

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ НАЛИЧИИ ЖЕЛУДОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА

МАСТЫКОВА Е.К., КОНОРЕВ М.Р., МАТВЕЕНКО М.Е.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель исследования – определить прогностическое значение диагностики желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода в формировании эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материал и методы. Проведено проспективное, сравнительное исследование. В исследование было включено 102 пациента с ГЭРБ. Средний возраст составил 55 (40; 63) лет. Мужчин было 63 (61,7%), женщин – 39 (38,3%). Длительность наблюдения составила в среднем 1,7 (1,4; 2,5) лет. Пациентам выполнена видеоэзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки нижней трети пищевода. Анализ частоты появления эрозий проводили с заполнением таблицы 2x2 (для обработки использовался критерий χ^2). Для численной оценки факторов риска развития эрозивного эзофагита (мужской пол, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, желудочная метаплазия) использовалась логистическая регрессия.

Результаты. Изучены прогностически неблагоприятные признаки, достоверно влияющие на появление эрозивной формы ГЭРБ: мужской пол, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и желудочная метаплазия слизистой оболочки пищевода. Установлены высокие показатели прогностического фактора (наличие желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода) для прогноза появления эрозий у пациентов с ГЭРБ: чувствительность прогноза – 80,7% (95% ДИ: 73,6-94,4%); специфичность прогноза – 84,0% (95% ДИ: 69,8-91,7%); доля правильных прогнозов – 82,4% (95% ДИ: 74,8-89,9%); относительный риск прогнозируемого исхода – 4,3; относительный риск иного исхода - 0,2 (95% ДИ: 0,1-0,39%); отношение шансов – 22,05 (95% ДИ: 7,7-62,6%).

Заключение. Желудочная метаплазия слизистой оболочки пищевода является достоверным фактором риска появления эрозивной формы ГЭРБ без учета дополнительных факторов (мужской пол, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы).

Ключевые слова: пищевод, ГЭРБ, желудочная метаплазия, эрозивный эзофагит.

Abstract.

Objectives. To assess the prognostic value of diagnosing gastric metaplasia of the esophageal mucous membrane in the development of erosive form of the gastroesophageal reflux disease (GERD).

Material and methods. Prospective, comparative study of 102 patients with GERD (the mean age 55 (40; 63) years, 63 men (61,7%) and 39 women (38,3%)) was conducted. The term of monitoring averaged 1,7 (1,4; 2,5) years. All included patients underwent endoscopy for the diagnosis of erosive esophagitis and biopsies were obtained from the esophagus in order to determine the metaplastic changes. Frequency analysis of the development of erosions was conducted filling in the table 2x2 (χ^2 criterion was used for the processing). To estimate the risk factors for the erosive esophagitis development (male gender, hiatus hernia and gastric metaplasia) the logistic regression was used.

Results. Prognostic risk factors reliably influencing the erosive esophagitis development (male gender, hiatus hernia and gastric metaplasia of the esophageal mucous membrane) were studied. High rates of the prognostic factor (the presence of gastric metaplasia) were determined for the prognosis of erosive esophagitis development in patients with GERD: sensitivity – 80,7% (95% CI: 73,6-94,4%); specificity – 84,0% (95% CI: 69,8-91,7%); predictive accuracy – 82,4% (95% CI: 74,8-89,9%); positive relative risk – 4,3, negative relative risk - 0,2 (95% CI: 0,1-0,39%); odds ratio – 22,05 (95% CI: 7,7-62,6%).

Conclusions. Gastric metaplasia of the esophageal mucous membrane is a reliable risk factor for the development of erosive esophagitis disregarding other factors (male gender and hiatus hernia).

Key words: esophagus, GERD, gastric metaplasia, erosive esophagitis.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Согласно Монреальскому соглашению (2006 г.) ГЭРБ - это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений [1].

Частота встречаемости ГЭРБ составляет 10-20% в западных странах, в то время как в странах Азии – около 5% [1-8]. По данным проведенных исследований эрозивная форма ГЭРБ встречается у 19-45% пациентов [1, 9, 10].

Метаплазия слизистой оболочки пищевода является результатом патологической регенерации эпителия пищевода в ответ на повреждение [11]. Наличие метаплазии слизистой оболочки пищевода предполагается эндоскопически (во время проведения эзофагогастродуоденоскопии - ЭГДС), когда имеет место подъем цилиндрического эпителия в пищевод выше зоны кардиоэзофагального перехода (КЭП). Ориентиром КЭП большинство исследователей считают проксимальный край желудочных складок [10].

При гистологическом исследовании метаплазированного эпителия слизистой оболочки пищевода может быть обнаружен эпителий трех типов – кардиальный, фундальный и кишечный тип. Установлено, что у людей, имеющих кишечный тип метаплазии, риск возникновения аденокарциномы пищевода (АКП) в 30-40 раз больше, чем в общей популяции [10, 12].

Однако имеются данные, что наличие в пищеводе эпителия желудочного типа также является патологическим состоянием, которое может быть связано с длительно существующей ГЭРБ [12-15].

Известно, что хроническое воспаление может способствовать развитию рака пищевода. Lassen и соавторы [16] сообщили, что среди пациентов с эрозивным эзофагитом риск развития АКП в 5 раз выше, и большинство аденокарцином возникли на фоне метаплазии слизистой оболочки пищевода (СОП). Кроме того, в некоторых исследованиях отмечается связь степени тяжести эрозивного эзофагита и частоты возникновения АКП [17, 18].

Учеными подчеркивается необходимость изучения клинического значения сосуществования эрозивного эзофагита и метапла-

зии СОП, поскольку метаплазия СОП может оказывать негативное влияние на заживление эрозивного эзофагита при наличии ГЭРБ [19].

Возможно, обнаружение желудочной метаплазии СОП при ЭГДС может служить признаком, предполагающим повышенный риск возникновения эрозивной формы ГЭРБ в дальнейшем, наряду с другими факторами риска (мужской пол, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы – ГПОД, длительный анамнез курения и чрезмерного употребления алкоголя, повышенный индекс массы тела).

Цель исследования заключалась в определении прогностического значения диагностики желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода в формировании эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Методы

Проведено проспективное, сравнительное исследование. Отбор пациентов проводился рандомизированным методом. Пациенты включались в исследование при отсутствии эрозий пищевода по данным анамнеза, эндоскопического и морфологического методов обследования. Длительность наблюдения составила в среднем 1,7 (1,4; 2,5) лет.

Диагноз ГЭРБ устанавливался согласно рекомендациям Монреальского консенсуса (2006 г.) – легкие симптомы изжоги и/или регургитации, «беспокоящие» пациента 2 и более дня в неделю, а также симптомы средней тяжести и тяжелые, возникающие чаще 1 дня в неделю [1].

Под «изжогой» подразумевалось наличие чувства жжения различной интенсивности, возникающее за грудиной (в нижней трети пищевода) и/или в эпигастральной области [9]. Согласно Монреальскому определению под термином «регургитация» понималось попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки [1].

Появление эрозивного эзофагита устанавливалось на основе данных эндоскопического исследования пищевода. ЭГДС выполнялась видеоэзофагогастродуоденоскопом фирмы «Олимпус». Эрозивный рефлюкс-эзофагит определялся при наличии видимых дефектов слизистой оболочки дистального отде-

ла пищевода. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Во время эндоскопического исследования всем пациентам проводилась прицельная биопсия слизистой оболочки нижней трети пищевода.

Полученные биоптаты после проводки материала окрашивали: гематоксилином – эозином, азур-эозином, для выявления главных клеток фундальных желёз; реактивом Шиффа, для выявления слизеобразующих клеток; альциановым синим при рН 2,5 выявляли сиаломуцины и при рН 1,0 – сульфомуцины для дифференцировки полной и неполной (с явлениями дисплазии) кишечной метаплазии. Неинформативные биоптаты не учитывались. Также в исследование не включались пациенты, имеющие кишечную метаплазию.

В исследование было включено 102 пациента. Медиана возраста пациентов составила 55 (40; 63) лет. Мужчин было 63 (61,7%), женщин – 39 (38,3%).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (P25 и P75).

Для численной оценки факторов риска развития эрозивного эзофагита (мужской пол, ГПОД, желудочная метаплазия) нами была применена логистическая регрессия (выполнена с помощью программы Med Calc Statistics 10.2.00). Перечисленные факторы являются бинарными, принимающими значение 1, если фактор присутствует и 0, если фактор отсутствует. В качестве зависимой переменной был определен также бинарный признак – 1 - появление эрозий СОП и 0 – отсутствие эрозий.

Качество построенных моделей проверяли с помощью ROC-анализа, интерпретируя показатель площади под кривой (AUC). Также анализ частоты появления эрозивной формы ГЭРБ проводили с заполнением всех четырех полей (a, b,c,d) таблицы 2x2 (табл. 1).

Для обработки таблицы размерности 2x2 использовался критерий χ^2 . Для относительных частот определялся 95% доверительный интервал.

При оценке прогноза появления эрозивной формы ГЭРБ учитывались следующие характеристики прогностического фактора: чувствительность, специфичность, доля правильных прогнозов, абсолютный риск прогнозируемого исхода в опытной и контрольной группе, изменение абсолютного риска, относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, изменение относительного риска и относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов, коэффициент асимметрии (отношение шансов).

Результаты и обсуждение

При ЭГДС через 1,7 (1,4; 2,5) лет наблюдения эрозивный эзофагит был выявлен у 50 человек (49,1%, 95% ДИ: 39,2-58,5%) из 102 пациентов с ГЭРБ. Желудочная метаплазия была диагностирована у 50 пациентов (49,1%, 95% ДИ: 39,2-58,5%), у остальных 52 пациентов (50,9%, 95% ДИ: 41,2-60,7%) морфологическое исследование не выявило наличия метаплазии СОП.

Среди пациентов с эрозивной формой ГЭРБ было 39 мужчин (75%, 95% ДИ: 63,1-86,8%), а среди пациентов с ГЭРБ без эрозивного эзофагита – 24 мужчины (48%, 95% ДИ:

Таблица 1 – Стандартная таблица для определения операционных характеристик прогностического фактора

Исход заболевания	Прогноз (на основании значения некоторого фактора)		Всего
	неблагоприятный	благоприятный	
Неблагоприятный	a	c	a+c
Благоприятный	b	d	b+d
Всего	a+b	c+d	a+b+c+d

Примечание: a – число истинно положительных прогнозов (ИП); b - число ложноположительных прогнозов (ЛП); c – число ложноотрицательных прогнозов (ЛО); d – число истинно отрицательных прогнозов (ИО).

34,1-61,9%). Кроме того у пациентов с эрозивным эзофагитом ГПОД была выявлена у 27 человек (51,9%, 95% ДИ: 38,2-65,6%), а у пациентов без эрозивного эзофагита ГПОД встречалась у 8 человек (16,0%, 95% ДИ: 5,7-26,2%).

На первом этапе регрессионного анализа прогнозирования развития эрозивной формы ГЭРБ использовали мужской пол в качестве единственной независимой переменной. В целом данная модель имеет среднее качество по экспертной шкале (AUC = 0,65), невысокие показатели чувствительности (76,9%) и специфичности (54%). ROC-кривая прогнозирования для данной модели представлена на рисунке 1.

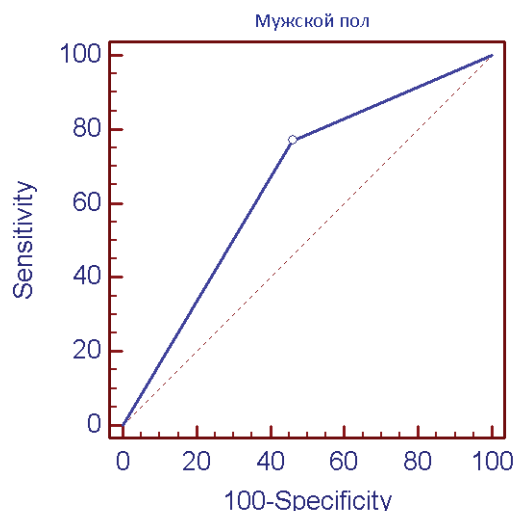


Рисунок 1 – ROC-кривая прогнозирования развития эрозивного эзофагита на основании принадлежности к мужскому полу.

На следующем этапе анализа в модель была включена ГПОД. Данная модель имеет хорошее качество по экспертной шкале (AUC=0,74), а также более высокий показатель чувствительности (87,7%) по сравнению с предыдущей моделью, но обладает меньшей специфичностью (36,8%). ROC-кривая прогнозирования развития эрозивного эзофагита на основании принадлежности к мужскому полу и наличия ГПОД представлена на рисунке 2.

На третьем этапе регрессионного анализа в модель была включена желудочная метаплазия СОП. Данная модель демонстрирует очень хорошее качество по экспертной шкале (AUC=0,89), что свидетельствует о положи-

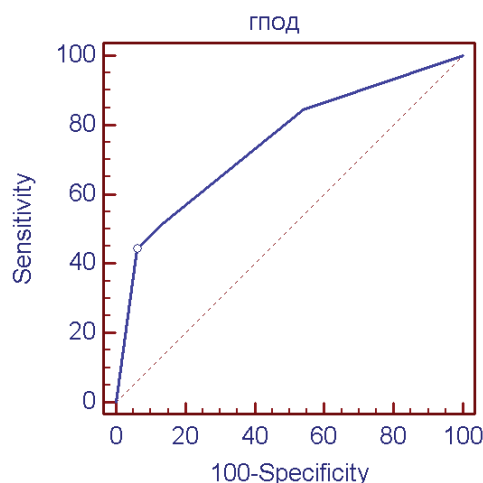


Рисунок 2 – ROC-кривая прогнозирования развития эрозивного эзофагита на основании принадлежности к мужскому полу и наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Таблица 2 – Определение операционных характеристик прогностического фактора (желудочная метаплазия) для прогноза развития эрозивной формы ГЭРБ (n=102)

Появление эрозий	Прогноз (диагностика желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода)		Всего
	неблагоприятный (ЖМ+)	Благоприятный (ЖМ-)	
Эрозии СОП имеются	42 ИП	10 ЛО	52
Эрозии СОП отсутствуют	ЛП 8	ИО 42	50
Всего	50	52	102

Примечание: ЖМ+ – наличие желудочной метаплазии; ЖМ- – отсутствие желудочной метаплазии; ИП – число истинно положительных прогнозов; ЛП – число ложноположительных прогнозов; ЛО – число ложноотрицательных прогнозов; ИО – число истинно отрицательных прогнозов.

тельном влиянии переменной «желудочная метаплазия». Также модель имеет более высокий показатель чувствительности (90,4%) и специфичности (82,0%) по сравнению с предыдущими моделями. ROC-кривая прогнозирования развития эрозивного эзофагита на основании принадлежности к мужскому полу, наличия ГПОД и желудочной метаплазии представлена на рисунке 3.

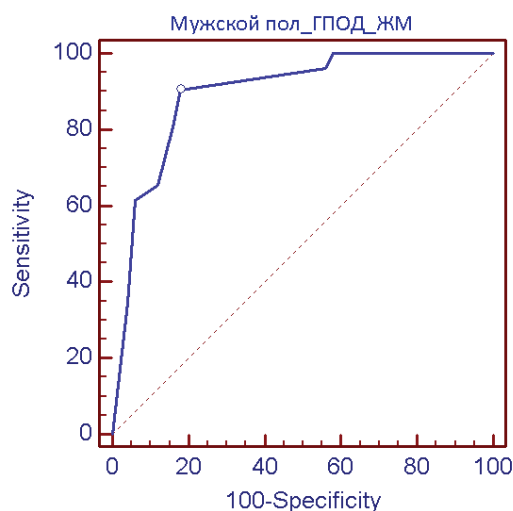


Рисунок 3 – ROC-кривая прогнозирования развития эрозивного эзофагита на основании принадлежности к мужскому полу, наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и желудочной метаплазии.

При рассмотрении желудочной метаплазии в качестве неблагоприятного прогностического фактора для прогноза появления эрозивной формы ГЭРБ за 1,7 (1,4; 2,5) лет наблюдения, оказалось, что число истинно положительных прогнозов (ИП) составило 42 случая, ложноположительных прогнозов (ЛП) - 8, ложноотрицательных прогнозов (ЛО) - 10, истинно отрицательных прогнозов (ИО) – 42

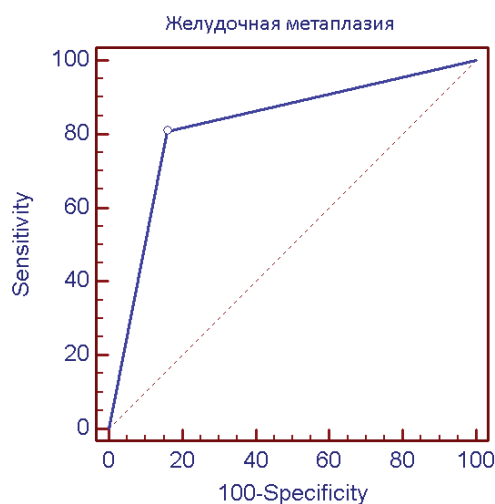


Рисунок 4 – ROC-кривая прогнозирования развития эрозивного эзофагита по результатам одновариантной (желудочная метаплазия) логистической регрессии.

Таблица 3 – Основные характеристики прогностического фактора (желудочная метаплазия) для прогноза развития эрозивной формы ГЭРБ (n=102)

Характеристики прогностического фактора	ЖМ СОП	95% ДИ
Чувствительность	80,7%	73,6-94,4%
Специфичность	84,0%	69,8-91,7%
Доля правильных прогнозов	82,4%	74,8-89,9%
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	84%	74,0-94,0%
Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-отрицательных пациентов	19,2%	8,1-30,3%
Повышенный абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	64,7%	54,9-74,5%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	4,3	2,7-6,5
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,2	0,19-0,38
Отношение шансов	22,05	7,7-62,6

Примечание: ЖМ – желудочная метаплазия, СОП – слизистая оболочка пищевода, ДИ – доверительный интервал.

случая. Результаты анализа прогностического фактора (наличие желудочной метаплазии) для прогноза появления эрозивной формы ГЭРБ (n=102) представлены в таблице 3.

Как видно из представленной таблицы, желудочная метаплазия СОП достоверно влияла на прогноз появления эрозивной формы ГЭРБ.

Повышенный относительный риск появления эрозивной формы ГЭРБ при наличии желудочной метаплазии СОП оказался равным 3,3.

Нами была построена модель, которая включала только желудочную метаплазию как единственную независимую переменную. Модель, включающая один фактор (желудочную метаплазию СОП), демонстрирует очень хорошее качество по экспертной шкале (AUC = 0,82), как и при включении трех факторов (мужской пол, ГПОД, желудочная метаплазия). ROC-кривая прогнозирования развития эрозивного эзофагита по результатам одновариантной (желудочная метаплазия) логистической регрессии представлена на рисунке 4.

Также данная модель характеризуется хорошими показателями чувствительности (80,7%) и специфичности (84%), что позволяет использовать желудочную метаплазию СОП в качестве достоверного фактора риска появления эрозивной формы ГЭРБ без учета дополнительных факторов (мужской пол, ГПОД).

Заключение

1. Желудочная метаплазия слизистой оболочки пищевода как прогностический фактор развития эрозивной формы ГЭРБ обладает высокими показателями эффективности (чувствительность – 80,7%, специфичность – 84%, доля правильных прогнозов – 82,4%, отношение шансов – 22,05).

2. В исследовании установлен повышенный абсолютный риск (84%; 95% ДИ: 74,0-94,0%) и повышенный относительный риск (4,3; 95% ДИ: 2,7-6,5) развития эрозивной формы ГЭРБ у пациентов, имеющих желудочную метаплазию СОП

3. Желудочная метаплазия слизистой оболочки пищевода может рассматриваться в качестве достоверного фактора риска появления эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни без учета дополнитель-

ных факторов (мужской пол, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы).

Литература

1. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006 Aug. – Vol. 101, N 8. – P. 1900-1920.
2. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent [et al.] // *Gut.* – 2005 May. – Vol. 54, N 5. – P. 710-717.
3. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) / Л. Б. Лазебник [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2011. – Т. 83, № 1. – С. 45-50.
4. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: a population based study in South China / M. Chen [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005 Jul. – Vol. 40, N 7. – P. 759-767.
5. A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China / H. Jia [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2010 Aug. – Vol. 10. – P. 94.
6. Jung, H-K. Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Asia: A Systematic Review / H-K. Jung / *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2011 Jan. – Vol. 17, N 1. – P. 14-27.
7. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-esophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study / W. M. Wong [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003 Sep. – Vol. 18, N 6. – P. 595-604.
8. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a large unselected general population in Japan / H. Yamagishi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008 Mar. – Vol. 14, N 9. – P. 1358-1364.
9. Ивашкин, В. Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 704 с.
10. American Gastroenterological Association technical review in the management of Barrett's esophagus / S. J. Spechler [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011 Mar. – Vol. 140, N 3. – P. 18-52.
11. Barrett, N. R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis' / N. R. Barrett // *Br. J. Surg.* – 1950 Oct. – Vol. 38, N 150. – P. 175-182.
12. Prateek Sharma, M. D. Barrett's Esophagus / M. D. Prateek Sharma // *New England Journal of Medicine.* – 2009 Dec. – Vol. 361. – P. 2548-2556.
13. Chandrasoma, P. Pathophysiology of Barrett's

- esophagus / P. Chandrasoma // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997 Jul. – Vol. 9, N 3. – P. 270-278.
14. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's Esophagus / S. J. Spechler [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010 Mar. – Vol. 138, N 3. – P. 854-869.
 15. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma / K. Takubo [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2009 Jan. – Vol. 40, N 1. – P. 65-74.
 16. Lassen, A. Esophagitis: incidence and risk of esophageal adenocarcinoma—a population-based cohort study / A. Lassen, J. Hallas, O. B. Muckadell // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006 Jun. – Vol. 101, N 6. – P. 1193-1199.
 17. Wu, A. H. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma / A. H. Wu, C. C. Tseng, L. Bernstein // *Cancer.* – 2003 Sep. – Vol. 98, N 5. – P. 940-948.
 18. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery / W. Ye [et al.] // *Gastroenterology.* – 2001 Dec. – Vol. 121, N 6. – P. 1286-1293.
 19. Sharma, P. Gastro-oesophageal reflux disease: symptoms, erosions, and Barrett's—what is the interplay? / P. Sharma // *Gut.* – 2005 Jun. – Vol. 54, N 6. – P. 739-740.

*Поступила 31.09.2014 г.
Принята в печать 05.12.2014 г.*

Сведения об авторах:

Мастыкова Е.К. – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Матвеевко М.Е. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: shelest@tut.by – Мастыкова Евгения Константиновна.