

Абжалилова Аделя Ренатовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-378-33-22, e-mail: abzhalilova@mail.ru.

Тишкова Ольга Геннадьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-989-683-95-85, e-mail: tishkov2003@mail.ru.

Уханова Юлия Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-347-50-80, e-mail: yulli20@mail.ru.

УДК 616.329-07-08

© А.В. Зурнаджьянц, 2013

А.В. Зурнаджьянц

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТА

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Рассмотрены данные по проблеме осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в частности, пищевода Баррета. Приведены современные представления эпидемиологии, патогенеза и этиологии данного заболевания, а также принципы лечения в зависимости от стадии заболевания. Анализ литературных данных показал, что проблема пищевода Баррета до настоящего времени полностью не решена, поэтому поиск новых методов ранней диагностики и своевременного лечения является актуальным.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета.

A.V. Zurnadzhyants

THE OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BARRETT'S ESOPHAGUS

The were studied literature data on the problem of complications of gastroesophageal reflux disease, particular Barrett's esophagus were studied. The modern representations of epidemiology, pathogenesis and etiology of the disease, the principles of treatment depending on the stage of the disease are given. The analysis of literature data showed that the problem of Barrett's esophagus is not fully solved and so the search for new methods of early diagnostics and proper treatment is actual.

Key words: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus.

В связи с сохраняющимся ростом числа больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) интерес к изучению этой патологии существует до настоящего времени. Клинические симптомы ГЭРБ значительно ухудшают качество жизни пациентов и приводят к развитию рефлюкс-эзофагита, в исходе которого возможно формирование стеноза пищевода, пищевода Баррета и аденокарциномы [6]. Частота выявления ГЭРБ и ее осложнений прогрессивно увеличивается с возрастом и составляет в среднем 20 % случаев в популяции. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что симптомы ГЭРБ имеют 60 % больных старше 65 лет. Аналогичная закономерность наблюдается и в отношении осложнений ГЭРБ, на что указывает увеличение числа хирургических вмешательств у пожилых больных по поводу неэффективности проводимой медикаментозной терапии и прогрессирования заболевания [10].

Особую значимость ГЭРБ приобрела в последние годы, когда на фоне роста заболеваемости аденокарциномой пищевода (6–8 новых случаев на 100 000 населения в год) пристальное внимание было обращено на пищевод Баррета (ПБ) – предраковое состояние, развивающееся у больных ГЭРБ. ПБ характеризуется появлением цилиндрического метаплазированного эпителия в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, который повышает риск развития аденокарциномы пищевода.

Необходимость своевременного выявления ПБ служит достаточным обоснованием проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Распространенность ПБ среди лиц с эзофагитом приближается к 8 % с колебаниями в диапазоне от 5 до 30 %. Накаплива-

ются данные об ассоциации инфекции *Helicobacter pylori* с меньшим риском развития аденокарциномы пищевода и пищеводно-желудочного соединения. Аденокарцинома пищевода развивается у 0,5 % больных с ПБ в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6 % в год – при дисплазии высокой степени. Частота аденокарциномы пищевода у пациентов с ПБ возрастает до 800 случаев на 100 000 населения в год. Таким образом, наличие ПБ повышает риск последующего развития аденокарциномы пищевода в десятки раз [8].

Ведущим механизмом развития ГЭРБ, согласно современным представлениям, является недостаточность нижнего пищеводного сфинктера или увеличение числа эпизодов его спонтанного расслабления с забросом в пищевод содержимого нижележащих отделов. Этим механизмом объясняется 60–80 % случаев возникновения болезни. В нормальных условиях рН в нижней трети пищевода равно 6,0. При повышении рН в пищеводе > 7,0 говорят о щелочном или желчном рефлюксе, при снижении рН < 4,0 – о кислотном рефлюксе, обусловленном забросом в пищевод содержимого желудка. Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании характерных симптомов и/или инструментальных методов: эзофагогастродуоденоскопии, суточного мониторинга рН пищевода, манометрии нижнего пищеводного сфинктера, рентгенологического исследования пищевода и желудка [11].

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки – один из важнейших методов обследования больных ГЭРБ, позволяющий выявить различные ее стадии, а также сопутствующие поражения. В 2004 г. была предложена эндоскопическая классификация ГЭРБ, согласно которой выделяются следующие стадии этого заболевания:

1 стадия – без патологических изменений слизистой оболочки пищевода (при наличии симптомов ГЭРБ), то есть эндоскопически «негативная» ГЭРБ;

2 стадия – эзофагит (при наличии лишь диффузных изменений слизистой оболочки пищевода);

3 стадия – эрозивный эзофагит;

4 стадия – пептическая язва пищевода (эрозивно-язвенный эзофагит).

Согласно этой классификации, кровотечение, пептическая стриктура пищевода, а также укорочение пищевода, возникшее на фоне прогрессирования ГЭРБ, ПБ и аденокарцинома рассматриваются в качестве осложнений ГЭРБ [3].

В России последнее время вновь отмечается интерес к эндоскопической хромоскопии (хромоэндоскопии), особенно к ее применению при ПБ – одной из основных причин возникновения аденокарциномы пищевода. Внедрение хромоэндоскопии помогает обнаружить метапластические изменения эпителия пищевода путем нанесения на слизистую оболочку веществ, по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани [2, 8].

Гистологические исследования состояния слизистой оболочки терминального отдела пищевода (по материалам прицельных эзофагобиопсий) необходимы, прежде всего, для выявления именно этих поражений пищевода. При гистологическом исследовании может быть обнаружена метаплазия плоского неороговевающего эпителия пищевода, которая приводит к развитию цилиндрического эпителия с фундальными железами (выявляются париетальные, главные и добавочные клетки в железах, а покровный эпителий формирует типичные валики, покрытые покровно-ямочным эпителием). При этом железы немногочисленны, «сдавлены» разрастаниями соединительной ткани и диффузным лимфоплазмочитарным инфильтратом. Если метаплазия приводит к развитию цилиндрического эпителия кардиального или фундального типа слизистой желудка, то риск развития аденокарциномы пищевода не увеличивается. Однако если метаплазия приводит к появлению специализированного кишечного цилиндрического эпителия, риск озлокачествления становится явным. Специализированный цилиндрический эпителий при этом диагностируется как неполная тонкокишечная метаплазия с наличием бокаловидных клеток [8]. Высокая частота метаплазии, дисплазии и лейкоплакии в эзофагобиоптатах больных ГЭРБ выявлена у лиц пожилого и старческого возраста. Указанные изменения были более типичны для эрозивной формы заболевания [5].

Рост заболеваемости ГЭРБ в мире обусловил возникновение большого количества исследований, посвященных оптимизации терапевтической тактики этого заболевания. Согласно 20-летним наблюдениям, применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) не приводило к исчезновению цилиндрической метаплазии кишечного эпителия в силу широкой распространенности дуоденогастрального рефлюкса. У большого числа пациентов имеет место нарушение сократительной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящее к доминированию не кислых, а смешанных (с участием желчи) рефлюксов [1, 12]. Исследователи сходятся во мнении, что именно желчные кислоты играют ведущую роль в патогенезе повреждающего воздействия на слизистую оболочку пищевода. Суммарная концентрация желчных кислот у пациентов с эрозивным эзофагитом

составляла 124 ммоль/л, а с ПБ – более 200 ммоль/л. В контрольной группе здоровых добровольцев значение этого показателя составляло 14 ммоль/л. Полученные данные позволили сделать вывод о роли смешанного рефлюкса в формировании эрозивной формы ГЭРБ и ее осложнений. Пул желчных кислот был в основном представлен холевой, таурохолевой и гликохолевой кислотами. Назначение ИПП приводит к превалированию неконъюгированных желчных кислот над конъюгированными [11]. Обладающие детергентными свойствами желчные кислоты способствуют солюбилизации липидов мембран эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и пищевода. Процесс солюбилизации во многом зависит от свойств желчных кислот и, в частности, от уровня кислотообразования желудка. Конъюгированные и тригидроксильные желчные кислоты, тауриновые конъюгаты и лизолецитин усиливают цитотоксическое воздействие на слизистую оболочку пищевода в условиях кислого рН, потенцируя разрушающее действие соляной кислоты. В то же время неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты, а также трипсин наиболее токсичны при нейтральном и слабощелочном рН. Поэтому индивидуализация терапии ГЭРБ состоит в назначении ИПП и прокинетиков, а при выявлении смешанного рефлюкса целесообразным является введение в схему комплексной терапии препаратов урсодезоксихолевой кислоты [4, 7].

Экспозиция соляной и желчных кислот в пищеводе, с одной стороны, увеличивает активность протеинкиназ, инициирующих митогенную активность клеток и, соответственно, их пролиферацию, а с другой стороны, угнетает апоптоз в пораженных участках пищевода. Примерно 95 % случаев аденокарциномы пищевода диагностируется у больных с ПБ. Поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играет диагностика и эффективное лечение ПБ. После применения ИПП у больных ПБ отмечается снижение уровня маркеров пролиферации, отсутствующее у тех пациентов, у которых сохраняется стойкий патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4$). Активность пролиферации увеличивается также у тех больных, которые применяют антагонисты H_2 -рецепторов, – лекарственные препараты, обладающие гораздо меньшей по сравнению с ИПП антисекреторной активностью. В свою очередь, длительное применение ИПП может приводить к частичной регрессии ограниченного участка цилиндрической метаплазии. Вследствие этого профилактика и ранняя диагностика рака пищевода предполагают своевременное выявление и адекватное лечение ПБ [8].

Сведения о состоянии иммунного статуса у больных ПБ немногочисленны. А.А. Чурикова с соавторами [9] исследовала клинико-иммунологические показатели у больных с ПБ на фоне длительной терапии антисекреторными препаратами. У больных ПБ отмечено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, сывороточных антихеликобактерных антител. Всем пациентам проводилась эрадикационная антихеликобактерная терапия, после которой эрадикация *Helicobacter pylori* наступила в 100 % случаев, независимо от схемы терапии. При эндоскопическом исследовании уменьшалась отечность и гиперемия слизистой пищевода. При морфологическом исследовании изменения сохранялись. При продолжении лечения ИПП в течение 12 месяцев при гистологическом исследовании наблюдалось уменьшение воспалительных изменений и площади очагов цилиндрического эпителия [9].

Необходимость активного диспансерного наблюдения больных ПБ обусловливается возможностью предупреждения аденокарциномы пищевода в случаях ранней диагностики дисплазии эпителия. Установление степени дисплазии проводится с помощью гистологического исследования. При выявлении дисплазии низкой степени необходимо назначение ИПП с повторением гистологического исследования через 3 месяца. При сохранении дисплазии низкой степени больным рекомендуется продолжить постоянный прием полной дозы ИПП и проведение гистологического исследования через 3 и 6 месяцев. Затем гистологическое исследование проводится ежегодно. Если выявляется дисплазия высокой степени, назначается двойная доза ИПП с параллельной оценкой результатов гистологического исследования с последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении больного [8].

Таким образом, несмотря на значительное количество публикаций за последние 20 лет, вопрос о происхождении цилиндрического эпителия в ПБ до сих пор не решен. Не разработаны критерии иммуногистохимической и гистохимической диагностики ПБ для применения в повседневной практике, несмотря на точность и объективность метода. Остаются актуальными исследования молекулярных характеристик цилиндрического эпителия ПБ, достоверно указывающих на риск развития аденокарциномы, не существует единых рекомендаций по скринингу и мониторингу ПБ, остаются нерешенными хирургические аспекты данной проблемы, касающиеся тактики и преимущества различных способов лечения ПБ. Все это определяет актуальность и необходимость проведения дальнейших исследований, результатом которых может быть решение крупной проблемы хирургической

гастроэнтерологии – диагностики, прогнозирования и лечения ПБ.

Список литературы

1. Буеверов, А. О. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита / А. О. Буеверов, Т. Л. Лапина // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 1–5.
2. Буторин, Н. Н. Возможности хромоэзофагоскопии для диагностики пищевода Баррета / Н. Н. Буторин, В. В. Цуканов // Тезисы VIII съезда Научного общества гастроэнтерологов России (г. Москва, 4–7 марта 2008 г.) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1, Приложение № 1. – С. 40–41.
3. Васильев, Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии рефлюкс-эзофагита : диагностика и терапия / Ю. В. Васильев // Фарматека. – 2004. – № 13. – С. 34–38.
4. Маев, И. В. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев // Гастроэнтерология. – 2012. – № 4. – С. 1–5.
5. Онучина, Е. В. Частота преднеопластических изменений в слизистой дистального отдела пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого и старческого возраста / Е. В. Онучина, С. И. Брикова, Н. Д. Романенко и др. // Тезисы VIII съезда Научного общества гастроэнтерологов России (г. Москва, 4–7 марта 2008 г.) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1, Приложение № 1. – С. 49–50.
6. Подлесских, М. Н. Оценка клинической эффективности прокинетики Ганатона (итоприд) в виде монотерапии и в комбинации с ингибитором протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М. Н. Подлесских, С. Г. Терещенко, Е. В. Волчкова и др. // Фарматека. – 2010. – № 15. – С. 74–80.
7. Полунина, Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь : алгоритм лечебной тактики / Т. Полунина // Врач. – 2012. – № 10. – С. 7–13.
8. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : пособие для врачей. – М. : Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2010. – 19 с.
9. Чурикова, А. А. Пищевод Баррета – клинико-иммунологические изменения / А. А. Чурикова, Г. В. Сухарева, Т. И. Серова и др. // Тезисы VIII съезда Научного общества гастроэнтерологов России (г. Москва, 4–7 марта 2008 г.) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1, Приложение № 1. – С. 81–83.
10. Яковлев, А. А. Оптимизация диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных пожилого возраста / А. А. Яковлев, Н. Л. Аванян, О. Г. Акопян и др. // Фарматека. – 2004. – № 13. – С. 75–78.
11. Moayyedi, P. Review article : gastro-oesophageal reflux disease – the extent of the problem / P. Moayyedi, A. T. Axon // Aliment Pharmacol. Ther. – 2005. – № 22 (Suppl.1) – P. 11–19.
12. Tytgat, G. N. J. What is the rate of occurrence of esophageal columnar metaplasia after long-term PPI therapy? / G. N. J. Tytgat // Barrett's esophagus. John Libbey Eurotext, Paris. – 2003. – № 1. – P. 73–77.

Зурнаджянц Арсен Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-557-57-97, e-mail: agma@asranet.ru.

УДК 616.155.3 – 07:612.017.3

© С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, 2013

С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА, ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИГРАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России