

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

Бродер И. А., Морошек А. А., Сизал Е. И., Бурмистров М. В.

Клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан, Казань; ГЛПУ ТО «Консультационно-диагностический центр», г. Тюмень

*Бродер Игорь Аркадьевич
625000, г. Тюмень, ул. Котовского, 55
Тел. +7 345 22 94 477*

РЕЗЮМЕ

Предложен комплексный лечебно-диагностический алгоритм для пациентов с пищеводом Барретта, позволяющий эффективно выявлять и верифицировать заболевание, а также проводить антирефлюксное лечение и элиминацию эпителия Барретта посредством сочетания малоинвазивных методик с медикаментозной антирефлюксной терапией. Представлен опыт лечения 48 пациентов по предложенному алгоритму. Учитывая полученные результаты лечения можно рекомендовать комплексный лечебно-диагностический подход к применению в клинической практике.

Ключевые слова: пищевод Барретта; грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; рефлюкс-эзофагит

SUMMARY

Barrett's oesophagus is a condition when the oesophagus adenocarcinoma risk increases. There are different ways of diagnostic and treatment for this disease abroad and our country. We offer a complex method for Barrett's oesophagus treatment. Our method reveals Barrett's oesophagus effectively. We also take antireflux treatment and Barrett's epithelium elimination using miniinvasive surgery with drugs therapy. We have experience of curing 48 patients from Barrett's oesophagus. Considering obtained results our tactic for clinical practice is recommended.

Keywords: Barret's oesophagus, reflux-oesophagits

Пищевод Барретта является осложнением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, возникающей в подавляющем большинстве случаев на фоне грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Как правило, протекая бессимптомно или с ослаблением выраженности основных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевод Барретта является самым грозным ее осложнением. Данное состояние является облигатным предраком и по прошествии определенного срока (в среднем около 10–15 лет) может привести к развитию аденокарциномы пищевода, которая в последние десятилетия характеризуется наиболее высокими темпами роста заболеваемости из всех злокачественных новообразований, опережая по этому показателю рак молочной железы и рак легкого [2]. При этом до настоящего времени не выработано единого подхода к лечению пищевода Барретта, а верификация этого диагноза связана с привлечением большого

количества квалифицированных специалистов и выполнением трудоемких инвазивных манипуляций. [1].

По современным представлениям, пищевод Барретта (ПБ) — это патологическое приобретенное состояние, являющееся следствием повреждения эпителия дистального отдела пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), проявляющееся замещением плоскоклеточного эпителия слизистой оболочки пищевода специализированным цилиндрическим эпителием (СЦЭ), подвергающимся со временем диспластическим изменениям со значительным увеличением вероятности развития аденокарциномы пищевода (АП) [3].

Исследование, в первую очередь необходимое для выявления ПБ, — это эндоскопия пищевода, причем картина ПБ должна быть подтверждена гистологическим исследованием биопсийных образцов, взятых из пищевода. В качестве альтернативы

стандартной методике диагностики дисплазии при ПБ и ранних стадий АП, включающей эндоскопию с множественной биопсией, было предложено большое количество исследований молекулярных иммуногистохимических маркеров [7]. Из техник, позволяющих идентифицировать участки поражения при эндоскопическом исследовании пищевода и уменьшить количество биопсий, следует отметить хромоэндоскопию с окрашиванием метиленовым синим, раствором Люголя и уксусной кислотой, эндосонографию, оптическую когерентную томографию, эндоскопию в узком спектре [6]. Хотя при использовании этих методик получены многообещающие результаты, ни один из этих методов диагностики до сих пор не дал поводов, которые оправдывали бы затраты на их рутинное применение в клинике с целью скрининга и динамического наблюдения.

При очень коротком сегменте ПБ и отсутствии четких признаков того, что пораженная зона относится именно к пищеводу, возникает вопрос, является ли метапластический эпителий эпителием пищевода (ультракороткий сегмент ПБ) или желудочным эпителием (кишечная метаплазия кардиального отдела желудка). Было предложено большое количество гистохимических и иммунологических маркеров для дифференцировки между кишечной метаплазией кардиального отдела желудка и короткого сегмента ПБ. Особенно много споров разгорелось вокруг ценности определения картины окрашивания на цитокератины 7 и 20 при ПБ. В настоящий момент большинство исследователей в мире считают, что клиническая польза от применения биомаркеров для дифференциальной диагностики ПБ и кишечной метаплазии кардиального отдела желудка до сих пор не доказана и решение по выбору способа ведения пациента не должно основываться на определении этих маркеров [8].

Основной целью лечения ПБ является профилактика развития АП. Многие исследователи сходятся в том, что лечение ингибиторами протонной помпы должно быть начальным этапом терапии у пациентов с осложненной ГЭРБ. Одновременно с антисекреторными препаратами необходимо применять средства, нормализующие моторику ЖКТ, с целью уменьшения заброса желудочного содержимого в пищевод.

Как один из методов лечения ПБ хирургическое антирефлюксное вмешательство ведет к длительному облегчению симптомов ГЭРБ у большинства пациентов с ПБ, а в некоторых случаях и к регрессу метаплазии и дисплазии. Но в то же время антирефлюксная хирургия, отдельно или даже в сочетании с антисекреторной терапией, не способна полностью устранить риск развития АП при ПБ, так как не вызывает полной регрессии кишечной метаплазии, обладающей даже при отсутствии патологического рефлюкса злокачественным потенциалом [10].

Предложено четыре основных варианта ведения пациентов с доказанной дисплазией высокой степени при ПБ: эзофагэктомия, эндоскопическая абляция, эндоскопическая резекция слизистой, интенсивное эндоскопическое наблюдение, при котором инвазивные методы лечения откладываются до обнаружения АП в биопсийном материале. Все эти варианты связаны с существенным риском и обладают спорными преимуществами. Альтернативой представляется эндоскопическая аргон-плазменная коагуляция (АПК), представляющая собой воздействие на ткани низкотемпературной аргонной плазмой. Метод характеризуется небольшой глубиной повреждающего действия и, как следствие, меньшей вероятностью возникновения таких осложнений, как стриктура и перфорация пищевода. В публикациях, посвященных результатам лечения пациентов с ПБ посредством комбинации АПК с предшествующей антирефлюксной операцией, отмечается высокая эффективность подобного подхода [9]. Таким образом, ни один из известных методов диагностики и лечения пищевода Баррета не показал себя достаточно эффективным при оценке способности снижать риск развития аденокарциномы пищевода.

Цель исследования: разработать универсальный лечебно-диагностический алгоритм диагностики и лечения пищевода Барретта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 1997 по 2007 год под нашим наблюдением находились на обследовании и лечении 48 пациентов с диагнозом грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ГЭРБ, осложненная пищеводом Барретта. Возраст больных составлял от 15 до 74 лет (средний возраст 43,7 года). Мужчин — 28 (58,3%), женщин — 20 (41,7%). Соотношение мужчин и женщин 1,4: 1.

Все пациенты имели типичную клинику гастроэзофагеального рефлюкса. Наиболее частыми жалобами, заставившими больных обратиться за медицинской помощью, были изжога, отрыжка, боль в эпигастрии и одинофагия. Всем больным помимо рутинного предоперационного обследования была выполнена ФЭГДС с хромоэксковиацией, биопсией и последующим гистологическим и иммуногистохимическим изучением полученных образцов с решением вопроса о необходимости повторной биопсии, а в случае необходимости (образец взят ниже Z-линии) — повторная биопсия. Кроме того, всем пациентам выполнена рентгеноскопия пищевода в горизонтальном и вертикальном положении. Лечебный этап состоит из консервативной антирефлюксной терапии, хирургического лечения в виде лапароскопической антирефлюксной

операции, эндоскопической аргон-плазменной коагуляции эпителия Барретта и динамического наблюдения с контрольной эндоскопией, биопсией и иммуногистохимическим исследованием с периодичностью 1 раз в 6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 100% случаев было получено морфологическое подтверждение диагноза. Причиной развития ГЭРБ у всех больных оказалась аксиальная ГПОД. У 17 (35,4%) пациентов имелись различные сочетания ПБ с другими осложнениями ГЭРБ (пептическая язва пищевода — у 7 (14,6%) больных, пептическая язва пищевода, осложненная кровотечением, — у 1 (2,1%) больного, пептическая стриктура пищевода — у 2 (4,2%) больных, сочетание язвы и пептической стриктуры пищевода — у 7 (14,6%) больных). В большинстве случаев ГПОД сочеталась с другими заболеваниями ЖКТ, среди которых наиболее часто встречались хронический гастрит, хронический дуоденит и хронический холецистит.

Для характеристики гистологических изменений применялось подразделение метаплазии на желудочную и кишечную. Метаплазия желудочного и кишечного типа отмечалась у 18 (37,5%) и 30 (62,5%) пациентов соответственно. У 41 (85,4%) больного диспластических изменений выявлено не было, из оставшихся 7 (14,6%) пациентов у 6 (12,5%) была обнаружена дисплазия низкой степени, а у 1 (2,1%) — дисплазия высокой степени.

Во всех случаях было выполнено иммуногистохимическое исследование образцов с определением картины окрашивания на цитокератины 7 и 20. Подобный метод исследования применялся с целью дифференциальной диагностики дисплазии при пищеводе Барретта от реактивных изменений эпителия слизистой пищевода при рефлюкс-эзофагите, а также кишечной метаплазии в дистальном отделе пищевода от кишечной метаплазии эпителия кардиального отдела желудка при длине сегмента ПБ менее 1 см. Отличительной особенностью ПБ является сильное сплошное окрашивание на цитокератин 7 как поверхностных, так и глубоких отделов желез при слабом неравномерном поверхностном окрашивании на цитокератин 20.

Все пациенты до начала инвазивного лечения получили курс комплексной антирефлюксной терапии длительностью 4–8 недель, включавший регламентацию образа жизни, диету, медикаментозную антисекреторную терапию (омепразол или рабепразол), эукинетики (домперидон или метоклопрамид), эпителизирующие средства (солкосерил, облепиховое масло).

43 (89,6%) больным было проведено хирургическое лечение, из них 35 (72,9%) — фундопликация по Ниссен — Розетти, в том числе 33 больным

(68,8%) — лапароскопическим доступом и 2 (4,2%) — с конверсией в лапаротомию. 2 (4,2%) пациентам фундопликация выполнена в сочетании с селективной проксимальной ваготомией, 2 (2,1%) — в сочетании с холецистэктомией. 12 (25%) больным в послеоперационном периоде проведена эндоскопическая аргон-плазменная коагуляция эпителия Барретта. В 5 наблюдениях (10,4%) больным выполнена фундопликация по Тупе, 4 (8,4%) из них — лапароскопическим доступом и 1 (2,1%) — с конверсией в лапаротомию, в 1 (2,1%) случае — в сочетании с селективной проксимальной ваготомией. 1 (2,1%) больному выполнена фундопликация по Дору.

В 8,4% (4 пациента) в предоперационном периоде проводилось бужирование пищевода по поводу пептической стриктуры.

Экстирпация пищевода выполнена 4 (8,4%) больным, из них с пластикой желудочным стеблем — 2 (4,2%) в связи с неудавшейся попыткой бужирования пептической стриктуры пищевода. Одному (2,1%) пациенту произведена экстирпация пищевода с колопластикой и одному (2,1%) — в виде операции Льюиса по поводу развившейся на фоне ПБ аденокарциномы пищевода.

В 10,4% больные получали сочетанную терапию, которая заключалась в назначении консервативной терапии и проведении эндоскопической аргон-плазменной коагуляции у всех 5 больных, 1 больному дополнительно было проведено бужирование стриктуры пищевода.

Таким образом, вышеописанный полный комплекс лечебных мероприятий был применен в 12 (25%) случаях. Еще 20 пациентов получили трехкомпонентную терапию, в которой отсутствовала либо антирефлюксная операция, либо аргон-плазменная коагуляция, 4 (8,4%) пациентам выполнена эзофагэктомия, 1 больной умер на этапе комбинированного лечения аденокарциномы пищевода. Остальные 11 пациентов на момент публикации находятся на разных этапах комплексного лечения пищевода Барретта.

У 22 (45,8%) пациентов после проведенного лечения отмечалась полная клиническая и эндоскопическая ремиссия на момент последнего обследования при сроке наблюдения от 1 до 5 (в среднем 2,7) лет. Из них 2 (4,2%) — после экстирпации пищевода с пластикой желудочным стеблем и по 10 больных — после трех- и четырехкомпонентного лечения пищевода Барретта.

У 7 (14,6%) больных после проведенного лечения при плановом обследовании выявлен рецидив эпителия Барретта, причем во всех случаях рецидив был связан с возобновившимся гастроэзофагеальным рефлюксом. У 3 (6,3%) больных развилась аденокарцинома пищевода на фоне пищевода Барретта, из них 2 удовлетворительно перенесли комбинированное лечение (лучевая терапия с последующей экстирпацией пищевода), 1 больной умер на этапе лучевой

терапии. Всего умерло 2 (4,2%) больных: 1 — на этапе лучевой терапии рака пищевода, 1 — вследствие выраженной сопутствующей патологии.

Полученные результаты позволили нам сузить показания для выполнения экстирпации пищевода у больных с ПБ за счет исключения из показаний дисплазии высокой степени, так как в рамках четырехкомпонентной схемы лечения во всех случаях оказалось возможным повторение сеансов аргон-плазменной коагуляции до достижения полной элиминации эпителия Баррета.

ВЫВОДЫ

Разработанный комплексный алгоритм диагностики, лечения и диспансеризации больных с ПБ способствует своевременному выявлению, верификации

и лечению ПБ. Применение подобного алгоритма с целью первичной профилактики аденокарциномы пищевода с использованием современных методик и оборудования позволяет значительно снизить заболеваемость и смертность от этой патологии. В то же время даже после применения полного комплекса лечебных мероприятий необходимо длительное динамическое наблюдение с целью раннего выявления возможного рецидива ПБ и аденокарциномы пищевода на ранних стадиях, так как ни один из применяемых методов не является радикальным, соответственно и при комбинации методов не может быть гарантией полной элиминации эпителия Барретта и полностью предотвратить развитие рака пищевода на фоне пищевода Барретта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов С. С., Муратов С. В., Ахмад А. М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и дуоденогастральный рефлюкс. — Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2005. — С. 111–117.
2. Давыдов М. И., Поддубный Б. К., Кувшинов Ю. П. Современные возможности диагностики и лечения пищевода Барретта//Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина. — 2003. — № 1. — С. 61–66.
3. Калинин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Метод. указания. — М., 2004. — 37 с.
4. Хаджибаев А. М., Низамходжаев З. М., Холматов Р. М. Пищевод Барретта//Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2003. — № 11. — С. 65–69.
5. Черноусов А. Ф., Ручкин Д. В., Семенов А. Ю. Радикальное хирургическое лечение пищевода Барретта//Хирургия. — 2001. — № 1. — С. 41–45.
6. Goda K. *et al.* Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma//Gastrointest. Endosc. — 2007. — № 1. — P. 36–46.
7. Guindi M., Riddell R. H. Dysplasia in Barrett's esophagus//Chest. Surg. Clin. North. Am. — 2002. — № 12. — P. 59–68.
8. Nurgalieva Z., Lowrey A., El-Serag H. B. The use of cytokeratin stain to distinguish Barrett's esophagus from contiguous tissues: a systematic review//Dig. Dis. Sci. — 2007. — № 5. — P. 1345–1354.
9. Pinotti A. C. *et al.* Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using argon plasma coagulation: a prospective study after fundoplication//Dis. Esophagus. — 2004. — № 3. — P. 243–246.
10. Tigges H. *et al.* Combination of endoscopic argon plasma coagulation and antireflux surgery for treatment of Barrett's esophagus//J. Gastrointest. Surg. — 2001. — № 3. — P. 251–259.