



Диагностика цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Е.Д. Федоров^{1,2}, А.В. Шидий-Закруа^{1,2*}, Л.М. Михалева^{1,3}, К.С. Масленкина^{2,3},
А.А. Линденберг^{1,2}, Д.Е. Селезнев^{1,4}, В.О. Кайбышева^{1,2}, Т.А. Партенадзе¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁴ Клиника «К+31», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: усовершенствовать диагностику разновидностей цилиндроклеточной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода с применением мультидисциплинарного подхода и оптимизировать алгоритм лечения пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материал и методы. В ретро- и проспективное исследование включен 131 пациент в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст — $55,8 \pm 16,7$ года) с подтвержденным диагнозом ГЭРБ и развитием цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки дистального отдела пищевода. На догоспитальном этапе оценены жалобы пациентов, произведен сбор анамнеза. На первом этапе диагностической программы всем пациентам выполнен детальный осмотр пищевода при эзофагогастродуоденоскопии в белом свете с высоким разрешением с оценкой участков слизистой оболочки пищевода с признаками метаплазии, определением ее распространенности. С целью выявления признаков дисплазии использованы уточняющие эндоскопические методики: в узкоспектральном режиме оценена структура ямочного и микрососудистого рисунка с применением классификационной системы BING. При обнаружении нерегулярного типа структуры метаплазированного эпителия в процессе оценки по системе BING намечены участки, настораживающие в отношении наличия дисплазии, с последующей прицельной щипцовой биопсией из них. Следующим этапом произведено окрашивание метаплазированного сегмента 1,5 %-ным раствором уксусной кислоты — ацетобеление. Для оценки окрашенных участков слизистой оболочки с метаплазией применена классификационная система PREDICT. Из измененных участков, наиболее быстро утративших окраску, выполнена прицельная щипцовая биопсия. Завершающим этапом диагностической программы у всех пациентов стала щипцовая биопсия слизистой оболочки метаплазированного сегмента по Сиэтлскому протоколу, требующему увеличения числа фрагментов по мере удлинения сегмента метаплазии при выполнении биопсии «вслепую». Полученный при биопсии материал окрашен гематоксилином и эозином, проведена ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим по стандартной методике.

Результаты. При эндоскопическом осмотре в белом свете и оценке протяженности цилиндроклеточной метаплазии ультракороткий сегмент (менее 1 см) выявлен у 26/131 (19,9 %) пациентов; короткий сегмент (от 1 до 3 см) — у 47/131 (35,9 %); длинный сегмент (более 3 см) — у 58/131 (44,3 %) пациентов. Среди применяемых диагностических методик наибольшей точностью, чувствительностью и специфичностью обладали классификации BING и PREDICT (точность — 88,9 и 95,3 %, чувствительность — 90,5 и 91,3 %, специфичность — 86,7 и 100 % соответственно), что существенно превосходит аналогичные показатели Сиэтлского протокола. Использование классификаций BING и PREDICT обеспечило маркировку компрометированных участков, позволяя прицельно выполнять забор материала для гистологического исследования.

Выводы. Настоящее исследование продемонстрировало наибольшую чувствительность, специфичность и точность классификации PREDICT и BING в диагностике цилиндроклеточной метаплазии с признаками дисплазии у пациентов с осложненным течением ГЭРБ, возможность ограничить количество биоптатов, тем самым снижая травматизацию слизистой оболочки пищевода и риск развития артифициальных нежелательных последствий.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, цилиндроклеточная метаплазия, дисплазия, PREDICT, BING, пищевод Баррета, ультракороткий сегмент, короткий сегмент, длинный сегмент
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Федоров Е.Д., Шидий-Закруа А.В., Михалева Л.М., Масленкина К.С., Линденберг А.А., Селезнев Д.Е., Кайбышева В.О., Партенадзе Т.А. Диагностика цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):15–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-15-30>

Diagnosis of Columnar Metaplasia of the Esophageal Mucosa in Patients with Complicated Gastroesophageal Reflux Disease

Evgeny D. Fedorov^{1,2}, Albina V. Shidii-Zakrua^{1,2*}, Liudmila M. Mikhaleva^{1,3}, Ksenia S. Maslenkina^{2,3}, Aleksandr A. Lindenberg^{1,2}, Denis E. Seleznev^{1,4}, Valeria O. Kaybysheva^{1,2}, Tamuna A. Partenadze¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

³ Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴ Clinic "K+31", Moscow, Russian Federation

Aim: to improve methods of diagnostics of esophageal mucosal forms of metaplasia and dysplasia in patients with complicated forms of gastroesophageal reflux disease (GERD) using multidisciplinary approach.

Material and methods. Overall, 131 patients aged 18 to 84 years (mean age — 55.8 ± 16.7 years) with confirmed diagnosis of GERD complicated by development of metaplasia of mucosa of distal esophagus were included in retro- and prospective study. At the prehospital stage the patients' complaints were estimated, anamnesis was taken. At the first stage of the diagnostic program all patients underwent detailed esophagogastroduodenoscopy in high resolution with white light. The region of esophageal mucosa with signs of metaplasia and determination of its prevalence was examined and evaluated with special attention. Ultrashort segment was revealed in 26 patients, short segment — in 47 patients, long segment of mucosal metaplasia was revealed in 58 patients. Then to reveal the signs of dysplasia we used specifying endoscopic methods: the structure of pitted and microvascular pattern was estimated in narrow spectral mode using BING classification system. If an irregular type of metaplasia epithelium structure was detected in the process of BING assessment, the areas suspicious for dysplasia were marked, followed by aim forceps biopsy from them. The next stage was staining of the metaplasia segment with 1.5 % ethanolic acid solution — acetowhitening. PREDICT classification system was used to evaluate the stained mucosal sections with metaplasia. Targeted forceps biopsy was performed from the altered areas that most quickly lost their coloring. The final stage of the diagnostic program in all patients was a forceps biopsy of the mucosa of the metaplastic segment according to the Seattle protocol, which requires increasing the number of fragments as the metaplastic segment lengthens in a "blind" biopsy. The biopsy material was stained with hematoxylin and eosin, and periodic acid Schiff reaction was performed in combination with alcyanine blue according to the standard technique.

Results. Endoscopic examination in white light and evaluation of metaplasia extent revealed ultrashort segment (<1 cm) in 26/131 (19.9 %) patients; short segment (1–3 cm) — in 47/131 (35.9 %); long segment (> 3 cm) — in 58/131 (44.3 %) patients. Among the diagnostic techniques used, the BING and PREDICT classifications had the highest accuracy, sensitivity, and specificity (accuracy — 88.9 and 95.3 %, sensitivity — 90.5 and 91.3 %, and specificity — 86.7 and 100 %, respectively), which significantly exceeded the Seattle protocol also used in this work. The results showed a low level of specificity (31.2 %), accuracy (54.5 %), and sensitivity (76.8 %) of the Seattle protocol. The use of BING and PREDICT classifications provided marking of compromised zones, allowing targeted histological sampling.

Conclusions. The original study demonstrated the greatest sensitivity, specificity, and accuracy of PREDICT and BING methods in the diagnosis of metaplasia with signs of dysplasia in patients with complicated GERD. It is also important that the use of BING and PREDICT classification systems allows to reduce the number of biopsy samples in comparison with their unreasonably large number according to the Seattle protocol, thereby reducing mucosal and submucosal trauma of the esophagus and the risk of complications.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD, esophageal metaplasia, dysplasia, PREDICT, BING, Barrett's esophagus, ultrashort segment, short segment, long segment

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Fedorov E.D., Shidii-Zakrua A.V., Mikhaleva L.M., Maslenkina K.S., Lindenberg A.A., Seleznev D.E., Kaybysheva V.O., Partenadze T.A. Diagnosis of Columnar Metaplasia of the Esophageal Mucosa in Patients with Complicated Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):15–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-15-30>

Введение

Цилиндроклеточная метаплазия слизистой оболочки пищевода осложняет течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у 10–15 % пациентов [1]. Во время проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ частота первичного выявления цилиндроклеточной метаплазии проксимальнее пищеводно-желудочного перехода составляет от 0,5 до 1 % [2]. При отсутствии жалоб, характерных для ГЭРБ, цилиндроклеточная метаплазия обнаруживается в 0,36 % случаев при выполнении ЭГДС по иным показаниям в плановом порядке либо во время неотложной диагностики, в частности, желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [3].

Риск развития аденокарциномы пищевода у пациентов с цилиндроклеточной метаплазией без дисплазии составляет 0,12–0,33 %; у пациентов с дисплазией низкой степени риск повышается и составляет 1,83–9,1 % [4]. У пациентов с подтвержденной тяжелой дисплазией риск малигнизации, по данным разных авторов, составляет от 19 до 60 % [5, 6], а японские специалисты склонны относить тяжелую неоплазию к раннему раку. Короткий сегмент (от 1 до 3 см) и длинный сегмент (более 3 см) цилиндроклеточной метаплазии кишечного типа, которые все специалисты безоговорочно трактуют как «истинный» пищевод Баррета, служат предвестниками аденокарциномы пищевода, увеличивая риск ее развития в 30–125 раз [7]. Для европеоидной расы это утверждение, в целом, справедливо. В Британских клинических рекомендациях [8] было предложено не выделять такое понятие, как «ультракороткий сегмент пищевода Баррета». Такой подход нашел немало сторонников еще и потому, что отличить нормальную высокоамплитудную Z-линию от ультракоротких язычков цилиндроклеточной метаплазии при ЭГДС не всегда легко. Но не все специалисты полностью согласны с этим мнением, так как до 49 % аденокарцином пищевода в Японии развиваются именно из ультракороткого сегмента цилиндроклеточной метаплазии [9]. Тем не менее общемировой консенсус по ключевым ориентирам, определению и классификации пищевода Баррета, утвержденный на Всемирном конгрессе в Рио-де-Жанейро в 2020 г. и опубликованный в 2022 г. [10], дал следующее определение пищевода Баррета: «цилиндроклеточная метаплазия пищевода, распространяющаяся как минимум на 1 см выше пищеводно-желудочного перехода с подтвержденной в биоптатах кишечной метаплазией». Следует отметить, что 10 % ведущих экспертов мира не согласились с этим определением в процессе голосования, так как наличие у пациента метаплазии пищевода по желудочному типу, в том числе менее 10 мм длиной, не исключает ее перерождения в аденокарциному пищевода, хотя это и случается намного реже [11].

Кишечная метаплазия и дисплазия имеют очаговый характер и неоднородно распределены в сегменте цилиндроклеточной метаплазии, что затрудняет их верификацию с помощью щипцовой биопсии. В попытке преодолеть эту проблему в 2000 г. был разработан Сизтлский протокол «скрининговой» биопсии у пациентов с подозрением на пищевод Баррета [12]. Однако даже при строгом соблюдении методики биопсии участки кишечной метаплазии и неоплазии могут остаться пропущенными; сам протокол достаточно инвазивен, требует существенных временных затрат, как при взятии материала, так и при его изучении в отделении патологической анатомии [13, 14]. В реальной клинической практике даже в странах с развитой системой здравоохранения Сизтлский протокол соблюдается лишь у 26–77 % пациентов [15, 16], что заставляет искать более надежные методы диагностики.

Перспективным направлением выявления очагов кишечной метаплазии и дисплазии в последние годы стала ЭГДС высокого разрешения в белом и узком спектре света (narrow band imaging, NBI). С появлением этой высокотехнологичной эндоскопической аппаратуры и началом ее использования для прогнозирования гистологии при пищеводе Баррета стали активно разрабатываться критерии интерпретации эндоскопической картины высокой четкости, полученной в условиях прижизненного освещения тканей в сине-зеленом спектре света, что привело к созданию в 2016 г. классификации BING (The Barrett International NBI Group). BING продемонстрировала достаточно высокую точность (85 %), чувствительность (80 %), специфичность (88 %), положительную прогностическую силу (81 %) и отрицательную прогностическую силу (88 %) в руках авторов [17]. Также для улучшения визуализации микроструктуры поверхности сегмента цилиндроклеточной метаплазии и обнаружения участков неоплазии было предложено применять хромоэндоскопию 1,5%-ным раствором этановой (уксусной) кислоты; как результат систематизации полученных данных в 2017 г. была создана классификация PREDICT (The Portsmouth acetic acid classification – Портсмутская классификация при пищеводе Баррета) [18], существенно повысившая чувствительность эндоскопической диагностики неоплазии в сегменте пищевода Баррета. Еще более детальную характеристику выявленных при эзофагоскопии патологических участков и, соответственно, повышение уровня чувствительности, специфичности и точности эндоскопической диагностики обеспечивает метод оптического увеличения эндоскопического изображения ($\times 70$ – 80) в режиме близкого фокуса.

Эндоскопическая диагностика цилиндроклеточной метаплазии пищевода, а особенно выявление кишечной метаплазии и неоплазии, остается крайне актуальной задачей даже для специализированных референс-центров [19]. ЭГДС высокого разрешения с увеличением, виртуальной и реальной

хромоскопией и созданные на их основе классификации BING и PREDICT обещают существенно повысить точность диагностики цилиндрической метаплазии, кишечной метаплазии и ранней неоплазии; уменьшить время исследования, сократить количество диагностических ошибок, усовершенствовать алгоритм ведения и лечения пациентов с цилиндрической метаплазией пищевода [17]. Но они требуют тщательной проверки и верификации в реальной клинической практике. Стремительно развивающиеся системы поддержки принятия врачебного решения (искусственный интеллект) также нуждаются в тщательно верифицированных эндо-морфологических комплексах больших данных для эффективного обучения нейросетей и последующего анализа видеозаписей.

Цель исследования: усовершенствовать диагностику разновидностей цилиндрической метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода с применением мультидисциплинарного подхода и оптимизировать алгоритм лечения пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

Материал и методы

В исследование был включен 131 пациент: 69 (52,7 %) мужчин и 62 (47,3 %) женщины в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст — 55,8 ±

16,7 года), которые находились на обследовании и лечении с января 2017 по сентябрь 2019 г. с подтвержденным диагнозом ГЭРБ, осложненной развитием цилиндрической метаплазии слизистой оболочки дистальных участков пищевода (табл. 1). Ультракороткий сегмент цилиндрической метаплазии (< 1 см) был выявлен у 26/131 (19,9 %) пациентов; короткий сегмент (1–3 см) — у 47/131 (35,9 %); длинный сегмент (> 3 см) — у 58/131 (44,3 %) пациентов. ГЭРБ и цилиндрическая метаплазия были верифицированы до поступления в клинику у 46/131 (35,1 %) пациентов. У остальных 85/131 (64,9 %) пациентов цилиндрическая метаплазия была впервые выявлена при обследовании в клинике, в том числе у 51/131 (38,9 %) — при плановой ЭГДС. Еще у 34/131 (26,0 %) пациентов цилиндрическая метаплазия была заподозрена/выявлена при экстренной ЭГДС, выполненной у пациентов, поступивших в стационар с картиной ЖКК. У 31/34 (91,2 %) из них источником ЖКК послужили хронические язвы верхних отделов пищеварительного тракта (Forrest 1a — 1, Forrest 1b — 4, Forrest 2a — 2, Forrest 2c — 4, Forrest 3 — 20), в том числе у 5 больных — пептические язвы пищевода; у 3/34 (8,8 %) — синдром Меллори — Вейса. Комбинированный эндоскопический гемостаз потребовался и был успешно проведен у 10 (29,4 %) из 34 больных, остальные велись консервативно;

Таблица 1. Пол, возраст и основные клинические симптомы у пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием цилиндрической метаплазии дистальной части пищевода

Table 1. Gender, age and main clinical symptoms in patients with GERD complicated by the development of columnar cell metaplasia of the distal esophagus

Характеристика <i>Characteristics</i>	Все пациенты <i>All patients</i>		Длина сегмента железистой метаплазии <i>Length of segment of glandular metaplasia</i>		<i>p</i>
	<i>n</i> = 131	ультракороткий <i>ultrashort</i> <i>n</i> = 26	короткий <i>short</i> <i>n</i> = 47	длинный <i>long</i> <i>n</i> = 58	
Возраст / <i>Age</i>	55,8 ± 16,7	52,1 ± 18,9	53,6 ± 15,7	59,4 ± 16,1	0,07
Пол / <i>Gender</i>	Мужской / <i>Male</i>	69 (52,7 %)	16 (61,5 %)	19 (40,4 %)	0,19
	Женский / <i>Female</i>	62 (47,3 %)	10 (38,5 %)	28 (59,6 %)	
Бессимптомная ГЭРБ <i>Asymptomatic GERD</i>	47 (35,9 %)	10 (38,5 %)	16 (34,0 %)	21 (36,2 %)	0,59
Пищеводные проявления ГЭРБ <i>Esophageal manifestations of GERD</i>	72 (55,0 %)	12 (46,2 %)	26 (55,3 %)	34 (58,6 %)	0,70
Изжога / <i>Heartburn</i>	72 (55 %)	12 (46,1 %)	26 (55,3 %)	34 (58,6 %)	0,93
Отрыжка / <i>Belching</i>	31 (23,7 %)	8 (30,8 %)	9 (19,1 %)	14 (24,1 %)	0,83
Одинофагия / <i>Painful swallowing</i>	10 (7,6 %)	1 (3,8 %)	2 (4,3 %)	7 (12,1 %)	0,03
Боль / <i>Pain</i>	48 (36,6 %)	11 (42,3 %)	15 (31,9 %)	22 (37,9 %)	0,67
Внепищеводные проявления ГЭРБ <i>Extraesophageal manifestations of GERD</i>	53 (40,5 %)	7 (26,9 %)	17 (36,2 %)	29 (50,0 %)	0,92
Кашель ночью / <i>Cough at night</i>	40 (30,5 %)	6 (23,1 %)	13 (27,7 %)	21 (36,2 %)	0,42
Оталгия / <i>Ear pain</i>	34 (26,0 %)	2 (7,7 %)	11 (23,4 %)	21 (36,2 %)	0,22
Ларингит / <i>Laryngitis</i>	9 (6,9 %)	1 (3,8 %)	4 (8,5 %)	4 (6,9 %)	0,51

рецидивов желудочно-кишечных кровотечений не было.

При тщательном анализе жалоб и анамнеза пациентов клинические проявления ГЭРБ не прослеживались у 47/131 (35,9 %) из них и прослеживались у 84/131 (64,1 %) (табл. 1). Характерные для ГЭРБ «пищеводные» клинические симптомы имелись у 72/131 (55,0 %) пациентов. Внепищеводные проявления ГЭРБ (кашель в ночное время суток, оталгия, ларингит) имелись у 53/131 (40,5 %) пациентов, причем оталгия встречалась тем чаще, чем более длинный сегмент железистой метаплазии был диагностирован у пациентов (ультракороткий сегмент — 7,7 %, короткий сегмент — 23,4 %, длинный сегмент — 36,2 %) (табл. 1). У 41 (48,8 %) из 84 пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ ее внепищеводные проявления сочетались с классическими; у 31/84 (36,9 %) пациента прослеживались только классические «пищеводные» симптомы; и у 12/84 (14,3 %) — только внепищеводные.

Эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта было ведущим методом внутриспросветного исследования у пациентов с цилиндроклеточной метаплазией пищевода. ЭГДС выполнена всем пациентам с использованием видеоэндоскопической системы EVIS EXERA III и эндоскопов GIF-N180, GIF-N190, GIF-HQ190 («Olympus», Япония). Исследования выполняли в условиях внутривенной анестезии с сохранением самостоятельного дыхания пациентов. В подготовку к исследованию входил пероральный прием пеногасителей (симетикон) и муколитиков (ацетилцистеин). Первым этапом выполняли эндоскопический осмотр в белом свете с высоким разрешением, при этом уточняли особенности топографического расположения пищевода и желудка. Особое внимание уделялось выявлению цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода, наличие или отсутствию изменений ее структуры. Протяженность цилиндроклеточной метаплазии оценивали по Пражским критериям [20]. При выявлении воспалительных изменений в пищеводе дополнительные эндоскопические методики, в том числе и биопсию из сегмента цилиндроклеточной метаплазии, не выполняли. Все эти пациенты получали консервативную антисекреторную терапию под контролем гастроэнтеролога в течение 6–8 недель и лишь затем, после полной ликвидации признаков рефлюкс-эзофагита и эпителизации эрозий и язв, им выполняли повторное углубленное эндоскопическое исследование.

Применение уточняющих эндоскопических методик основывалось на принципе «от простого к сложному». Вслед за тщательным осмотром в белом свете проводился осмотр слизистой оболочки метаплазированного сегмента в узком спектре света. Структуру ямочного и микрососудистого рисунка оценивали с применением классификационной системы BING, согласно которой

микроструктура метаплазированной слизистой оболочки делится на два принципиальных типа: регулярный (без дисплазии) и нерегулярный (характерный для дисплазии или аденокарциномы пищевода). При обнаружении нерегулярного типа микроструктуры нами, в соответствии с BING, были выбраны наиболее измененные участки метаплазированной слизистой оболочки для последующего выполнения прицельной щипцовой биопсии. После осмотра в режиме NBI выполняли этап ацетобеления — окрашивания метаплазированного сегмента 1,5%-ным раствором этановой кислоты. Для оценки изменений применяли классификационную систему PREDICT. Ацетобеление делает структуру ямочного рисунка железистого эпителия более рельефной, подчеркивая структуру нерегулярных участков (в частности, с диспластическим эпителием). Важно и то, что участки неоплазии освобождаются от ацетобеления существенно раньше, чем окружающая их метаплазированная слизистая оболочка — они выглядят розовыми или красными на белом фоне, и именно из этих патологических участков выполняли прицельную щипцовую биопсию. В завершение диагностической программы, после выполнения прицельной биопсии в соответствии с классификационными системами PREDICT и BING, проводили щипцовую биопсию по Сизтлскому протоколу из четырех равномерно удаленных друг от друга точек на каждом уровне сегмента цилиндроклеточной метаплазии с шагом в один (при ранее выявленной дисплазии) или два сантиметра. При этом мы не проводили корректировку точек биопсии в зависимости от результатов виртуальной и реальной хромоэндоскопии.

Прижизненное патолого-анатомическое исследование. Фрагменты, полученные при биопсии, помещали в забуференный нейтральный 10%-ный раствор формалина для фиксации и после стандартной гистологической проводки заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3–4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микротомов «Sacuga» и окрашены гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование с антителами к MUC2, MUC5AC, MUC6, p16, p53, Ki67, циклину D1, β-катенину и AMACR (альфа-метилацил-коэнзиму А рацемазы) проводилось с помощью иммуностейнеров «Leica Bond maX» (Германия) и «Ventana Bench Mark Ultra» (США). Интерпретация результатов иммуногистохимического исследования с указанными антителами осуществлялась с учетом локализации позитивных клеток (в поверхностном эпителии и в криптах, в участках дисплазии и вне этих участков) путем подсчета как количества окрашенных эпителиальных клеток на 100 клеток в 10 полях зрения (увеличение 400), так и интенсивности окрашивания. Полученные количественные результаты выражали в процентах. Полуколичественная оценка выраженности экспрессии производилась в баллах, где 0 баллов — экспрессия в 0–4 %

клеток, +1 — экспрессия в 5–50 %, +2 — экспрессия в 51–75 % и +3 — экспрессия в > 75 % клеток. Для Ki67 выраженность экспрессии оценивалась следующим образом: 0 баллов — экспрессия в 0–20 % клеток, +1 — экспрессия в 21–50 %, +2 — экспрессия в 51–75 %, +3 — экспрессия в > 75 % клеток. Интенсивность экспрессии маркеров оценивалась в баллах, где 0 — отсутствие экспрессии, 1 — слабое окрашивание клеток, 2 — умеренное окрашивание, 3 — интенсивное (яркое) окрашивание клеток. В наблюдениях с наличием кишечной метаплазии проводили морфометрический подсчет плотности бокаловидных клеток в железах: при наличии бокаловидных клеток, занимающих менее 5 % от всех эпителиоцитов в железах, пациентов относили к подгруппе с единичными бокаловидными клетками; от 5 до 50 % — к подгруппе с низкой плотностью; более 50 % — к подгруппе с высокой плотностью бокаловидных клеток.

Статистическая обработка данных. Анализ данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 («R Foundation for Statistical Computing», Австрия) и дополнительных пакетов epiR 1.0-14, irr 0.84.1 и emmeans 1.4.8. Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентные доли, %), для количественных — в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили). Для изучения связи категориальных переменных использовался тест χ^2 и точный критерий Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты «первичного» эндоскопического исследования пищевода и зоны кардии в белом свете с высоким разрешением и выявленные при этом доброкачественные изменения представлены в таблице 2. Обращает на себя внимание тот факт, что у 57,3 % (75/131) пациентов была диагностирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, а у 80,9 % (106/131) — эндоскопические признаки недостаточности кардии, подтвержденные данными рентгенологического исследования, манометрии высокого разрешения и рН-импедансометрии. Работы Н. Inoue et al., как и наши собственные сравнительные исследования, доказали, что в условиях адекватного обезболивания и методически грамотного выполнения ЭГДС эндоскопическая оценка топографо-анатомического и функционального состояния зоны кардии уместна и достоверна [21, 22]. Эти анатомические и функциональные нарушения несколько чаще встречались у пациентов с длинным сегментом цилиндрической метаплазии. У 45,0 % (59/131) пациентов на момент первичной ЭГДС

отсутствовали признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита. У остальных 55,0 % (72/131) пациентов были обнаружены его проявления различной степени выраженности, в том числе у 14/131 (10,7 %) пациентов — язвы пищевода (табл. 2).

Желудочно-кишечное кровотечение из язв пищевода было выявлено у 5/131 (3,8 %) больных. Как выраженный рефлюкс-эзофагит (степени «С» и «D» по Лос-Анджелесской классификации), так и пептические язвы чаще встречались у пациентов с длинным сегментом цилиндрической метаплазии. Короткие стриктуры пищевода, локализованные в нижней трети пищевода и потребовавшие проведения баллонной дилатации, были обнаружены у 2/131 (1,5 %) пациентов.

Сам факт наличия цилиндрической метаплазии пищевода, а также ее протяженность были убедительно подтверждены именно при углубленном исследовании. Ультракороткий сегмент цилиндрической метаплазии (< 1 см) был достоверно дифференцирован с высокоамплитудной Z-линией у 26/131 (19,8 %) пациентов; короткий сегмент цилиндрической метаплазии (1–3 см) был диагностирован у 47/131 (35,9 %) пациентов; длинный сегмент (> 3 см) — у 58/131 (44,3 %) пациентов (табл. 3); и в соответствии с рекомендациями Британского общества гастроэнтерологов [11], которые предлагают считать пищеводом Баррета любой сегмент цилиндрической метаплазии более 1 см длиной, независимо от наличия или отсутствия кишечной метаплазии, уже на этом этапе мы могли бы утверждать, что у 105/131 (80,2 %) пациентов мы диагностировали пищевод Баррета без проведения прижизненного патологоанатомического исследования в поисках кишечной метаплазии. Разумеется, мы не делали этого до подтверждения кишечной метаплазии в биоптатах, в строгом соответствии с последними европейскими [23] и национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению пищевода Баррета [24].

Результаты эндоскопического исследования пациентов в режиме виртуальной (NBI, оценка по BING) и реальной (1,5 %-ная этановая кислота, оценка по PREDICT) хромоэндоскопии приведены в таблице 4. Неравномерный характер ямочного и микрососудистого рисунка в зоне цилиндрической метаплазии по BING (рис. 1А) статистически значимо чаще определялся у пациентов с длинным сегментом цилиндрической метаплазии ($p = 0,0118$ и $p = 0,007$). Аналогичные отличия в характере ямочного рисунка определялись и по PREDICT ($p = 0,0116$).

Ускоренная локальная утрата ацетобеления (рис. 1Б и 2) была выявлена у 23 (39,7 %) пациентов с длинным сегментом; реже она выявлялась у пациентов с коротким ($n = 9$; 19,2 %) и ультракоротким сегментом ($n = 4$; 15,4 %) цилиндрической метаплазии ($p = 0,005$).

В соответствии с Сиэтлским протоколом у 131 пациента было взято 716 фрагментов

Таблица 2. Доброкачественные изменения пищевода и кардии, выявленные при первичной ЭГДС, включая оценку степени эзофагита по Лос-Анджелесской классификации

Table 2. Benign changes in the esophagus and cardia identified during primary endoscopy, including assessment of the degree of esophagitis according to the Los Angeles classification

Выявленные изменения <i>Identified changes</i>	Длина сегмента железистой метаплазии <i>Length of segment of glandular metaplasia</i>			Все пациенты <i>All patients</i> <i>n = 131</i>
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> <i>n = 26</i>	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> <i>n = 47</i>	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> <i>n = 58</i>	
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы <i>Hiatal hernia</i>	13 (50,0 %)	24 (51,1 %)	38 (65,5 %)	75 (57,3 %)
Недостаточность кардии <i>Cardia insufficiency</i>	20 (76,9 %)	36 (76,6 %)	50 (86,2 %)	106 (80,9 %)
Цилиндроклеточная метаплазия без эзофагита <i>Columnar cell metaplasia without esophagitis</i>	25 (96,1 %)	30 (63,8 %)	4 (6,8 %)	59 (45,0 %)
Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит А <i>Columnar cell metaplasia + Esophagitis A</i>	6 (23,1 %)	6 (12,8 %)	10 (17,2 %)	22 (16,8 %)
Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит В <i>Columnar cell metaplasia + Esophagitis B</i>	4 (15,4 %)	11 (23,4 %)	11 (19,0 %)	26 (19,8 %)
Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит С <i>Columnar cell metaplasia + Esophagitis C</i>	1 (3,8 %)	3 (6,4 %)	7 (12,1 %)	11 (8,4 %)
Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит D <i>Columnar cell metaplasia + Esophagitis D</i>	–	2 (4,3 %)	11 (19,0 %)	13 (9,9 %)
Пептическая язва пищевода <i>Peptic ulcer of the esophagus</i>	–	2 (4,3 %)	12 (20,7 %)	14 (10,7 %)
Желудочно-кишечное кровотечение из язвы пищевода <i>Gastrointestinal bleeding from an esophageal ulcer</i>	–	2 (4,2 %)	3 (5,1 %)	5 (3,8 %)
Стриктура пищевода <i>Esophageal stricture</i>	1 (3,8 %)	–	1 (1,7 %)	2 (1,5 %)

Таблица 3. Результаты диагностики протяженности цилиндрической метаплазии пищевода по данным эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта

Table 3. Results of diagnosing the extent of columnar cell metaplasia of the esophagus according to endoscopy of the upper digestive tract

Характеристика метаплазии <i>Characteristics of metaplasia</i>	Длина сегмента железистой метаплазии <i>Length of segment of glandular metaplasia</i>			Всего <i>In total</i> <i>n = 131 (100 %)</i>
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> <i>n = 26 (19,8 %)</i>	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> <i>n = 47 (35,9 %)</i>	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> <i>n = 58 (44,3 %)</i>	
Выявлена до обращения в клинику <i>Revealed before the visit to the clinic</i>	11 (42,3 %)	17 (36,2 %)	18 (31,0 %)	46 (35,1 %)
Выявлена при плановой ЭГДС <i>Revealed during elective endoscopy</i>	13 (50,0 %)	23 (48,9 %)	15 (25,9 %)	51 (38,9 %)
Выявлена при экстренной ЭГДС <i>Revealed during emergency endoscopy</i>	2 (7,7 %)	7 (14,9 %)	25 (43,1 %)	34 (26 %)

Таблица 4. Результаты эндоскопической оценки цилиндроклеточной метаплазии пищевода по классификациям BING и PREDICT в зависимости от длины сегмента цилиндроклеточной метаплазии

Table 4. Results of endoscopic assessment of columnar cell metaplasia of the esophagus according to the BING and PREDICT classifications depending on the length of the segment of metaplasia

Характеристика <i>Characteristics</i>	Длина сегмента <i>Length of the segment</i>			Все пациенты <i>All patients</i> <i>n = 131</i>
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> <i>n = 26</i>	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> <i>n = 47</i>	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> <i>n = 58</i>	
Регулярная микроструктура по BING <i>Regular microstructure according to BING</i>	24 (92,3 %)	36 (76,6 %)	38 (65,5 %)	98 (74,8 %)
Нерегулярная микроструктура по BING <i>Irregular microstructure according to BING</i>	2 (7,7 %)	11 (23,4 %)	20 (34,5 %)	33 (25,2 %)
Регулярный ямочный рисунок по PREDICT <i>Regular pit-like pattern according to PREDICT</i>	21 (80,8 %)	38 (80,8 %)	36 (62 %)	95 (72,5 %)
Нерегулярный ямочный рисунок по PREDICT <i>Irregular pit-like pattern according to PREDICT</i>	5 (19,2 %)	9 (19,2 %)	22 (38 %)	36 (27,5 %)
Равномерная утрата ацетобеления <i>Uniform loss of acetowhitening</i>	22 (84,6 %)	38 (80,8 %)	35 (60,3 %)	95 (72,5 %)
Ускоренная локальная утрата ацетобеления <i>Accelerated local loss of acetowhitening</i>	4 (15,4 %)	9 (19,2 %)	23 (39,7 %)	36 (27,5 %)

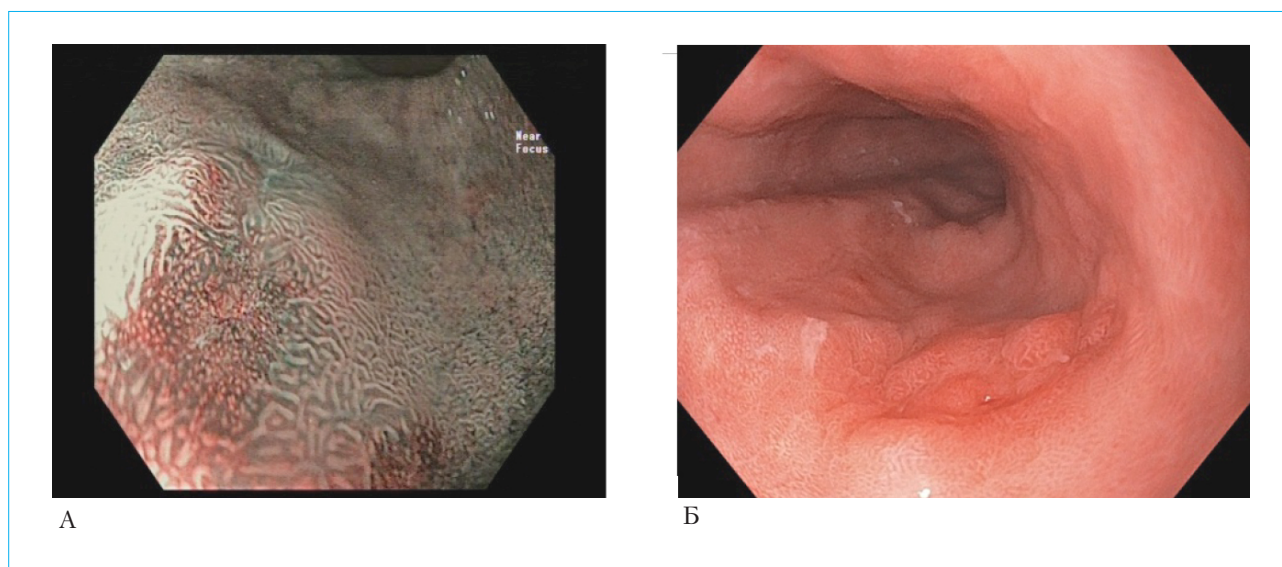


Рисунок 1. Пищевод Баррета (C11M11 по Пражским критериям). Аденома пищевода IIa+IIc типа с тяжелой дисплазией: А — нерегулярная микроструктура образования в режиме узкого спектра света по BING; Б — ускоренная локальная утрата ацетобеления новообразованием

Figure 1. Barrett's esophagus (C11M11 according to Prague criteria). Type IIa+IIc esophageal adenoma with severe dysplasia: A — irregular microstructure of the formation in a narrow light spectrum mode according to BING; Б — accelerated local loss of acetowhitening by the neoplasm

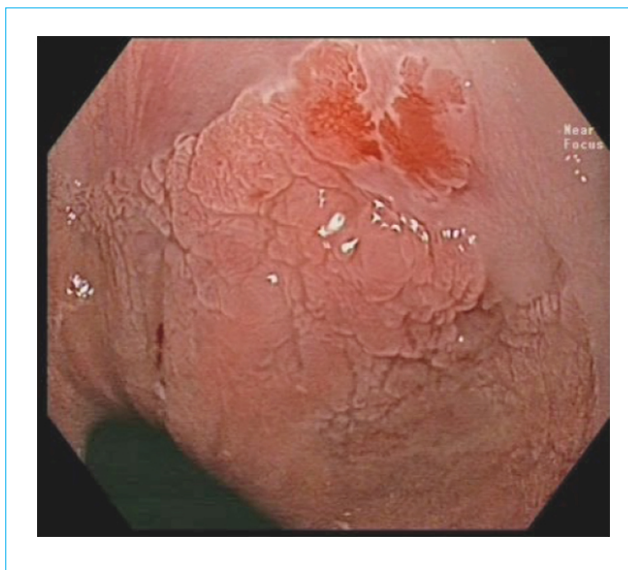


Рисунок 2. Короткий (C0M2) сегмент железистой метаплазии пищевода. Аденома пищевода Па типа с тяжелой дисплазией: характерная ускоренная локальная утрата ацетобеления новообразованием

Figure 2. Short (C0M2) segment of glandular metaplasia of the esophagus. Esophageal adenoma type Pa with severe dysplasia: characteristic accelerated local loss of acetowhitening of the neoplasm

метаплазированной слизистой оболочки; в среднем $6,0 \pm 3,0$ фрагмента у одного пациента (табл. 5). Количество биоптатов, отобранных в результате выполнения Сиэтлского протокола, было статистически значимо больше ($p = 0,0036$), чем количество биоптатов, взятых прицельно, по результатам оценки сегментов цилиндроклеточной метаплазии по классификациям BING ($p = 0,0063$) и PREDICT ($p = 0,0011$) (табл. 5).

Морфологический тип цилиндроклеточной метаплазии у пациентов с различной длиной сегмента метаплазии приведен в таблице 6.

По результатам патоморфологического и иммуногистохимического исследования (положительная экспрессия Muc5AC и Muc6 при негативной экспрессии Muc2) желудочный тип метаплазии значимо чаще наблюдался у пациентов с ультракоротким и коротким сегментами ($p = 0,0005$), в то время как кишечный тип метаплазии (наличие в биоптатах бокаловидных клеток и положительная экспрессия Muc2) чаще выявлялся у пациентов с длинным сегментом ($p = 0,0008$). Сравнивали распространенность разных типов метаплазии и распределение плотности бокаловидных клеток при кишечной метаплазии у пациентов с разной длиной сегмента цилиндроклеточной метаплазии. С увеличением длины сегмента нарастало относительное число диагностированных случаев

Таблица 5. Среднее количество биоптатов, взятых из сегмента цилиндроклеточной метаплазии у одного пациента

Table 5. Average number of biopsies taken from a segment of columnar cell metaplasia per patient

Протокол забора биоптатов <i>Biopsy sampling protocol</i>	Длина сегмента цилиндроклеточной метаплазии <i>Length of segment of columnar cell metaplasia</i>			Все пациенты <i>All patients</i> $n = 131$
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> $n = 26$	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> $n = 47$	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> $n = 58$	
Сиэтлский / <i>Seattle</i>	$4,2 \pm 0,8$	$4,3 \pm 1,4$	$7,0 \pm 3,0$	$6,0 \pm 3,0$
BING	$1,4 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,9$	$1,8 \pm 1,0$
PREDICT	$1,5 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,9$	$1,9 \pm 1,0$
Всего биоптатов <i>Total biopsies</i>	$4,2 \pm 2,1$	$7,1 \pm 2,2$	$9,3 \pm 3,8$	$8,7 \pm 3,7$

Таблица 6. Характер цилиндроклеточной метаплазии в зависимости от длины ее сегмента по результатам эндоскопического и морфологического исследований

Table 6. The nature of columnar cell metaplasia depending on the length of its segment according to the results of endoscopic and morphological examinations

Протокол забора биоптатов <i>Biopsy sampling protocol</i>	Длина сегмента цилиндроклеточной метаплазии <i>Length of segment of columnar cell metaplasia</i>			Всего <i>Total</i> n (%)
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> $n = 26$	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> $n = 47$	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> $n = 58$	
Желудочный тип <i>Gastric type</i>	10 (38,5 %)	23 (49,0 %)	19 (32,7 %)	52 (39,7 %)
Кишечный тип <i>Intestinal type</i>	16 (61,5 %)	24 (51,0 %)	39 (67,3 %)	79 (60,3 %)
Всего больных <i>Total patients</i>	26 (19,8 %)	47 (35,9 %)	58 (44,3 %)	131 (100 %)

Таблица 7. Информативность эндоскопических методик в определении типа цилиндроклеточной метаплазии пищевода в зависимости от длины

Table 7. Informativeness of endoscopic techniques in determining the type of columnar cell metaplasia of the esophagus depending on the length

Параметр <i>Parameter</i>	Длина сегмента / <i>Length of the segment</i>			Все пациенты <i>All patients</i>
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i>	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i>	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i>	
Чувствительность <i>Sensitivity</i>	87,5 % (70,8; 87,5)	76,9 % (50,7; 93,1)	91,3 % (76,1; 98,2)	86,5 % (77,1; 92,9)
Специфичность <i>Specificity</i>	100,0 % (73,3; 100,0)	82,4 % (72,3; 88,5)	91,4 % (81,4; 96,0)	88,6 % (82,4; 92,8)
Точность <i>Accuracy</i>	92,3 % (71,7; 92,3)	80,9 % (66,4; 89,8)	91,4 % (79,3; 96,9)	87,8 % (80,3; 92,9)

с наличием кишечной метаплазии: с 61,5 и 51,0 % в ультракоротком и коротком сегментах до 67,3 % в длинном сегменте железистой метаплазии (точный критерий Фишера, $p < 0,0001$), отношение шансов 1,79 (длинный/короткий сегмент) составило (95% ДИ: 0,86–3,73; $p > 0,05$).

При использовании эндоскопических методик высокого разрешения в определении типа железистой метаплазии, в том числе в зависимости от длины метаплазированного сегмента, чувствительность составила 86,5 %, специфичность – 88,6 %, точность – 87,8 % (табл. 7).

В целом, неоплазия в сегменте цилиндроклеточной метаплазии пищевода была выявлена по результатам исследования биоптатов у 36/131 (27,5 %) пациентов, включая аденокарциному пищевода у 4/131 (3,1 %) из них (табл. 8). В образцах дисплазии и аденокарциномы при иммуногистохимическом исследовании наблюдали значительное повышение уровня экспрессии маркеров неопластической прогрессии (p16, p53, Ki67, циклин D1, β -катенин и AMACR) по сравнению с фрагментами цилиндроклеточной метаплазии без дисплазии.

Дисплазия, в том числе тяжелая, у пациентов с ультракоротким и коротким сегментами цилиндроклеточной метаплазии выявлялась реже по сравнению с пациентами с длинным сегментом ($p = 0,0001$).

Полученные результаты еще раз подтверждают известный факт преобладания онкологического потенциала именно в длинном сегменте метаплазии. Однако 10 % ведущих экспертов мира в процессе голосования по консенсусу не согласились с ратифицированным в 2020 г. определением пищевода Баррета, из которого был исключен ультракороткий сегмент метаплазии [14]. Считаем, что примирить разногласия сторон способно более развернутое определение, поясняющее мотивацию и договорный характер трактовки этого заболевания: «Предлагается считать/называть пищеводом Баррета только те разновидности цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки дистальной части пищевода, в которых достоверно подтверждено наличие кишечной метаплазии и/или дисплазии и протяженность которых превышает 1 см выше пищеводно-желудочного перехода, так как именно эти сегменты метаплазии

Таблица 8. Результаты морфологической диагностики характера неоплазии (дисплазии) в зависимости от длины сегмента цилиндроклеточной метаплазии

Table 8. Results of morphological diagnosis of the nature of neoplasia (dysplasia) depending on the length of the segment of columnar cell metaplasia

Характеристика <i>Characteristics</i>	Длина сегмента цилиндроклеточной метаплазии <i>Length of segment of columnar cell metaplasia</i>			Все пациенты <i>All patients</i> <i>n = 131</i>
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> <i>n = 26</i>	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> <i>n = 47</i>	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> <i>n = 58</i>	
Легкая дисплазия <i>Mild dysplasia</i>	4 (15,4 %)	3 (6,4 %)	20 (34,5 %)	27 (20,6 %)
Тяжелая дисплазия <i>Severe dysplasia</i>	–	1 (2,1 %)	4 (6,9 %)	5 (3,8 %)
Аденокарцинома <i>Adenocarcinoma</i>	1 (3,8 %)	–	2 (3,4 %)	3 (2,3 %)
Низкодифференцированная аденокарцинома <i>Poorly differentiated adenocarcinoma</i>	–	–	1 (1,7 %)	1 (0,8 %)
Всего / <i>Total</i>	5 (19,2 %)	4 (8,5 %)	27 (46,5 %)	36 (27,5 %)

реже вызывают разногласия в процессе диагностики и наиболее опасны в отношении перерождения в аденокарциному пищевода». Нельзя пройти и мимо того факта, что у одного нашего пациента с ультракоротким сегментом метаплазии кардиального типа была диагностирована высококодифференцированная аденокарцинома, что лишний раз подчеркивает необходимость комплексного обследования пациентов и с ультракоротким сегментом метаплазии. Хотели бы подчеркнуть, что для всех достоверно диагностированных при ЭГДС вариантах цилиндроклеточной метаплазии пищевода, независимо от их протяженности и структуры, резервируется это обобщающее эндоморфологическое понятие. С клинических и онкологических позиций самым грозным вариантом цилиндроклеточной метаплазии, разумеется, служит пищевод Баррета.

Взятие биопсии с использованием Сиэтлского протокола было выполнено у всех обследованных пациентов, но только у 9/131 (6,9 %) из них были выявлены диспластические изменения дистального отдела пищевода: легкая степень дисплазии была выявлена у 8/9 пациентов, тяжелая степень — только у 1/9 пациента. Сравнительные характеристики изучаемых классификаций и методик взятия биопсии в диагностике дисплазии представлены в таблице 9. Наибольшей точностью, чувствительностью и специфичностью обладали методики PREDICT и BING, существенно превосходящие аналогичные показатели при использовании Сиэтлского протокола. В целом при применении Сиэтлского протокола мы наблюдали относительно низкий уровень специфичности, точности и чувствительности, в том числе по сравнению с результатами авторов протокола, определивших чувствительность метода как 58,8 %, специфичность — 100 %, а точность — 93 % [15]. Такое расхождение результатов обусловлено оригинальной методологией самого протокола. Ведь кроме забора фрагментов слизистой оболочки из четырех квадрантов пищевода по всей длине железистой метаплазии с интервалом в 2 см (а при ранее выявленной дисплазии — с интервалом в 1 см) протокол предусматривает дополнительную прицельную биопсию из подозрительных участков (!), что, разумеется, улучшает диагностику кишечной метаплазии и дисплазии. На наш взгляд, результаты проведенного нами исследования лишний раз подчеркивают непреложный факт постепенного отказа

от множественной рандомной биопсии в пользу прицельной биопсии, которая детерминирована цифровой оптикой высокого разрешения с увеличением, хромоэндоскопией и применением классификационных систем BING и PREDICT.

Использование классификаций BING и PREDICT, обеспечивая маркировку компрометированных участков, позволяет осуществлять забор биопсийного материала из участков слизистой оболочки, специфичных по наличию дисплазии. При сочетании использования BING и PREDICT специфичность остается максимальной (100 %), чувствительность возрастает до 92,0 %, а точность — до 96,0 %. Такой подход позволяет существенно ограничить количество биоптатов по сравнению с их необоснованно большим количеством по Сиэтлскому протоколу, тем самым снижая травматизацию слизистой и подслизистой оболочки пищевода, риск развития искусственных осложнений и фиброза подслизистого слоя, который затрудняет эндоскопическую резекцию слизистой оболочки пищевода, если к ней возникнут показания.

Лечебно-диагностическая тактика ведения пациентов в зависимости от стратификации риска развития аденокарциномы пищевода [14] была определена по результатам проведенного обследования у всех наших пациентов с цилиндроклеточной метаплазией пищевода. Следуя существующим клиническим рекомендациям и здравому смыслу, аденомы и ранние неинвазивные аденокарциномы пищевода мы стремились удалить путем резекции через эндоскоп единым блоком; сегмент цилиндроклеточной метаплазии с дисплазией подлежал абляции; пациентов с цилиндроклеточной метаплазией без неопластических изменений вели консервативно с эндоскопическим наблюдением и биопсией с кратностью, зависящей от длины сегмента цилиндроклеточной метаплазии и наличия/отсутствия кишечной метаплазии [15].

Хирургическое лечение — радикальная робот-ассистированная операция Льюиса с формированием эзофагогастроанастомоза с пластикой желудочным стеблем была выполнена у 1 из 131 (0,8 %) больного с инвазивной низкодифференцированной аденокарциномой пищевода. При контроле через 1 год после оперативного вмешательства признаков рецидива заболевания не выявлено.

Эндоскопическая резекция была предпринята у 8 из 131 (6,1 %) пациента, в том числе у 3 (2,3 %)

Таблица 9. Характеристика информативности методов эндоскопической диагностики дисплазии
Table 9. Characteristics of the information content of methods for endoscopic diagnosis of dysplasia

Методы <i>Methods</i>	Чувствительность <i>Sensitivity</i>	Специфичность <i>Specificity</i>	Точность <i>Accuracy</i>
Сиэтлский протокол <i>Seattle protocol</i>	76,8 %	31,2 %	54,5 %
BING	90,5 %	86,7 %	88,9 %
PREDICT	91,3 %	100 %	95,3 %

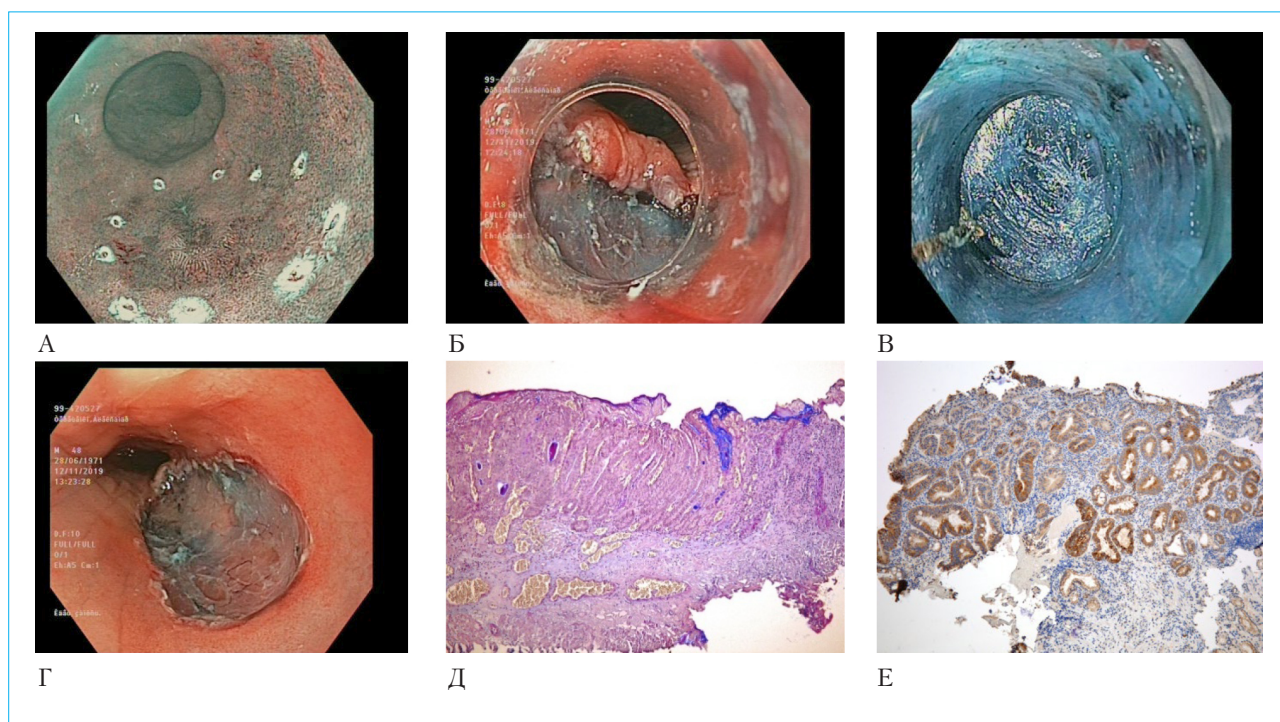


Рисунок 3. Пищевод Баррета (С11М11 по Пражским критериям). Эндоскопическая резекция аденомы в длинном сегменте пищевода Баррета методом диссекции подслизистого слоя: А — разметка границ резекции; Б — первичный разрез и доступ в подслизистый слой под новообразованием; В — этап диссекции в подслизистом слое; Г — постдиссекционная рана; Д — аденома с тяжелой дисплазией (ШИК-реакция + альциановый синий, $\times 100$); Е — цитоплазматическая гранулярная экспрессия АМАСР (иммуногистохимическое исследование; $\times 100$)

Figure 3. Barrett's esophagus (C11M11 according to the Prague criteria). Endoscopic resection of adenoma in the long segment of Barrett's esophagus using submucosal dissection: А — marking the boundaries of resection; Б — primary incision and access to the submucosal layer under the tumor; В — stage of dissection in the submucosal layer; Г — post-dissection wound; Д — adenoma with severe dysplasia (PAS + Alcian blue, $\times 100$); Е — cytoplasmic granular expression of AMACR (immunohistochemical study; $\times 100$)

больных с ранней формой аденокарциномы пищевода и у 5 (3,8 %) — с аденомой пищевода с тяжелой дисплазией. У 5 больных опухоли были удалены методом диссекции подслизистого слоя (рис. 3), у 3 — методом колпачковой резекции слизистой оболочки единым блоком в пределах здоровых тканей. По патологоанатомическим критериям эндоскопическая резекция была признана радикальной.

В последующем, через 6 месяцев, всем 8 пациентам была проведена одноэтапная радиочастотная абляция (РЧА) (рис. 4 А–В) оставшейся части метаплазированной слизистой оболочки. У 6 из 8 пациентов при эндоскопическом контроле была отмечена полная реэпителизация сегмента метаплазии многослойным плоским эпителием. У 2 из 8 пациентов небольшие сохранившиеся островки цилиндрической метаплазии были устранены путем аргонно-плазменной коагуляции (АПК) (рис. 4Г, Д). При контроле через 6 месяцев у всех больных отмечена полная реэпителизация сегмента цилиндрической метаплазии пищевода многослойным плоским неороговевающим эпителием (рис. 4Е).

Абляция всего сегмента цилиндрической метаплазии (как самостоятельный метод лечения, без предварительной резекции слизистой оболочки) была выполнена еще у 16 пациентов из 131 (12,2 %) с дважды подтвержденной в биоптатах дисплазией легкой степени. Исходно участки дисплазии без явного новообразования были обнаружены в биоптатах у 25 пациентов (19,1 %) из 131. Всем им была назначена консервативная терапия двойной дозой ингибиторов протонного насоса и проведена контрольная экспертная ЭГДС через 3–6 месяцев. У 14 из 25 пациентов (56 %) была вновь подтверждена дисплазия легкой степени. Так же дисплазия легкой степени была выявлена у 2 пациентов из 131 (1,5 %) с длинным сегментом цилиндрической метаплазии в ходе динамического наблюдения на фоне консервативной терапии через 3 года от первичной диагностики. Эндоскопическая абляция сегмента метаплазии была одноэтапно проведена методом РЧА у 9 из 16 больных (56,25 %) и методом АПК у 7 из 16 больных (43,75 %) в два этапа с перерывом в 1–1,5 месяца между вмешательствами.

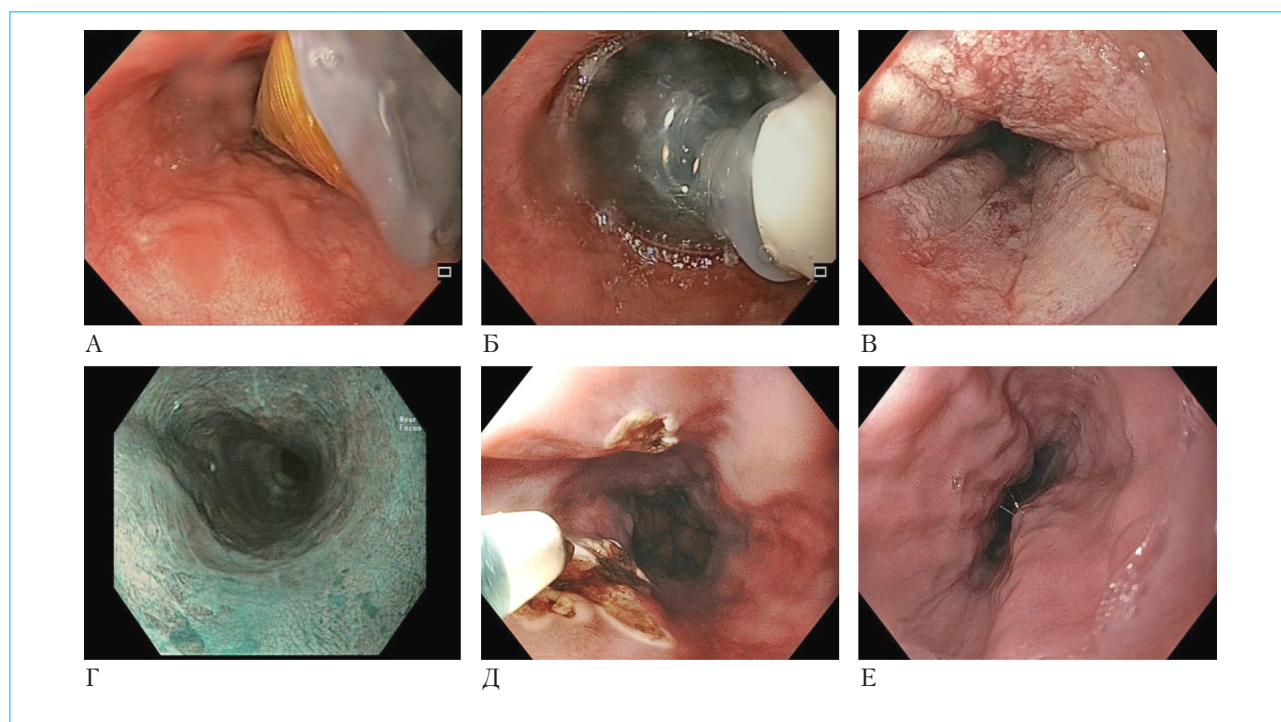


Рисунок 4. Абляция сегмента пищевода Баррета: А – позиционирование катетера для радиочастотной абляции; Б – раздувание баллона; В – слизистая оболочка после радиочастотной абляции; Г – контрольное обследование; Д – абляция сохранившихся островков метаплазии методом аргоно-плазменной коагуляции; Е – полное замещение цилиндрического эпителия пищевода многослойным плоским через 6 месяцев после абляции

Figure 4. Ablation of a segment of Barrett's esophagus: А – positioning of the catheter for radiofrequency ablation; Б – balloon inflation; В – mucous membrane after radiofrequency ablation; Г – control examination; Д – ablation of remaining islands of metaplasia using argon plasma coagulation method; Е – complete replacement of the columnar cell epithelium of the esophagus with stratified squamous epithelium 6 months after ablation

При контрольных ЭГДС, проведенных через 6 и 12 месяцев после вмешательства, у всех 16 пациентов отмечена эпителизация слизистой оболочки пищевода в зоне вмешательства плоским типом эпителия. Только у 1 из 16 пациентов (6,25 %), которому была проведена АПК, развились рубцовые изменения пищевода без сужения его просвета.

Консервативную терапию получали 108 пациентов из 131 (82,4 %) с цилиндрической метаплазией без диспластических изменений, проходивших своевременный эндоскопический и морфологический контроль в течение двух лет. Терапия была эффективной у 106 из 108 пациентов (98,1 %), и они продолжают наблюдаться у гастроэнтеролога. У 2 из 108 пациентов (1,8 %) с длинным сегментом цилиндрической метаплазии в процессе динамического наблюдения была выявлена дисплазия легкой степени. Этим пациентам, как указано выше, была выполнена абляция сегмента цилиндрической метаплазии методом АПК. Случаев обратного развития участков метаплазии в пищеводе под влиянием медикаментозного лечения мы не наблюдали.

Выводы

Комплекс эндоскопических методов высокого разрешения в белом и узком спектре света с увеличением и хромоэндоскопией позволяет не только гарантированно диагностировать наличие и протяженность сегмента метаплазии, но и с точностью 87,8 % определить тип цилиндрической метаплазии у больных с осложненным течением ГЭРБ, а также предсказать наличие дисплазии у этих пациентов с чувствительностью 91,3 % и специфичностью 100 %. Прицельная щипцовая биопсия в сочетании с морфологическим иммуногистохимическим исследованием с более высокой степенью достоверности (с точностью 96 %, чувствительностью 92 % и специфичностью 98 %) дает возможность диагностировать разновидности цилиндрической метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода по сравнению с Сизтлским протоколом скрининговой поэтапной биопсии. Достоверная диагностика протяженности и типа цилиндрической метаплазии слизистой оболочки пищевода, раннее выявление неопластических изменений обеспечивают своевременный выбор адекватной лечебной тактики у различных групп пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

Литература / References

1. Shaheen N.J., Falk G.V., Ayer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guide: Diagnosis and treatment of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
2. Wani S., Falk G.W., Post J., Yerian L., Hall M., Wang A., et al. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1179–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.055
3. Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M., Cumings M.D., Wong R.K., Vasudeva R.S., et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1670–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.09.030
4. Duits L.C., Phoa K.N., Curvers W.L., Kate F.J.W.T., Meijer G.A., Seldenrijk C.A., et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*. 2015;64(5):700–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307278
5. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Eng J Med*. 2009;361(26):2548–56. DOI: 10.1056/NEJMcп0902173
6. Rastogi A., Puli S., El-Serag H.B., Bansal A., Wani S., Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: Meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(3):394–8. DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.019
7. Wang K.K., Sampliner R.E.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated Guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):788–97. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x
8. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K., Ang Y., Jin-Yong Kang J., Watson P., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63(1):7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
9. Takubo K., Aida J., Naomoto Y., Sawabe M., Arai T., Shiraishi H., et al. Cardiac rather than intestinal type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2009;40(1):65–74. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.008
10. Emura F., Chandrasekar V.T., Hassan C., Armstrong D., Messmann H., Arantes V., et al. Rio de Janeiro Global Consensus on landmarks, definitions, and classifications in Barrett's esophagus: World Endoscopy Organization Delphi Study. *Gastroenterology*. 2022;163(1):84–96.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.022
11. Lavery D.L., Martinez P., Gay L.J., Cereser B., Novelli M.R., Rodriguez-Justo M., et al. Evolution of esophageal adenocarcinoma from metaplastic columnar epithelium without goblet cells in Barrett's esophagus. *Gut*. 2016;65(6):907–13. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310748
12. Levine D.S., Haggitt R.C., Blount P.L., Rabino-vitch P.S., Rusch V.W., Reid B.J. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993;105(1):40–50. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90008-z
13. Kariv R., Plesec T.P., Goldblum J.R., Brommer M., Oldenburgh M., Rice T.W., et al. The Seattle protocol does not more reliably predict the detection of cancer at the time of esophagectomy than a less intensive surveillance protocol. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):653–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.024
14. Sharma P., McQuaid K., Dent J., Fennerty B.M., Sampliner R., Spechler S., et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago workshop. *Gastroenterology*. 2004;127(1):310–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.010
15. Abrams J., Kapel R., Lindberg G., Saboorian M., Genta R., Neugut A., et al. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(7):736–742. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.027
16. Visrodia K., Singh S., Krishnamoorthi R., Ahlquist D.A., Wang K.K., Iyer P.G., et al. Magnitude of missed esophageal adenocarcinoma after Barrett's esophagus diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(3):599–607. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.040
17. Sharma P., Bergman J.J., Goda K., Kato M., Messmann H., Alsop B.R., et al. Development and validation of a classification system for detecting esophageal dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging. *Gastroenterology*. 2016;150(3):591–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.037
18. Kandiah K., Chedgy F.J.Q., Subramaniam S., Longcroft-Wheaton G., Bassett P., Repici A., et al. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: The Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut*. 2018;67(12):2085–91. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314512
19. Белова Г.В., Руденко О.С. Эндоскопическая анатомия пищевода-желудочного перехода в норме, при хиатальных грыжах и цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;144(8):52–4. [Belova G.V., Rudenko O.S. Endoscopic anatomy of esophageal-gastric junction was normal, when hiatus hernias and cylindrical metaplasia of esophageal mucosa. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;144(8):52–4. (In Russ.)].
20. Sharma P., Dent J., Armstrong D., Bergman J.G.H.M., Gossner L., Hoshihara Y., et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C&M criteria. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1392–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.032
21. Inoue H., Fujiyoshi Y., Abad M.R.A., Rodriguez de Santiago E., Sumi K., Iwaya Y., et al. A novel endoscopic assessment of the gastroesophageal junction for the prediction of gastroesophageal reflux disease: A pilot study. *Endosc Int Open*. 2019;7(11):E1468–73. DOI: 10.1055/a-0990-9737
22. Inoue H., Shimamura Y., Rodriguez de Santiago E., Kobayashi Y., Ominami M., Fujiyoshi Y., et al. Diagnostic performance of the endoscopic pressure study integrated system (EPSIS): A novel diagnostic tool for gastroesophageal reflux disease. *Endoscopy*. 2019;51(8):759–62. DOI: 10.1055/a-0938-2777
23. Weusten B., Bisschops R., Coron E., Ribeiro M., Dumonceau J.M., Esteban L.M., et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy*. 2017;49(2):191–8. DOI: 10.1055/s-0042-122140
24. Ивашкин В.Т., Маев В.И., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Maev V.I., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95

Сведения об авторах

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: efedo@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Шидий-Закруа Альбина Владимировна* — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: fresco89@mail.ru
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9067-2641>

Михалева Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы; директор Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: mikhalevalm@yandex.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Масленкина Ксения Сергеевна — кандидат медицинских наук, сотрудник патолого-анатомического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы; старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: ksusha-voi@yandex.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Линденберг Александр Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: aalind@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6228-5606>

Information about the authors

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Head of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: efedo@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Albina V. Shidii-Zakrua* — Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: fresco89@mail.ru
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9067-2641>

Liudmila M. Mikhaleva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department; Director, Avtsyn Research Institute of Human morphology, Petrovsky National Research Centre of surgery.

Contact information: mikhalevalm@yandex.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Ksenia S. Maslenkina — Cand. Sci. (Med.), specialist of the pathology department, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department; Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human morphology, Petrovsky National Research Centre of surgery.

Contact information: ksusha-voi@yandex.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Aleksandr A. Lindenberg — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Surgeon, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: aalind@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6228-5606>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Селезнев Денис Евгеньевич — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист; научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий эндоскопическим отделением Клиники «К+31». Контактная информация: seleznev@k31.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3269-089X>

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы. Контактная информация: valeriakai@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Партенадзе Тамуна Амирановна — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tmnfrt@gmail.com; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7454-6951>

Denis E. Seleznev — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Endoscopy Department, Clinic “K+31”. Contact information: seleznev@k31.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3269-089X>

Valeria O. Kaybysheva — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Gastroenterologist, City Clinical Hospital N 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department. Contact information: valeriakai@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Tamuna A. Partenadze — Postgraduate, Department of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: tmnfrt@gmail.com; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7454-6951>

Поступила: 08.09.2023 Принята: 12.11.2023 Опубликована: 29.02.2024
Submitted: 08.09.2023 Accepted: 12.11.2023 Published: 29.02.2024