

Пищевод Барретта: некоторые вопросы эпидемиологии, терминологии, диагностики и наблюдения

М.Ю. Агапов, Е.Ф. Рыжков, Н.А. Таран

Отделенческая больница на ст. Владивосток ОАО «РЖД», г. Владивосток, Россия

В России и в мире большое внимание уделяется проблеме метаплазии цилиндрического эпителия в пищевод, что ассоциируется с так называемым пищеводом Барретта (ПБ). ПБ выявляется у 10–20% больных ГЭРБ, причем «короткий», менее 3 см сегмента ПБ, выявляется в 3 раза чаще длинного сегмента [13]. В последнее десятилетие в развитых странах отмечается рост заболеваемости adenокарциномой пищевода, как, например, в США частота ее превысила частоту плоскоклеточного рака данной локализации [7]. Автор связывает данную тенденцию с ростом числа пациентов с ГЭРБ и ПБ. Считается, что риск развития adenокарциномы пищевода у лиц с ПБ в 30–125 раз выше, чем в популяции [23].

С другой стороны ситуация не столь пугающая. При мета-анализе частоты возникновения adenокарциномы при ПБ, она составила 0,61% в год, а при исключении пациентов с развитием рака в первый год наблюдения и дисплазией высокой степени на момент диагностики – 0,41% в год [27]. Другой мета-анализ так же подтверждает низкую частоту развития adenокарциномы в ПБ (0,63% в год), при среднем возрасте пациентов 61 год. Риск развития фатальной adenокарциномы составляет 0,3% в год [20]. Учитывая вышеизложенное необходимо признать, что только у небольшого числа пациентов с ПБ, без дисплазии высокой степени на момент диагностики в течение жизни может развиться adenокарцинома пищевода.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

До недавнего времени существовало, по крайней мере, два различных определения термина «пищевод Барретта». Согласно одному из них, предложенному в США, ПБ это «замена плоского эпителия дистальной части пищевода на цилиндрический, которое может быть выявлено при эндоскопическом обследовании и подтверждено обнаружением кишечной метаплазии в биоптатах» [26]. Британская гастроэнтерологическая ассоциация определяет это состояние «как пищевод, в котором любой участок покрывающего его плоского эпителия замещен цилиндрическим эпителием, что

подтверждается эндоскопически и морфологически – метаплазией последнего выше уровня пищеводно-желудочного перехода» [9].

Основной вопрос, отличающий эти два определения – является ли обнаружение специализированной кишечной метаплазии обязательным компонентом для верификации диагноза ПБ? Американские авторы, настаивая на своем определении, указывают, что именно наличие специализированной кишечной метаплазии обуславливает риск развития adenокарциномы [22], а их британские коллеги утверждают, что в любом сегменте эндоскопически видимой метаплазии цилиндрического эпителия в пищеводе будет, в конце концов, выявлена кишечная метаплазия, при условии взятия достаточного числа биоптатов [9].

В группе экспертов собравшихся в Чикаго в 2004 году 72% считали необходимым обнаружение специализированной кишечной метаплазии для постановки диагноза ПБ, тогда как 16% имели серьезные возражения, а 12% вообще отвергали эту концепцию [18].

Российские авторы полагают, что к ПБ, как факультативному предраковому состоянию целесообразно относить только случаи неполной кишечной метаплазии плоского эпителия пищевода [4].

По определению, используемому нашими Японскими коллегами для диагностики ПБ достаточно выявление метаплазии любого типа цилиндрического эпителия в пищевод [24].

Согласно Монреальскому консенсусу, призванному разрешить этот спор рекомендуется использовать этот термин для обозначения метаплазии цилиндрического эпителия любого типа, но дополнять его, по результатам морфологического исследования, понятиями «желудочная метаплазия +» при наличии метаплазии желудочного типа или «специализированная кишечная метаплазия +» при выявлении кишечной метаплазии [27]. Наблюдаются значительные разнотечения в эндоскопической и морфологической диагностике данного заболевания. Так, по данным одного из исследований в группе больных с эндоскопическим подозрением на

ПБ, но без обнаружения кишечной метаплазии в биоптатах было повторно выполнено эндоскопическое и морфологическое исследование 2 года спустя. У 42% из них отсутствовали как эндоскопические, так и морфологические признаки ПБ, а у 46% сохранялась явная эндоскопическая картина данной патологии, но кишечная метаплазия вновь выявлена не была [12]. В связи с этим в Монреальском консенсусе предложено избегать использования термина пищевод Барретта в эндоскопическом заключении используя более нейтральный термин -эндоскопически заподозренная пищеводная метаплазия (endoscopically suspected esophageal metaplasia – ESEM) [26].

ДИАГНОСТИКА

Эндоскопический метод является основным в диагностике ПБ [2]. При эндоскопическом исследование ПБ представляется в виде участков розовой слизистой распространяющиеся от уровня зубчатой линии, в классических случаях в виде «языков пламени». Описание ПБ как зоны гиперемии в виде очагов или языков пламени представляется не совсем корректным т.к. может приводить к ошибочной оценки воспалительных изменений в слизистой нижней трети пищевода у пациентов с эрозивной ГЭРБ, как ПБ [1]. Наиболее сложной представляется диагностика ПБ, а в особенности его «короткого сегмента», на фоне эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Одной из проблем диагностики протяженности ПБ является отсутствие четкого определения понятия «гастро-эзофагиальный переход» как макроскопически, так и микроскопически и эндоскопически. Японские авторы его локализацией считают нижний край видимых при эндоскопическом исследовании продольных (палисадных) сосудов пищевода [24].

Характерным эндоскопическим признаком, помогающим диагностировать ПБ, а в особенности его короткий сегмент считается обнаружение «островков» плоскоклеточного пищевода на фоне цилиндрического эпителия [24].

Выявление кишечной метаплазии и дисплазии низкой или высокой степени необходимо для оценки риска развития аденокарциномы на участке ПБ. Несмотря на то, что в последнее время появились методики, позволяющие с высокой степенью чувствительности и специфичности выявлять участки подозрительные на данные изменения (хромоскопия, эндоскопия с увеличением, NBI) и выполнять из них прицельную биопсию, основой диагностики должна быть систематическая биопсия из 4 квадрантов каждые 1–2 см ПБ с дополнительным взятием биоптатов с подозрительных участков. Необходимо отметить, что данный подход занимает достаточно много времени и недостаточно чув-

ствителен т.к. морфологическому исследованию подвергается только незначительная часть метапластической слизистой [26]. Точность диагностики при использовании 1 см протокола выше, так же как выше и частота выявления кишечной метаплазии в проксимальных отделах ПБ [27].

Британская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует придерживаться следующих вариантов морфологических заключений [9]:

1. Результаты биопсии соответствуют диагнозу (нормальные ткани пищевода переходящие в метапластическую слизистую железистого типа как с кишечной метаплазией, так и без нее);
2. Результаты биопсии подтверждают эндоскопический диагноз (метапластическая слизистая кишечного типа, но может встречаться в желудке как неполная кишечная метаплазия и кишечная метаплазия кардии);
3. Результаты биопсии не противоречат диагнозу, но не специфичны, (слизистая желудочного типа или даже фундального или кардиального типов, без кишечной метаплазии);
4. Признаков метаплазии цилиндрического эпителия нет, имеется плоский пищеводный эпителий без компонентов железистого эпителия.

Размер ПБ определяется согласно Пражским критериям [19]. Должны быть отмечены как общая протяженность (M), так и протяженность циркулярной части ПБ (C). Желудочно-пищеводное соединение определяется по верхней границе желудочных складок (рис. 1).

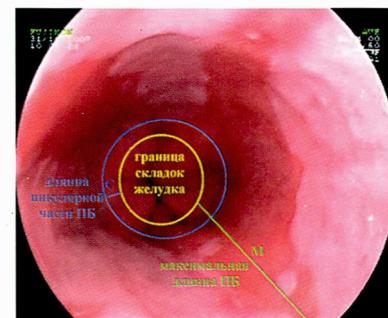


Рис. 1. Пищевод Барретта. Определение объема поражения согласно Пражским критериям

Для улучшения диагностики ПБ используется хромоскопия с различными витальными красителями [12]. Раствор Люголя (1,5%): реагирует на гликоген содержащийся в многослойном плоском эпителии пищевода, окрашивая его в коричневый цвет. Цилиндрический эпителий остается не окрашенным. Однако данный краситель не помогает выявлению кишечной метаплазии и очагов дисплазии в цилиндрическом эпителии и при ПБ используется весьма редко. Использо-

вание рутинной окраски раствором Люголя при ПБ продемонстрировало относительно высокую чувствительность (75,8% и 96,9%), но неудовлетворительную невысокую специфичность (28,5% и 15,4%) методики [5]. На рис. 2 представлена хромоскопия раствором Люголя при подозрении на короткий сегмент ПБ.

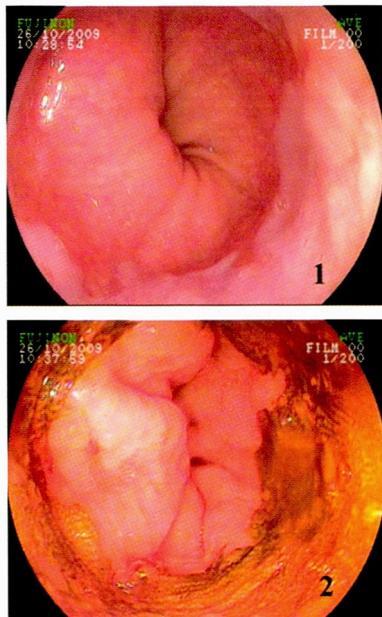


Рис. 2. Хромоскопия 1,5% раствором Люголя при подозрении на короткий сегмент пищевода Барретта. 1. До хромоскопии. 2. После окрашивания

Раствор метиленового синего (чаще всего 0,5%): селективно связывается с эпителием кишечного типа и с теоретической точки зрения должен значительно облегчать выявление очагов кишечной метаплазии и дисплазии в пищеводе. Однако, мета-анализ 9 исследований (450 пациентов) не подтвердил превосходство хромоскопии над биопсией, в диагностике кишечной метаплазии и дисплазии [14]. Но использование данного красителя позволяет значительно уменьшить число биопсий, необходимых для идентификации специализированной кишечной метаплазии и дисплазии [11]. По данным отечественных авторов, хромоэзофагоскопия с использованием раствора метиленового синего характеризуется как невысокой чувствительностью (47,5%), так и специфичностью (54,8%) [5]. Пример хромоскопии данным красителем приведен на рис. 3.

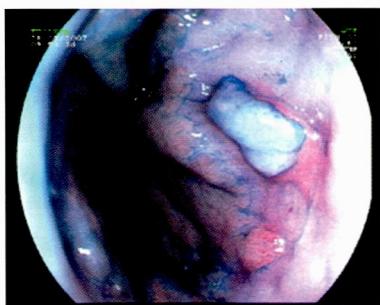


Рис. 3. Дисплазия в коротком сегменте пищевода Барретта. Окраска раствором метиленового синего

Существуют сообщения об успешном использовании сочетания раствора Люголя и метиленового синего в диагностике ПБ [3].

Раствор уксусной кислоты (1,5–3%): вызывает обратимую коагуляцию белка и подчеркивает рисунок слизистой оболочки. Использование уксусной кислоты в сочетании с осмотром с увеличением позволяет выполнить прицельную биопсию очагов кишечной метаплазии и участков с высокой вероятностью диспластических изменений (рис. 4–5). Выделяется 5 типов рисунка ямок слизистой, каждый из которых несет определенную вероятность выявления кишечной метаплазии и дисплазии [8]. При проведении «хромоскопии» раствором уксусной кислоты и осмотре с увеличением исследование удлиняется на 2–8 минут [17].

На выделении 4 типов рисунка слизистой и микросудов (A – круглые ямки с правильным микросудистым рисунком; B – ворсинчатые или гребневидные ямки с правильным микросудистым рисунком; C – отсутствие ямок в сочетании с правильным микросудистым рисунком; D – нарушенный ямочный и беспорядочный микросудистый рисунок) основана и ме-



Рис. 4. Хромоскопия 1,5% уксусной кислотой и осмотр с увеличением при коротком сегменте пищевода Барретта

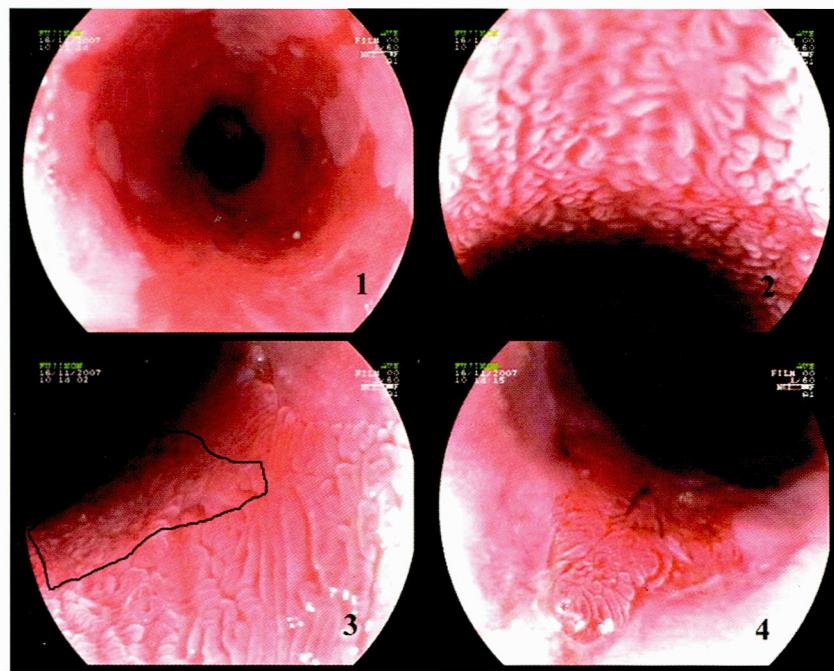


Рис. 5. Хромоскопия 1,5% уксусной кислотой и осмотр с увеличением при пищеводе Барретта. 1. Осмотр без хромоскопии и увеличения. 2. Ворсинчатая слизистая характерная для кишечной метаплазии. 3. Участок нерегулярного рисунка ямок слизистой оболочки характерный для дисплазии. 4. Граница пищеводного и метапластического эпителия

тодика осмотра в узком пучке света (NBI) в сочетании с увеличивающей эндоскопией [21]. По данным авторов, наблюдалась как высокая корреляция между эндоскопической и морфологической картиной, так положительное и отрицательное предсказательное значение (PPV и NPV) которое составило: для типа А (цилиндрический эпителий без метаплазии) 100% и 97%, для типа В и С (кишечная метаплазия) 88% и 91% и для типа D (дисплазия высокой степени) 81% и 99%, соответственно.

При недавно проведенном исследовании, группе врачей было предложено оценить 200 эндофотографий участков ПБ с использованием NBI и увеличивающей эндоскопии. Точность идентификации составила только 71% случаев дисплазии высокой степени и adenocarcinoma пищевода [9]. Другое исследование, проведенное 7 эндоскопистами и 5 врачами-экспертами по магнификационной эндоскопии и NBI продемонстрировало, что применение раствора индигокармина, уксусной кислоты и NBI не привело к росту частоты выявления ранних форм неоплазий в ПБ, по сравнению с обычным эндоскопическим исследованием в белом свете [6].

После подтверждения диагноза пищевод Барретта (с морфологической верификацией) встает вопрос о дальнейшем наблюдении за пациентом. В различных рекомендациях интервал обследования лиц с пищеводом Барретта без дисплазии колеблется от 1 до 5 лет. На-

пример, согласно рекомендациям Американского гастроэнтерологического колледжа при отсутствии дисплазии при двух последовательных обследованиях в течение года, дальнейшая эндоскопия с биопсией выполняется 1 раз в 3 года [26]. Британская гастроэнтерологическая ассоциация, разработав математическую модель, основанную на частоте развития adenocarcinoma в стране, настаивает на проведении повторного обследования 1 раз в 2 года [9].

Выявление дисплазии крайне важно, для оценки вероятности развития adenocarcinoma. Биопсия, выполненная на фоне активного воспаления, может вызвать затруднения в оценке дисплазии и поэтому рекомендуется, как правило, повторять ее после проведения антисекреторной терапии. Отдельные авторы рекомендуют при выявлении дисплазия низкой степени контрольные осмотры с биопсией выполнять 1 раз в год (до двухкратного подтверждения ее отсутствия) [26]. Если дисплазия выявлена на фоне воспаления, то повторный осмотр с биопсией проводят после курса антисекреторного лечения. Другие авторы рекомендуют 8–12 недельный курс активной антисекреторной терапии с последующим повторным осмотром и биопсией [9]. При сохранении дисплазии низкой степени контрольные осмотры рекомендуются каждые 6 месяцев.

Следует учесть, что выявление дисплазии высокой степени весьма часто (от 17% до 43% случаев) сочетается с наличием фокуса adenocarcinoma в сосед-

нем участке. Поэтому такая дисплазия должна подтверждаться повторным осмотром с множественной биопсией [25].

Рекомендации экспертов при данном состоянии сходны. Дисплазия высокой степени требует пересмотра препарата и подтверждение ее наличия морфологом-экспертом, затем повторный осмотр с множественной биопсией (с 4 квадратов и интервалом не более 1 см и дополнительной биопсией из подозрительных участков, рекомендуется использовать наиболее крупные биопсийные щипцы) для исключения adenокарциномы пищевода и подтверждения дисплазии высокой степени [9, 26]. Считается, что применение 2 см интервала, вместо 1 см при дисплазии высокой степени повышает риск пропуска adenокарциномы на 50% [16]. При подтверждении дисплазии высокой степени решается вопрос об эндоскопическом (резекция слизистой, аргоноплазменная или лазерная из коагуляция, фотодинамическая или радиочастотная терапии) или хирургическом лечении.

Британская гастроэнтерологическая ассоциация также выделяет следующие факторы риска развития adenокарциномы в ПБ: мужской пол, возраст старше 45 лет, длинна сегмента ПБ более 8 см, длительный анамнез ГЭРБ, наличие язв или структур, дуодено-гастральный рефлюкс и, редко, семейный анамнез [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. У пациентов с ПБ без дисплазии на момент диагностики имеется низкая вероятность развития adenокарциномы.
2. Диагноз ПБ должен быть заподозрен эндоскопически и подтвержден морфологическим анализом биоптата (путем обнаружения цилиндрического эпителия, при условии, если биопсия выполнена из трубчатой части пищевода).
3. Хромоскопия, осмотр с увеличением и NBI являются дополнительными методами улучшения диагностики кишечной метаплазии и дисплазии и не должны заменять собой рутинную 4-квадрантную биопсию.
4. Пациенты с ПБ без дисплазии должны подвергаться эндоскопическому осмотру со стандартной биопсией из 4 квадрантов, по крайней мере, каждые 2 см и дополнительной биопсией из подозрительных участков не реже 1 раза в 2–3 года.
5. Пациенты с дисплазией низкой степени сохраняющейся после адекватного лечения антисекреторными препаратами в течение 2–3 месяцев должны наблюдать не реже раза в год, до подтверждения отсутствия дисплазии при двухкратных исследованиях.

6. Пациенты с дисплазией высокой степени имеют высокий риск развития adenокарциномы пищевода и после ее подтверждения (4-квадрантной биопсии каждый 1 см с использованием биопсийных щипцов максимального размера бранш) должны направляться на эндоскопическое или хирургическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., и др. Возможности эндоскопических методов хромоскопии и хирургического лечения больных с «пищеводом Барретта» // Грудн. и сердечно-сосуд. хир. – 2003. – № 1.
2. Кашин С.В., Иванников И.О. Пищевод Барретта: принципы эндоскопической диагностики и медикаментозной терапии Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 6. С. 73–78.
3. Корочанская Н. В., Дурлештер В. М., Габриэль С. А. и др. Роль эндоскопии с комбинированной хромоскопией в диагностике пищевода Барретта // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 9. С. 70–72.
4. Пирогов С.С., Кувшинов Ю.П., Стилиди И.С., и др. Новый взгляд на проблему пищевода Барретта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18. – № 3.
5. Пирогов С.С. Эндоскопические методики в уточняющей диагностике и лечении больных с пищеводом Барретта // Автореферат кандидатской диссертации. – Москва, 2008.
6. Curvers W., Baak L., Kiesslich R., et al. Chromoendoscopy and narrow-band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett's esophagus // Gastroenterology. – 2008. - Vol. 134(3). – P. 670-9.
7. Demeester S.R. Epidemiology and biology of esophageal cancer // Gastrointest Cancer Res. – 2009. – Vol. 3(2 Suppl). – P. 2-5.
8. Fortun P.J., Anagnostopoulos G.K., Kaye P., et al. Acetic acid-enhanced magnification endoscopy in the diagnosis of specialised intestinal metaplasia dysplasia and early cancer in Barrett's oesophagus // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – Vol. 23: – P. 735–742.
9. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar lined oesophagus. A report of the working party of the British Society of Gastroenterology // <http://www.bsg.org.uk>.
10. Herrero L.A., Curvers W.L., Bansal A., et al. Zooming in on Barrett oesophagus using narrow-band imaging: an international observer agreement study // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2009. – Vol. 21(9). – P. 1068–1075.
11. Horwitz J.D., Maydonovitch C.L., Ramos F., et al. A randomized comparison of methylene blue-directed biopsy versus conventional four-quadrant biopsy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in patients with long-segment Barrett's esophagus // Am J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103(3). – P. 546–554.
12. Meining A., Ott R., Becker I., et al. The Munich Barrett follow-up study: Suspicion of Barrett's esophagus based on either endoscopy or histology only—what is the clinical significance? // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1402–1407.
13. Modiano N., Gerson L.B. Barrett's esophagus: Incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment // Ther Clin Risk Manag. – 2007. – Vol. 3(6). – P. 1035–1045.

14. Ngamruengphong S., Sharma V.K., Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis // Gastrointest Endosc. – 2009. – Vol. 69(6). – P. 1021–1028.
15. Olliver J.R., Wild C.P., Sahay P., et al. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus // Lancet. – 2003. – Vol. 2:362. – P. 373–374.
16. Reid B.J., Blount P., Feng Z., et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia // Am J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. P. 3089–3096.
17. Rey J.-F., Inoue H., Guelrud M. Magnification Endoscopy with Acetic Acid for Barrett's Esophagus // Endoscopy. – 2005. – Vol. 37. – P. 583–586.
18. Sharma P., McQuaid K., Dent J., et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127(1). – P. 310–330.
19. Sharma P., Dent J., Armstrong D., et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C and M criteria // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131. – P. 1392–1399.
20. Sikkema M., de Jonge P.J., Steyerberg E.W., Kuipers E.J. Risk of Esophageal Adenocarcinoma and Mortality in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2009. – Oct 19. [Epub ahead of print].
21. Singh R., Anagnostopoulos G.K., Yao K., et al. Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology // Endoscopy. – 2008. – Vol. 40(6). – P. 457–463.
22. Spechler S.J., Goyal R.K. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia and Norman Barrett // Gastroenterology – 1996. – Vol. 110. P. 614–621.
23. Stein H.J., Siewert J.R. Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical management // Dysphagia. – 1993. – Vol. 8. – P. 276–288.
24. Takubo K., Arai T., Sawsbe M., et al. Columnar-lined esophagus, barrett's esophagus and adenocarcinoma: Difference between East and West // Digestive endoscopy. – 2006. – Vol. 18. Sup. 1. – P. 16–20.
25. Tseng E.E., Wu T.T., Yeo C.J., Heitmiller R.F. Barrett's esophagus with high grade dysplasia: surgical results and long-term outcome—an update // J Gastrointest Surg. – 2003. – Vol. 7(2). – P. 164–170.
26. Wang K.K., Sampliner R.E. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus // Am J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. – P. 788–797.
27. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101(8). – P. 1900–1920.
28. Yousef F., Cardwell C., Cantwell M., et al. The Incidence of Esophageal Cancer and High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis // American Journal of Epidemiology. – 2008. – Vol. 168(3). – P. 237–249.

КОНТАКТЫ

Агапов Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук,
Отделенческая больница на ст. Владивосток
ОАО «РЖД», 690091, Владивосток,
ул. Верхне-Портовая, 25
E-mail: misha_agapov@mail.ru

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ОРГАНОВ ГРУДНОЙ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТЕЙ**

2–3 декабря 2010 года
г. Пермь

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе научно-практической конференции, которую планируют провести Федеральное медико-биологическое агентство России, ФГУЗ Медсанчасть №140 и Ассоциация врачей-эндоскопистов Уральского федерального округа

Тематика конференции:

1. Эндоскопические технологии в диагностике и лечении заболеваний гортани, трахеи и бронхов
2. Эндоскопические технологии в диагностике и лечении заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки
3. Торакоскопическая хирургия
4. Лапароскопическая хирургия

Контактные телефоны: (342) 267-32-40, 267-32-14, 267-32-36, 8-902-636-18-65.

Оргкомитет: Исп. В.Н. Новиков