

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА В СТРУКТУРЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

МАСТЫКОВА Е.К., КОНОРЕВ М.Р., МАТВЕЕНКО М.Е.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В обзоре литературы показано, что пищевод Барретта (ПБ) является серьезным осложнением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и рассматривается мировым гастроэнтерологическим сообществом как предраковое состояние. Актуальность исследования проблемы ПБ связана с увеличенным риском развития аденокарциномы пищевода (АКП). Частота возникновения АКП среди больных с ПБ в 30-40 раз выше, чем во всей популяции. Факторы риска развития заболевания (мужской пол, белая раса, возраст старше 60 лет, ожирение и т.д.) оказывают более значимое влияние у генетически предрасположенных лиц. Вследствие бессимптомного течения, бесконтрольного приема антацидных препаратов ПБ не удается диагностировать своевременно в большом количестве случаев. Современная диагностика метаплазии пищевода производится с помощью эндоскопического исследования с морфологической верификацией диагноза. Важное значение имеет оценка величины участка метаплазии. Установлено, что риск АКП увеличивается по мере увеличения размера очага метаплазии свыше 3 см. На сегодняшний день препаратами выбора для лечения ГЭРБ и ПБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Но необходимо дальнейшее исследование возможности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ИПП для профилактики развития АКП.

Ключевые слова: рефлюксная болезнь, осложнения, пищевод Барретта.

Abstract. Literature review demonstrates that Barrett's esophagus (BE) is a serious complication of gastroesophageal reflux disease (GERD) and the World Gastroenterologists Society views it as a precancerous condition. This problem is important today because BE is associated with an increased risk of the development of esophageal adenocarcinoma. Patients with BE have 30-40 fold increased risk of esophageal adenocarcinoma (EAC) development as compared to the whole population. Risk factors (such as male sex, white race, age more than 60 years, hiatal hernia, obesity, etc.) have a stronger impact in genetically predisposed individuals. Due to asymptomatic disease course, uncontrolled intake of antacid medicines, BE can't be diagnosed in time in many cases. Modern diagnosing of esophageal metaplasia is performed endoscopically with morphologic verification of the diagnosis made. It is important to size up the length of BE. Long-segment of BE (more than 3 cm) is associated with a greater risk of EAC development. Nowadays, treatment of BE is the same as that of GERD. Proton pump inhibitors (PPI) are the drugs of choice. However, further studies are needed to investigate the possibility to use non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) and PPI for prevention of EAC development.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных и потенциально опасных заболеваний пищевода в Северной Америке и Европе. Частота встречаемости ГЭРБ

составляет 10-20% в западных странах (наличие изжоги и/или регургитации 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев), в то время как в странах Азии – около 5% [1,2]. Установлено, что ГЭРБ является фактором риска развития аденокарциномы пищевода (АКП) и ее предшественника – пищевода Барретта (ПБ) [3].

ПБ встречается примерно у 10-15% больных, имеющих симптомы ГЭРБ, а АКП выявляется у 0,5% больных ПБ в год [4, 5, 6]. Особенно важно установить причины, которые ведут к появлению осложнений ГЭРБ (ПБ, аденокарцинома).

Согласно современным представлениям под термином «гастроэзофагальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) следует подразумевать развитие характерных симптомов и/или воспалительное поражение дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [7].

В октябре 1997 г. на междисциплинарном конгрессе в Генвале (Бельгия) ГЭРБ получила признание в качестве самостоятельной нозологической единицы. Согласно генвальскому определению, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ, рефлюксная болезнь) имеет место у всех больных, подвергающихся риску физических осложнений в связи с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), а также у тех, у кого наблюдается клинически существенное ухудшение самочувствия (качества жизни) из-за симптомов, связанных с рефлюксом, после соответствующего подтверждения доброкачественной природы этих симптомов. Под физическими осложнениями подразумеваются как повреждение непосредственно пищевода (рефлюкс-эзофагит, язва, стриктура пищевода, пищевод Барретта), так и внепищеводные проявления заболевания (астма, ларингит и др.). Так как не у всех больных, испытывающих изжогу, выявляются изменения пищевода, а ее влияние на самочувствие пациента (качество жизни) не отличается при наличии и при отсутствии эзофагита, было выделено две формы ГЭРБ: рефлюкс-эзофагит, который характеризуется наличием выявляемых при эндоскопии повреждений слизистой оболочки пищевода (эрозии, язвы), и эндоскопически негативная (ГЭРБ без эзофагита). При последней у больных с клиническими проявлениями ГЭРБ не выявляется повреждений слизистой оболочки пищевода. Такой подход нашел отражение в Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в которой ГЭРБ относится к рубрике K21 и под-

разделяется на ГЭРБ с эзофагитом (K21.0) и без эзофагита (K21.1) [8,9].

На Международном конгрессе гастроэнтерологов, прошедшем в Монреале в 2005 г (текст соглашения опубликован в августе 2006г.), предложено следующее определение заболевания: ГЭРБ – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. При этом наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (срыгивание, кислая отрыжка), а наиболее распространенным осложнением – рефлюкс-эзофагит. Среди пищеводных синдромов с признаками поражения пищевода выделены рефлюкс-эзофагит, стриктуры, пищевод Барретта (ПБ) и аденокарцинома [10].

Для классификации ГЭРБ принципиальное значение имеет степень выраженности рефлюкс-эзофагита. Согласно Лос-Анджелесской классификации (1994г.), видимые повреждения слизистой оболочки пищевода являются наиболее достоверными эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита. Прочие изменения со стороны слизистой оболочки пищевода, такие, как эритема или нерегулярность Z-линий, не являются достоверными признаками заболевания. Согласно этой классификации, осложнения ГЭРБ – стриктуры, язвы и ПБ – рассматриваются отдельно, и отмечается либо их наличие, либо отсутствие. На стадию эзофагита это не влияет [8,11]. Также широко используется эндоскопическая классификация Savary-Miller, 1978, в модификации Carrison et.al., 1996. По данной классификации осложненные формы рефлюкс-эзофагита: язва, стриктура, ПБ относятся к IV степени тяжести ГЭРБ [11].

Первое описание цилиндрического эпителия желудочного типа, окружающего язву дистального отдела пищевода, опубликовал в 1950 г. английский хирург Норманн Барретт [12]. Сам Н. Барретт был убежден, что заболевание, описание которого он публикует, является сочетанием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) с транслокацией проксимального отдела желудка в средостение в виде трубки («тубулированный желудок») с

укорочением и изъязвлением дистальной трети пищевода. Лишь спустя 3 года Аллисон и Джонстон (Allison & Johnstone) [13] показали, что-то, что Н. Барретт описывал как тубулированный желудок, на самом деле был пищевод с цилиндроклеточной метаплазией эпителия (ЦКМ) и образованием пептических язв («язвы Барретта» – «Barrett ulcers»). Сам Барретт признал эту концепцию лишь в 1957 г. [14].

Термин «пищевод Барретта» трактуется вариабельно в разных странах. Многочисленные определения ПБ подразумевают наличие в дистальном отделе пищевода очаговой метаплазии многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий [8,10].

В целом ПБ формируется у 0,4-2% населения [15]. Однако частота встречаемости ПБ, согласно данным аутопсии, в 16 раз выше показателей клинически диагностированных случаев. Это связано с тем, что большое количество больных принимает самостоятельно различные медикаментозные средства (антацидные препараты, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов) в течение долгого времени или имеет место бессимптомное течение болезни. Эзофагоскопия таким больным не проводится и, следовательно, наличие ПБ у них не может быть установлено [16, 17].

Известно, что в последние четыре десятилетия с тревожными темпами происходит увеличение частоты возникновения АКП у жителей США, стран западной Европы и Австралии. ПБ рассматривается как предраковое состояние, риск возникновения АКП при котором больше в 30-40 раз, чем в общей популяции. Пятилетняя выживаемость при АКП составляет 15-20% [6].

Факторы риска возникновения ПБ

ГЭРБ является общепризнанным основным фактором возникновения ПБ. Патофизиологически предполагается, что ПБ является результатом патологической регенерации эпителия пищевода в ответ на повреждение. При гастроэзофагеальном рефлюксе в дистальных отделах пищевода происходит продолжительный контакт слизистой оболочки пищевода с кислым рефлюксантом (содержащим соляную

кислоту, пепсин), что способствует развитию воспаления. Желчные кислоты и ферменты, которые могут входить в состав рефлюксанта, при нарушении моторики верхних отделов пищеварительного тракта могут оказывать сильное повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода. Пациенты с ПБ имеют увеличенный дуоденоэзофагеальный рефлюкс (по сравнению с контрольной группой и с группой неосложненной ГЭРБ). При этом развивается эзофагит, который сопровождается структурной перестройкой эпителия слизистой оболочки пищевода с формированием желудочной или кишечной метаплазии, что является фоном для развития аденокарциномы [18, 19, 20, 21].

Наиболее значимыми факторами риска возникновения ПБ являются мужской пол, белая раса, средний и пожилой возраст (чаще диагностируется в возрасте 50-60 лет [5, 22, 23]. Дополнительные факторы включают в себя ожирение, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), отсутствие инфекции *Helicobacter pylori*.

ГПОД была обнаружена у 63% пациентов с ПБ [24]. В другом исследовании показано, что больший размер ГПОД коррелирует с более длинным сегментом ПБ [25, 26].

ГЭРБ, ПБ, эзофагеальная аденокарцинома ассоциированы с наличием ожирения. Считается, что при ожирении увеличивается внутрибрюшное давление, возрастает вероятность возникновения ГПОД [27, 28].

Являясь хорошо известным фактором риска возникновения пептической язвы желудка и гастрита, *Helicobacter pylori* может играть протективную роль в возникновении ПБ. В литературе есть указания на наличие связи между пищеводом Барретта и отсутствием инфекции *H. Pylori*. Предполагается возможная супрессия образования кислоты железами желудка (в связи с уреазной активностью *H. Pylori*), что ведет к развитию атрофии. Таким образом, при эрадикации *H. Pylori* может происходить увеличение риска развития ПБ [3, 29].

Учеными изучается роль курения и употребления алкоголя как возможных факторов риска возникновения ПБ. В исследовании, проведенном среди жителей Северной Кали-

форнии, не была определена четкая взаимосвязь между курением и риском возникновения ПБ. Но было установлено, что курение может увеличивать риск возникновения ПБ у пациентов, имеющих ожирение, а также у лиц, употребляющих как минимум один алкогольный напиток в день. Согласно результатам исследования, проведенного среди японских мужчин, употребление алкоголя связано с увеличенным риском возникновения эрозивного эзофагита и ПБ [30, 31].

Тесная связь между продолжительностью персистирования и частотой изжоги – кардинального признака ГЭРБ – и АКП отражена в положениях Монреальского консенсуса (изжога чаще 3 раз в неделю и длительностью более 10-20 лет увеличивает риск АКП до 16,4 и 20 соответственно) [10].

Однако внешние факторы оказывают более значимое влияние у генетически предрасположенных лиц. Недавние исследования предположили наличие связи между полиморфизмом генов ферментов – NAD(P)H: хинон-оксидоредуктазы и глутатион-S-трансферазы и риском возникновения ПБ и АК. Возможным генетическим маркером ПБ является циклин D1, который способствует переводу клетки в фазу S клеточного цикла. При ПБ и АК отмечается повышенная экспрессия циклина D1 [32]. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения связи определенного генотипа и риска возникновения ПБ и АК [33].

Эндоскопическая диагностика ПБ

Эзофагоскопия является исследованием, которое необходимо провести в первую очередь для выявления ПБ. При макроскопическом изучении ПБ обращают внимание на особенности рельефа, наличие и протяженность повреждений слизистой оболочки. Эндоскопически ПБ характеризуется наличием бархатисто-красной, «желудочно-подобной» слизистой, покрывающей дистальную часть пищевода, расположенной между желудочно-пищеводным соустьем и проксимально смещенной Z-линией (Linea serrata, или Z-линия – видимая граница между слизистой оболочкой,

покрытой многослойным плоским эпителием пищевода бледно-розового цвета и более темной, яркой слизистой оболочкой, покрытой цилиндрическим желудочным эпителием). Однако макроскопическая картина сегмента с цилиндрическим эпителием очень вариабельна. Часто слизистая оболочка выглядит необычно гладкой, блестящей, однотонной, иногда она пестрая, что напоминает картину атрофического гастрита. Редко виден подчеркнутый сосудистый рисунок, особенно в дистальной части пищевода. Рельеф слизистой гладкий и ровный, иногда мелкобугорчатый до сосочкового. Одиночные или множественные язвы в сегменте с цилиндрическим эпителием редки [16,34, 23].

При эндоскопическом выявлении ПБ или подозрении на него желательны проведение хромоэндоскопической диагностики, основанной на свойстве пристеночной слизи окрашиваться витальными красителями [35], которое помогает макроскопической диагностике. Наиболее широко с этой целью используется 1% водный раствор метиленового синего, характерно окрашивающий специализированный цилиндрический эпителий. Японские исследователи [36] считают ценным в диагностике эзофагита и ПБ применение хромоэзофагоскопии с раствором Люголя, который селективно адсорбируется клетками плоского эпителия, окрашивая их в темно-коричневый цвет, и не накапливается в клетках железистого эпителия, что помогает определить границы сегмента ПБ. Также применяются инстилляции слабого раствора уксусной кислоты, которая вызывает обратимую денатурацию белков цитоскелета клеток метаплазированного кишечного эпителия, что визуально выражается в его белесоватом окрашивании и специфическом набухании. В настоящее время предлагают методики эзофагоскопии, включающие обработку слизистой оболочки пищевода 1,5% раствором уксусной кислоты и осмотр ее в режиме NBI (Narrow Band Imaging) с увеличением в 1,5 раза [16, 22].

Важное практическое значение имеет оценка величины участка метаплазии. Это определяется наличием прямой взаимосвязи между площадью метаплазии и риском возник-

новения АКП. Была предложена классификация, согласно которой длину участка ПБ разделяют на длинный сегмент, когда цилиндрический эпителий распространяется более чем на 3 см выше кардиоэзофагеального перехода (КЭП – область соединения мышечного слоя пищевода и мышечного слоя проксимального отдела желудка), и короткий сегмент – при распространении участка метаплазии менее 3 см. Граница в 3 см была выбрана произвольно и разделение на длинный и короткий сегменты условно [10, 22, 23, 34]. В настоящее время имеются убедительные данные, что риск АКП увеличивается по мере увеличения размера очага метаплазии свыше 3 см. Между тем известно о развитии аденокарциномы пищевода из эпителия коротких сегментов ПБ [8, 10, 36].

Современная диагностика границ и протяженность сегмента цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода основываются 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 ЦКМ происходит от края желудочных складок до его проксимального уровня (значение «С»). Мелкие островки метаплазии, расположенные проксимальнее общего сегмента, отдельно от него и не связанные с ним, не учитываются [23, 38].

При наличии очень короткого сегмента ПБ (менее 1 см) возникают трудности в определении принадлежности метаплазированного участка к пищеводу или к желудку. Исследователями предлагается большое количество иммунологических и гистохимических методов для дифференцировки между кишечной метаплазией кардиального отдела желуд-

ка и короткого сегмента ПБ. Одним из таких методов является окрашивание на цитокератины 7 и 20. Отличительной особенностью ПБ является сильное сплошное окрашивание на цитокератин 7 как поверхностных, так и глубоких отделов желез при слабом неравномерным поверхностном окрашивании на цитокератин 20. Тем не менее клиническая польза от применения биомаркеров для дифференциальной диагностики кишечной метаплазии кардиального отдела желудка и ПБ до сих пор не доказана, поэтому решение по выбору тактики ведения пациентов не должно основываться на определении этих маркеров [39, 40].

Если в ходе эндоскопического исследования возникло подозрение на метаплазию слизистой оболочки пищевода, то необходимо провести 4-квadrантную биопсию с 1-сантиметровым интервалом, а также забор дополнительных кусочков из любых патологически измененных участков слизистой [10].

В ходе Монреальского конгресса были сформулированы термины, позволяющие дифференцировать диагноз ПБ, поставленный по результатам эндоскопического исследования, от диагноза, подтвержденного гистологически. При подозрении на метаплазию слизистой оболочки пищевода при эзофагоскопии диагноз ПБ носит вероятностный характер, поэтому в этом случае правильнее применять термин «эндоскопическое подозрение на пищевод Барретта». Если в ходе эндоскопического исследования возникло подозрение на метаплазию слизистой оболочки пищевода и при последующем гистологическом исследовании биоптатов выявляются участки желудочной или специализированной кишечной метаплазии, говорят о наличии ПБ с указанием типа метаплазии [8, 10].

Морфологическая диагностика ПБ

При морфологическом исследовании отмечают характер выстилающих эпителиоцитов, типы желез, признаки пролиферации и дисплазии эпителия.

В клинической практике ранее широко использовалась классификация, предложенная в 1976 г. А. Paull [22]. Согласно этой классифи-

кации, выделяется три морфологических подтипа ПБ:

– кардиальный тип, имеющий фовеолярную поверхность с наличием муцин-продуцирующих клеток;

– фундальный тип, несущий, кроме муцин-продуцирующих, также специфические для желудочного эпителия главные и париетальные клетки;

– цилиндроклеточный тип, несущий муцин-продуцирующие цилиндрические клетки, образующие villous складки, с включением бокаловидных клеток (goblet cells), являющихся признаком кишечной метаплазии эпителия.

В настоящее время большинство авторов условно выделяют 4 варианта слизистой оболочки в ПБ: 1) фундальный (3,5% от общего числа случаев); 2) кардиальный (7%); 3) специализированная кишечная метаплазия (65,1%); 4) смешанный, или «пестрый», с наличием различных типов эпителия на одном и том же участке ПБ (24,4%) [16].

Большинство исследователей (за исключением ученых Великобритании и Японии) отмечают необходимость наличия бокаловидных клеток для постановки диагноза ПБ. Именно с бокаловидными клетками связан повышенный риск развития аденокарциномы пищевода. Бокаловидные клетки продуцируют сиало- и сульфомуцины, интенсивно окрашивающиеся красителем альциановым синим. Однако в литературе описаны примеры возникновения аденокарциномы пищевода из эпителия, не содержащего бокаловидные клетки [16, 41].

Метапластическое превращение плоского эпителия пищевода в цилиндрический может происходить двумя путями. Одним из возможных путей является трансдифференциация – непосредственное превращение одного вида дифференцированных клеток в другой вид. Альтернативно, метаплазия может развиваться путем превращения «стволовой» или «полипотентной» клетки (имеется ввиду клетка, способная к безграничному или пролонгированному клеточному обновлению). Стволовые клетки могут быть тканевого или костно-мозгового происхождения. Клетки ткане-

вого происхождения могут быть расположены в базальных отделах интерпапиллярного слоя или в протоках подслизистых желез [42].

Дисплазия и ПБ. Трансформация в аденокарциному

Многими авторами интенсивно изучается возможность развития диспластических изменений в ПБ, что способствует развитию АКП. Существует две основных классификации степеней дисплазии эпителия ЖКТ. Согласно классификации IBD (Inflammatory Bowel disease, 1983) дисплазию классифицируют как отрицательную (negative) и положительную (identify or positive), среди которой выделяют слабую дисплазию (low-grade) и выраженную (high-grade). Эта классификация используется в США. В восточных и некоторых европейских странах используют Венскую классификацию (Vienna Classification, 1998 г.) степеней дисплазии, в которой используется термин «неинвазивная неоплазия» («non-invasive neoplasia») вместо слабой и выраженной дисплазии. Также в Венской классификации есть термин «подозрительный на развитие инвазивной карциномы» («suspicious for invasive carcinoma») для обозначения пораженных, имеющих сомнительные цитологические и архитектурные признаки инвазии тканей [16, 43, 44, 45].

Морфологические признаки дисплазии при ПБ, как и при других типах железистого эпителия, следующие: укрупнение ядер, изменение ядерно-цитоплазматического соотношения, нарастание клеточного и ядерного полиморфизма, митотическая активность. Крайняя степень выраженности указанных признаков в пределах базальной мембраны железистых структур характеризует карциному *in situ* [16].

В литературе значительное внимание уделяется молекулярно-биологическим событиям, обеспечивающим прогрессию аденокарциномы, ассоциированной с ПБ [33]. ГЭРБ обуславливает постоянное повреждение эпителиального пласта пищевода соляной кислотой, пепсином, нитросоединениями, желчными кислотами, что приводит к возникновению эзофагита, ассоциированного с рефлюксом.

У ряда пациентов эзофагит осложняется появлением участков специализированного желудочного, а затем и кишечного эпителия, причем наиболее опасным в прогностическом отношении является неполная кишечная метаплазия с секрецией сульфомуцинов. С данного этапа в прогрессии аденокарциномы рефлюксу принадлежит второстепенная роль, а на первый план выходят различного рода генетические повреждения, приводящие к блоку апоптоза, гиперпролиферации эпителия (неконтролируемая пролиферация), появлению нестабильности хромосом. Возможны и эпимутации – обратимые изменения активности генов в процессе индивидуального развития организма, которые не связаны с нарушением нуклеотидной последовательности ДНК, но приводят к сохранению неактивного или активного состояния генов, включая и те, которые контролируют пролиферацию в ряду клеточных поколений. Продукция воспалительными клетками факторов роста, снижение экспрессии антионкогенов и белков, обеспечивающих способность клетки к контактному торможению, также создают условия для малигнизации эпителия с исходом в аденокарциному [16].

Симптоматика ПБ

ПБ не имеет характерной клинической картины. Большинство пациентов с ПБ имеют симптомы, присущие ГЭРБ, что связано с рефлюксом содержимого желудка в пищевод: изжога, регургитация, загрудинная боль. Иногда возникают экстрапищеводные проявления – ларингит, хронический кашель, бронхиальная астма. В свою очередь, у больных ГЭРБ отсутствуют определенные клинические признаки, указывающие на развитие пищевода Барретта. Некоторые исследователи отмечают, что пищевод Барретта отличается стойкими и выраженными симптомами ГЭРБ, часто встречающимся эрозивно-язвенным эзофагитом [4, 46]. По мнению других авторов, у пациентов с пищеводом Барретта определяются менее интенсивные симптомы (изжога, регургитация, загрудинные боли), чем при рефлюкс-эзофагите, у части больных с пищеводом Барретта проявления ГЭРБ не наблюдаются [48].

Современные направления в лечении ПБ

Лечение пациентов с ПБ имеет два основных направления: терапия симптомов и проявлений ГЭРБ (лечение пищевода рефлюкса, эрозивного эзофагита), а также снижение риска развития аденокарциномы (раннее выявление и лечение дисплазий).

В настоящее время имеется недостаточное количество исследований, достоверно подтверждающих связь изменения образа жизни с уменьшением риска развития АКП. Поэтому, согласно данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, одинаковое изменение образа жизни (исключение из употребления кофе, алкоголя, шоколада, цитрусовых, острых и жирных блюд, снижение массы тела, подъем головного конца кровати и т.д.) не может быть предложено всем без исключения пациентам с ГЭРБ. Таким образом, необходим индивидуальный подход к даче рекомендаций пациентам с ГЭРБ по коррекции образа жизни [48].

Из всех групп антисекреторных средств для консервативного ведения больных ПБ наилучшую доказательную базу на данный момент имеют ингибиторы протонной помпы (ИПП). При пищевом Барретта ИПП назначают в стандартных или удвоенных дозах в режиме непрерывного пожизненного приема: омепразол – 40-80 мг/сут., эзомепразол – 40-80 мг/сут., рабепразол – 20 мг/сут. и т.д. [7, 49].

Постоянно проводится тщательный поиск дисплазии эпителия пищевода. При отсутствии дисплазии эпителия проводится лечение ИПП под контролем динамики клинических симптомов и заживления эрозий пищевода и рекомендуется последующее динамическое наблюдение с проведением эндоскопического исследования через год. При обнаружении дисплазии низкой степени назначаются ИПП (омепразол в дозе 40 мг в сутки, рабепразол в дозе 20 мг в сутки) на 8-12 недель с повторным гистологическим исследованием через 3 месяца. При сохранении дисплазии эпителия низкой степени рекомендуется продолжить постоянный прием ИПП с контрольным гистологическим исследовани-

ем через 3 и 6 месяцев. В дальнейшем эндоскопические и гистологические исследования проводятся ежегодно. По рекомендациям Sharma P., у пациентов с ПБ без дисплазии эндоскопическое исследование может выполняться 1 раз в 3 года (при отсутствии признаков прогрессирования заболевания как минимум в двух предшествующих исследованиях). При наличии дисплазии слабой степени эзофагоскопия проводится 2 раза в первый год, затем ежегодно. При обнаружении дисплазии высокой степени или АКП выполняется эндоскопическая слизистая резекция с дальнейшим выбором метода лечения [7, 6, 49].

Ретроспективный анализ показал уменьшение вероятности развития дисплазии у пациентов, принимавших ИПП [50]. Это доказывает рациональность приема ИПП у пациентов с бессимптомным течением ПБ. Исследования свидетельствуют также об уменьшении маркеров пролиферации у пациентов с нормализованным пищеводным рефлюксом [51]. Однако до сих пор нет достоверных данных о замедлении или предотвращении развития АК при длительном приеме высоких доз антисекреторных лекарственных средств [52].

В последнее время в литературе значительное влияние уделяется замедлению развития неоплазии в пищеводе путем воздействия на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2). Многие исследования указывают на протективную роль нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и аспирина, а также уменьшение риска возникновения АК. Также имеются указания на уменьшение появления таких биомаркеров, как анеуплодия и тетраплоидия при приеме НПВС [53, 54]. Экспериментальная модель на животном также выявила уменьшение риска возникновения рака у мышей, получавших НПВС [48, 55].

В исследовании, проведенном P. Jimenez и соавт., установлена увеличенная экспрессия ЦОГ-2 (особенно рецепторов EP2 к простагландину E₂) у больных ПБ, а также повышенная экспрессия рецепторов EP4 у больных с АКП [56].

Тем не менее, в большом проспективном групповом исследовании, проведенном в США, не была обнаружена существенная за-

висимость между приемом НПВС и риском появления АКП [57].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение возможности применения НПВС и ИПП для профилактики развития АКП.

В прогрессировании ПБ важную роль играет не только желудочный, но и билиарный рефлюкс. В условиях формирования щелочной среды (при использовании ИПП) возрастает злокачественный потенциал желчных кислот, поступивших в пищевод. Восстановлению пилородуоденальной координации способствует прием прокинетики (метоклопрамид, домперидон, цизаприд). Нейтрализуют желчные кислоты антациды (маалокс) и препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК снижает отрицательное влияние эндогенных желчных кислот на слизистую оболочку пищевода. Цитопротективные свойства УДХК объясняются ее антиоксидантным эффектом и способностью нормализовать клеточное деление и апоптоз [49, 58].

При неэффективности медикаментозной терапии или при выявлении диспластических изменений слизистой оболочки пищевода возможно применение хирургических и эндоскопических методов лечения. Использование антирефлюксных операций (фундопликация), как показал ретроспективный анализ, не имеет значительных преимуществ по сравнению с лекарственной терапией ИПП. Альтернативой хирургической резекции пищевода на сегодняшний день являются методики эндоскопической абляции (аргоноплазменная, термокоагуляция, лазерная деструкция и т.д.).

Заключение

Таким образом, изучение ГЭРБ и ее осложнений (ПБ) является одним из приоритетных направлений современной гастроэнтерологии. Необходимо применение современных эндоскопических методик, морфологического исследования с целью своевременной диагностики метаплазии пищевода, оценки степени дисплазии или обнаружения аденокарциномы. Актуально проведение дальнейших исследований для изучения связи определенного генотипа и риска возникновения ПБ и АКП.

Также являются значимыми индивидуальные рекомендации по коррекции образа жизни пациентам с ГЭРБ. На сегодняшний день лекарственными средствами выбора для лечения ГЭРБ и ПБ являются ИПП. Однако необходимо дальнейшее изучение предполагаемых факторов риска возникновения метаплазии эпителия пищевода, возможности использования НПВС для разработки методов профилактики и выявления АКП на стадии предрока.

Литература

1. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, N 5. – P. 710-717
2. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: a population-based study in South China / M. Chen [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 40, N 7. – P. 759-767.
3. Modiano, N. Barrett's esophagus: Incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment / N. Modiano, L. B. Gerson // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2007. – Vol. 3, N 6. – P. 1035-1045
4. Клиническая картина, факторы риска и иммуногистохимические маркеры при пищеводе Барретта / С. С. Кардашева [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – Vol. 18, N 3. – P. 15-25.
5. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: A community clinic-based case control study / Z. R. Edelstein [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 104, N 4. – P. 834-842.
6. Sharma, P. Barrett's Esophagus / P. Sharma // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361. – P. 2548-2556.
7. Ивашкин, В. Т. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин // *Рус. мед. журн.* – 2003. – Т. 11, №14. – С. 839-842.
8. Лазебник, Л. Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генвала к Монреалю / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова // *Эксперим. и клин. Гастроэнтерол.* – 2007. – № 5. – С. 4-10.
9. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop report / J. Dent [et al.] // *Gut*. – 1999. – N 44. – P. 1-16.
10. The Monreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – N 101. – P. 1900-1920.
11. Калинин, А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: методические указания / А. В. Калинин. – М.: ГИУВ МО РФ, 2004. – 40 с.
12. Barrett, N. R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis' / N. R. Barrett // *British Journal of Surgery*. – 1950. – Vol. 38. – P. 175-182.
13. Allison, P. R. The oesophagus lined with gastric mucous membrane / P. R. Allison, A. S. Johnstone // *Thorax*. – 1953. – Vol. 8. – P.87-101.
14. Barrett, N. R. The lower esophagus lined by columnar epithelium / N. R. Barrett // *Surgery*. – 1957. – Vol. 41. – P. 881-894.
15. Маев, И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: учебно-методическое пособие / И. В. Маев. – М., 2000. – 48 с.
16. Мельченко, Д. С. Пищевод Барретта: клинико-морфологические сопоставления / Д. С. Мельченко, Г. В. Белова // *Мед. визуализация*. – 2006. – № 5. – С. 74-82.
17. Barrett's Oesophagus and Oesophageal Adenocarcinoma: Time for a New Synthesis / B. J. Reid [et al.] // *Nature Reviews Cancer*. – 2010. – Vol. 10, N 2. – P. 87-101.
18. Barrett's esophagus: an update / C. Massimo [et al.] // *Critical Reviews in Oncology // Hematology*. – 2003. – Vol. 46. – P. 187-206.
19. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus / G. Champion [et al.] // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 107. – P. 747-754.
20. Vaezi, M. F. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease / M. F. Vaezi, J. E. Richter // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 111. – P. 1192-1199.
21. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone / W. K. H. Kauer [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1995. – Vol. 22. – P. 525-533.
22. Новый взгляд на проблему пищевода Барретта / С. С. Пирогов [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – № 3. – С. 25-33.
23. Кашин, С. В. Пищевод Барретта: современные возможности диагностики, лекарственной терапии и снижения риска развития рака / С. В. Кашин, И. О. Иваников // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2009. – № 2. – С. 90-99.
24. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD / B. Westhoff [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2005. – Vol. 61. – P. 226-231.
25. Clinical predictors of Barrett's esophagus length / R. Dickman [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2005. – Vol. 62. – P. 675-681.
26. Clinical, endoscopic, and functional studies in 408 patients with Barrett's esophagus, compared to 174 cases of intestinal metaplasia of the cardia / A. Csendes [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 97. – P. 554-560.
27. Anthropometric correlates of intragastric pressure / H. B. El-Serag [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 41. – P. 887-891.

28. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity / J. E. Pandolfino [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 103. – P. 639-649.
29. Helicobacter Pylori Infection and the Risk of Barrett's Oesophagus: A Community-Based Study / D. A. Corley [et al.] // *Gut*. – 2008. – Vol. 57, N 6. – P. 727-733.
30. Cigarette Smoking and the Risk of Barrett's Esophagus / Ai Kubo [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2009. – Vol. 20, N. 3. – P. 303-311.
31. Alcohol consumption is associated with an increased risk of erosive esophagitis and Barrett's epithelium in Japanese men / T. Akiyama [et al.] // *Biomed Central Gastroenterology* [Electronic resource]. – 2008. – Vol. 8, N 58. Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/8/58>. – Date of access: 05.05.2010.
32. Increased expression of the cyclin D1 gene in Barrett's esophagus / N. Arber [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 1996. – Vol. 5. – P. 457-459.
33. M. di Pietro. Clinical puzzle: Barrett's oesophagus / M. di Pietro, C. J. Peters, R. C. Fitzgerald // *Disease models & mechanisms* – 2008. – Vol. 1, N 1. – P. 26-31.
34. Spechler, S.J. Barrett's esophagus / S. J. Spechler // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346. – P. 836-842.
35. Sampliner, R.E. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus / R. E. Sampliner // *American Journal of Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 97. – P. 1888-1895.
36. Endoscopic screening for early esophageal cancer by iodine staining in patients with other current or prior primary cancers / Y. Shimizu [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2001. – Vol. 53. – P. 1-5.
37. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distaloesophagus and in the gastric cardia / P. Sharma [et al.] // *Gut*. – 2000. – Vol. 46. – P. 9-13.
38. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria / P. Sharma [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 1392-1399.
39. Комплексный подход в диагностике и лечении пищевода Барретта / И. А. Бродер [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2009. – № 4. – С. 48-51.
40. Nurgalieva, Z. The use of cytokeratin stain to distinguish Barrett's esophagus from contiguous tissues: a systematic review / Z. Nurgalieva, A. Lowrey, H. B. El-Serag // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2007. – № 5. – P. 1345-1354.
41. Odze, R. D. Barrett esophagus: histology and pathology for the clinician / R. D. Odze // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2009. – Vol. 6. – P. 478-490.
42. Fitzgerald, R. C. Molecular basis of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma / R. C. Fitzgerald // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 1810-1818.
43. Odze, R. D. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus / R.D. Odze // *Journal of Clinical Pathology*. – 2006. – Vol. 59. – P. 1029-1038.
44. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia / R. J. Schlemper [et al.] // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – P. 251-255.
45. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical information / R. H. Riddell [et al.] // *Human Pathology*. – 1983. – Vol. 14. – P. 931-968.
46. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study / M. Conio [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2002 – Vol. 97, N. 2. – P. 225-229.
47. Shaheen, N. Is there a «Barrett's Iceberg?» / N. Shaheen // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123, N 2. – P. 636-638.
48. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. – P. 1392-1413.
49. Онучина, Е. В. Возможности терапевтического ведения больных с пищеводом Барретта / Е. В. Онучина // *Сибир. мед. журн.* – 2008. – № 5. – С. 9-12.
50. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus / H. B. El-Serag [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 99. – P. 1877-1883.
51. Proton pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus / L. C. Hillman [et al.] // *The Medical Journal of Australia*. – 2004. – Vol. 180, N 8. – P. 387-391.
52. Wang, K. K. Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus / K. K. Wang, R. E. Sampliner // *American Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 10. – P. 788-797.
53. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis / D. A. Corley [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124. – P. 47-56.
54. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study / T. L. Vaughan [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2005. – Vol. 6. – P. 945-952.
55. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus / N. S. Buttar [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 1101-1112.
56. Prostaglandin EP2 Receptor Expression is Increased in Barrett's Oesophagus and Oesophageal Adenocarcinoma mentary / P. Jimenez [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2010. – Vol. 31, N 3. – P. 440-451.
57. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis / C. C. Abnet [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 100. – P. 551-557.
58. Лапина, Т. Л. Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Т. Л. Лапина, И. М. Картавенко // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 51-58.

Поступила 03.06.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.