

ПИЩЕВОД БАРРЕТА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ И СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА*

Кашин С. В.¹, Иваников И. О.²

¹Ярославская областная клиническая онкологическая больница,

²Медицинский центр Управления делами президента РФ

РЕЗЮМЕ

В статье описаны пути снижения риска развития аденокарциномы пищевода с применением современных методик скрининга, лечения ГЭРБ и пищевода Барретта.

Ключевые слова: GERB, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода

SUMMARY

This article describes ways of risk reducing of esophageal adenocarcinoma with the use of modern screening treatment methods of GERD and Barrett esophagus.

Key words: GERD, Barret esophagus, esophageal adenocarcinoma

Рак пищевода — это наиболее агрессивная по течению и прогнозу злокачественная эпителиальная опухоль человека, занимающая 13 (у мужчин) и 19 (у женщин) ранговые места в структуре онкологической заболеваемости населения России. Выявляемость этой патологии на профилактических осмотрах не превышает 2%, а более 70% случаев диагностируются в III и IV стадиях заболевания.

После возникновения рака пищевода прогрессирование заболевания происходит быстро: так, например, при инвазии слизистого и подслизистого слоя (T1) частота метастазов в регионарные лимфатические узлы составляет 25%, а при инвазии мышечного слоя стенки пищевода — 38–61%. К моменту выявления заболевания более чем у 50% больных опухоль является либо нерезектабельной, либо определяются отдаленные метастазы.

В последние десятилетия наблюдается заметный рост заболеваемости аденокарциномой пищевода. Частота ее выявления в настоящее время оценивается как 8 новых случаев на 100 тыс. населения в год. Происходят относительно быстрые изменения соотношения плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода, на сегодняшний день рост аденокарциномы проксимального отдела желудка и дистального отдела пищевода превышает рост

показателей заболеваемости любой другой злокачественной опухолью. В США и странах западной Европы более половины всех диагностированных случаев рака пищевода являются аденокарциномами, а прогноз после установления такого диагноза является неблагоприятным — 5-ти летняя выживаемость таких пациентов также, как и при плоскоклеточном раке, составляет 10–20%.

Агрессивное течение опухолей пищевода, неудовлетворительные результаты лечения диктуют поиск и исследование новых возможностей предупреждения развития опухолевого процесса, эффективной эндоскопической диагностики предопухоловой патологии, выбора правильного терапевтического подхода к лечению такой патологии.

Наше понимание причин возникновения аденокарцином пищевода, путей распространения процесса и прогрессирования и возможности раннего выявления опухоли значительно улучшились в последнее время. Это позволяет с оптимизмом рассматривать вопросы организации скрининга, выявления и своевременного лечения предопухоловой патологии. По мнению авторитетных экспертов, аденокарцинома пищеварительного тракта наиболее часто развивается в патологически измененной слизистой оболочке. Хронический воспалительный

* Иллюстрации к статье на цветной вклейке в журнал.

процесс рассматривается как одно из важных звеньев в цепи процессов, приводящих в конечном итоге к аденокарциноме пищевода. Определены и основные заболевания, на фоне которых рак развивается достоверно чаще. Для аденокарциномы пищевода фоновым предопухолевым заболеванием в большинстве случаев является пищевод Баррета.

По мнению М. И. Давыдова, начиная с первого описания, сделанного в 1950 г. английским хирургом Норманом Рупертом Барретом, заболевание, известное в гастроэнтерологии и онкологии как «пищевод Баррета», остается наиболее противоречивой и малоизученной патологией пищеварительного тракта.

Сам Н. Баррет был убежден, что заболевание, описание которого он публикует, является сочетанием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) с транслокацией проксимального отдела желудка в грудную полость в виде трубки («тубулированный желудок») с укорочением и изъязвлением дистальной трети пищевода. Лишь спустя 3 года П. Аллисон и А. Джонстон показали, что то, что Н. Баррет описывал как «тубулированный желудок», на самом деле был пищевод с цилиндроклеточной метаплазией эпителия и образованием пептических язв («язвы Баррета» — «Barrett ulcers»). С того времени на протяжении многих десятилетий патологический процесс, характеризующийся цилиндроклеточной метаплазией слизистой оболочки пищевода и нередко сопровождающийся изъязвлением или стриктурой, назывался «пищевод Баррета». Однако наиболее значимым признаком «истинного» пищевода Баррета считалось выявление при морфологическом исследовании бокаловидных клеток, содержащих кислый муцин и окрашивающихся красителем Alcian blue при pH 2,5. Такая эволюция во взглядах на понимание этой патологии определялась, с одной стороны, совершенствованием методов диагностики, а с другой — отсутствием четких критериев эффективного определения этой патологии и надежных методик выявления кишечной метаплазии, дисплазии и раннего рака. Многочисленные исследования, проведенные в течение последних двух десятилетий, привели к трансформации некоторых критериев пищевода Баррета. Было показано, что наличие очагов специализированного кишечного эпителия с бокаловидными клетками в сегменте цилиндроклеточной метаплазии существенно повышает риск развития аденокарциномы дистального отдела пищевода, а именно это обстоятельство и определяет предраковый потенциал пищевода Баррета. Поэтому кишечная метаплазия стала важным критерием, который необходимо учитывать в диагностике, проводимой у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

В настоящее время общепринятым в клинической практике является следующее определение пищевода Баррета: это патологическое состояние, при котором часть плоского эпителия слизистой оболоч-

ки дистальных отделов пищевода замещена метапластическим цилиндрическим эпителием. Сегмент цилиндрической метаплазии должен определяться при эндоскопическом исследовании, находиться выше зоны пищеводно-желудочного перехода или соединения (Z-линии) и подтверждаться морфологически путем обнаружения специализированной кишечной метаплазии (Рис. 1).

Из этого определения следует, что эндоскопическое и морфологическое исследования лежат в основе правильной диагностики этого патологического состояния. От врача-эндоскописта, его знаний, методических навыков, правильности интерпретации выявленных изменений слизистой оболочки, опыта и, наконец, технического оснащения зависит своевременная и отвечающая современным критериям диагностика пищевода Баррета, диспластических изменений слизистой оболочки и ранних форм аденокарциномы пищевода. В течение последних лет ведутся активные дискуссии, направленные на расширение критериев диагностики пищевода Баррета, с включением в эту нозологию пациентов, имеющих только признаки метаплазии эпителия желудка в дистальном отделе пищевода. Однако важность и необходимость точной диагностики кишечного эпителия в сегменте цилиндроклеточной метаплазии пищевода подтверждается результатами исследований, свидетельствующих о более высокой частоте встречаемости аденокарциномы на фоне пищевода Баррета с кишечной метаплазией (0.40; 95% ДИ 0.26–0.59), по сравнению группой пациентов с наличием только сегмента желудочной метаплазии в дистальном отделе пищевода (0.06; 95% ДИ 0–0.32).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЭРБ И ЦИЛИНДРОКЛЕТОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ В ДИСТАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПИЩЕВОДА

Пищевод Баррета является одним из наиболее серьезных осложнений ГЭРБ — хронического рецидивирующего заболевания, обусловленного спонтанным, регулярно повторяющимся ретроградным поступлением в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящего к повреждению дистального отдела пищевода и/или появлению характерных симптомов (изжога, ретростеральные боли, дисфагия). Как самостоятельная нозологическая единица, ГЭРБ официально получила признание в материалах по диагностике и лечению этого заболевания, принятых в октябре 1997 г. на междисциплинарном конгрессе гастроэнтерологов и эндоскопистов в г. Генвале (Бельгия). Исследования, проведенные в мире и охватывающие большие группы населения, показывают, что симптомы рефлюксной болезни испытывают

Таблица 1

**ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА БАРРЕТА ПРИ ЭГДС У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЕПСИЕЙ
И ПОСТУПИВШИХ В КЛИНИКИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОЛОНОСКОПИИ**

	Страна	Количество пациентов	Выявление пищевода Баррета (%)	Тип сегмента ЦКМ (короткий <3см, длинный > 3 см)
Connor MJ и др. 2004 г.	США	264	6.1	Общее количество
Toruner M и др. 2004 г	Турция	395	7.5	Общее количество
Rex DX и др. 2003 г.	США	961	5.5 1.2	Короткий сегмент Длинный сегмент
Gerson LB и др. 2002 г.	США	110	17.0 7.0	Короткий сегмент Длинный сегмент
Azuma N и др. 2000 г.	Япония	650	15.7 0.62	Короткий сегмент Длинный сегмент
Lee JI и др. 2003 г.	Корея	1553	0.32	Общее количество

более 1/3 населения, а наличие ежедневной изжоги — 7–10%. Осложнения рефлюксной болезни и ее основной симптом — изжога — гораздо чаще наблюдаются у представителей белой расы (12.3% и 34.6% соответственно) и черной расы (2.8% и 46.1% соответственно) по сравнению с жителями Восточной Азии (0% и 2.6% соответственно). Оценить распространенность цилиндроклеточной метаплазии в дистальном отделе пищевода достаточно сложно, так как более 80% пациентов остаются не диагностированными, что отображают данные американского исследования материала аутопсий. Результаты исследования, проведенного в США этой же группой специалистов (A. Camargo и соавторы), показывают 28-кратное увеличение числа клинически диагностированных случаев наличия метапластических изменений в дистальном отделе пищевода за период с 1965 по 1995 годы. Данные эндоскопического обследования верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов, поступивших в клиники с симптомами диспепсии или по поводу проведения колоноскопии, свидетельствуют о различиях в преобладании цилиндроклеточной метаплазии пищевода в зависимости от этнических и географических факторов (Таблица 1).

Распространенность ГЭРБ в России среди взрослого населения составляет около 40%, и у 45–80% из них обнаруживается эзофагит. В 10–35% случаев это тяжелый эзофагит с множественными эрозивными поражениями слизистой оболочки дистального отдела пищевода. Пищевод Баррета различной степени протяженности диагностируется, в среднем, у 8–15% пациентов с эзофагитом. Аденокарцинома пищевода развивается у 0,5% пациентов с пищеводом Баррета в год при низкой степени дисплазии, у 6% в год — при дисплазии эпителия высокой степени. К факторам риска развития пищевода Баррета относятся средний и пожилой возраст, мужской пол, у большинства

пациентов эта патология была диагностирована в возрасте 50–60 лет, у мужчин — в 3–4 раза чаще, чем у женщин.

ПАТОГЕНЕЗ

Одной из основных причин развития ГЭРБ и пищевода Баррета является гастроэзофагеальный рефлюкс — заброс (попадание) желудочного содержимого и, в первую очередь, соляной кислоты в пищевод. При развитии такого рефлюкса pH в дистальном отделе пищевода значительно смещается в сторону низких значений за счет попадания кислого содержимого желудка. Продолжительный контакт слизистой оболочки пищевода с кислым рефлюксатом, кроме того, содержащим пепсин, способствует развитию ее воспаления. Желчные кислоты и ферменты, которые также могут входить в состав рефлюксата, при нарушении моторики верхних отделов пищеварительного тракта способны оказывать сильное повреждающее воздействие на слизистую пищевода. Эзофагит в ряде случаев сопровождается структурной перестройкой эпителия слизистой оболочки пищевода с формированием желудочной или кишечной метаплазии, которая и является фоном для развития аденокарциномы. Анализ многочисленных исследований показывает, что риск развития рака в сегменте цилиндроклеточной метаплазии связан, в первую очередь, с наличием кишечной метаплазии (неполной кишечной метаплазии, тип II и III). В пищеводе метапластические изменения начинаются с появления сначала цилиндрического эпителия желудочного типа, а затем эпителия толстокишечного типа. Экспозиция кислоты в пищеводе увеличивает, с одной стороны, активность протеинкиназы, иницирующих митогенную активность клеток и, соответственно, их пролиферацию, и, с другой стороны, угнетает апоптоз в пораженных участках слизистой оболочки. 50–80% случаев дисплазии на фоне пищевода

Баррета и аденокарциномы пищевода характеризуются мутациями генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптозе [23]. Последние исследования в этой области свидетельствуют о важной роли генов (белков) P53 и P63, участвующих в развитии клеток плоского эпителия. В пищеводе экспрессия белка P63 определяется только в клетках плоского эпителия и отсутствует в цилиндроклеточной метаплазии. При отсутствии P63 стволовые клетки слизистой оболочки не могут начать дифференцировку по пути клеток плоского эпителия, в результате такого нарушения образуются клетки цилиндрического эпителия. Основой для происхождения клеток эпителия кишечного типа могут служить как сам многослойный плоский эпителий и кубический эпителий протоков желез подслизистого слоя пищевода, так и эпителий кардиального типа в дистальном отделе пищевода, подверженные воздействию рефлюксата. Среди факторов, влияющих на процессы канцерогенеза в области пищеводно-желудочного соединения, необходимо учитывать также курение, алкоголь, повышенную массу тела и рефлюкс желчи.

Динамические наблюдения за пациентами с пищеводом Баррета показали, что развитие аденокарциномы происходит через многоступенчатый патологический процесс. Этот процесс характеризуется нарастанием степени дисплазии, патологии предшествующей аденокарциноме. Важным промотором этого процесса является оксид нитрита, который может накапливаться в патологически измененных тканях дистального отдела пищевода и вызывать генетические изменения. Генетические изменения в клетках происходят параллельно переходу метаплазии в дисплазию и затем в аденокарциному.

ДИАГНОСТИКА И СКРИНИНГ ПИЩЕВОДА БАРРЕТА И АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПИЩЕВОДА

Эндоскопическое исследование является ключевым при установлении диагноза «Пищевод Баррета». Тогда как остальные методы (рентген, сцинтиграфия) могут лишь предположить этот диагноз, эндоскопический метод может с высокой степенью вероятности подтвердить его. При эзофагоскопии зоны цилиндроклеточной метаплазии имеют вид очагов гиперемии («языки пламени») на фоне бледно-розового эпителия пищевода. Одной из важных задач эндоскопического исследования является получение биопсийного материала, необходимого для подтверждения наличия метаплазии в пищеводе и своевременного выявления дисплазии и аденокарциномы.

С позиции эндоскопии точная диагностика пищевода Баррета имеет несколько проблем. Одна из них заключается в определении ключевых ориентиров — зоны пищеводно-желудочного соединения или перехода (ПЖС), Z-линии и границ

сегмента цилиндроклеточной метаплазии. Другая проблема — это точность выполнения биопсии при очаговом распределении участков кишечной метаплазии и дисплазии в сегменте цилиндроклеточной метаплазии пищевода и трудности эндоскопической диагностики этих очагов.

КЛЮЧЕВЫЕ ОРИЕНТИРЫ ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

1. *Зона пищеводно-желудочного соединения (перехода)* — это область соединения мышечного слоя пищевода и мышечного слоя кардиального отдела желудка. Она соответствует границе между трубчатой структурой пищевода и проксимальной частью желудка с продольными складками. Эта анатомическая граница определяется в области проксимального края продольных складок слизистой оболочки желудка (Рис. 2). Еще одним дополнительным ориентиром пищеводно-желудочного соединения служит дистальная граница видимых при эндоскопии продольных сосудов слизистой оболочки (palisade or longitudinal intramucosal vessels). Эти сосуды были впервые описаны Carvalho в 1963 году и представляют собой вены, расположенные в слизистой оболочке над собственной мышечной пластинкой. В желудке они расположены в подслизистом слое и выходят на поверхностные слои слизистой оболочки только в области границы желудка и пищевода. В слизистом слое пищевода они проходят в проксимальном направлении около 2-х сантиметров параллельно друг другу в виде «частокола» и затем вновь погружаются в подслизистый слой, образуя более крупные вены. Японское общество изучения болезней пищевода рекомендует определять пищеводно-желудочное соединение именно по дистальному краю этих продольных сосудов (Рис. 3).

2. *Зубчатая линия или Z* — линия — граница между многослойным плоским эпителием пищевода бледно-розового цвета и более ярким и темным цилиндрическим эпителием желудка (Рис. 3). Буква «Z» обозначает zero (ноль) — нулевая отметка зоны, где заканчивается плоский эпителий пищевода. В норме эта неровная линия совпадает с анатомической границей пищевода и желудка. При наличии цилиндроклеточной метаплазии в дистальном отделе пищевода Z-линия не совпадает с зоной пищеводно-желудочного соединения.

3. В том случае, когда Z-линия находится выше анатомической границы пищевода и желудка (ПЖС), определяется сегмент цилиндроклеточной метаплазии, расположенный между этими двумя ориентирами. *Современная диагностика границ*

и протяженности сегмента цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода основывается на Пражских критериях (The Barrett's Prague C&M Criteria), разработанных Международной рабочей группой экспертов по классификации эзофагитов (The International Working Group for the Classification of Oesophagitis) на 12-й Европейской гастроэнтерологической неделе в г. Прага в 2004 году. Эти критерии предполагают определение проксимальной границы циркулярного сегмента метаплазии, а также определение максимальной протяженности и самой верхней границы наиболее длинного «языка» метаплазии, идущего от циркулярного сегмента до его верхнего края (Значение «М»). Измерение протяженности циркулярного сегмента цилиндроклеточной метаплазии происходит от края желудочных складок (ПЖС) до его проксимального уровня (Значение «С») (Рис. 4). Мелкие островки метаплазии, расположенные проксимальнее общего сегмента, отдельно от него и не связанные с ним, не учитываются.

Наличие у пациента аксиальной пищеводно-желудочной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) существенно изменяет положение ключевых ориентиров диагностики пищевода Баррета. Поэтому диагностика этого патологического состояния также является важным элементом эндоскопического исследования и предполагает определение сужения, соответствующего ПОД, расположенному дистальнее зоны ПЖС.

ДИАГНОСТИКА КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ В СЕГМЕНТЕ ЦИЛИНДРОКЛЕТОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ

При гистологическом исследовании в зоне пищевода Баррета определяются три типа железистого эпителия: эпителий фундального отдела желудка (покровно-ямочный), эпителий кардиального отдела (или переходного типа) и специализированный (особый) кишечный эпителий с бокаловидными клетками. Диагноз пищевода Баррета предполагает морфологическое подтверждение наличия специализированного, перестроенного по кишечному типу эпителия в дистальном сегменте пищевода. Если при гистологическом исследовании выявляются только клетки фундального или кардиального типов, следует говорить не о пищеводе Баррета, а лишь о цилиндроклеточной метаплазии пищевода, не связанной с высоким риском возникновения аденокарциномы пищевода. До недавнего времени эндоскопическое исследование метаплазированного сегмента дистального отдела пищевода с выполнением так называемых «слепых» биопсий в четырех точках по окружности пищевода и на протяжении каждого сантиметра по длине сегмента являлось «золотым стандартом» диагностики пищевода Баррета. Однако результаты последних исследований показали, что точность

такой диагностики очагов кишечной метаплазии составляет 48.2%.

Возможно ли повысить эффективность диагностики и динамического наблюдения за пациентами с пищеводом Баррета с целью своевременного обнаружения не только специализированного кишечного эпителия, но и диспластических изменений эпителия, а также раннего рака?

В настоящее время актуальной является разработка новых и определение эффективности существующих методик окраски слизистой оболочки дистального отдела пищевода, позволяющих эффективно диагностировать метапластические, диспластические изменения, а также ранние формы рака. Кроме того, существует целый ряд новых оптических эндоскопических методик, позволяющих отказаться от выполнения «слепых» биопсий. Среди таких методик наиболее эффективными являются хромоэндоскопия, увеличительная и узкоспектральная эндоскопия.

ХРОМОЭНДОСКОПИЯ

Методика окраски с метиленовым синим, основанная на поглощении красителя метаплазированным кишечным эпителием, эффективна в диагностике очагов кишечной метаплазии в сегменте цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода. Именно эта методика позволяет объективно оценить локализацию, размеры и распространенность очагов кишечной метаплазии (Рис. 5а). А методика окраски с индигокармином, позволяющая с помощью красителя выделять и подчеркивать структурные поверхностные изменения слизистой, помогает в диагностике очаговых поражений слизистой оболочки, в том числе и раннего рака. Выполнение прицельной биопсии окрашенных метиленовым синим участков с последующим морфологическим исследованием гистобиоптатов позволяет оценить тип кишечной метаплазии, своевременно диагностировать очаги дисплазии эпителия, встречающиеся на фоне метаплазии, и ранние формы рака. Однако методики хромоскопии не являются высокоспецифичными в отношении метапластических и диспластических изменений эпителия дистального отдела пищевода. Краситель метиленовый синий может прокрашивать не только очаги кишечной метаплазии, но и адсорбироваться в области эрозий и язв, что приводит к ложноположительным результатам диагностики (Рис. 5б).

УВЕЛИЧИТЕЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЯ

Увеличительная эндоскопия позволяет детально исследовать микроархитектуру слизистой оболочки сегмента цилиндроклеточной метаплазии пищевода с помощью оптического 115-ти кратного увеличения её поверхности, определить типы рисунка, соответствующего метапластическим и диспластическим изменениям эпителия. Эта методика в сочетании с хромоскопией 0,5% метиленовым

синим показала высокую специфичность и чувствительность не только в диагностике очагов кишечной метаплазии, но и диспластических изменений эпителия у пациентов с пищевода Баррета, и позволила определить типы микроструктуры поверхности слизистой оболочки (Рис. 6), соответствующие этим патологическим изменениям.

УЗКОСПЕКТРАЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЯ

Узкоспектральная эндоскопия является одной из наиболее современных эндоскопических методик, зарегистрированных МЗ РФ и разрешенных к применению в России. Эндоскопическое исследование с функцией узкоспектрального изображения (*narrow band imaging*) основано на использовании специальных узкоспектральных оптических фильтров, изменяющих спектр светового потока. Глубина проникновения светового потока зависит от длины волны, световые волны более длинного спектра (например, красный) более глубоко проникают в ткани, в то время как видимый синий спектр (более короткие волны) способен проникать только в поверхностные слои тканей, что позволяет более детально исследовать их микроструктуру. Таким образом, использование специальных узкоспектральных фильтров в этой системе, пропускающих световые потоки с длиной волны 415 и 445 нм, и задерживающих световые волны, более глубоко проникающие в ткани, позволяет улучшить визуализацию поверхности слизистой оболочки, изменения микроархитектоники поверхности эпителия. Кроме того, световые волны узкого спектра хорошо поглощаются гемоглобином тканей, что позволяет исследовать микрососудистый рисунок капилляров слизистой оболочки и подслизистого слоя пищевода. С помощью этой методики возможно не только повысить эффективность определения ключевых ориентиров диагностики пищевода Баррета (продольных сосудов), но и выявить мельчайшие нарушения архитектоники эпителия, характерные для метапластических, диспластических изменений и начальных форм рака (Рис. 7).

СКРИНИНГ

Риск развития аденокарциномы на фоне пищевода Баррета в настоящее время является значимым, что позволяет ведущим экспертам в этой области рассматривать цилиндроклеточную метаплазию с наличием клеток специализированного кишечного эпителия в качестве предрака. Однако появлению аденокарциномы предшествует постепенное прогрессивное развитие диспластических изменений с потерей клетками признаков дифференцировки. Прогрессирование от легкой дисплазии (дисплазия низкой степени) к тяжелой дисплазии (дисплазия высокой степени), в среднем, может протекать в течение 29 месяцев, тогда как последующее развитие аденокарциномы занимает в два раза меньший ин-

тервал времени — 14 месяцев. Широкое распространение ГЭРБ и определение каскада предраковых событий являются потенциально привлекательной целью для проведения скрининга пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода. Одни из последних американских рекомендаций (American College of Gastroenterology) предполагают, что проведение эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта всем пациентам, имеющим симптомы хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в связи с высоким риском развития у них пищевода Баррета.

Эндоскопическое исследование является «золотым стандартом» в диагностике патологических процессов слизистой оболочки пищевода, так как позволяет не только визуально определить наличие цилиндрического эпителия в пищеводе, но и выполнить биопсию для морфологического подтверждения диагноза. Это позволяет считать эндоскопический метод наиболее реальным инструментом скрининга пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода. С помощью увеличительной и узкоспектральной эндоскопии нами проведено исследование рисунка различных участков слизистой оболочки в сегменте цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода, позволившее определить 5 типов рисунка эпителия, не имеющего признаков дисплазии (Рис. 8), а также структурных изменений, соответствующих дисплазии и раннему раку пищевода (Рис. 9). Полученные результаты и корреляция эндоскопических находок с данными гистологии показали высокую специфичность и чувствительность методик в диагностике типов эпителия дистального отдела пищевода.

Эффективное применение увеличительной и узкоспектральной эндоскопии, квалифицированное сочетание этих методик, возможно в скором будущем позволит создать новое направление высокоточной диагностики предраковых изменений и ранних форм рака пищеварительного тракта — «оптическую биопсию», которая сможет повысить эффективность эндоскопического скрининга.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТА

Большинство пациентов с пищеводом Баррета имеют симптомы, обусловленные рефлюксом желудочного содержимого в пищевод и характерные для ГЭРБ: изжогу, регургитацию, загрудинные боли, а иногда и экстапищеводные проявления (ларингит, хронический кашель и бронхиальную астму). Лечение пациентов с пищеводом Баррета имеет два основных направления: терапия симптомов

и проявлений ГЭРБ, а также снижение риска развития аденокарциномы пищевода. Современные принципы эффективной терапии любой формы ГЭРБ и, в частности, эрозивного эзофагита, отражены в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и состоят из двух основных этапов: индукции ремиссии и поддержания ремиссии эрозивного эзофагита. Первый этап лечения предполагает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартных дозировках в течение 4-х недель при единичных эрозиях и в течение 8-ми недель при множественных эрозивных поражениях слизистой оболочки. Поддерживающая терапия предполагает прием ИПП в половинной дозировке в течение 26–52 недель. ИПП создают оптимальные условия рН для заживления эрозий и снижения гиперпролиферации в метаплазированном эпителии. Такая тактика позволяет добиться быстрого улучшения клинической симптоматики, положительной динамики воспалительных изменений, определяемых при эндоскопии, сократить время и затраты на лечебный курс. ИПП являются основой как курсовой, так и поддерживающей терапии всех форм ГЭРБ, и превосходят по суммарной клинической эффективности блокаторы H_2 -рецепторов гистамина в два раза, а прокинетики — в три раза. После длительного применения препаратов этой группы у пациентов с пищеводом Баррета отмечается снижение маркеров пролиферации. И хотя считается, что пищевод Баррета, как правило, не подвергается обратному развитию, в ряде случаев удается добиться частичной регрессии ограниченного участка кишечной метаплазии. Одно из немногих рандомизированных исследований 68 пациентов с пищеводом Баррета, получавших в течение 24 месяцев омепразол в дозе 40 мг (1 группа) и ранитидин 150 мг (2 группа) дважды в сутки, установило небольшую, но статистически достоверную регрессию сегмента метаплазии. Уменьшение длины сегмента и его площади на 8% было зарегистрировано только в 1-ой группе пациентов, получавших омепразол. Никаких изменений при приеме ранитидина отмечено не было.

Предотвращение прогрессирования метапластических изменений и неоплазии у пациентов с пищеводом Баррета остается сложной и недостаточно изученной проблемой. В двух исследованиях было показано, что у 230 и 80 пациентов с ГЭРБ, получавших длительную терапию омепразолом в различных суточных дозах (от 20 до 80 мг), в процессе динамического наблюдения (в среднем 6,9 лет) в 12% и 14,5% случаев соответственно были обнаружены метапластические изменения в дистальном отделе пищевода, характерные для пищевода Баррета. С другой стороны, результаты наблюдения за 350 пациентами с пищеводом Баррета в течение, в среднем, 4,7 лет показали, что риск развития диспластических изменений был в 5,6 раз выше

у тех, кто не получал регулярную терапию ИПП (на протяжении как минимум 2 лет) в течение всего срока наблюдения. Результаты работ в этой области, в целом, свидетельствуют о том, что терапия ИПП не может во всех случаях предотвратить развитие метапластических и диспластических изменений в дистальном отделе пищевода у пациентов с ГЭРБ, однако может снизить риск их развития. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, совершенствование механизмов регистрации мельчайших структурных изменений в слизистой оболочке и определение эффективности новых лекарственных препаратов и схем их применения.

Главные проблемы лекарственной терапии пищевода Баррета — необходимость назначения больших доз антисекреторных препаратов и проведения длительной основной (не менее 4–8 недель) и поддерживающей (6–12 месяцев) терапии. При несоблюдении этих условий вероятность рецидива эрозивно-язвенного эзофагита, а значит, и риска прогрессии метаплазии и дисплазии эпителия достаточно высока. Исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что более чем у 80% пациентов, не получавших адекватного поддерживающего лечения, рецидив развился в течение ближайших 26 недель, а в течение года вероятность рецидива составила 90–98%. Проведение антисекреторной терапии требует, в первую очередь, выбора эффективного препарата, а также определение его дозировки и длительности терапии.

Первым представителем нового поколения ИПП, который обеспечивает высокую эффективность лечения пациентов с рефлюкс-эзофагитом вне зависимости от степени его выраженности, является эзомепразол (Нексиум®, АстраЗенека). Эзомепразол является S-изомером омепразола — первым и единственным в настоящее время ИПП, существующим как чистый оптический изомер, механизм действия которого такой же, как у омепразола и других ИПП. Отличие эзомепразола от других ИПП заключается в том, что этот препарат представляет собой моноизомер, который обладает преимуществами метаболизма по сравнению с омепразолом и другими ИПП. После всасывания в тонкой кишке любой ИПП попадает в печень, где совершается так называемый метаболизм «первого прохождения». Метаболизм любого ИПП осуществляется печеночным ферментом цитохромом P450. И эзомепразол, и R-изомер омепразола подвергаются изменению двумя изоформами цитохрома P450 — CYP2C19 и CYP3A4, образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма. Следует отметить, что взаимодействие фермента и субстрата стереоселективно. Фермент и субстрат подходят друг другу, как перчатка и кисть руки. В случае S-изомера омепразола это взаимодействие, вероятно, выглядит следующим образом: фермент — правая перчатка, а все руки — метабо-

лизируемый препарат — только левые. В результате соотношение метаболизируемого CYP2C19 эзомепразола существенно ниже (73 %), чем *R*-изомера (98 %). Клиренс эзомепразола ниже, чем омепразола и *R*-изомера. Следствием этого является повышение биодоступности эзомепразола по сравнению с омепразолом. Другими словами, большая доля (пропорция) каждой дозы эзомепразола остается в кровотоке после метаболизма «первого прохождения». Таким образом, повышается количество препарата для ингибирования протонной помпы париетальной клетки желудка. Более выраженный антисекреторный эффект эзомепразола по сравнению с другими представителями своего класса находит свою реализацию в лечении больных ГЭРБ. Контролируемыми исследованиями было показано, что частота заживления язв и эрозий при эрозивном эзофагите достоверно выше за 4 и 8 недель лечения при использовании эзомепразола в дозе 40 мг/сут по сравнению с омепразолом, пантопразолом, лансопразолом и рабепразолом (Рис. 10).

Принципиальное значение имеет тот факт, что эзомепразол одинаково эффективен в заживлении эзофагита вне зависимости от его степени, зафиксированной в начале лечебного курса. Тяжелая степень эзофагита (В, С и D по Лос-Анджелесской классификации), которая обычно представляет терапевтическую проблему, значительно легче поддается терапии эзомепразолом. Доказана эффективность применения Нексума в дозировке 20 мг/сут. в качестве поддерживающей терапии ГЭРБ.

В случае неэффективности медикаментозной терапии, а также при выявлении диспластических изменений слизистой оболочки возможно применение хирургических и эндоскопических методик лечения. Ретроспективный анализ результатов хирургических операций — фундопликаций — не показал значимых преимуществ этой методики по сравнению с лекарственной терапией ИПП. Фундопликация не предотвращает ни появления пищевода Баррета у пациентов с ГЭРБ, ни его прогрессирования в аденокарциному пищевода. Эндоскопические методики термоабляции и резекции очаговых метапластических и диспластических изменений слизистой оболочки у пациентов с пищеводом Баррета являются альтернативой хирургической резекции, имеющей высокий риск развития осложнений. Проведение эндоскопического лечения должно сопровождаться адекватной антисекреторной терапией ИПП для обеспечения эффективного заживления дефектов слизистой оболочки в области удаленных очагов метаплазии или дисплазии и создания условий для появления в этих зонах многослойного плоского эпителия

пищевода. Несмотря на высокую эффективность и относительную безопасность аргонноплазменной и электрокоагуляции, а также лазерной деструкции, эти методики абляции не всегда приводят к гистологической эрадикации кишечной метаплазии и не могут в 100 % случаев предупредить последующее развитие диспластических изменений.

В настоящее время заболеваемость аденокарциномой пищевода не является столь высокой по сравнению с другими опухолями пищеварительного тракта, однако перспективы её роста параллельно с ростом частоты ГЭРБ и пищевода Баррета очевидны.

Таким образом, необходимость своевременного выявления пищевода Баррета служит значимым и достаточным обоснованием для проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у всех больных с хронической изжогой. Динамические наблюдения за пациентами с пищеводом Баррета показывают, что развитие аденокарциномы проходит через длительный многоступенчатый патологический процесс, что дает возможность использовать все современные методики скрининга и лечения ГЭРБ и пищевода Баррета с целью предотвращения развития аденокарциномы пищевода. Новые оптические эндоскопические методики позволяют подготовленному специалисту проводить своевременную диагностику мельчайших структурных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода, повышают эффективность динамического наблюдения за пациентами с пищеводом Баррета. Ингибиторы протонной помпы являются «золотым стандартом» для лечения ГЭРБ и ее осложнений, так как они безопасны при длительном непрерывном приеме и превосходят все известные сегодня лекарственные препараты, которые могут использоваться в терапии этого заболевания. Уникальные свойства эзомепразола открывают новые, более эффективные и безопасные возможности терапии рефлюкс-эзофагита у пациентов с пищеводом Баррета, направленные на снижение риска развития диспластических изменений слизистой оболочки и аденокарциномы. Перспективным методом хемопревенции рака у больных пищеводом Баррета может явиться также применение НПВП. Внедрение в широкую клиническую практику современных эндоскопических методик удаления патологических участков слизистой оболочки дистального отдела пищевода позволит в будущем существенно снизить риск развития аденокарциномы пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И., Ушакова Т. И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции//Современная онкология Том 3; № 4, 2001
2. Стилиди И. С., Сулейманов Э. А., Бохян В. Ю., Кононец П. В. Рак пищевода//Материалы Интернет сайта Российского онкологического научного центра им Н. Н. Блохина РАМН.
3. Rastogi A., Sharma P. Barrett's esophagus//Endoscopy 2006; 38: 1065–1069.
4. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of oesophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 1998; 83: 2049–2053
5. Spechler SJ. Carcinogenesis at the gastroesophageal junction: free radicals at the frontier. Gastroenterology 2002; 122: 1518–1520.
6. Moons LMG, Kusters JG, van Delft J et al. A pro-inflammatory IL-10/IL-12 gene profile is associated with an increased risk for developing Barrett's esophagus [abstract]. Gastroenterology 2006; 130 (4 Suppl 2): A76
7. Давыдов М. И., ТерОванесов М. Д., Стилиди И. С., Пищевод Баррета: от теоретических основ к практическим рекомендациям//Практическая онкология Т.4, № 2–2003:109–118.
8. Barrett N. R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'//Brit. J. Surg. — 1950. — Vol. 38. — P. 175–182.
9. Allison P. R., Johnstone A. S. The oesophagus lined with gastric mucous membrane//Thorax. — 1953. — Vol. 8. — P. 87–101.
10. Wang K. K., Wongkeesong M., Buttar N. S., American Gastroenterological Association technical review on the role of the gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. Gastroenterology 2005; 128: 1471–88
11. Giuli R., Siewert J. R., Couturier D., Scarpignato C. Barrett's Esophagus 2003, John Libbey Eurotext, Paris, p1–4
12. Sharma P. Screening and Surveillance of Barrett's Esophagus: Is It Worth It? In Whom and How? Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme UEGW 2008; P 229–231
13. Калинин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия, профилактика//Фармагека № 7, 2003
14. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1997; 112: 1448–1456
15. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ et al. Prevalence of columnar lined Barrett's esophagus. Comparison of population based clinical and autopsy findings. Gastroenterology 1995; 99: 918–922
16. Connor MJ, Weston AP, Mayo MS et al. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in patients undergoing upper endoscopy for dyspepsia in a VA population. Dig Dis Sci 2004; 49: 920–924
17. Toruner M, Soykan I, Ensari A et al. Barrett's esophagus: prevalence and its relationship with dyspeptic symptoms. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 535–540
18. Rex DK, Cummings OW, Shaw M et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. Gastroenterology 2003; 125: 1670–1677
19. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. Gastroenterology 2002; 123: 461–467
20. Azuma N, Endo T, Arimura Y et al. Prevalence of Barrett's esophagus and expression of mucin antigens detected by a panel of monoclonal antibodies in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in Japan. J Gastroenterol 2000; 35: 583–592
21. Lee JI, Park H, Jung HY et al. Prevalence of Barrett's esophagus in an urban Korean population: a multicenter study. J Gastroenterol 2003; 38: 23–27
22. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (пособие для врачей)//Москва 2001
23. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. Gastroenterology 1999; 116: 227–285
24. Lambert R, Hainaut P, Parkin DM. Premalignant lesions of the esophagogastric mucosa. Semin. Oncol. 2004; 31: 489–512
25. Brittan M, Wright NA. Gastrointestinal stem cells. J Pathol 2002; 197: 492–509
26. Wallner B, Sylvan A, Janunger KG et al. Immunohistochemical markers for Barrett's esophagus and associations to esophageal Z-line appearance. Scand J gastroenterol 2001; 36: 910–915
27. Takubo K, Honma N, Arai T. Multilayered epithelium in Barrett's esophagus. Am J Surg Pathol 2001; 25: 1460–1461
28. Takubo K, Arai T, Sawabe M et al. Structures of the normal esophagus and Barrett's esophagus. Esophagus 2003; 1: 37–47
29. Moriya A, Grant J, Mowat C et al. In vitro studies indicate that acid catalysed generation of N-nitrosocompounds from dietary nitrate will be maximal at the gastro-oesophageal junction and cardia. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 253–261
30. Пищевод Баррета: принципы эндоскопической диагностики и медикаментозной терапии. Кашин С. В., Иваников И. О.//Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, 2006, № 6
31. Lambert R, Sharma P. Paris Workshop on Columnar Metaplasia. Endoscopy 2005; 9, Vol 37: 879–920.
32. Wallner B, Sylvan A, Janunger KG. Endoscopic assessment of the «Z-line» classification among endoscopists. Gastrointestinal endoscopy 2002; 55: 65–69.
33. Василенко В. Х., Гребнев А. Л. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Москва, «Медицина» 1978; стр 59–68.
34. Rangunath K., Krasner N., Raman V. S., et al. A Randomized, Prospective Cross-Over Trial Comparing Methylene Blue-Directed Biopsy and Conventional Random Biopsy for Detecting Intestinal Metaplasia and Dysplasia in Barrett's Esophagus. Endoscopy 2003; 35 (12): 998-1003
35. Kashin S., Nadezhin A., Agamov A., et al. High-magnification endoscopy improves detection of specialized intestinal metaplasia in patients with GERD. Abstracts 13th UEGW, Gut 2005; suppl. № VII, Vol 54: A54.
36. Sampliner RE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 97:1888–1895, 2002
37. Narrow Band Imaging (NBI) vs High-Magnification Chromoendoscopy (HMC) in Detection and Endoscopic Surveillance of Barrett's Esophagus (BE). S. Kashin, A. Nadezhin, A. Agamov, I. Politov, V. Goncharov, E. Rassadina, I. Kislova, D. Zavyalov, E. Velikanova//Abstracts 14th UEGW, Gut/Endoscopy, supplII, Vol 38, A33, 2006
38. Van Pinxteren B., Numans M. E., Bonis P. A., et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database System Review 2000;2
39. Kiesslich R., Hoffman A., Vieth M., et al. 80 mg Esomeprazole Daily Over 6 Months Does Not Lead to a Significant Regression of Barrett's Esophagus — Results from a Prospective Randomized Trial. Gastrointestinal endoscopy 2007; 65 (5): Abs S1348
40. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ et al. Endoscopic regression of Barrett's esophagus during omeprazole treatment: a randomised double blind study. Gut 1999; 45: 489–94.
41. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 2000; 118:661–69
42. Wetscher GJ, Gadenstaetter M, Klingler PJ et al. Efficacy of medical therapy and antireflux surgery to prevent Barrett's metaplasia in patients with gastroesophageal reflux disease. Ann Surg 2001; 234: 627–32.
43. Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B et al. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's esophagus. Med J Aust 2004; 180: 387–91
44. Falk G. W., Richter J. Reflux Disease and Barrett's Esophagus//Endoscopy.— 1998.— Vol. 30.— P. 61–72.
45. Лануна Т. Л. Эзомепразол — первый ингибитор протонной помпы париетальных клеток желудка, созданный как моноизомер. Consilium Medicum, Том 04/N 6/2002
46. Исаков В. А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах. Consilium Medicum, Том 08/N 7/2006
47. Miner P., et al. Am J Gastroenterol 2006;101:404–406.
48. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K et al. Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther 2005;22 (9):803–11
49. Sagar PM, Ackroyd R, Hosie KB et al. Regression and progression of Barrett's esophagus after antireflux surgery. British J Surg 1990; 49: 537
50. Deviere J. Thermal Endoscopic Therapy of Barrett's esophagus. In Barrett's esophagus and Esophageal Adenocarcinoma edited by Sharma P., Sampliner R. Blackwell Publishing 2006; 188–195