

Маевская Т.В., Яновский С.А., Слободин Ю.В.
Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента
Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Mayeuskaya T., Yanouski S., Slabadzin Yu.
Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President
of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Пищевод Барретта: современное состояние проблемы и собственный опыт лечения

Barrett's Esophagus: Current State of the Problem
and Experience of Treatment

Резюме

Современные подходы к диагностике, лечению и наблюдению пациентов с пищеводом Барретта (ПБ), определение понятия ПБ отличаются в разных странах. Это связано с различием в национальных руководствах и рекомендациях. На основании доступной медицинской литературы (в первую очередь гайдлайнов Европейского общества эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ESGE), отчета Американской ассоциации гастроэнтерологов (AGA) и национальных клинических протоколов Республики Беларусь и Российской Федерации) произведена попытка унификации данных, изложены вопросы этиологии и патогенеза, симптоматики, диагностики и лечения ПБ. Приведен клинический опыт Республиканского клинического медицинского центра (РКМЦ) в наблюдении и эндоскопическом лечении пациентов с ПБ.

Ключевые слова: пищевод Барретта, желудочная метаплазия, кишечная метаплазия, дисплазия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рак пищевода, желудочно-кишечный тракт, аргонплазменная коагуляция.

Abstract

Modern approaches to the diagnostics, treatment and follow-up of patients with Barrett's esophagus (BE) differ in different countries. This is caused by the difference of national guidelines and recommendations. On the base of available medical literature (first of all, the European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline, report of the American Association of Gastroenterologists (AGA), and the national clinical protocols of the Republic of Belarus (RB) and the Russian Federation (RF)), there was made an attempt to unify the data. The article presents the issues of etiology and pathogenesis, symptoms, diagnostics and treatment of BE. The clinical experience of the Republican Clinical Medical Center (RCMC) in the observation and endoscopic treatment of patients with BE is presented.

Keywords: Barrett's esophagus, gastric metaplasia, intestinal metaplasia, dysplasia, gastroesophageal reflux disease, esophageal cancer, gastrointestinal tract, argon plasma coagulation.



■ ВВЕДЕНИЕ

В мировой медицине, и в здравоохранении Республики Беларусь в частности, большое внимание уделяется исследованию проблемы предраковой патологии органов желудочно-кишечного тракта. Это связано с постоянным повышением показателей смертности от злокачественных новообразований пищеварительной системы, а именно рака пищевода [1, 2]. При этом рост числа пациентов с раком пищевода Барретта (ПБ) отмечается во многих регионах мира, что обусловлено не только увеличением его распространенности, но и развитием диагностических возможностей эндоскопии, а также внедрением программ эндоскопического скрининга [3].

Пациенты с ПБ отмечают значительное снижение качества жизни, связанное с беспокойством о возможном развитии рака и дискомфортом, который вызван симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), что обуславливает интерес к проблеме ПБ [1, 4].

Следует отметить, что риск развития некурабельной аденокарциномы из ПБ составляет 0,3% в год [5, 6]. ПБ встречается у 1,5–1,7% пациентов, которым проводится эндоскопическое исследование, с общими проявлениями диспепсии, у 8,3% пациентов, страдающих изжогой, и у 10–15% пациентов с симптомами ГЭРБ [6].

Normann Rupert Barrett, хирург из Англии, в 1950 г. впервые опубликовал описание железистого эпителия желудочного типа вокруг язвы дистального отдела пищевода. Это дало толчок к исследованию данной темы, и в 1960 г. был впервые применен термин «пищевод Барретта». Существует несколько определений данного термина:

1. Согласно Американской ассоциации гастроэнтерологов (AGA) ПБ – состояние, при котором метапластический цилиндрический эпителий любой протяженности заменяет многослойный плоский эпителий, в норме покрывающий дистальную часть пищевода (наличие кишечной метаплазии обязательно, так как этот тип эпителия является четкой предпосылкой к малигнизации) [7];
2. Согласно Европейскому обществу эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ESGE) ПБ – состояние, при котором дистальный отдел пищевода выстлан цилиндрическим эпителием длиной 1,0 см и более (языки или циркулярный сегмент) с кишечной метаплазией, подтвержденной при гистологическом исследовании [8].

Таким образом, основным расхождением в данных определениях является протяженность сегмента цилиндрического эпителия с признаками кишечной метаплазии.

Согласно клиническим протоколам в Республике Беларусь ПБ принято считать наличие очагов железистой метаплазии слизистой пищевода – замещение многослойного плоского эпителия цилиндрическим эпителием желудочного или кишечного типа, выявленное в биоптатах слизистой оболочки, взятых на 1 см и выше пищеводно-желудочного соединения [9].

Факторами риска развития ПБ являются возраст старше 50 лет, мужской пол, белая раса, ГЭРБ, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), повышенный индекс массы тела и внутрибрюшное распространение жира в организме [1]. Дополнительными факторами,

Основным методом диагностики ПБ является эндоскопическое исследование с последующим морфологическим изучением биопсийного материала.

повышающими риск метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода, являются курение и генетическая предрасположенность [1].

Повреждение многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой пищевода и его замещение на цилиндрический происходит при рефлюксе кислого содержимого желудка или при смешанном кислотно-билиарном рефлюксе (он определяется у 80–90% пациентов с ПБ) [1, 10, 11]. Воздействие на многослойный плоский эпителий пищевода соляной кислоты и желчных кислот приводит к дифференцировке его стволовых клеток в более устойчивый к воздействию желчи и кислоты цилиндрический эпителий с последующим развитием дисплазии [1, 12–14]. Риск развития аденокарциномы из ПБ у пациентов с низкой степенью дисплазии оценивается менее 1% в год. При наличии дисплазии высокой степени он составляет около 12% в год, и часто дисплазия высокой степени уже ассоциирована с существующей аденокарциномой [12]. В течение 20 лет дисплазия высокой степени развивается у 20–25% пациентов с ПБ с кишечной метаплазией и находится в прямой связи с протяженностью сегмента ПБ [15].

Клинические проявления у пациентов с ПБ неспецифические, соответствуют симптоматике, характерной для ГЭРБ: отрыжка, изжога, регургитация, загрудинные боли [1, 12].

Сегодня основным методом диагностики ПБ является эндоскопическое исследование с последующим морфологическим изучением биопсийного материала [16]. При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) ПБ представлен участками слизистой розового или ярко-красного цвета, распространяющимися от уровня Z-линии, в классических случаях их сравнивают с языками пламени. Одной из проблем в определении протяженности сегмента ПБ является установление гастроэзофагеального перехода, границей которого принято считать нижний край эндоскопически видимых палисадных (продольных) сосудов пищевода или верхний край желудочных складок. Согласно Пражской классификации ПБ (2004 г.) выделяют циркулярный и максимальный его сегменты [1, 17].

К значительным трудностям при диагностике ПБ могут приводить воспалительные изменения слизистой дистальной трети пищевода у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ [17]. Кишечная метаплазия, дисплазия и даже ранняя стадия аденокарциномы при рутинном эндоскопическом исследовании могут определяться как воспалительные изменения или не визуализироваться совсем. Однако сегодня существуют методики, позволяющие с высокой степенью чувствительности и специфичности выявлять подозрительные участки. К ним относятся хромокопия, эндоскопия с высоким разрешением и оптическим увеличением, узкоспектральная эндоскопия (технология NBI), конфокальная лазерная эндомикрокопия (КЛЭ) [18].

С целью повышения точности диагностики ПБ последние 10 лет широкое распространение получили хромоэндоскопические методики, которые увеличили точность оценки визуальной картины, а также упростили выбор участка для прицельной биопсии. В настоящее время наиболее часто применяются следующие красители: 1,5%-й раствор Люголя, 0,5%-й раствор метиленового синего и 1%-й раствор уксусной кислоты [19].



Более высокую точность при выявлении ранних неопластических изменений слизистой оболочки ПБ дает эндоскопия с технологией оптического увеличения и NBI. Современные эндоскопы позволяют увеличить изображение до 150 раз, что позволяет визуализировать архитектуру ямок слизистой оболочки ПБ, оценить структуру капиллярной сети. Обнаруженные изменения позволяют заподозрить неопластические изменения эпителия в исследуемом участке слизистой оболочки ПБ [21].

В настоящее время развивается и внедряется эндоскопия сверхвысокого увеличения, одной из таких методик является КЛЭ, позволяющая получать изображения микроскопической структуры ткани, сходные с гистологическими, непосредственно в процессе эндоскопического исследования [21].

При лечении ПБ в настоящее время активно используется медикаментозная антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) при ПБ (постоянный прием) [7, 22], крайне редко используются также хирургические методы лечения (при наличии к ним показаний) [22]. Наряду с медикаментозным лечением и проводимыми по строгим показаниям хирургическими антирефлюксными методиками в настоящее время важное место в лечении ПБ занимают эндоскопические методы [23].

Основными методиками эндоскопического лечения пищевода Барретта являются различные варианты абляции слизистой оболочки, такие как аргонплазменная коагуляция (АПК), криоабляция, фотодинамическая терапия (ФДТ) [1, 23].

Важной задачей проводимого эндоскопического лечения пациентов с неосложненным ПБ является элиминация как самого метаплазированного эпителия в пищеводе, так и клеток – предшественников метаплазированного эпителия, удаление которых возможно только при адекватной глубине абляции [23].

Наиболее эффективной в лечении ПБ без фокусов дисплазии высокой степени является АПК, которая обеспечивает абляцию даже очень небольших участков метаплазированного эпителия в пищеводе без значительного повреждающего воздействия на окружающие ткани [1, 23].

ФДТ может быть высокоэффективна у пациентов с достаточно протяженным сегментом ПБ и используется у пациентов с дисплазией высокой степени и cancer in situ на фоне ПБ [24, 25]. Также у данной категории пациентов в качестве альтернативы эзофагэктомии рекомендуются к использованию различные варианты эндоскопической резекции слизистой оболочки пищевода (EMR) (петлевая резекция и колпачковая резекция) и диссекция в подслизистом слое (ESD) [26, 27].

Параллельно с выполнением эндоскопической абляции слизистой оболочки при ПБ применяется длительная терапия ИПП, позволяющая значительно снизить частоту рецидивов ПБ после эндоскопического лечения [1].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Помимо анализа литературных данных показать опыт эндоскопического лечения, в частности применения методики АПК, в ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (ГУ «РКМЦ»).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2018 по 2020 г. в эндоскопическом отделении нашего центра была выполнена 41 ЭГДС пациентам с ПБ. В эндоскопическом отделении ГУ «РКМЦ» для проведения ЭГДС пациентам с ПБ используется эндоскопическая система Olympus EVIS EXERA 190 серии с эзофагогастродуоденоскопами Olympus GIF-H190 и Olympus GIF-HQ190 с функциями NBI и ближнего фокуса.

Из 41 пациента (100%) у 32 пациентов (78%) был выявлен ПБ с желудочной метаплазией без дисплазии эпителия, у 9 пациентов (22%) – ПБ с кишечной метаплазией. У одного из девяти пациентов с ПБ по кишечному типу в метаплазированном эпителии была выявлена дисплазия низкой степени. 40 пациентов с ПБ без дисплазии проходят консервативную терапию ИПП у гастроэнтеролога. Пациенту с ПБ по кишечному типу и дисплазией было проведено эндоскопическое лечение методом АПК, в статье представлен наш опыт применения метода АПК для лечения ПБ на примере клинического наблюдения.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В., 1975 года рождения, находился на диспансерном наблюдении у гастроэнтеролога с 2017 г. по поводу ГЭРБ с эзофагитом, ежегодно проходил ЭГДС с биопсией, проводилась консервативная терапия ИПП.

При ЭГДС в 2017 г. было выявлено: эритематозная гастропатия. Признаки ГПОД. Рефлюкс-эзофагит, степень С (сливные продольные эрозии в нижней трети пищевода до 1,0–1,5 см в длину, занимающие менее 3/4 окружности пищевода). При гистологическом исследовании биоптата нижней трети пищевода было выявлено: эрозия хроническая; желудочная метаплазия распространенная.

При ЭГДС в мае 2018 г. было выявлено: пищевод Барретта? C0, M1,0 (в нижней трети пищевода определялись 2 участка линейной формы слизистой ярко-красного цвета до 10 мм и 8 мм длиной, до 4 мм шириной, расположенных проксимальнее Z-линии и отходящих от нее). Признаки ГПОД. Эритематозная гастропатия. При гистологическом исследовании биоптата нижней трети пищевода было выявлено: инфильтрация собственной пластинки лейкоцитарная + лимфоцитарная; ПБ по желудочному типу.

При контрольной ЭГДС в июне 2018 г. было выявлено: пищевод Барретта C0 M1,0 (в нижней трети пищевода определялись 2 участка линейной формы слизистой ярко-красного цвета до 10 мм и 8 мм длиной, до 4 мм шириной, расположенных проксимальнее Z-линии и отходящих от нее, Z-линия и гастроэзофагеальный переход на 38 см от резцов). Признаки ГПОД. Эритематозная гастропатия. При гистологическом исследовании биоптата нижней трети пищевода было выявлено: желудочная метаплазия очаговая; ПБ с кишечной метаплазией эпителия; в участках кишечной метаплазии дисплазия железистого эпителия low grade (низкой степени); распространенность дисплазии очаговая.

С учетом наличия ПБ с кишечной метаплазией и дисплазией эпителия low grade пациенту был выставлен диагноз: ПБ с кишечной метаплазией и дисплазией низкой степени, C0, M1,0 – и было принято решение произвести АПК участков железистой метаплазии слизистой нижней трети пищевода.



Пациент после амбулаторного предоперационного обследования был госпитализирован в хирургическое отделение стационара для проведения эндоскопического лечения. В октябре 2019 г. была выполнена АПК двух участков железистой метаплазии слизистой нижней трети пищевода 10 мм и 8 мм длиной, 4 мм шириной, отходящих от Z-линии, сопадающей с гастроэзофагеальным переходом.

Эндоскопическая операция проводилась с использованием эндоскопической системы Olympus EVIS EXERA 190 серии эзофагогастродуоденоскопом Olympus GIF-HQ190 с функцией NBI и ближнего фокуса и блока для АПК BOWA ARC PLUS в режиме Argon FLEX мощностью 25 Вт с потоком газа 0,4 л/мин. Непосредственно для АПК применялись гибкие аргоновые зонды. Исследование проводилось с использованием углекислого газа под внутривенной анестезией.

Осложнений после эндоскопической манипуляции не наблюдалось, в удовлетворительном состоянии на следующий день после операции пациент был выписан под наблюдение хирурга и гастроэнтеролога поликлиники. Пациенту была назначена терапия ИПП.

Через 3 месяца после проведенной АПК пациенту была выполнена контрольная ЭГДС эзофагогастродуоденоскопом Olympus GIF-HQ190, при которой было выявлено, что дефекты слизистой в нижней трети пищевода после АПК практически заэпителизировались, при осмотре в режиме NBI и ближнего фокуса в нижней трети пищевода определялись единичные участки железистой метаплазии (визуально желудочной), не связанные с Z-линией, до 3 мм в диаметре, признаков дисплазии выявлено не было, очагов метаплазии более 1 см не обнаружено, произведена биопсия слизистой нижней трети пищевода в области визуально определяемых участков железистой метаплазии. При гистологическом исследовании была обнаружена очаговая желудочная метаплазия, участков кишечной метаплазии не найдено, дисплазии не выявлено.

Через 9 месяцев после проведенной АПК пациенту была выполнена контрольная ЭГДС эзофагогастродуоденоскопом Olympus GIF-H190 с функцией NBI, при которой было выявлено в нижней трети пищевода несколько точечных очагов слизистой красного цвета 1–2 мм в диаметре (визуально участки желудочной метаплазии), из которых была произведена биопсия. При гистологическом исследовании была обнаружена очаговая желудочная метаплазия, участков кишечной метаплазии не найдено, дисплазии не выявлено.

В нашем наблюдении мы описали метод АПК в качестве эндоскопической методики лечения ПБ, которая позволила радикально удалить участки эпителия с кишечной метаплазией и дисплазией, являющиеся предраковым процессом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа литературных данных и собственных наблюдений следует отметить, что эндоскопическое лечение в сочетании с консервативной терапией ИПП является в настоящее время наиболее эффективным и активно используемым методом в лечении пациентов с ПБ, позволяет удалить участки метаплазированной слизистой с наличием дисплазии и таким образом избежать развития аденокарциномы пищевода у пациентов с ПБ.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, описание клинического случая, анализ полученных данных, подготовка текста – Маевская Т.В.; обзор литературы, подготовка текста по обзору и списку литературы – Яновский С.А.; анализ полученных данных, анализ результатов, редактирование – Слободин Ю.В.

Authors' contribution: Mayeuskaya T. – concept and design of the study, description of the clinical case, analysis of the received data, preparation of the text; Yanouski S. – literature review, preparation of the text for the literature review and the list of literature; Slabadzin Yu. – analysis of the received data, analysis of the results, editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. (2014) *Russian Gastroenterological Association. Barrett's esophagus. Clinical recommendations*. Moscow, 31 p.
2. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. (2000) *Diseases of the esophagus*. Moscow: Triada-X, 179 p.
3. Komarov F.I., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. (1995) *Gastroenterology guide*. Moscow: Medicine, vol. 1, 529 p.
4. Stein H.J., Siewert J.R. (1993) Barrett's esophagus. *Dysphagia*, vol. 8 (3), pp. 276–288.
5. Vakil N., Zanten S.V., Kahrilas P. (2006) The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, vol. 101 (8), pp. 1900–1920.
6. Sikkema M., Jonge P.J., Steyerberg E.W., Kuipers E.J. (2010) Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 8(3), pp. 235–244.
7. Spechler S., Sharma P., Souza R., Inadomi J., Shaheen N. (2011) American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, vol. 140, no 1, pp. 1084–1091.
8. Weusten B., Bisschops R., Coron E., Dinis-Ribeiro M., Dumonceau J., Esteban J., Hassan C., Pech O., Repici A., Bergman J., di Pietro M. (2017) Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*, vol. 49(2), pp. 191–198.
9. *Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus no 54 on June 1, 2017. On the approval of the clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the digestive organs"*, 14 p.
10. Gojello E.A., Gallinger Yu.I. (2000) Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: endoscopic diagnosis and treatment. *Rus. oncol. Journal*, no. 6, pp. 50–52.
11. Ivashkin V.T., Maev I.V. (2020) Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*, vol. 30(4), pp. 70–97.
12. Kardasheva S.S., Trukhmanov A.S. (2008) Clinical pattern, risk factors and immunohistochemical markers in Barrett's esophagus. *Russian journal of gastroenterol, hepatol, coloproctol*, vol. 18, no. 3, pp. 15–24.
13. Beigi F.I., Horton P.F., Pope C.E. (1970) Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology*, vol. 58, no. 2, pp. 163–174.
14. Clickman J., Chen J.J., Wang H.H. (2001) Phenotypic characteristics of a distinctive multilayered epithelium suggests that it is a precursor in the development of Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol*, vol. 25(5), pp. 569–578.
15. Gatenby P.A., Caygill C.P., Watson A., Murray L., Romero Y. (2011) Barrett's esophagus registries. *Ann NY Acad Sci*, vol. 1232, pp. 405–410.
16. Kashin S.V., Ivanikov I.O. (2006) Barrett's esophagus: principles of endoscopic diagnostics and drug therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, vol. 16, no. 6, pp. 73–78.
17. Takubo K., Arai T. (2006) Columnar-lined esophagus, Barrett's esophagus. *Digestive endoscopy*, vol. 18, pp. 16–20.
18. Chistyakov S.S., Pirogov S.S., Kuvshinov Yu.P. (2011) Tumors of the digestive tract. *MIA Classification: Oncology*. ISBN: 5894818575
19. Pirogov S.S. (2008) *Endoscopic techniques in the clarifying diagnosis and treatment of patients with Barrett's esophagus* (PhD Thesis). Moscow, pp. 8–11.
20. Lukes P., Zabrodsky M., Plizak J., Chovanec M., Betka J., Foltynova E., Betka J. (2012) *Narrow Band Imaging (NBI) – Endoscopic Method for Detection of Head and Neck Cancer*. doi: 10.5772/52738
21. Bertani H., Frazzoni M., Dabizzi E., Pigò F., Losi L., Manno M., Manta R. (2013) Improved detection of incident dysplasia by probe-based confocal laser endomicroscopy in a Barrett's esophagus surveillance program. *Dig Dis Sci*, vol. 58 (1), pp. 188–193.
22. Fitzgerald R.C., Pietro M., Ragunath K. (2014) British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Gut*, vol. 63(1), pp. 7–42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372
23. Gray N.A., Odze R.D., Spechler S.J. (2011) Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, vol. 106(11), pp. 1899–1908.
24. Tantau M., Mosteanu O., Pop T., Tantau A., Mester G. (2010) Endoscopic therapy of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*, 19(2), pp. 213–7.
25. Stein H.J., Feith M., Rahden B.H., Siewert J.R. (2003) Approach to early Barre's cancer. *World J Surg*, 27(9):1040–6.
26. Wang K.K., Sampliner R.E. (2008) Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, vol. 103 (3), pp. 788–797.
27. Sampliner R. (2004) Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*, vol. 59, pp. 66–69.

Подана/Submitted: 16.07.2021

Принята/Accepted: 06.09.2021

Контакты/Contacts: doc.tanya@mail.ru, yanouskisa@icloud.com, yurydoc75@gmail.com