

УДК: 616.329-006-07-08

Пищевод Барретта. Диагностика и лечение в свете рекомендаций AGA от 2011 г.

Ю.А. Мошко, Е.И. Григоренко

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, дисплазия, диагностика, лечение

В 1950 году британский хирург Норман Барретт сообщил о наличии в нижней части пищевода цилиндрического эпителия рядом с язвами пищевода.

Пищевод Барретта (ПБ) — приобретенное состояние, являющееся одним из осложнений ГЭРБ или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Он развивается в результате замещения разрушенного многослойного сквамозного эпителия нижней части пищевода специализированным цилиндрическим эпителием, из-за чего возникает предрасположенность к развитию аденокарциномы пищевода или аденокарциномы кардии.

Одним из новейших считается определение понятия пищевода Барретта, данное Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) в 2011 году.

Определение понятия «пищевод Барретта»

Пищевод Барретта – это состояние, при котором участок метапластического цилиндрического эпителия любой протяженности, предрасполагающего к развитию рака, замещает многослойный плоский эпителий, в норме покрывающий пищевод.

Для постановки диагноза пищевода Барретта необходимо наличие кишечной метаплазии, т.к. она является единственным типом цилиндрического эпителия в пищеводе, предрасполагающим к раку



Рис 1. Норман Барретт

Эпидемиология

Пищевод Барретта отмечается примерно у 8-20% взрослых и у 7-13% детей с симптоматической ГЭРБ. В целом в популяции частота составляет 0,4 – 0,5%. Некоторые исследователи допускают, что частота пищевода Барретта составляет 1% в общей популяции. Однако, большинство ученых сходятся во мнении, что истинная распространенность пищевода Барретта недооценена. Ведь существует огромное количество пациентов, длительно принимающих самостоятельно различные медикаментозные средства (антациды, блокаторы H_2 рецепторов), а так же пациентов с бессимптомной ГЭРБ, которые не обращаются к врачам и, следовательно, наличие пище-

вода Барретта у них не может быть установлено

У мужчин ПБ обнаруживается значительно чаще, чем у женщин (соотношение 2–4:1).

Пищевод Барретта существенно чаще встречается у европейцев, чем у представителей других рас.

Этиология и патогенез пищевода Барретта

Существуют неопровержимые доказательства связи ГЭРБ и пищевода Барретта. Высокая кислотная продукция, а также более низкие концентрации соляной кислоты в комбинации с пепсином и компонентами желчи, при ГЭРБ приводят к повреждению сквамозного эпителия пищевода, предрасполагая к формированию пищевода Барретта.

Наиболее важные клинические факторы, которые оказывают влияние на частоту развития у пациентов пищевода Барретта, по результатам исследований G.W. Falk, следующие:

- Пожилой возраст
- Мужской пол
- Европеидная раса
- Симптоматика ГЭРБ:
 - ✓ тяжелая
 - ✓ длительная
 - ✓ частая
- Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы
- Отсутствие *Helicobacter pylori*

В связи с тем, что развитие Барретовского эпителия в пищеводе является следствием длительно текущей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пациенты с пищеводом Барретта привлекают внимание из-за симптомов, связанных с ГЭРБ, таких как

изжога, регургитация, дисфагия и другие.

Цилиндрический эпителий в пищеводе сам по себе не вызывает симптомов и даже наоборот, является менее чувствительным к боли, чем природный сквамозный эпителий пищевода. Это вызвано его гистологическими особенностями, свойственными желудочному и дуоденальному эпителию, которые более устойчивы к действию кислого желудочного содержимого и желчных кислот.

Патогномоничных симптомов ГЭРБ не существует, однако, длительный анамнез ГЭРБ и возраст пациента коррелируют с наличием метаплазии Барретта.

Диагностика пищевода Барретта

Эзофагогастроскопия является основным методом диагностики ПБ. Этот метод позволяет заподозрить наличие эпителия Барретта макроскопически и, самое главное, взять материал для проведения гистологического, гистохимического и других исследований (Рис. 8, 9).

Нормальная слизистая пищевода, высланная многослойным плоским эпителием имеет окраску, которую можно описать как жемчужно-розовую. Она контрастирует со светло-красной слизистой желудка, высланной цилиндрическим эпителием. Многослойный плоский эпителий пищевода практически непрозрачен, и умеренно отражает свет.

При минимальной инсuffляции воздуха заметно место соединения желудочного и пищеводного эпителия. Оно расположено не менее, чем в 2 см над пищеводным отверстием диафрагмы, и выглядит как ломаная или неправильной формы линия, которая носит также название Z-линия. При дальнейшем раздувании воздухом Z-линия утрачивает свою ломаную структуру, и становится практически пря-

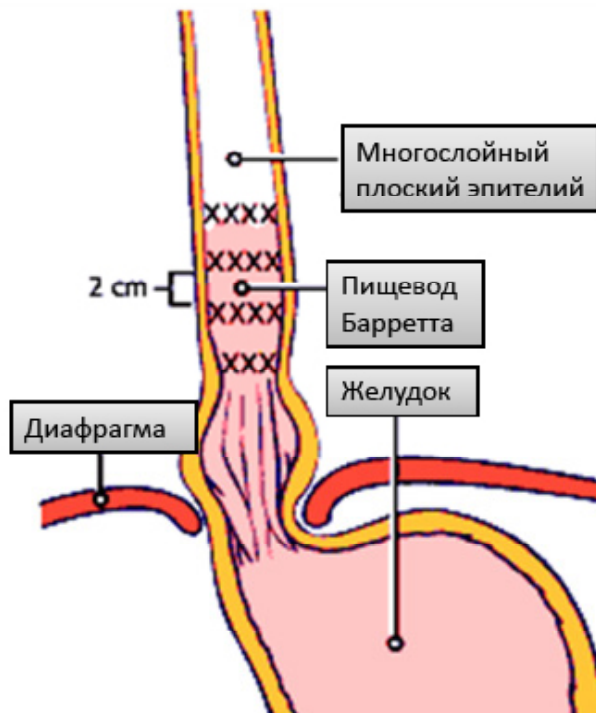


Рис. 2. Протокол взятия биопсии

мой. Пищеводно-желудочное соединение в норме расположено в нижней части нижнего пищевода сфинктера, сразу же после пищеводного отверстия диафрагмы. Z-линия является демаркацией между двумя типами эпителия, и хорошо видна при отсутствии патологических изменений. Если у эндоскописта возникают какие-либо сомнения относительно зоны расположения Z-линии, то ее можно очень четко визуализировать, оросив эту зону несколькими миллилитрами раствора Люголя через эндоскопический катетер. Раствор Люголя немедленно окрасит гликоген, содержащийся в многослойном плоском эпителии пищевода.

Множественные продольные складки желудка в норме хорошо видны в кардиальном отделе желудка. Эти складки в норме заканчиваются на расстоянии 0,5 см от Z-линии. В связи с этим, линии обрыва продольных складок желудка может использоваться в рентгенологических и радиологических исследованиях как маркер расположения желудочно-пищеводного соединения. Проксимальный край этих складок в сочетании с дистальной зоной обрыва продольных пищеводных сосудов представляет собой лучшую эндоскопическую метку области соединения мускулатуры пищевода и желудка, а также места ожидаемого расположения пищеводно-желудочного соединения. Эти эндоскопические выводы были подтверждены результатами анатомических исследований при аутопсии.

Расположение диафрагмального отверстия по отношению к проксимальному отделу желудка, уровень пищеводно-желудочного соединения, зону

исчезновения продольных сосудов слизистой оболочки пищевода, а также проксимальная граница складок слизистой оболочки желудка позволяют выполнять особо точную диагностику грыжи пищевода и пищевода Барретта. Уровни расположения указанных маркеров, как рекомендуют ведущие эндоскописты, должны быть отмечены в протоколах каждого эндоскопического исследования.

Влияние ПБ на прогноз индивидуального пациента

Частота развития рака пищевода в популяции больных с ПБ равна 0,5% в год.

Хотя в целом смертность от рака пищевода выше среди больных пищеводом Барретта, влияние на прогноз для конкретного пациента незначительно. Смертность от сердечно-сосудистой патологии среди пациентов с пищеводом Барретта повышена, но это, скорее всего, связано с ожирением. Возможно, что жалобы на «снижение качества жизни» у больных пищеводом Барретта связаны с боязнью заболеть раком, симптомами ГЭРБ и другими факторами.

Диагноз ПБ вызывает психологический стресс у многих больных, и может повысить денежные расходы на страховку жизни и здоровья

Факторы риска аденокарциномы



Введение катетера HALO 360+ по проводнику



Абляция слизистой



Катетер HALO 90 закрепляется на эндоскопе



Абляция слизистой

Рис. 3. Радиочастотная термоабляция слизистой

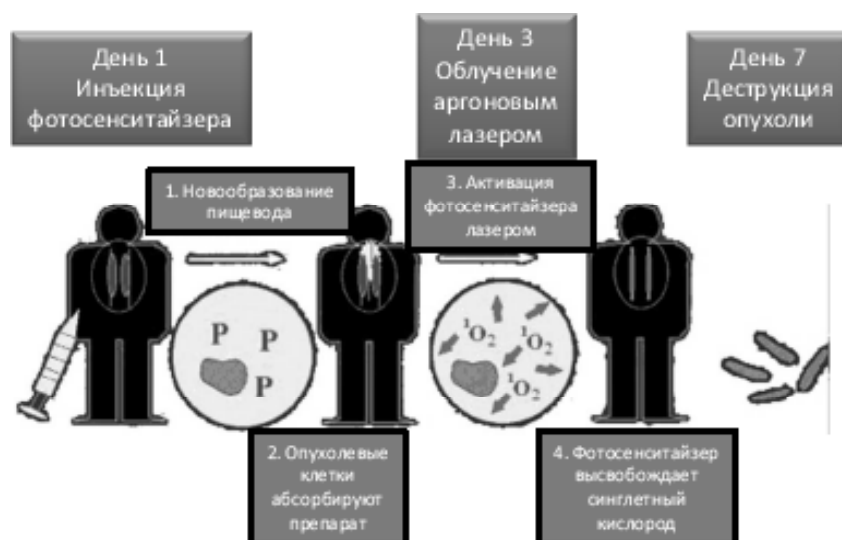


Рис. 4. Схема фотодинамической терапии

пищевода

Согласно данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, важнейшими факторами риска развития рака пищевода являются следующие:

- возраст 50 лет и старше
- мужской пол
- белая раса
- хроническая ГЭРБ
- ГПОД
- повышенный индекс массы тела
- внутрибрюшное распределение жира

Скрининг на ПБ

Следует ли проводить скрининг на наличие пищевода Барретта? Ответ на этот вопрос основывается на индивидуальных данных каждого конкретного пациента. У больных с множественными факторами риска аденокарциномы пищевода AGA рекомендует проводить скрининг на наличие пищевода Барретта. В то же время, в общей популяции больных реф-

люксной болезнью, AGA не рекомендует проводить скрининг на наличие пищевода Барретта, поскольку полезность такого мероприятия до сего дня не доказана.

Диагностика дисплазии

Диагноз дисплазии при ПБ должен быть подтвержден дополнительно ещё одним гистологом, предпочтительно – экспертом области гистопатологии пищевода. Подобное положение дел связано с тем, что критерии различия между дисплазией низкой степени и нормальным пищеводом Барретта, особенно при наличии воспалительного процесса, а также различия между дисплазией низкой и высокой степени базируются прежде всего на архитектонике и цитологических aberrациях, оценка которых во многом носит субъективный характер.

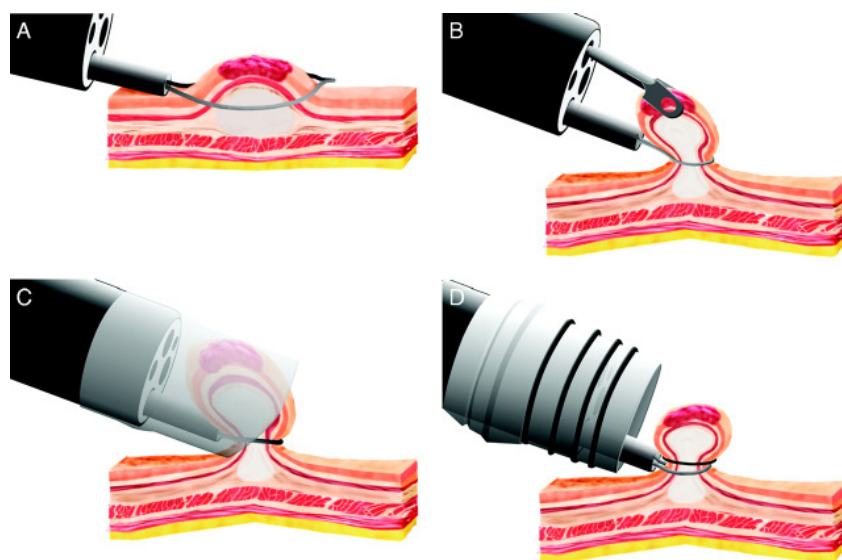


Рис. 5. Четыре способа эндоскопической резекции слизистой (Journal of Clinical Oncology)

Риск прогрессирования дисплазии

По литературным данным, риск прогрессирования дисплазии низкой степени в высокую, или в рак пищевода колеблется от 0,5% до 13,4% на 1 пациента в год, и зависит от точности гистологического подтверждения дисплазии. Недавно проведенные метааналитические исследования показали, что средний риск прогрессирования от дисплазии высокой степени до рака пищевода составляет 6% на одного пациента в год.

Эндоскопическое наблюдение при пищеводе Барретта

AGA рекомендует проводить эндоскопическое наблюдение у больных с пищеводом Барретта. Насколько такое наблюдение может снижать риск заболеваемости или смертности от рака, в настоящее время пока неясно.

Интервалы эндоскопического наблюдения зависят от степени дисплазии слизистой оболочки пищевода:

- Отсутствие дисплазии: 3-5 лет
- Низкий уровень дисплазии: 6-12 месяцев
- Высокая дисплазия при отсутствии эрадикационной терапии: 3 месяца

Биомаркеры в диагностике пищевода Барретта

Хотя биомаркеры и подают определённые надежды, AGA – противник применения молекулярных биомаркеров для подтверждения гистологического диагноза дисплазии или с целями стратификации риска у больных пищевода Барретта. Биомаркеры

не могут подтвердить диагноз дисплазии при пищеводе Барретта и не позволяют оценить риск прогрессирования процесса. Американская гастроэнтерологическая ассоциация не рекомендует на современном этапе применение как индивидуальных биомаркеров, так и панелей биомаркеров.

Протокол взятия биопсии. Рекомендации AGA.

- Рекомендуется эндоскопия «белого света»
- Образцы берутся из 4 квадрантов каждые 2 см
- Из любых аномалий слизистой берутся отдельные биоптаты
- У пациентов с имеющейся или подозреваемой дисплазией рекомендуется взятие биоптатов через каждый 1 сантиметр
- При рутинном наблюдении за больными пищеводом Барретта не рекомендуется применение хромоэндоскопии и других специальных методик (конфокальная лазерная эндомикроскопия и др.)

Профилактика рака при пищеводе Барретта

- AGA рекомендует медикаментозное лечение симптомов ГЭРБ и эзофагита у больных пищеводом Барретта
- AGA не рекомендует применение антисекреторных средств с единственной целью профилактики рака при пищеводе Барретта.
- AGA рекомендует скрининг пациентов пищеводом Барретта для выявления кардиоваскулярных факторов риска, при которых больным показан аспирин
- AGA не рекомендует применение аспирина при

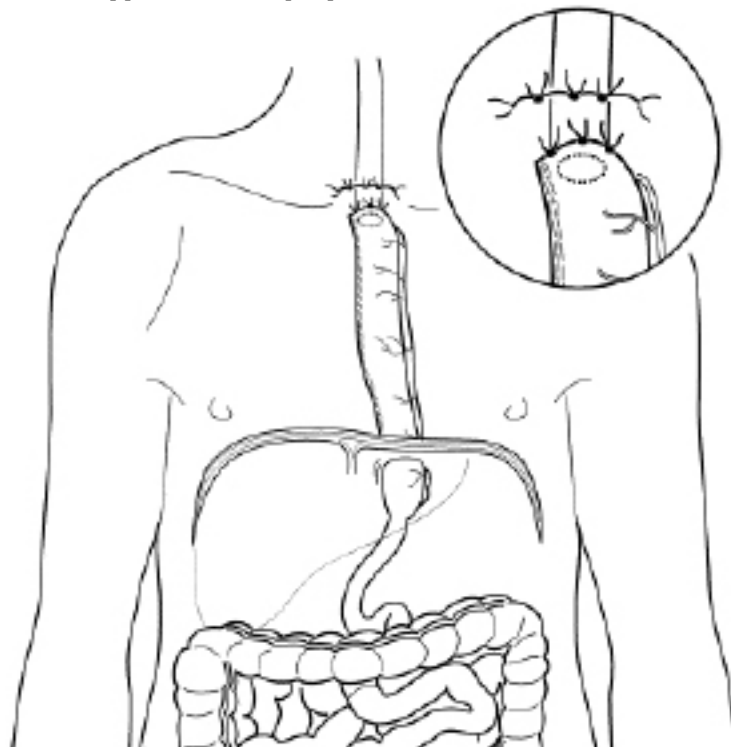


Рис. 6. Схема эзофагэктомии с цервикальным анастомозом [31]

отсутствии других, прежде всего кардиологических, показаний. Хотя в целом применение нестероидных противовоспалительных средств может снижать риск развития аденокарциномы пищевода, пока не ясно, перевешивают ли преимущества возможные риски подобного лечения.

- Антирефлюксная хирургия не более эффективна, чем медикаментозная терапия для профилактики рака пищевода

Эндоскопическое лечение пищевода Барретта

Предпочтительнее лечить пищевод Барретта, чем наблюдать за пациентом. Целью эндоскопической терапии является полное удаление участков кишечной метаплазии и восстановление многослойного плоского эпителия пищевода. AGA полностью поддерживает принцип совместного принятия решения, когда лечащий врач и пациент вместе обсуждают и решают вопрос о том, лечить ли дальше пищевод Барретта консервативно или применить один из методов эндоскопической терапии. В качестве основных AGA рекомендует следующие методы лечения.

Методы лечения:

- радиочастотная термоабляция слизистой (radiofrequency ablation)
- фотодинамическая терапия
- эндоскопическая резекция слизистой

Эндоскопическая резекция слизистой

Эндоскопическая резекция слизистой показана больным с дисплазией и видимой неоднородностью слизистой для ранней диагностики рака

Радиочастотная термоабляция слизистой

Радиочастотная термоабляция слизистой приводит к восстановлению нормального многослойного плоского эпителия у большинства больных на любой стадии пищевода Барретта. Эффект лечения сохраняется до 5 лет

Фотодинамическая терапия

Одним из новых методов лечения метаплазии Барретта является трансэндоскопическая фотодинамическая деструкция метапластической слизистой оболочки в сочетании с назначением ИПП.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) основана на накоплении в тканях опухоли фоточувствительного вещества, которое под действием света определенной длины волны и интенсивности вступает в фотохимическую реакцию превращения тканевого кислорода в молекулярный кислород, который, обладая сильными окислительными свойствами, разрушает опухолевые ткани.

При проведении ФДТ в настоящее время используются препараты фотофрин (Photofrin), Фотосенс, Аласенс, 5-ALA, Фотогем, Photosan, Хлорин Е6, Радахлорин, Фотолон и другие фотосенсибилизаторы

второго поколения.

В качестве примера доступного прибора для лазерной фотодинамической терапии можно привести установку ЛФТ-630 фирмы «БИОСПЕК» (Россия). Она излучает лазерный свет в диапазоне длин волн от 630 до 675 нм.

К преимуществам фотодинамической терапии относятся:

- Небольшая глубина повреждающего действия, и как следствие, низкий риск перфорации
- Быстрый клинический эффект
- Высокая селективность в отношении Барреттовского эпителия

Значение эзофагэктомии

Большинство (70-80%) пациентов с дисплазией высокой степени может успешно лечиться эндоскопическими методами

Альтернатива эндоскопическим методам лечения – эзофагэктомия, но она более травматична

Рекомендуется перед операцией обследовать пациентов в специализированных хирургических центрах по лечению рака пищевода и дисплазии высокой степени

Литература

1. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg. Oct 1950;38(150):175-82.*
2. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery. Jun 1957;41(6):881-94.*
3. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus – *Gastroenterology 2011;140:1084–1091*
4. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology 2008;135:1383–1391, 1391.e1-5.*
5. Dassopoulos T, Inadomi JM, Lewis JD, et al. The development of clinical guidelines by the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology 2010;138:417–418.*
6. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg. Oct 1950;38(150):175-82.*
7. Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax. Jun 1953;8(2):87-101.*
8. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery. Jun 1957;41(6):881-94.*
9. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med. Aug 26 1976;295(9):476-80.*
10. Ronkainen J, Aro P, Storskerubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology. Dec 2005;129(6):1825-31.*
11. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am. Sep 1997;26(3):487-94.*
12. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA. Mar 13 1991;265(10):1287-9.*
13. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology. Feb 1993;104(2):510-3.*
14. Haag S, Nandurkar S, Talley NJ. Regression of Barrett's esophagus: the role of acid suppression, surgery, and ablative methods. *Gastrointest Endosc. Aug 1999;50(2):229-40.*
15. Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnadath KK, Nichols FC 3rd, et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology. Apr 2007;132(4):1226-33.*
16. Shabeen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med. May 28*

2009;360(22):2277-88.

17. Allison H, Banchs MA, Bonis PA, Guelrud Long-term remission of nondysplastic Barrett's esophagus after multipolar electrocoagulation ablation: report of 139 patients with 10 years of follow-up. *Gastrointest Endosc.* Apr 2011;73(4):651-8.

18. Overholt BF, Panjehpour M, Haydeke JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc.* Jan 1999;49(1):1-7.

19. Sampliner RE, Fennerty B, Garewal HS. Reversal of Barrett's esophagus with acid suppression and multipolar electrocoagulation: preliminary results. *Gastrointest Endosc.* Nov 1996;44(5):532-5.

20. Bremner RM, Mason RJ, Bremner CG, DeMeester TR, Chandrasoma P, Peters JH, et al. Ultrasonic epithelial ablation of the lower esophagus without stricture formation. A new technique for Barrett's ablation. *Surg Endosc.* Apr 1998;12(4):342-6; discussion 346-7.

21. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med.* Dec 16 1982;307(25):1547-52.

22. Johnston CM, Schoenfeld LP, Mysore JV, Dubois A. Endoscopic spray cryotherapy: a new technique for mucosal ablation in the esophagus. *Gastrointest Endosc.* Jul 1999;50(1):86-92.

23. Kabrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology.* Oct 1986;91(4):897-904.

24. Pereira-Lima JC, Busnello JV, Saul C, Taneloto EB, Lopes CV, Rynkowski CB, et al. High power setting argon plasma coagulation for the eradication of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* Jul 2000;95(7):1661-8.

25. Sampliner RE. Ablative therapies for the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* Sep 1997;26(3):685-94.

26. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* Jul 1998;93(7):1028-32.

27. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology.* Feb 1996;110(2):614-21.

28. Ter RB, Castell DO. Gastroesophageal reflux disease in patients with columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* Sep 1997;26(3):549-63.

29. Wong RKH. Barrett's esophagus. *Pract Gastroenterol.* 2000;24:15-35.

30. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1569-1591

31. Ninh T Nguyen, Peter Roberts, et al. Thoracoscopic and laparoscopic esophagectomy for benign and malignant disease: lessons learned from 46 consecutive procedures. *Journal of the American College of Surgeons, Volume 197, Issue 6, December 2003, Pages 902-913*

Стравохід Барретту. Діагностика та лікування в світлі рекомендації AGA від 2011 р.

Ю.О. Мошко, О.І. Григоренко

Стаття розглядає групу питань щодо діагностики, ключових клінічних ознак та лікувальної тактики при стравоході Барретту. При написанні статті враховувалися рекомендації Американської Гастроентерологічної Асоціації як провідний документ.

Ключові слова: рефлюксна хвороба, стравохід Барретту, дисплазія, діагностика, лікування

Barrett's esophagus. Diagnosis and treatment in the light of the AGA recommendations, 2011

YA Moshko, EI Grigorenko

This article considers a series of questions on the diagnosis, key clinical features, and management of Barrett's esophagus. When writing the article the American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus was used as guidelines.

Keywords: reflux disease, Barrett's esophagus, dysplasia, diagnosis, treatment.