

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА

Проф. Ю. В. ВАСИЛЬЕВ

*Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва,
Российская Федерация*

Рассмотрены основные вопросы патогенеза, диагностики и лечения пищевода Барретта. Акцентируется необходимость длительного динамического наблюдения за больными с пищеводом Барретта ввиду его сложной симптоматики.

Ключевые слова: пищевод Барретта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисплазия.

Пищевод Барретта — приобретенная патология, возникающая вследствие патологического длительного воздействия дуоденогастроэзофагеального (ДГЭ) рефлюкса на слизистую оболочку пищевода, при котором многослойный плоский эпителий терминального отдела пищевода подвергается метаплазии в цилиндрический эпителий, напоминающий слизистую оболочку желудка или тонкой кишки с образованием goblet (бокаловидных) клеток.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

В последние годы повысилась частота выявления пищевода Барретта, связанная как с увеличением количества больных, так и с более широким использованием в обследовании эзофагоскопии с проведением прицельных биопсий и гистологическим исследованием биопсийного материала. Мужской пол, длительно текущая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), большие размеры грыжи пищеводного отверстия диафрагмы часто рассматриваются в качестве факторов риска развития пищевода Барретта, а также нередко связаны с высокой степенью дисплазии. Появление пищевода Барретта возможно у больных в возрасте от 20 до 80 лет, при этом наиболее часто — в возрасте от 47 до 66 лет, у страдающих ГЭРБ — от одного года до 26 лет. Замечено также, что пищевод Барретта чаще возникает у мужчин [1, 2]. По одним данным [3], пищевод Барретта развивается в 20–80 % случаев у больных ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом вследствие длительного кислотного рефлюкса, при этом вероятность его возникновения повышается по мере увеличения возраста больных (чаще после 40 лет) и продолжительности течения ГЭРБ. По другим данным [4], пищевод Барретта возникает лишь в 1 % случаев у больных, страдающих ГЭРБ (при соотношении мужчин и женщин 2:1). К сожалению, точных данных о частоте возникновения пищевода Барретта и появления в последующем аденокарциномы пищевода пока нет в силу различных причин (не всегда проводится эзофагоскопия, в том числе и биопсии подозрительных участков на патологическое поражение слизистой

оболочки пищевода, к тому же не всегда больные ГЭРБ обращаются к врачу, даже те из них, кому рекомендовано динамическое наблюдение, и т. д.)

Среди этиологических факторов возникновения пищевода Барретта определенная роль отводится ухудшению качества жизни, злоупотреблению табакокурением, частому употреблению алкоголя (даже умеренному употреблению пива), воздействию различных лекарственных препаратов, повреждающих многослойный плоский эпителий пищевода (в частности, при проведении химиотерапии циклофосфамидом, 5-фторурацилом), гастроэзофагеальному рефлюксу [3]. Не выявлено каких-либо различий во влиянии табакокурения и употребления алкоголя на развитие пищевода Барретта, а также между больными с пищеводом Барретта и больными ГЭРБ в стадии рефлюкс-эзофагита. Однако, по нашим наблюдениям, больным ГЭРБ все же целесообразно воздерживаться от приема алкогольных напитков, особенно крепостью ниже 20 градусов, существенно и на более длительный период времени повышающих кислотообразование в желудке по сравнению с более крепкими алкогольными напитками.

Периодически дискутируется вопрос о возможной связи повышенного индекса массы тела (ИМТ) или его отсутствия у больных ГЭРБ, в том числе и осложненной пищеводом Барретта. Одна из точек зрения: повышенный ИМТ не влияет на частоту типичных рефлюксных симптомов, лишь у молодых людей увеличение ИМТ может рассматриваться в качестве фактора риска развития пищевода Барретта, согласно другому мнению увеличение объема талии у больных ГЭРБ влияет на развитие пищевода Барретта. Также утверждается, что увеличение роста людей — фактор риска развития пищевода Барретта.

Метаплазия — стойкое превращение одной ткани в другую, отличную от первой по своему строению и функции, при сохранении ее основной видовой принадлежности. Повреждение слизистой оболочки пищевода содержимым ДГЭ рефлюксов, прежде всего кислотой, желчными кислотами и панкреатическими ферментами, способствует развитию «химического» гастрита

на патологически измененном эпителии терминального отдела пищевода, проявляющегося дистрофическими и воспалительными изменениями слизистой оболочки, в том числе и появлением кишечной и/или желудочной метаплазии. Полагают [5], что больные с пищеводом Барретта имеют больше предпосылок для появления гастрита, ассоциированного с воздействием желчи, чем больные с неосложненной ГЭРБ или с неязвенной (функциональной) диспепсией. Наличие «химического» гастрита может способствовать возникновению кишечной метаплазии и дисплазии эпителия слизистой оболочки пищевода.

Появление метаплазии — следствие постоянного воздействия агрессивных веществ (соляной кислоты, пепсина, желчных кислот и панкреатических ферментов), повреждающих зрелые клетки эпителия пищевода с одновременной стимуляцией искаженной дифференцировки незрелых, пролиферирующих клеток. По существу на определенном этапе кишечная метаплазия, по-видимому, — приспособительная реакция организма человека, способствующая образованию цилиндрического эпителия, обладающего большей устойчивостью к повреждению эпителия агрессивными факторами. Однако патогенетический механизм, вызывающий возникновение метаплазии при пищеводном Барретта, окончательно не ясен.

Развитие кишечной метаплазии возможно не только проксимальнее, но и непосредственно в области Z-линии, при этом такая кишечная метаплазия, по мнению некоторых исследователей [4], не должна рассматриваться в качестве предрака. Необходимо помнить, что развитие рака пищевода возможно и без появления метаплазии Барретта.

Дисплазия чаще всего рассматривается в качестве наиболее известного признака предшествующих опухолевых изменений слизистой оболочки пищевода Барретта и даже некоторыми исследователями [6] — в качестве неопластического повреждения цилиндрического эпителия, ограниченного базальной мембраной, и, соответственно, фактора, предшествующего злокачественной трансформации. Дисплазия и развитие рака у больных с пищеводом Барретта обычно связывается с кишечной метаплазией. Однако выявление дисплазии при пищеводном Барретта объясняется, прежде всего, вариабельностью распространенности дисплазии.

При обследовании больных с пищеводом Барретта низкодифференцированная дисплазия выявляется в 4,7% случаев, а высокодифференцированная — в 2,5% [7]. К сожалению, нет достоверных сведений о выживаемости больных с пищеводом Барретта после проведенного лечения. Известно, что дисплазия не всегда трансформируется в рак и даже может подвергаться «обратному» развитию, т. е. исчезновению. Уровень (выраженность) дисплазии можно установить лишь при гистологическом исследовании биопсийного материала. При оценке биопсийного материала часто трудно различить высокий уровень дисплазии и карциному

in situ. Последний термин все реже применяется в практической работе в связи с возможной путаницей его с интрамукозной карциномой. Известны значительные различия в трактовке дисплазии при пищеводном Барретта по материалам гистологического изучения биопсий. Поэтому оценку материалов биопсий целесообразно проводить двум различным патоморфологам независимо друг от друга.

Повреждения пищевода нарастают в своей интенсивности и протяженности при наличии рефлюксов, содержащих в своем составе кислоту, желчь, панкреатические ферменты. Под воздействием желчных солей активируется циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), подавление активности которой у лабораторных крыс приводит к снижению частоты риска развития рака. У больных с дисплазией и раком установлено повышение уровня супрессии ЦОГ-2.

Развитие ГЭРБ, в том числе и появление пищевода Барретта, в значительной степени связано с нарушением равновесия между воздействием на слизистую оболочку различных факторов агрессии и состоянием факторов защиты слизистой оболочки. К факторам защиты относят механический клиренс (нормальную перистальтическую активность и тонус грудного отдела пищевода), нормальный химический клиренс (оптимальная продукция слюны и бикарбонатов, обладающих нейтрализующим биологическим действием), резистентность слизистой оболочки пищевода, нормальное состояние моторики пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также «антирефлюксный барьер» пищеводно-желудочного соединения и нижнего пищеводного сфинктера. Наряду с нижним сфинктером пищевода в формировании «запирательного» барьера непосредственное участие принимают угол Гиса и ножки пищеводного отверстия диафрагмы.

Рефлюкс кислоты в пищевод обычно рассматривается в качестве основного фактора, который при определенных условиях может быть наиболее агрессивным, вызывающим повреждение в первую очередь эпителия слизистой оболочки терминального отдела пищевода. В принципе, появление ДГЭ рефлюкса возможно как у здоровых людей (физиологический акт, возникающий чаще днем, преимущественно после обильного приема пищи и «газообразующих» напитков, и реже — ночью), так и у больных людей, у которых рефлюксное время, в течение которого в пищеводном уровне pH менее 4, составляет более 5% от общего времени проведения внутрипищеводной pH-метрии. Принято считать, что в нижней трети пищевода в норме pH, по данным внутрипищеводной pH-метрии, равен 6,0; появление кислотного рефлюкса возможно при pH менее 4 или щелочного (желчного) рефлюкса — при pH более 7,0.

Рефлюкс желчи в пищевод все чаще рассматривается в качестве одного из существенных факторов, лежащих в основе неудач медикаментозной

терапии ГЭРБ, осложненной пищеводом Барретта, основанной лишь на использовании в лечении больных ингибиторов протонного насоса. По нашим наблюдениям, длительное и постоянное лечение больных ингибиторами протонного насоса приводит к уменьшению выделения кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка, что создает условия для повышения концентрации желчных кислот (при отсутствии значительного разведения желчных кислот выделяемой париетальными клетками слизистой оболочки желудка кислотой), что, в свою очередь, создает условия для усиления патологического действия желчных кислот (солей) на слизистую оболочку пищевода, приводя к появлению (прогрессированию) пищевода Барретта.

Интенсивность патологических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка, обусловленных желчью, у больных с пищеводом Барретта более выражена при хроническом гастрите, ассоциируемом с воздействием желчи на слизистую оболочку, чем у больных с неосложненной ГЭРБ и у больных хроническим гастритом и неязвенной диспепсией, что свидетельствует о патологической роли желчи, содержащейся в рефлюксате, как возможного фактора развития кишечной метаплазии и малигнизации пищевода.

Изучение патофизиологических нарушений по результатам моторики, рН-метрии, эндоскопических исследований и Bilitex-теста, а также факторов, связанных с пищеводом Барретта, показало, что для женщин с признаками желудочно-пищеводного рефлюкса (по сравнению с мужчинами) достоверно менее вероятны положительный 24-часовой рН-тест, дефект нижнего пищеводного сфинктера или грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; у женщин с желудочно-пищеводным рефлюксом обнаружена достоверно более низкая экспозиция кислоты в пищеводе. Повышенная экспозиция в пищевод билирубина — единственный достоверный фактор, связываемый с пищеводом Барретта как у мужчин, так и у женщин с ГЭРБ. Очевидно, женщины и мужчины с пищеводом Барретта имеют сопоставимую тяжесть ДГЭ рефлюкса, а женский пол не защищает от развития пищевода Барретта больных с клинически выраженной ГЭРБ. Пищеводная экспозиция билирубина у таких больных является ведущим фактором развития пищевода Барретта, особенно при длительном лечении кислотосупрессивной терапией.

Эти данные в определенной степени подтвердили наши наблюдения о необходимости учитывать влияние желчных кислот на слизистую оболочку пищевода при выборе варианта лечения больных ГЭРБ, в том числе и с пищеводом Барретта, а также при необходимости использовать в лечении больных препараты, устраняющие патологическое действие желчных кислот (например, дополнительно назначать больным невсасывающимися антацидными препаратами). Еще одним аргументом такого вывода послужил и ранее выявленный

факт — уровень кислотной продукции как у больных ГЭРБ, так и у больных с пищеводом Барретта не всегда повышен.

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА И HELICOBACTER PYLORI

Известны различные сведения о частоте *Helicobacter pylori* (НР) у больных с пищеводом Барретта, по-видимому, в значительной степени зависящие от методик выяснения распространенности пищевода Барретта и НР, популяции и т. п. У больных, страдающих ГЭРБ, НР отмечается в 44,2% случаях, в то время как при пищеводе Барретта — в 39,2% случаях (статистически недостоверно) [8]. При распределении больных с пищеводом Барретта на подгруппы в зависимости от отсутствия дисплазии, наличия дисплазии низкой степени, высокой степени или аденокарциномы установлено, что распространенность НР значительно ниже у больных с дисплазией Барретта высокой степени (14,3%) и аденокарциномой (15%) по сравнению с больными контрольной группы (44,2%), больными с пищеводом Барретта (35,1%) или пищеводом Барретта с дисплазией низкой степени (36,2%, $p = 0,016$). Среди больных, страдающих ГЭРБ, дисплазия Барретта высокой степени и аденокарцинома пищевода гораздо чаще встречаются у пациентов, не инфицированных НР, который, по-видимому, играет протективную роль, снижая вероятность развития аденокарциномы из эпителия, считающегося характерным для пищевода Барретта.

Еще в 1998–2001 гг. эта гипотеза была предложена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (Москва) (ЦНИИГ) [9] на основании анализа результатов проведенных исследований, согласно которым был установлен следующий факт: с уменьшением частоты обсемененности НР слизистой оболочки желудка при ГЭРБ увеличивается вероятность появления более выраженных патологических изменений слизистой оболочки пищевода, т. е. отмечается более тяжелое течение ГЭРБ. В пользу этого положения свидетельствует то, что вторичная гиперсекреция кислоты после лечения омепразолом отмечается у НР-отрицательных лиц. Степень этой гиперсекреции коррелирует с уровнем повышения интрагастрального рН во время лечения. У НР-положительных лиц этот феномен маскируется сохраняющимся торможением секреции соляной кислоты.

В ЦНИИГ установлено, что эрадикация НР ухудшает отдаленные результаты лечения больных ГЭРБ, что в значительной степени связано с повышением уровня секреции кислоты, которая является агрессивным фактором [9–11]. Очевидно, что инфекция НР снижает риск развития рака пищевода. Собственно колонизация СаА-позитивными штаммами НР может играть протективную роль по отношению к формированию короткого и длинного сегментов пищевода Барретта, а также к их

злокачественному перерождению независимо от протяженности сегмента пищевода [12].

Из чего же возникает пептическая язва пищевода? Этот вопрос в последнее время практически не обсуждается. Ранее исследователи упоминали о появлении кишечной и желудочной метаплазии, возникающей на фоне многослойного плоского эпителия в терминальном отделе пищевода, при этом некоторые полагали, что в участках желудочной метаплазии возможно образование пептической язвы пищевода, а в участках кишечной метаплазии — аденокарциномы пищевода. Некоторые исследователи западных стран [6] обычно упоминают лишь о кишечной метаплазии с наличием специализированного цилиндрического (призматического) эпителия как фактора риска появления аденокарциномы пищевода, обходя стороной вопрос, из какого же собственно эпителия возникает язва пищевода.

Клинические проявления ГЭРБ, основные из которых — изжога, боль за грудиной и/или в эпигастральной области (у части больных эти симптомы могут отсутствовать или быть незначительно выраженными, особенно у больных пожилого и старческого возраста), регургитация (в более тяжелых случаях — дисфагия), а также реже встречающиеся симптомы, ассоциируемые с нарушением моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта и/или с повышенной чувствительностью желудка к растяжению, — чувство раннего насыщения, распирания, переполнения в эпигастральной области и другие, нередко объединяемые в единый термин «дискомфорт», обусловлены не пищеводом Барретта, а ГЭРБ, выраженность которой может быть различной.

Изжога рассматривается в качестве наиболее частого, даже обязательного симптома ГЭРБ. В Руководстве по итогам конференции в Генвале, опубликованном в 1999 г. [13], отмечено, что «изжога — наиболее частый симптом рефлюксной болезни, появляющейся, по крайней мере, у 75 % больных». Изжога (жжение) — возможный неспецифический ответ организма человека на различные воздействия (кислота, панкреатические ферменты, желчные кислоты, механические и химические воздействия и т. д.), в определенной степени зависящий от длительности и интенсивности одного или комплекса этих факторов.

В принципе, рассматривая изжогу в качестве симптома различных заболеваний, следует отметить следующее: частота возникновения, выраженность и длительность изжоги довольно вариабельны у разных людей; выраженность изжоги в значительной степени зависит не только от указанных выше факторов, но и от чувствительности пищевода конкретного человека к механическому (растяжение, давление) и химическому раздражению, в том числе у некоторых лиц к употреблению определенных продуктов и жидкостей (уже непосредственно во время или сразу после приема), а также курению сигарет; с увеличением возраста

снижается чувствительность пищевода к воздействию различных факторов (вероятно, этот факт связан, в основном, со снижением уровня кислотности желудочного содержимого, периодически поступающего в пищевод); предложенные и/или предлагаемые критерии оценки изжоги (выраженность и частота появления) для ГЭРБ и ее связь с развитием заболевания достаточно условны; очевидно, для одних заболеваний значительное подавление секреции соляной кислоты при лечении больных необходимо на относительно продолжительный период времени, для других заболеваний — вполне достаточно на короткий период времени. Например, при проведении терапии неязвенной функциональной диспепсии достаточно 1–2 нед; затем большее значение в лечении больных приобретают другие факторы. Следует отметить, что нередко возникновение изжоги за грудиной и/или в эпигастральной области воспринимается больными как появление болей, что необходимо учитывать при обследовании.

ДИАГНОСТИКА

Сам по себе пищевод Барретта не имеет специфической клинической симптоматики, что удалось установить при динамическом наблюдении за больными, и весьма схож с ГЭРБ. В случаях успешной терапии ГЭРБ обычно удается устранить жалобы больных и улучшить их состояние, в том числе и ликвидировать эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита, однако морфологические признаки пищевода Барретта еще остаются.

До настоящего времени своевременная диагностика пищевода Барретта представляет значительные трудности.

В ряде случаев при обследовании больных с пищеводом Барретта проводится манометрия пищевода, позволяющая выявлять снижение давления в области нижнего сфинктера пищевода. Пока еще не ясны возможности эндоскопического ультразвукового сканирования пищевода в диагностике пищевода Барретта.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

Среди объективных методов диагностики пищевода Барретта в настоящее время значительное место отводится эзофагоскопии с прицельной эзофагобиопсией слизистой оболочки. По данным эндоскопических исследований, окраска слизистой оболочки пищевода в значительной степени зависит от выраженности ее освещения, тем не менее неизменная слизистая оболочка пищевода чаще бледноватая с легким розовым оттенком; складки средней величины, хорошо расправляются при наполнении пищевода воздухом.

Как показали наши наблюдения [2], наиболее вероятно выявление пищевода Барретта по данным визуального осмотра через эндофиброскоп

в следующих случаях: 1) при наличии более или менее красноватой или ярко-розовой по окраске слизистой оболочки терминального отдела пищевода, различной протяженности, в проксимальном направлении на 2–4 см от розетки кардии в виде сплошного, более или менее циркулярно расположенного участка слизистой оболочки или в виде красноватых «язычков» различной протяженности, аналогичной окраски, локализующихся проксимальнее розетки кардии и далее в проксимальном направлении, постепенно уменьшающихся в поперечных размерах, между которыми и проксимальнее видна по окраске бледноватая с глянцеvidной поверхностью неизменная слизистая оболочка пищевода; 2) при наличии язвы пищевода, окруженной венчиком красноватой или розовой слизистой оболочки, ширина которой может быть различной на фоне бледной с глянцеvidной поверхностью слизистой оболочки пищевода; 3) при изменении состояния эпителий становится все более розовато-красным (позднее красным), появляется «бархатистость» и рыхлость слизистой оболочки. В подобных случаях граница между различными по строению слизистыми оболочками легко различима (особенно при отсутствии резко выраженных воспалительных изменений). Возможно сочетание указанных выше признаков.

Принято различать длинные и короткие сегменты «язычков» метаплазированного эпителия терминального отдела пищевода, соответственно, в проксимальном направлении от розетки кардии более 3 см и менее. У больных с длинными красными «язычками» слизистой оболочки пищевода чаще, по данным рН-метрии, выявляется гиперсекреция выделяемой желудком кислоты, а у больных с короткими по длине «язычками» — сниженное или нормальное кислотообразование в желудке.

В целом, к описанным выше признакам следует относиться с некоторой осторожностью. Мы неоднократно наблюдали, что при успешном лечении больных эти «язычки» у части больных исчезали достаточно быстро (нередко за 3–4 нед), в подобных случаях и при гистологическом исследовании биопсийного материала также не было данных в пользу пищевода Барретта. Поэтому лишь длительное наблюдение за больными на фоне проводимого лечения и проведение множественных прицельных эзофагобиопсий позволит установить или исключить наличие пищевода Барретта.

Граница между однослойным цилиндрическим эпителием желудка и многослойным плоским эпителием пищевода, так называемая Z-линия, у некоторых больных несколько «смещается» в проксимальном направлении. Поэтому выявление у таких больных в терминальном отделе пищевода желудочного эпителия менее чем на 2 см проксимальнее Z-линии — еще не показатель, свидетельствующий о наличии пищевода Барретта. Вполне оправдано мнение некоторых исследователей [7] о целесообразности циркулярного проведения множественных прицельных

эзофагобиопсий слизистой оболочки при подозрении на пищевод Барретта (не менее 4 фрагментов на расстоянии около 2 см друг от друга) на 2–4 см проксимальнее верхней границы складок желудка, которые обычно хорошо видны через эндоскоп. Лишь выявление goblet-клеток в метаплазированном цилиндрическом эпителии, локализующемся в дистальном отделе пищевода, может служить убедительным критерием наличия пищевода Барретта.

Эндоскопическая картина слизистой оболочки пищевода при рефлюкс-эзофагите у больных ГЭРБ весьма вариабельна. В значительной степени это объясняется состоянием больных в период проведения эндоскопии и способностями врача-эндоскописта, позволяющими описать выявленные изменения слизистой оболочки пищевода, наличие множества классификаций ГЭРБ, отдельные стадии которых нередко существенно отличаются друг от друга. Эндоскопическая картина состояния слизистой оболочки пищевода зависит, по нашим наблюдениям, от интенсивности и распространенности диффузных воспалительных изменений, наличия эрозий, язв и/или стриктуры пищевода, их выраженности (в том числе у одного и того же больного в период улучшения и/или ухудшения его состояния), а также от освещения слизистой оболочки в период эндоскопического обследования больных. В одних случаях эндоскопическими признаками эзофагита может быть отек слизистой оболочки пищевода с очагами гиперемии (в том числе и в виде красных пятен различных размеров и протяженности), при более выраженном эзофагите — на фоне поверхностного беловатого налета (некроза) видны неравномерные по ширине продольно направленные гиперемированные полосы; при умеренно выраженном эзофагите могут быть видны неравномерные по величине белые тяжи (полосы), среди которых отчетливо проступают более значительные повреждения слизистой оболочки пищевода; при тяжелом эзофагите — серовато-белого цвета некроз слизистой оболочки с сужением просвета пищевода или без него. В более тяжелых случаях слизистая оболочка пищевода может быть покрыта «пятнообразного» вида некротической легко снимающейся псевдомембраной, под которой обнажается кровоточащая поверхность. Такие изменения слизистой оболочки пищевода весьма похожи на патологические изменения, возникающие при язвенном колите.

Протяженность метаплазии при пищеводе Барретта прямо пропорциональна времени, в течение которого значение рН в пищеводе составляет менее 4. Однако неясно, воздействует ли предшествующая кислотоингибирующая терапия на протяженность ранее диагностированного пищевода Барретта.

По результатам изучения компьютерной базы данных Департамента ветеранов войн и перспективно отобранных для исследования больных с пищеводом Барретта, пролеченных ранее

кислотоингибирующими препаратами до выявления пищевода Барретта, и больных, которые не получали такой терапии, по эндоскопическим данным сопоставления протяженности пищевода Барретта установлено, что его средняя длина в период первичной диагностики составила 4,4 см [7]. Среди этих больных 139 (41%) ранее были пролечены антагонистами H₂-рецепторов или ингибиторами протонного насоса (41 больной пролечен обоими препаратами), а 201 больной (59%) до выявления пищевода Барретта не принимал ни одного из этих препаратов. Средняя длина пищевода Барретта была значительно меньше у больных, которые ранее были пролечены ингибиторами протонного насоса (3,4 см) или ингибиторами протонного насоса в сочетании с антагонистами гистаминовых H₂-рецепторов (3,1 см) по сравнению с теми больными, которые не получали ни одного из указанных выше вариантов медикаментозной терапии (4,8 см). На основании проведенного исследования авторы полагают, что применение ингибирующей кислоту терапии связано с предшествующей возмужной длиной недавно диагностированного пищевода Барретта при ГЭРБ. Этот факт не зависит от года диагностики (1981–2000 гг.) или демографических показателей больных (возраст, пол, этнос, наличие кишечной метаплазии). Однако, чтобы подтвердить полученные данные, авторы этого сообщения считают необходимым провести дальнейшие исследования.

При эзофагоскопии возникают определенные трудности проведения прицельной эзофагобиопсии (повышенная перистальтика пищевода, выраженный желудочно-пищеводный рефлюкс, небольшие размеры ложек биопсийных щипцов, позволяющие получить лишь небольшое количество материала на гистологическое исследование, беспокойное поведение больного).

При проведении дифференциальной диагностики неизменной слизистой оболочки пищевода со слизистой оболочкой, рассматриваемой как характерная для пищевода Барретта, необходимо учитывать, что и в норме слизистая оболочка желудка у некоторых больных несколько смещается в дистальный отдел пищевода, поэтому выявление у таких больных эпителия, по окраске похожего на желудочный эпителий, еще не показатель, свидетельствующий о наличии пищевода Барретта (в подобных случаях для уточнения диагноза целесообразно проведение множественных прицельных биопсий с последующим гистологическим исследованием полученных фрагментов слизистой оболочки).

Замечена часто встречающаяся неравномерность («пятнообразность») расположения на слизистой оболочке пищевода участков метаплазии и дисплазии, в результате этого в ряде случаев проводится биопсия не этих участков. При небольших фрагментах слизистой оболочки, полученных при проведении биопсии, нередко возникают затруднения в их интерпритации.

При оценке биопсийного материала, как показали наблюдения, необходимо дифференцировать неопластическую трансформацию от реактивных и регенераторных изменений слизистой оболочки. Предлагается [4] в сомнительных случаях выделять такую дисплазию как «неопределенную» в отличие от дисплазии высокого и низкого уровней и, разумеется, брать таких больных под динамическое наблюдение.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ

Известно, что пищевод Барретта может возникать у больных при прогрессировании ГЭРБ, однако его развитие возможно и у больных, не страдающих этим заболеванием. Известны основные принципы медикаментозного лечения больных ГЭРБ, которые, как показал наш опыт, можно использовать и при лечении больных ГЭРБ, осложненной пищеводом Барретта. Продолжается поиск наиболее оптимальных вариантов лечения таких больных, цель которых — устранение не только клинических проявлений ГЭРБ, но и ликвидация всех морфологических признаков, считающихся характерными для пищевода Барретта, и, соответственно, улучшение качества жизни больных. Нередко предполагается, что выбор варианта лечения больных с пищеводом Барретта зависит в основном от наличия и степени дисплазии, однако не всегда возможна как «остановка» прогрессирования дисплазии, так и ее обратное развитие.

Основное медикаментозное лечение больных направлено на ингибирование кислотообразования в желудке и устранение (уменьшение частоты и интенсивности) желудочно-пищеводного рефлюкса. Предпочтение в лечении больных отводится ингибиторам протонного насоса (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол или эзомепразол), используемых в лечении больных, чаще всего в стандартных терапевтических дозах (соответственно по 20 мг, 40 мг, 30 мг, 20 мг и 20 мг 2 раза в день). Необходимо помнить, что с помощью ингибиторов протонного насоса не удается добиться 100% ингибирования кислоты в желудке.

При резистентности к ингибиторам протонного насоса, достигающей в некоторых популяциях 10%, в лечении больных следует использовать антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов (ранитидин или фамотидин, соответственно по 150 мг и 20 мг 2 раза в день). В таких случаях применение ранитидина или фамотидина в более высоких дозах в лечении больных ГЭРБ с пищеводом Барретта вполне оправдано в период выраженного ухудшения состояния больных на 1–2 нед, затем дозы препаратов постепенно уменьшаются по мере выздоровления.

Ингибирование кислотообразования в желудке приводит к уменьшению в нем не только общего объема кислоты, но и закисления содержимого двенадцатиперстной кишки, что, в свою

очередь, способствует торможению выделения протеаз, прежде всего трипсина. Однако остается патологическое воздействие желчных кислот (солей) на слизистую оболочку пищевода. При этом длительное ингибирование кислотообразования в желудке ингибиторами протонного насоса приводит к уменьшению общего объема содержимого желудка за счет сокращения выделения кислоты, и, соответственно, большей концентрации желчных кислот (за счет уменьшения «разбавления» их солевой кислотой). В этот период желчные кислоты (соли) приобретают основное значение в развитии аденокарциномы пищевода. В подобных случаях в лечении больных целесообразно использовать урсодезоксихолевую кислоту (урсосан), оказывающую положительное действие на билиарный рефлюкс-гастрит и билиарный рефлюкс-эзофагит (по одной капсуле перед сном).

Для абсорбции желчных кислот в лечении больных, в случае необходимости, дополнительно целесообразно использовать и невсасывающиеся антацидные препараты (фосфалугель, алмагель Нео, маалокс и др.) 3–4 раза в день через час после приема пищи. Это позволит абсорбировать желчные кислоты, поступающие с дуоденогастральным рефлюксом в желудок, а затем и в пищевод.

Для более быстрого устранения изжоги (жжения) и/или боли за грудиной и/или в эпигастральной области, а также при наличии симптома быстрого насыщения в лечении больных дополнительно целесообразно использовать прокинетики (домперидон или метоклопрамид), соответственно, по 10 мг 3 раза в день за 15–20 мин до еды. При наличии у больных симптомов, ассоциируемых с повышенной чувствительностью желудка к растяжению (появление тяжести, переполнения и вздутия в эпигастральной области, возникающих во время или непосредственно после приема пищи), рекомендуется в лечение больных дополнительно включать и ферментные препараты, не содержащие желчных кислот (панкреатин, пензитал, креон и др.).

Исчезновение клинических симптомов, возможное у больных ГЭРБ с пищеводом Барретта в результате проводимого лечения, не является показателем полного выздоровления. Поэтому лечение прежде всего ингибиторами протонного насоса следует продолжить: с целью уменьшения финансовых расходов в последующем — копиями (дженериками) омепразола (Плеом-20, ультоп, ромисек, гастрозол и др.) или копиями лансопразола (ланцид, ланзап, геликол), а также копиями пантопразола (санпраз), копиями ранитидина (ранисан, зантак и др.) или фамотидина (фамосан, гастросидин, квамател и др.).

Применение ранитидина в высоких дозах (600 мг в сут) при лечении больных ГЭРБ с пищеводом Барретта оправдано (ввиду высокой вероятности появления побочных эффектов) лишь при индивидуальной непереносимости больными фамотидина (по 60–80 мг в сут) или ингибиторов

протонного насоса. Проводимая терапия позволяет устранить на тот или иной период симптомы ГЭРБ у большинства больных, у остальных — снизить их эффективность и частоту возникновения. У некоторых больных в результате проведенного лечения (с исчезновением эндоскопических признаков эзофагита, заживлением язв и эрозий пищевода) отсутствуют симптомы, считающиеся характерными для ГЭРБ, у других больных в виду пониженной болевой чувствительности пищевода наличие рефлюкса не сопровождается болями и изжогой.

Учитывая возможность разных факторов, приводящих к появлению пищевода Барретта, при длительном лечении больных целесообразно периодически чередовать препараты, ингибирующие кислотообразование в желудке, с препаратами, обладающими обволакивающим и цитопротективным действием, предохраняющим слизистую оболочку пищевода от агрессивного воздействия желчных кислот и панкреатических ферментов, например применение сукральфат геля (сукрат геля) по 1,0 г за час до завтрака и вечером перед сном в течение не менее 6 нед. Однако возможности такого лечения больных с пищеводом Барретта пока еще не ясны, хотя использование этого препарата в лечении некоторых больных ГЭРБ дает определенный положительный эффект. Пока все же чаще предлагается лечение больных с пищеводом Барретта ингибиторами протонного насоса (в ряде случаев в сочетании с прокинетики). Однако аргументом против может быть следующий факт — аденокарцинома пищевода появляется и после устранения желудочно-пищеводного рефлюкса и достаточного ингибирования соляной кислоты, что возможно, однако, лишь на некоторое время после отмены медикаментозных препаратов. По-видимому, необходимо достаточно продолжительное медикаментозное лечение больных.

Сравнительно редко, даже при постоянном лечении больных с пищеводом Барретта ингибиторами протонного насоса (при динамическом наблюдении) при гистологическом изучении биопсийного материала удается выявить участки «наползания» многослойного плоского эпителия пищевода на однослойный цилиндрический эпителий желудка или кишечника в терминальном отделе пищевода [1, 2, 6], что в определенной степени свидетельствует об эффективности проводимого лечения. К сожалению, «антирефлюксная» терапия не оказывает влияния на более или менее значительную протяженность участков метаплазированного цилиндрического эпителия в пищеводе, выявляемого при эндоскопических исследованиях (с проведением прицельных биопсий), а следовательно, не уменьшается и риск возникновения аденокарциномы пищевода.

Аденокарцинома пищевода может появиться и после устранения видимых через обычный эндоскоп патологических изменений слизистой оболочки пищевода. Важно периодически проводить динамическое обследование больных

с пищеводом Барретта. Известны различные предложения по срокам проведения контрольных обследований таких больных с обязательным проведением эзофагоскопии с прицельной биопсией и с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала, полученного из терминального отдела пищевода, — соответственно регулярно через 1–2–3–6 мес или один год. Такое наблюдение, по нашему мнению, должно быть достаточно активным со стороны врача: часть больных, успешно пролеченных нами по поводу ГЭРБ (с выявленным пищеводом Барретта), в период последующих контрольных обследований при хорошем самочувствии (при отсутствии клинических признаков рефлюкс-эзофагита) не очень охотно соглашались (или вообще отказывались) являться на повторное клиничко-эндоскопическое обследование, особенно в тех случаях, когда у больных имеется пониженная болевая чувствительность (наличие желудочно-пищеводного рефлюкса редко сопровождается появлением боли и изжоги за грудиной и/или в эпигастральной области) или это обследование проводится чаще, чем 2 раза в год.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ

Периодически в литературе в связи с увеличением частоты предраковых и злокачественных изменений в очагах кишечной метаплазии пищевода Барретта обсуждается вопрос о возможных вариантах хирургического лечения больных. Основные аргументы в пользу целесообразности хирургического лечения больных следующие: 1) вероятность возникновения аденокарциномы пищевода, у части больных — с появлением отдаленных метастазов; 2) трудности ранней диагностики аденокарциномы пищевода, в том числе с использованием рентгенологического, эндоскопического и гистологического методов исследования материалов прицельных эзофагобиопсий, особенно при инвазивном раке; к тому же дисплазия может быть не выявлена и из-за недостаточной точности проведения биопсии и небольшого объема материала, полученного на гистологическое исследование; 3) необходимость периодического контрольного эндоскопического исследования с проведением множественных прицельных биопсий; 4) известные трудности морфологической интерпретации полученных данных.

Аргументы в пользу нецелесообразности проведения хирургического лечения больных при впервые выявленном пищеводе Барретта: 1) возможна первоначальная ошибочная интерпретация морфологических изменений слизистой оболочки, расцененных как дисплазия, а позднее — как следствие реактивных изменений, регрессирующих под воздействием «антирефлюксной» терапии; 2) известна возможность регрессии дисплазии эпителия слизистой оболочки пищевода при лечении больных с пищеводом Барретта под воздействием «антирефлюксной» терапии; 3) вероятность

развития аденокарциномы пищевода отмечается не у всех больных; 4) возникновение аденокарциномы пищевода возможно лишь спустя 17–20 лет после его первичного обнаружения; 5) у части больных даже при высокой степени дисплазии не развивается аденокарцинома пищевода; 6) не отмечается тенденции к увеличению протяженности очагов метаплазии у части больных, несмотря на прогрессирование ГЭРБ; 7) вопрос о наиболее рациональном хирургическом лечении больных с пищеводом Барретта окончательно еще не решен; 8) существует вероятность возникновения операционных и после операционных, в том числе и летальных осложнений (до 4–10%); 9) у части больных наличие противопоказаний к хирургическому лечению, ассоциируемых с сопутствующими заболеваниями; отказ части больных от хирургического лечения.

Рассматривая пищевод Барретта в качестве одного из осложнений ГЭРБ, следует заметить, что фундопликация по Ниссену остается самой распространенной операцией в лечении таких больных. Проведение фундопликации по Ниссену позволяет у большинства больных устранить такие симптомы ГЭРБ, как отрыжку и изжогу (во всяком случае в ближайший постоперационный период), но вряд ли эта операция не может предотвратить появление пищевода Барретта.

Известны попытки неоднократного проведения лазерной фотокоагуляции (с этой целью обычно используется аргоновый лазер) и электрокоагуляции с помощью токов высокой частоты очагов метаплазированного эпителия, терминального отдела пищевода (в том числе и при лечении больных в сочетании с проведением антисекреторной терапии). Однако пока еще не ясна эффективность этого метода и может ли такое лечение предотвратить развитие аденокарциномы пищевода. Само по себе появление коррозивного рубца после проведения лазерной терапии — фактор риска возникновения аденокарциномы пищевода [4]. Не оправдала себя в метаплазированном эпителии слизистой оболочки пищевода как электрокоагуляция, так и фотодинамическая терапия.

В последние годы иногда рассматривается вопрос о проведении эндоскопической резекции небольших патологических очагов пищевода Барретта, в том числе и в сочетании с фотодинамической терапией.

Пока еще не принята единая точка зрения по лечению больных с высокой степенью дисплазии. Нет также единого мнения по хирургическому лечению больных с пищеводом Барретта с высокой степенью дисплазии, рассматриваемой в качестве наиболее опасной в плане трансформации в рак.

Радикальной операцией остается резекция дистального отдела пищевода и кардии желудка больного с выявленным пищеводом Барретта [14]. Однако насколько целесообразно широкое проведение данной операции? Этот вопрос также нуждается в уточнении.

Учитывая возраст и состояние конкретных больных с пищеводом Барретта, в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход

при выборе варианта лечения больных, в том числе и с учетом данных динамического наблюдения за их состоянием.

Литература

1. Васильев Ю. В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина.— М.: Дубль Фрейг, 2002.— 95 с.
2. Васильев Ю. В. Эндоскопическая диагностика пищевода Барретта // Актуальные вопросы диагностической и лечебной эндоскопии (Сборник научных трудов).— Тверь, 2001.— С. 34–40.
3. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor esophageal adenocarcinoma / J. Lagergren, R. Bergstrom, A. Lindgren, O. Nyren // N. Engl. J. med.— 1999.— Vol. 340.— P. 825–831.
4. Barrett's Oesophagus: Pathophysiology Diagnosis and Management / J. Van den Boogert, R. van den Hillegersberg, R. W. F. de Bruin et al. // Scand. J. Gastroenterol.— 1998.— Vol. 33.— P. 349–453.
5. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? / M. F. Dixon, M. Neville, N. P. Mapstone et al. // Gut.— 2001.— Vol. 49.— P. 359–363.
6. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomized double blind study / F. T. Persa, S. Ganesh, E. Kuipers, W. J. Sluiter // Gut.— 1999.— Vol. 45.— P. 489–484.
7. The length of newly diagnosed Barrett's esophagus and prior use of acid suppressive therapy / H. B. El-Serag, T. Aguire, M. Kuebelier et al. // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002.— Vol 19.— P. 1255–1260.
8. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma / A. P. Weston, A. S. Badr, M. Topalovski et al. // Am. J. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 95.— P. 387–394.
9. Васильев Ю. В., Носкова К. К. Пептическая язва пищевода. Пищевод Барретта и лечение больных // Клини. геронтология.— 2001.— № 8.— С. 26–32.
10. Васильев Ю. В., Ли И. А. Оценка эффективности терапии ГЭРБ в стадии РЭ, сочетающегося с хроническим хеликобактерным гастритом, с учетом стоимости лечения больных // Клинич. и эксперим. гастроэнтерология.— 2004.— № 1.— С. 148–149.
11. Васильев Ю. В., Никольская К. А. 1-недельная терапия ЯБДК, сочетающейся с рефлюкс-эзофагитом // Клинич. и эксперим. гастроэнтерология.— 2004.— № 1.— С. 118–121.
12. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect Barrett's esophagus / M. F. Vaezi, G. W. Falk, R. M. Peek et al. // Am. J. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 95.— P. 2206–2211.
13. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report / J. Dent, J. Brun, N. Frendrick et al. // Gut.— 1999.— Vol. 44, suppl. 2.— P. 1–16.
14. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery / W. Ye, W. H. Chow, J. Lagergren et al. // Gastroenterology.— 2001.— Vol. 121.— P. 1286–1293.

СТРАВОХІД БАРРЕТТА

Ю. В. ВАСИЛЬЄВ

Розглянуто основні питання патогенезу, діагностики та лікування стравоходу Барретта. Наголошено на необхідності тривалого динамічного спостереження за хворими зі стравоходом Барретта через його складну симптоматику.

Ключові слова: стравохід Барретта, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дисплазія.

BARRETT'S ESOPHAGUS

YU. V. VASILIEV

Main questions of pathogenesis, diagnosis, and treatment of Barrett's esophagus are featured. The necessity of prolonged dynamic observation of the patients with Barrett's esophagus is emphasized due to its complicated symptoms.

Key words: Barrett's esophagus, gastroesophageal reflux disease, dysplasia.

Поступила 10.10.2011