomicroscopy to confirm GERD complications are the absolute indication for Nissen laparoscopic fundoplication. A decrease in the number of mucosal lesions at the cellular level and the increased occurrence of intact cells are objective indicators of the adequate surgical treatment of the complications. Comparative analysis of the results of histopathological and endomicroscopic studies demonstrated that sensitivity and specificity of PCEM for diagnostics of GERD complications amount to 88 and 94% respectively for oesophagitis and 10% for metaplastic changes. Sensitivity of PCEM for differential diagnostics of cardioesophageal junction polyps is 100%.*

**Key words:** gastroesophageal reflux disease in children Nissen laparoscopic fundoplication

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание с разнообразными гистологическими изменениями слизистой оболочки пищевода (СОП) вследствие заброса в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого.

Тактика лечебных мероприятий у детей с ГЭРБ зависит от степени выраженности ее клинико-гистологических проявлений и включает использование как терапевтических, так и хирургических методов лечения. Абсолютным показанием для оперативного лечения являются неэффективность медикаментозной терапии при длительно сохраняющейся эндоскопической семиотике эрозивного рефлюкс-эзофагита в сочетании с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и осложненное течение ГЭРБ — пищевод Барретта (ПБ), стриктура пищевода, кровотечение [1—4].

Осложнения ГЭРБ требуют гистологического подтверждения диагноза для последующей оценки эф-

фективности объема и продолжительности медикаментозной терапии, необходимости хирургической коррекции и длительности диспансерного наблюдения за больными, однако эндоскопическое исследование пищевода с биопсией может приводить к дополнительной травматизации СОП, психологической нагрузке на ребенка, увеличению времени и финансовых расходов, связанных с гистологическим исследованием.

В результате последних технических достижений конфокальный сканирующий микроскоп уменьшился до размера, позволяющего подводить его к СОП через инструментальный канал стандартного гибкого видеэндоскопа. Методика получила название "зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия" (ЗКЛЭМ) и позволяет эндоскопистам проводить в реальном времени прижизненное гистологическое изучение СОП или ее оптическую биопсию. Вместе с тем до настоящего времени прижизненная значимость ЗКЛЭМ в оценке результатов хирургического лечения ГЭРБ у детей не

определена, что обусловило целесообразность проведения настоящей работы.

## Материал и методы

В обследование включено 29 детей (19 девочек и 10 мальчиков) в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст  $11,6 \pm 3,6$  года) с подозрением на ГЭРБ, находившихся на лечении в хирургическом и гастроэнтерологическом отделениях НИИ педиатрии им. Г.Н. Сперанского Научного центра здоровья детей РАМН. Среди клинических проявлений ГЭРБ у всех детей ведущую роль играли изжога, отрыжка, болевой синдром, дисфагия, икота. Комплекс диагностических мероприятий у всех детей включал проведение клинико-лабораторного исследования, эндоскопического исследования с прицельной биопсией СОП, эндомикроскопического, гистологического исследования до и после оперативного вмешательства.

На основании полученных данных показания и отбор детей для хирургического лечения проводили в соответствии с наличием осложнений ГЭРБ (ПБ, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), неэффективностью медикаментозной терапии, развитием стриктуры пищевода и др. Прерогативой хирургического лечения у всех детей в этой группе являлась лапароскопическая фундопликация по Ниссену.

Предоперационная подготовка включала комплекс мероприятий, направленных на медикаментозную коррекцию моторно-эвакуаторной, секреторной функции пищевода и желудка. Восстановление просвета пищевода при доброкачественном пептическом стенозе дополнялось бужированием по струне или баллонной дилатацией у 3 детей (баллоны CRE M00558350 производства Boston Scientific, Natick, США). Общепринятая эндоскопическая полипэктомия образований пищевода-желудочного перехода более 5 мм у 2 детей выполнялась в зависимости от результатов ЗКЛЭМ и предшествовала лапароскопической фундопликации по Ниссену.

Эндоскопическое исследование пищевода и желудка проводили в динамике до операции и в отдаленные сроки (через 6 мес) после нее у всех 29 детей с помощью видеозендоскопического оборудования Fujinon EVE-500 и видеогастродуоденоскопа Fujinon EG450WR5.

Интерпретация эндоскопической семиотики, характерной для эзофагита, производилась по классификации G. Tutgat в модификации В.Ф. Приворотского [5]. Полиповидные образования в зоне пищевода-желудочного перехода оценивали с помощью Международной эндоскопической классификации полипов, принятой в Стокгольме в 1982 г. [6], в соответствии с которой дополнительно выделяли полипы диаметром до 5 мм и более 5 мм.

Внутрипросветное исследование состояния СОП у всех 29 детей дополнялось ЗКЛЭМ с оценкой структурных изменений до и после хирургической коррекции. Исследование выполняли с помощью конфокальной лазерной сканирующей системы Cellvizio® (Mauna Kea Technologies, Франция) зондами Gastroflex. ЗКЛЭМ обеспечивает область просмотра в 30000 пикселей и генерирует 12 кадров в секунду, обеспечивая обзор СОП в пределах 600 мкм поля зрения, а глубину изображения — 70—130 мкм. Для получения изображений большего разрешения с целью визуализации микрососудистого русла слизистой оболочки используют зонды UHD с разрешающей способностью 50 000 пикселей. Зонды проводят через инструментальный канал эндоскопа с минимальным размером 2,2 мм, что позволяет использовать подавляющее большинство гибких эндоскопов.

Принципы работы и методика проведения ЗКЛЭМ описаны в наших предыдущих работах [3, 7] и в мировой литературе [8].

Интерпретация полученных ЗКЛЭМ-изображений осуществлялась по классификации Майами (2008 г.) для взрослых больных [9].

Видеозендоскопия с ЗКЛЭМ дополнялась биопсией СОП с последующим гистологическим исследованием у всех 29 детей до и после оперативного лечения. Гистологическое исследование биоптатов СОП и удаленных полипов выполняли в патолого-анатомической лаборатории ФГБУ НИЦЗД РАМН. Все биоптаты фиксировали в 10% формалине, делали традиционные гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, и проводили PAS-реакцию. Выявленные изменения оценивали по общепринятым гистологическим критериям, выделяя активность воспаления, желудочную или кишечную метаплазию, фиксировали наличие эрозий, язв и полипозных образований СОП.

## Результаты и обсуждение

Эндоскопическая семиотика воспалительных изменений СОП была представлена у 29 детей: эзофагит I степени наблюдался у 10 (34,5%) пациентов, II степени — у 7 (24,1%), III степени — у 4 (13,7%), IV степени — у 8 (27,5%). Полиповидные образования пищевода-желудочного перехода обнаружены у 9 (31%) детей, из которых очаговая гиперплазия утолщенной складки кардии и полипы менее 5 мм были найдены у 5 больных, более 5 мм — у 4.

ЗКЛЭМ показала, что при воспалительных изменениях СОП отмечалось нарушение четкости структуры клеток плоского эпителия, усиление сосудистого рисунка, с расширенными сосудами с замедленным кровотоком и полиморфно-клеточной инфильтрацией (см. рисунок, а—е на вклейке). Изображению желудочной метаплазии соответствует цилиндрический эпителий с круглыми и дифференцированными желудочными железами и воспаленными расширенными кровеносными сосудами (см. рисунок, б). ПБ представлен ворсиноподобными структурами с регулярным цилиндрическим эпителием и окрашенными темными бокаловидными клетками (см. рисунок, в). Гиперпластические полипы отличались характерным узким, щелевидным или звездчатой формы просветом крипт, регулярностью крипт и эпителия, уменьшенными в диаметре сосудами (см. рисунок, г). При аденоматозных полипах наблюдались ворсиноподобные структуры неправильной формы (даже при тубулярных аденомах), темный нерегулярно утолщенный эпителий и окрашенные бокаловидные клетки (см. рисунок, д). Следует отметить, что такие осложнения, как желудочная и кишечная метаплазия и полипы кардиоэзофагеального перехода, чаще наблюдались у детей с длительно текущей и рецидивирующей ГЭРБ.

По данным ЗКЛЭМ до операции эзофагит наблюдался у 25 (86,2%) детей, желудочная метаплазия — у 2 (6,8%), кишечная — у 2 (6,8%), гиперпластические полипы — у 7 (24,1%), аденоматозные — у 2 (6,8%) больных; у 1 больного отмечена неизменная СОП.

Гистологическое исследование до операции показало, что воспалительные изменения сопровождались отеком СОП и ее капилляров ("сосудистые озера"), нарастанием полиморфно-клеточной инфильтрации (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы — более 6 на биоптат), обнаружением поверхностных эрозий, баллонной дистрофией клеток. Желудочная метаплазия характеризовалась дифференцированной желудочной тканью с секреторирующими слизь цилиндрическими клетками, главными клетками и париетальными клетками (см. рисунок, в). ПБ проявлялся присутствием

**Сравнительная оценка изменений слизистой оболочки пищевода до и после фундопликации по данным видеозендоскопического, конфокального и гистологического исследования**

Изменения в пищеводе	До операции		После операции	
	абс.	%	абс.	%
<i>Традиционное эндоскопическое исследование</i>				
Без изменений	0	0	20	68,9
I степень	10	34,5	5	17,2
II степень	7	24,1	0	0
III степень	4	13,7	0	0
IV степень	8	27,5	4	13,7
<i>Конфокальная лазерная эндомикроскопия</i>				
Без изменений	0	0	18	65,5
Эзофагит	25	86,2	7	20,0
Желудочная метаплазия	2	6,8	2	6,8
Кишечная метаплазия	2	6,8	2	6,8
Гиперпластические полипы	7	24,1	3	10,3
Аденоматозные полипы	2	6,8	0	0
<i>Гистологическое исследование</i>				
Без изменений	0	0	17	58,6
Эзофагит	25	86,2	8	27,5
Желудочная метаплазия	2	6,8	2	6,8
Кишечная метаплазия	2	6,8	2	6,8
Гиперпластические полипы	7	24,1	3	10,3
Аденоматозные полипы	2	6,8	0	0

железистого эпителия с бокаловидными клетками (см. рисунок, *з*). Гиперпластические полипы характеризовались отечной собственной пластинкой со смещенным воспалительным инфильтратом, заметным удлинением крипт, ветвлением и кистозными расширениями ямок. В препаратах аденоматозных полипов наблюдались фрагменты железистой ткани и ворсинчатые образования, выстланные высоким цилиндрическим эпителием, в собственной пластинке — слабовыраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация. Ни в одном из представленных препаратов диспластических изменений не было.

Гистологическая картина эзофагита до операции подтверждена у 25 (86,2%) детей, желудочной метаплазии — у 2 (6,8%), кишечной — у 2 (6,8%), гиперпластического полипа — у 7 (24,1%), аденоматозного — у 2 (6,8%).

Согласно стратегии "диагностировал и удалил", эндоскопическая полипэктомия образований пищевода-желудочного перехода более 5 мм выполнялась при наличии эндомикроскопических признаков аденоматозного полипа и предшествовала фундопликации по Ниссену у 2 детей. При визуализации эндомикроскопических признаков структуры ткани, характерных для гиперпластических изменений ткани, последняя не подвергалась удалению и требовала динамического наблюдения после фундопликации по Ниссену у 7 детей.

Эндоскопическое исследование через 6 мес после операции показало неизменную СОП у 20 (68,9%) больных; воспалительные изменения отмечены у 9 (31,1%) детей. Эзофагит I степени выявлен у

5 (17,2%) детей, эзофагит IV степени — у 4 (13,7%), гиперпластические полипы, оставленные до операции *in situ*, после хирургического лечения у 4 больных уменьшились в размере, претерпевая обратное развитие до полного исчезновения (катамнез 2 года), а у 3 пациентов оставаясь без изменений. Рецидивов полипов после эндоскопической полипэктомии в отдаленные сроки (6 мес) не отмечено (см. таблицу).

Конфокальная эндомикроскопия через 6 мес после операции у 18 (62 %) детей показала клетки плоского эпителия (похожего на чешую) без ворсин или крипт и светлоокрашенные капиллярные кольца, что соответствует неизменной СОП (см. рисунок, *е*). Эзофагит наблюдался у 7 (24,1%) пациентов, желудочная метаплазия — у 2 (6,8%), кишечная метаплазия — у 2 (6,8%), гиперпластический полип — у 3 (10,3%).

Гистологическое исследование биоптатов неизменной СОП через 6 мес после операции показало многослойный плоский (сквамозный) эпителий пищевода со слизистыми железами у 17 (58,6%) больных, эзофагит подтвердился у 8 (27,5%), желудочная метаплазия — у 2 (6,8%), кишечная метаплазия — у 2 (6,8%), гиперпластический полип — у 4 (13,7%) больных.

Поскольку только гистологическое исследование биоптатов признается золотым стандартом в оценке структуры СОП для определения чувствительности и специфичности ЗКЛЭМ, мы сопоставили результаты гистологического и эндомикроскопического исследования до и после операции (см. таблицу).

Проведенные исследования показали, что ЗКЛЭМ в диагностике воспалительных изменений СОП позволяет определить эзофагит с чувствительностью 88% и специфичностью 94%, а желудочную метаплазию и ПБ 100 и 100% соответственно.

Таким образом, мы отметили хорошую взаимосвязь между изображениями, полученными при ЗКЛЭМ и традиционном гистологическом исследовании, в выявлении неизменной, воспалительной и метаплазированной СОП у детей с осложненным течением ГЭРБ. Эндоскопическое исследование, дополненное оптической биопсией СОП, позволяет значительно улучшить точность ранней диагностики различных осложнений ГЭРБ и оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Лапароскопическая фундопликация по Ниссену дает благоприятный результат в восстановлении замыкательной функции пищевода-желудочного перехода и предупреждает воздействие на СОП кислотно-пептического фактора, вследствие чего уменьшаются и исчезают воспалительные и эрозивные изменения, однако не всегда сопровождается полным исчезновением таких патологических изменений СОП, как желудочная и кишечная метаплазия. Эти изменения чаще встречались у детей с продолжительным течением болезни, поэтому эндомикроскопическое динамическое наблюдение и хирургическую коррекцию необходимо проводить на более ранних сроках заболевания.

До недавнего времени единственным методом дифференциальной диагностики аденоматозных и гиперпластических полипов было проведение прицельной биопсии образований пищевода-желудочного перехода с последующим гистологическим исследованием и

отсроченным удалением. Роль ЗКЛЭМ в верификации структуры полипов важна: исследование помогает выявлять характерные изменения с чувствительностью 100%. Конфокальные признаки аденоматозного перерождения в нашей серии наблюдений явились абсолютным показанием для одномоментной эндоскопической электроэксцизии полипа, что наиболее полно соответствует стратегии "диагностировал и удалил".

### Заключение

Конфокальная эндомикроскопия может стать одним из ведущих методов внутрископической эндоскопии, поскольку позволяет осмотреть СОП на клеточном уровне во время проведения исследования и может помочь в установлении диагноза. В отличие от гистологического исследования образцов СОП, ограниченных размером биоптата, ЗКЛЭМ не только обеспечивает получение прижизненных данных о ее воспалительной активности, но и дает возможность осмотреть ее поверхность на более протяженных участках, а также проводить неограниченное количество виртуальных гистологических исследований без ее травматизации. Возможность при ЗКЛЭМ во время традиционного эндоскопического исследования дифференцировать неизмененную и метаплазированную СОП помогает в установлении гистологического диагноза, повышает точность ранней диагностики, позволяет реально судить о динамике патологических изменений, определять тактику лечебных мероприятий и их эффективность при ГЭРБ у детей. Все это позволит принимать правильные решения, касающиеся тактики ведения больных, а сокращение времени на ненужные биопсии сводит риск осложнений к минимуму, что очень важно в педиатрической практике. Эндоскопическое исследование пищевода с эндомикроскопическим подтверждением осложнений ГЭРБ является абсолютным показанием к проведению лапароскопической фундопликации по Ниссену. Уменьшение воспалительных изменений и увеличение числа наблюдений неизмененной СОП может быть объективным показателем адекватного хирургического лечения при осложнениях ГЭРБ у детей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В., ред. Детская гастроэнтерология (избранные главы). М.; 2002.
2. Эрдес С.И., Сергеева Т.Н., Мухаметова Е.М. Суточная рН-метрия у детей и подростков с полипами кардиоэзофагеального перехода. Педиатрия. 2008; 6: 42—6.

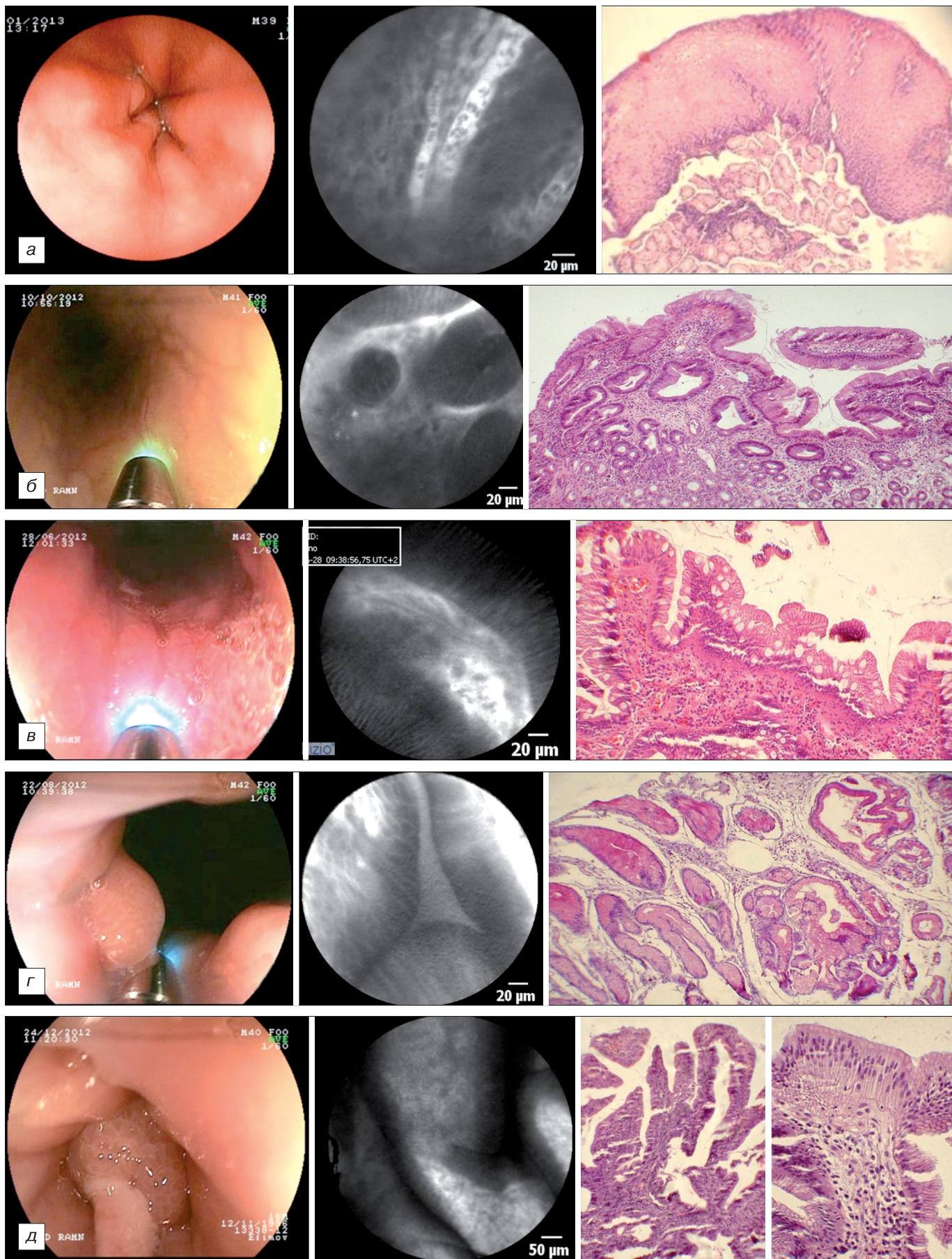
3. Харитонов А.Ю., Смирнов И.Е., Шавров А.А. и др. Современные технологии эндоскопической диагностики эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей. Российский педиатрический журнал. 2010; 3: 32—5.
4. Обедин А.Н., Александров А.Е., Киргизов И.В. и др. Интенсивная терапия новорожденных с пороками развития желудочно-кишечного тракта и высоким риском развития гнойно-септических осложнений. Детская хирургия. 2013; 1: 19—24.
5. Приворотский В.Ф., Лупнова Н.Е. ГЭРБ у детей (проект стандартов диагностики и лечения). В кн.: Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России "Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей". М.; 2007: 75—90.
6. Лазебник Л.Б., Щербakov П.Л. Гастроэнтерология. М.: Издание медицинских книг; 2011.
7. Венидиктова М.М., Шавров А.А. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. Вопросы диагностики в педиатрии. 2012; 4: 17—21.
8. Wallace M.B., Meining A., Canto M.I. et al. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. Aliment. Pharmacol. Ther. 2010; 31(5): 548—52.
9. Wallace M.B., Lauwers G.Y., Chen Y. et al. Miami classification for probe-based confocal laser endomicroscopy. Endoscopy. 2011; 43(10): 882—91.

### REFERENCES

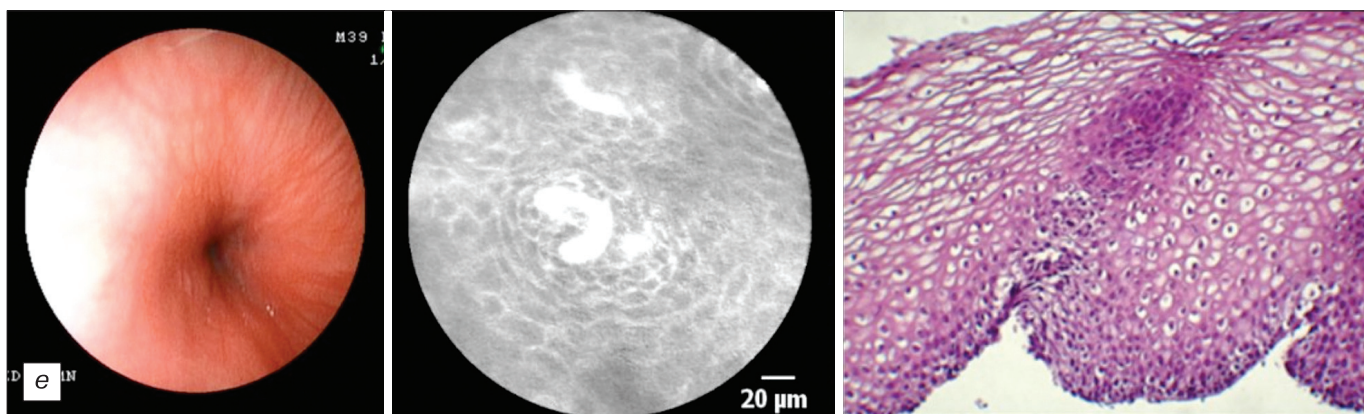
1. Baranov A.A., Klimanskaya E.V., Rimarchuk G.V. Pediatric gastroenterology (selected chapters). Moscow; 2002 (in Russian).
2. Erdes S.I., Sergeeva T.N., Mukhametova E.M. Daily pH monitoring in children and teenagers with polyps of cardioesophageal passage. Peditriya. 2008; 6: 42—6 (in Russian).
3. Kharitonova A.Yu., Smirnov I.E., Shavrov A.A. et al. Modern technologies of endoscopic diagnosis of erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract in children. Rossijskiy peditricheskij zhurnal. 2010; 5: 14—7 (in Russian).
4. Obedin A.N., Aleksandrov A.E., Kirgizov I.V. et al. Intensive therapy in newborn with malformations of gastrointestinal tract and high risk of septic complications. Detskaya Khirurgiya. 2013; 1: 19—24 (in Russian).
5. Privorotskiy V.F., Lupnova N.E. GERD in children (draft standards for diagnosis and treatment). In: Materialy XIV Kongressa detskih gastroenterologov Rossii "Aktualnie problemi abdominalnoi patologii u detei". Moscow; 2007: 75—90 (in Russian).
6. Lazebnik L.B., Scherbakov P.L. Gastroenterology. Moscow: Izdaniye Meditsinskih Knig; 2011 (in Russian).
7. Venediktova M.M., Shavrov A.A. et al. Confocal endomicroscopy in the diagnosis of inflammatory bowel diseases in children. Voprosi diagnostiki v peditrii. 2012; 4: 17—21 (in Russian).
8. Wallace M.B., Meining A., Canto M.I. et al. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. Aliment. Pharmacol. Ther. 2010; 31(5): 548—52.
9. Wallace M.B., Lauwers G.Y., Chen Y. et al. Miami classification for probe-based confocal laser endomicroscopy. Endoscopy. 2011; 43(10): 882—91.

Поступила 28.10.13





К ст. А.А. Шаврова и соавт.



Слева направо: эндоскопическое, эндомикроскопическое и гистологическое (препараты проф., д.м.н., С.Г. Хомерики) изображения воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода (а); желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода (б); пищевода Барретта (в); гиперпластического полипа (г); тубулярно-ворсинчатой аденомы (д); неизменной слизистой оболочки пищевода (е).