

М.И. Сериков, В.И. Давыдов, Ю.В. Копылов

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ДИСПЛАЗИИ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко МО РФ, Москва, Россия¹,
ООО «Новая поликлиника», Москва, Россия²

Пищевод Барретта (ПБ) имеет относительно небольшую историю изучения. Хотя первые наблюдения цилиндрического эпителия в нижней части пищевода относятся к началу XX века, описание заболевания впервые было сделано в 1950 г. английским хирургом Норманном Рупертом Барреттом, а значение специализированной цилиндрической кишечной метаплазии определено лишь в 1953 г. P. Allison et A. Johnstone [Allison P.R., Johnstone A.S., 1953].

Наличие ПБ у больных предрасполагает их к развитию дисплазии и, в конечном счете, аденокарциномы пищевода (АП), что составляет постоянную актуальность этого за-

болевания, учитывая часто субклинический характер течения ПБ. В связи с этим имеется необходимость в выявлении, в первую очередь, факторов отрицательного прогноза (развития дисплазии и АП) у больных с ПБ.

Среди факторов риска ПБ различные авторы выделяют наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в качестве основного фактора, а также мужской пол, белую расу, ожирение, стриктуру пищевода и, особенно, наличие системной склеродермии [Калинин А.В., 2001., 2004, Katzka, D.A., Reynolds, J.C., 1987, Avidan B., Sonnenberg A., 2002, Wong A., Fitzgerald R.C., 2005].

Остается не до конца изучено влияние уровня поражения пищевода и возраста на риск дисплазии у больных с ПБ. Пациенты с ПБ с длинными сегментами Барретта наиболее вероятно могут иметь выраженные диспластические изменения и склонность к прогрессированию в АП.

Заболеваемость АП возросла в последние годы и увеличивается со скоростью примерно 0,5% в год среди больных с ПБ, а среди пациентов, у которых выявлены длинные сегменты ПБ, АП развивается у 0,8% в год [Cameron A.J., 1997]. Предполагается, что колонизация штаммом *cagA+* *H. pylori* может оказывать защитную роль против развития дисплазии и АП [Ye W., Heid M., 2004].

Все это указывает на необходимость изучения особенностей развития ПБ, роль инфицирования *H. pylori* и выбора вариантов лечения. В то же время в практической деятельности важно иметь надежные методы ранней диагностики. Современные подходы предполагают выявление биомаркеров, которые могли бы определить подгруппы пациентов с низким и высоким риском прогрессирования заболевания в АП. Одним из перспективных методов ранней диагностики, разработанных на основе новых данных о биологии развития злокачественных опухолей и ПБ, в частности, является определение статуса метилирования гена-онкосупрессора *p16^{INK4A}*, который инактивирован в биоптатах из сегментов Барретта у большинства больных с ПБ [Knudson, A.G., 1986, Cairns, P., Polascik, 1995].

Так как ПБ является предраковым состоянием, наблюдение с проведением эндоскопической биопсии может быть полезно для всех пациентов с ПБ с целью выявления дисплазии высокой степени или АП в ранней, курабельной стадии.

Создание новых современных диагностических алгоритмов может улучшить возможности диагностики ПБ, а постоянное эндоскопическое наблюдение с повторной биопсией пищевода может существенно повысить эффективность профилактики АП, что и определяет актуальность изучаемого вопроса.

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-эндоскопических, гистологических и молекулярных данных у больных с пищеводом Барретта в качестве факторов прогноза дисплазии (аденокарциномы) пищевода, а также разработка алгоритма эндоскопического наблюдения для указанной категории больных.

В исследование включено 107 больных с ПБ. Среди пациентов мужчин было 53 (49,53%), женщин — 54 (50,47%). Возраст больных варьировал от 20 до 82 лет, медиана возраста составила 60 лет. Группа контроля состояла из 32 больных язвенной болезнью (у 18 — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и у 5 — язвенная болезнь желудка) и 9 больных с хроническим гастритом. Все больные группы контроля находились в ремиссии.

Нами изучена распространенность основных факторов риска и их взаимосвязь с клиническими проявлениями у больных с пищеводом Барретта. Длительность заболевания у больных с ПБ в нашем исследовании составила от 1 года до 6 лет, медиана — 2 года. Среди наиболее известных предполагаемых факторов риска изучали избыточную массу тела, курение, злоупотребление алкоголем, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, системной склеродермии, влияние употребления медикаментов по поводу сопутствующих заболеваний.

У большинства (62,6%) больных выявлена избыточная масса тела. Курение среди больных с ПБ также встречалось часто — в 39,3%, а злоупотребление алкоголем практически отсутствовало — 1,9%. Большинство больных ПБ (89%)

в этом исследовании имели основное клиническое проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: изжогу. 65,4% обследованных с ПБ принимали медикаменты по поводу различных сопутствующих заболеваний. Кроме того, у 42% пациентов встречали дисфагию, горечь во рту — у 24,3%, загрудинные боли — у 9,3%. При корреляционном анализе длительность заболевания ПБ положительно коррелировала с возрастом ($r=0,5$), приемом медикаментов по поводу сопутствующих заболеваний ($r=0,4$) и наличием загрудинных болей ($r=0,34$). Оказалось, что фактор курения отрицательно связан с дисфагией у больных ПБ ($r=-0,45$), а прием лекарств по поводу сопутствующих заболеваний слабо положительно коррелировал с наличием дисфагии ($r=0,3$). При этом между другими факторами риска и выраженностью клинических проявлений статистической связи не выявлено.

Таким образом, у больных ПБ наиболее часто встречали такие факторы риска, как прием лекарств по поводу различных сопутствующих заболеваний, избыточная масса тела и курение. Большинство пациентов имели клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В то же время не установлено влияние изученных факторов риска ПБ на выраженность основных клинических проявлений заболевания.

У 89,7% больных с ПБ отмечался рефлюкс-эзофагит, при этом 37,5% пациентов имели степень выраженности В и С (по Международной классификации эндоскопической оценки рефлюкс-эзофагита, Лос-Анджелес, 1998), в то время как у остальных пациентов с ПБ с рефлюкс-эзофагитом — 62,5% определяли начальную степень выраженности (А).

В нашем исследовании поражение пищевода определяли практически на всех уровнях. Наиболее часто поражение у пациентов с ПБ было на уровне Z-линии — 57,9% пациентов. На втором месте по частоте поражения оказался грудной отдел пищевода — у 18,7% больных. Далее расположились поражения на уровне абдоминального отдела пищевода и Z-линии, которые отмечены у 13,2% больных, на всем протяжении пищевода и тотально — у 7,5% больных. Реже всего мы встречали сочетанные поражения грудного и абдоминального отделов — у 2,8% пациентов.

Большинство больных с ПБ (80,4%) имели короткие сегменты поражения. Размер коротких сегментов Барретта составлял менее 3 см. Длинные сегменты Барретта выявлены только у 19,6% пациентов.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы диагностирована у 42,1% больных.

При корреляционном анализе рефлюкс-эзофагит слабо отрицательно коррелировал с изжогой ($r=-0,22$), а также слабо положительно был связан с наличием коротких сегментов Барретта ($r=0,29$). Наличие загрудинных болей было одинаково слабо положительно связано с эндоскопическим выявлением длинных сегментов поражения и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы ($r=0,3$) и отрицательно связано с наличием коротких сегментов поражения ($r=-0,3$). Распространенность поражения слабо положительно коррелировала с выявлением длинных сегментов Барретта ($r=0,24$).

Таким образом, у больных с ПБ наиболее часто встречали изжогу и дисфагию. При этом между клиническими и эндоскопическими проявлениями ПБ выраженной корреляционной связи не выявлено, что согласуется с данными других авторов.

Нами проведена оценка распространенности дисплазии, ее взаимосвязь с возрастом, длиной сегментов Барретта, обсемененностью слизистой оболочки желудка *H. pylori*, а также с инактивацией онкосупрессора *p16*.

При изучении длины сегментов ПБ выявлено, что она была связана с возрастом пациентов. Оказалось, что у большинства пациентов до 50-60 лет длина сегментов ПБ была небольшой и достоверно возрастала после 60 лет, $p=0,022$ (рис. 1).

Учитывая связь длины сегментов Барретта с дисплазией, вероятно нарастание диспластических изменений с возрастом пациентов. При изучении в нашем исследовании этого вопроса (рис. 2) действительно оказалось, что у молодых больных вероятность выявления дисплазии была значительно ниже, чем у пациентов старшего возраста (более 60 лет), $p=0,048$.

Распространенность дисплазии (низкой и высокой степени) оказалась различной в возрасте до 50 лет (38,9%) и после 50 лет (59,1%), $p = 0,01$. При этом распространенность дисплазии высокой степени была значительно более выраженной в возрасте более 50 лет (18,2%) по сравнению с больными в возрасте до 50 лет (11,1%), $p = 0,04$.

При изучении взаимосвязи дисплазии высокой степени и длины сегментов ПБ у всей когорты пациентов ПБ оказалось, что в группе больных с короткими сегментами Барретта (до 3 см) дисплазия высокой степени выявлена у 10,5% пациентов, в то время как в группе больных с длинными сегментами Барретта (более 3 см) дисплазия высокой степени выявлена у 66,7% пациентов, $p = 0,009$.

В связи с имеющимися в литературе неоднозначными данными о роли *H. pylori* у больных с ПБ в развитии дисплазии мы изучили связь колонизации штаммом *saGA+ H. pylori* со степенью дисплазии у больных с ПБ с дисплазией и ГЭРБ.

Провели исследование у 94 больных с ПБ, которые при эзофагогастродуоденоскопии имели признаки ГЭРБ и в группе контроля, которая состояла из 23 пациентов с язвенной болезнью в фазе ремиссии.

Колонизация штаммом *saGA+ H. pylori* выявлена у 95,1% больных с дисплазией низкой степени и у 82,6% пациентов с ПБ с дисплазией высокой степени ($p=0,007$).

У пациентов с ПБ с короткими сегментами Барретта колонизация *H. pylori* выявлена у 93,9%, а у больных с длинными сегментами Барретта – у 86%, $p=0,01$.

В контрольной группе колонизация *H. pylori* выявлена у большинства больных – около 96%. При сравнении колонизации *H. pylori* среди больных контрольной группы и пациентов с ПБ с короткими сегментами Барретта достоверных различий не выявлено ($p=0,9$).

Таким образом, по нашим данным, колонизация штаммом *saGA+ H. pylori* может способствовать уменьшению степени метаплазии у больных с ПБ, т.е. оказывать протективное действие на слизистую пищевода.

При изучении длины сегментов ПБ выявлено, что она была связана с возрастом пациентов. Оказалось, что у большинства пациентов до 50-60 лет длина сегментов ПБ была небольшой и достоверно возрастала после 60 лет.

Следовательно, возраст является одним из факторов, определяющим длину сегментов Барретта. Учитывая связь длины сегментов Барретта с дисплазией можно предположить нарастание диспластических изменений с возрастом пациентов. При изучении в нашем исследовании этого вопроса действительно оказалось, что у молодых больных вероятность выявления дисплазии была значительно ниже, чем у пациентов старшего возраста (более 60 лет).

Потенциальную роль в формировании и малигнизации ПБ в последнее время отводится инактивации гена *p16*. При этом у большинства больных ПБ в биоптатах из пораженных участков находили различные варианты инактивации этого гена: метилирование CpG-островков, потеря

гетерозиготности 9p21, мутация или гомозиготная делеция [Knudson, A.G., 1986, Cairns, Polascik, 1995]. При этом ведущим механизмом инактивации *p16* является гиперметилирование (до 70% случаев), в то время как метилирование *p15* и *p14^{ARF}* встречается значительно реже.

В связи с этим в нашей работе мы изучали роль инактивации онкосупрессора *p16* в контексте с различными проявлениями ПБ. Статус метилирования гена *p16* в эпителиальных клетках биоптатов ПБ определили у 17 больных ПБ и 4 пациентов из группы контроля. В контрольной группе инактивации *p16* не выявлено. Среди больных ПБ статус метилирования гена *p16* определяли у 4 больных ПБ с короткими сегментами Барретта и низкой степенью дисплазии, 5 больных ПБ с длинными сегментами Барретта и низкой степенью дисплазии, 4 больных ПБ с короткими сегментами Барретта без дисплазии и 4 больных ПБ с длинными сегментами Барретта и высокой степенью дисплазии.

При изучении инактивации онкосупрессора *p16* среди больных ПБ с дисплазией низкой степени она была достоверно выше у больных с длинными сегментами ПБ – у 3, по сравнению с 2 больными с короткими сегментами Барретта (рис 3).

Также длина сегментов Барретта оказалась связана с инактивацией *p16* без привязанности к гистологически определяемой дисплазии. Среди 9 больных с ПБ с длинными сегментами Барретта у 7 выявлено гиперметилирование *p16*, а из 8 больных с короткими сегментами Барретта инактивация *p16* выявлена только у 2 больных, $p=0,034$. У 4 больных с короткими сегментами Барретта без дисплазии и 4 больных с длинными сегментами Барретта с дисплазией определение инактивации гена *p16* привело к следующим результатам: гиперметилирование выявлено только у 3 больных с длинными сегментами и дисплазией. При изучении связи колонизации *H. pylori* у больных ПБ с инактивацией *p16* выявлено, что только у 4 из 8 больных с инактивацией *p16* имеет место колонизация *H. pylori*, в то время как у больных без инактивации *p16* у 8 из 9 выявлена колонизация *H. pylori*, $p=0,008$ (рис.4).

При обследовании больных ПБ у части из них выявляли диспластические изменения. При этом частота этих изменений увеличивается в процессе динамического наблюдения. Одной из задач нашего исследования было установить эффективность динамического эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта в диагностике ПБ с дисплазией.

В нашей работе из 107 пациентов при первичном обследовании у 56 (52,3%) больных дисплазии не выявили, у 35 (32,7%) выявили изменения, характерные для низкой степени дисплазии, а у 16 (15%) — для высокой степени дисплазии.

Повторное эндоскопическое исследование с биопсией через 3 месяца выполнено у 82 больных, из них у 52 пациентов, у которых ранее не выявлена дисплазия и у 30 с ранее выявляемыми признаками дисплазии низкой степени. При этом у больных без ранее выявляемой дисплазии у 5 пациентов с ПБ выявлена дисплазия низкой степени и у 1 – дисплазия высокой степени, а среди больных с дисплазией низкой степени, подвергшихся повторному обследованию, у 1 выявлены признаки дисплазии высокой степени. Через 6 месяцев повторному обследованию были подвергнуты 65 пациентов, среди которых у 37 ранее не выявляли признаков дисплазии, а у 28 – признаки дисплазии низкой степени. Оказалось, что в группе без ранее выявляемой дисплазии у 4 пациентов дополнительно выявлена

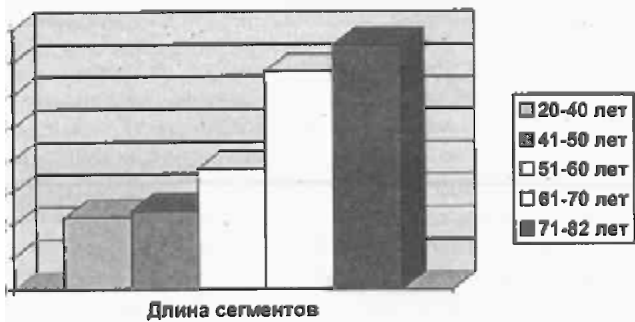


Рис. 1. Увеличение длины сегментов ПБ с возрастом различия достоверны: $p=0,022$

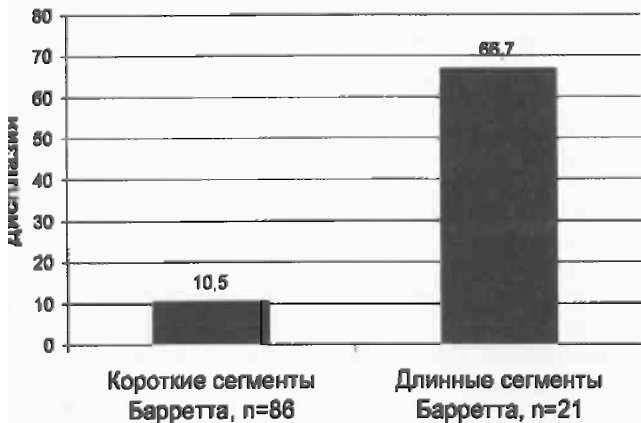


Рис. 2. Связь длины сегментов Барретта и наличия дисплазии высокой степени



Рис. 3. Связь длины сегментов Барретта с дисплазией низкой степени и инактивацией p16 (различия достоверны, $p=0,045$)

дисплазия низкой степени, а среди пациентов с ранее выявляемой дисплазией низкой степени у 2 больных отмечено прогрессирование степени дисплазии до высокой.

Через 12 месяцев эндоскопическое исследование с биопсией было повторено у 56 пациентов ПБ, из них у 32 больных, у которых ранее не выявляли дисплазии и 24 – с ранее выявляемыми признаками дисплазии низкой степени. Выявлено, что дисплазия низкой степени имеется у 1 больного из группы, в которой ранее не определялось дисплазии, а среди больных с дисплазией низкой степени у 3 произошло усиление степени дисплазии.

Таким образом, всего в течение 12 месяцев эндоскопического наблюдения из 107 пациентов у 39 (36,5%) дисплазии не выявили, у 45 (42%) выявили изменения, характерные для низкой степени дисплазии, а у 23 (21,5%) — для высокой степени дисплазии. Можно отметить, что выявле-



Рис. 4. Инактивация p16 и колонизация *H. pylori* у больных ПБ, $p=0,008$

Таблица 1
Динамика выявления дисплазии у больных ПБ в процессе эндоскопического наблюдения за 12 месяцев

| Обследование | Дисплазия | | | |
|---------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Нет дисплазии, n | Дисплазия низкой степени, n | Дисплазия высокой степени, n | Дисплазия высокой степени, n |
| Первичное обследование, (n=107) | 56 | 35 | 16 | |
| Обследование ч/з 3 мес, (n=82) | 49 | 5 | 2 | |
| Обследование ч/з 6 мес, (n=65) | 43 | 4 | 2 | |
| Обследование ч/з 12 мес, (n=56) | 39 | 1 | 3 | |
| Всего... | 39 | 45 | 23 | |



Рис. 5. Рациональный алгоритм ведения больных пищеводом Барретта (управление риском дисплазии/аденокарциномы пищевода)

ние дисплазии низкой степени нарастало в течение первых 6 месяцев дополнительного обследования, в то время как у пациентов с имевшейся дисплазией низкой степени отмечено относительное нарастание прогрессирования в дисплазию высокой степени во второй половине дополнительного обследования (с 6 по 12 месяцы).

Проведение повторного эндоскопического исследования позволило дополнительно выявить дисплазию среди амбулаторных больных ПБ у 17 больных (15,8% от всех обследованных), из них дисплазию низкой степени – у 10 (58,8% в группе дополнительно выявленных дисплазий, 9,3% от всех обследованных), а дисплазию высокой степени – среди 7 (41,2% в группе дополнительно выявленных дисплазий, 6,5% от всех обследованных) ранее не выявляемых больных (табл.1).

Для оценки риска развития (прогрессирования) диспластических изменений у больных ПБ в ходе многофакторного анализа были проанализированы факторы риска и жалобы (избыточная масса тела, курение, злоупотребление алкоголем, признаки ГЭРБ, употребление медикаментов по поводу сопутствующих заболеваний, наличие системной склеродермии; дисфагия, горечь во рту, загрудинные боли), уровень поражения (Z-линия, абдоминальный отдел пищевода и Z-линия, грудной отдел пищевода, грудной и абдоминальный отделы, на всем протяжении и тотально); возраст; размер сегментов Барретта; колонизация *H. pylori*; гиперметилирование p16.

В результате полученных данных оказалось, что риск дисплазии не зависел от факторов риска и уровня поражения. При этом выявлены статистически значимые зависимости между дисплазией и возрастом, дисплазией и размером сегментов Барретта, дисплазией и колонизацией

слизистой желудка *H. pylori*, дисплазией и гиперметилированием онкосупрессора p16.

Учитывая полученные данные, нами предлагается оптимальный алгоритм рационального ведения пациентов с ПБ (рис. 5).

Таким образом, у больных пищеводом Барретта наиболее часто встречаются такие факторы риска, как прием лекарств по поводу различных сопутствующих заболеваний (65,4%), избыточная масса тела (62,6%) и курение (39,3%). Большинство пациентов (89%) имеют клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Распространенность дисплазии у больных достоверно увеличивается с возрастом (38,9% в возрасте до 50 лет против 59,1% после 50 лет, $p = 0,01$).

Длинные сегменты Барретта связаны с дисплазией высокой степени в 66,7%, а короткие – только у 10,5% ($p = 0,009$).

Колонизация штаммом *cagA+* *H. pylori* связана с уменьшением степени метаплазии у больных с пищеводом Барретта ($p = 0,007$), достоверно чаще выявляется у больных с короткими сегментами Барретта ($p = 0,01$) и отрицательно связана с гиперметилированием онкосупрессора p16 ($p = 0,008$).

Инактивация онкосупрессора p16 у больных пищеводом Барретта с короткими сегментами Барретта без дисплазии выражена меньше, чем у пациентов с длинными сегментами Барретта с дисплазией, $p = 0,001$.

Факторами прогноза дисплазии у больных пищеводом Барретта являются возраст более 50 лет, сегменты Барретта длиной более 3 см, особенно при отсутствии колонизации желудка *H. pylori*, и инактивация онкосупрессора p16.