

# Пищевод Барретта как междисциплинарная проблема

По итогам XIII Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины

**Сегодня врачи-эндоскописты и гастроэнтерологи тесно сотрудничают, и трудно найти гастроэнтеролога, которому в работе не требовались бы знания и умения применять визуализирующие методы диагностики, равно как и эндоскописта, которому не требовалось бы глубокое понимание гастроэнтерологической патологии.**

В рамках XIII Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины, проходившей 14-15 апреля в г. Киеве по инициативе Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, состоялось выступление заведующего отделением диагностической и оперативной эндоскопии Ярославской областной клинической онкологической больницы, руководителя Ярославского учебного эндоскопического центра С.В. Кашина (РФ). Оно было посвящено актуальной междисциплинарной проблеме, которая находится в сфере интересов эндоскопистов, гастроэнтерологов и онкологов, — пищеводу Барретта (ПБ). Выступление было организовано при поддержке компании «АстраЗенека» — одной из ведущих мировых фармацевтических компаний, которая хорошо себя зарекомендовала не только как разработчик и производитель высококачественных лекарственных препаратов в разных областях медицины, но и как компания, прилагающая много усилий для проведения различных образовательных проектов для врачей.

— Несмотря на все достижения современной онкологии и гастроэнтерологии, ПБ остается сегодня одной из наименее изученных патологий пищеварительного тракта и вдохновляет современных врачей на все более детальное исследование этой сложной проблемы. Интерес к ПБ также вызван значительным увеличением заболеваемости аденокарциномой пищевода, которая в настоящее время обнаруживает наиболее быстрый рост в структуре онкологической патологии. Так, по данным Н. Pohl и соавт. (2005), в США за период с 1975 по 2000 год отмечено увеличение заболеваемости аденокарциномой пищевода в 5 раз.

За последние 60 лет произошла существенная эволюция в понимании того, чем же на самом деле является патология, описанная британским торакальным хирургом Н.Р. Барреттом. Если в 1950 г. автор дал следующее определение этого заболевания: «Врожденный короткий пищевод с перемещением части полости желудка в грудную полость и изъязвлением», то в последние десятилетия накопленные знания позволили значительно пересмотреть понимание характера заболевания и описать ПБ как патологическое состояние, при котором часть плоского эпителия слизистой оболочки дистальных отделов пищевода замещена метапластическим цилиндрическим эпителием. Сегмент цилиндрической метаплазии должен определяться при эндоскопическом исследовании и находиться выше зоны пищеводно-желудочного соединения, а также подтверждаться морфологически при биопсии (должна обнаруживаться специализированная кишечная метаплазия) (American College of Gastroenterology, 1998).

Однако проведенный недавно анализ ряда исследований показал, что кишечная метаплазия далеко не всегда является зоной роста аденокарциномы пищевода. Так, в исследовании Clag и соавт. с участием 31 пациента с опухолями (средний размер опухоли 3,5 см) лишь в 42% случаев отмечалось наличие кишечной метаплазии; в исследовании Tsuji и соавт. из 54 пациентов с опухолями (средний размер опухоли <4 см) метаплазия отмечалась у 38% больных; Takubo и соавт., обследовав 141 больного с опухолями (средний размер опухоли 6,6 см), лишь у 30% участников выявили признаки метаплазии. Однако в исследованиях, проведенных в разное время Cameron и соавт., Ruol и соавт. и Van Sandick и соавт., метаплазия была выявлена соответственно у 86; 69 и 100% пациентов с опухолями. Учитывая это, можно утверждать, что назрела необходимость в формулировании нового определения ПБ, и сегодня мы понимаем эту патологию как «сегмент цилиндрического метапластического эпителия дистального отдела пищевода, имеющий предраковый потенциал» (Spiechler, 2010). Таким образом, основной задачей эндоскописта является диагностика сегмента цилиндрической метаплазии в дистальном отделе пищевода и диагностика дисплазии и рака в обнаруженном сегменте цилиндрической метаплазии.

Стандартами эндоскопической диагностики являются Пражские критерии (2004-2005), которые используют для определения границы пищеводно-желудочного соединения, при этом в заключении необходимо отражать такие показатели, как длина циркулярного сегмента метаплазии (С) и длина максимальной протяженности метаплазии по складкам (М). Так, например, циркулярное поражение выше 1 см от кардии и язычок протяженностью 3 см выше кардии описываются как С1М3.

**!** Правильное определение ключевых ориентиров в пищеводе и желудке — это первый и наиболее важный этап диагностики, поскольку ошибки именно на этом этапе являются причиной неверной интерпретации всего обследования, что значительно усложняет задачу врача-гастроэнтеролога.

Среди основных факторов, оказывающих влияние на эффективность диагностики дисплазии и рака, можно отметить следующее: характер патологического процесса, техническое оснащение и мастерство эндоскописта. Зачастую бывает очень сложно определить границу желудочно-пищеводного соединения, поскольку речь идет не только о границе плоского и цилиндрического эпителия, а о линии, условно разграничивающей мышечные слои пищевода и желудка. В случае длинного сегмента ПБ зачастую вообще нет никаких ориентиров, которые бы указывали на такую линию, за исключением верхних границ желудочных складок, по которым и ориентируются современные специалисты для определения зоны перехода пищевода в желудок. В клиниках стран Западной Европы часто используют еще один критерий: продольные сосуды, находящиеся в дистальном отделе пищевода на протяжении 2 см, которые также можно рассматривать как анатомическую границу пищевода и желудка.

Важнейшей задачей современной эндоскопии, гастроэнтерологии и онкологии является своевременная диагностика дисплазии и рака у пациентов с ПБ. Хорошо известно, что в Российской Федерации, равно как и в Украине, статистические данные относительно онкологической патологии органов желудочно-кишечного тракта значительно занижены по сравнению с таковыми в странах Западной Европы и в США, что говорит о гиподиагностике, в первую очередь на ранних этапах развития рака.

Стандартом биопсии во многих государствах до сих пор является протокол Random — случайные биопсии, выполняемые в 4 точках по окружности на расстоянии 1-2 см по всей длине сегмента метаплазии. Недостатком данного протокола является то, что в месте взятия биоптата образуется кровоточащее изъязвление, что значительно ограничивает возможности повторной прицельной биопсии. Поэтому сегодня одной из основных потребностей врачей — гастроэнтерологов и эндоскопистов является появление новых методик, которые позволили бы проводить исключительно прицельную биопсию.

Хочется отметить, что в практической работе достаточно редко приходится сталкиваться с новообразованиями, которые хорошо видны при проведении простого эндоскопического исследования. Большинство ранних форм рака являются плоскими и визуально не выступают над поверхностью слизистой, размер опухолей не превышает 1,5 см. Визуализация таких участков дисплазии и рака без использования высокоточного эндоскопического оборудования, как правило, оказывается невозможной. Задачами новых эндоскопических технологий диагностики ПБ являются точное определение сегмента цилиндрической метаплазии, обнаружение дисплазии и рака на ранних стадиях. Среди новых диагностических стандартов, позволяющих максимально точно визуализировать зону метаплазии и рака, можно выделить узкоспектральную эндоскопию (NBI), увеличительную эндоскопию (zoom) и аутофлюоресцентную эндоскопию (AFI).

Первые клинические испытания эндоскопической узкоспектральной системы в России были проведены в 2005 г. Этот метод диагностики позволяет получить высококонтрастное изображение зоны пищеводно-желудочного соединения

и оценить состояние сосудистого рисунка. Чувствительность метода в диагностике кишечной метаплазии и дисплазии высокой степени составляет соответственно 97 и 100%. В диагностике рака на ранних стадиях осмотр поверхности эпителия в узкоспектральном световом режиме позволяет четко визуализировать границы рака даже на ранних стадиях. Сравнение изображений, полученных при стандартном освещении и узкоспектральном, показывает, что границы видимой опухоли при обычном исследовании на самом деле оказываются значительно расширенными, что может приводить к ошибкам в диагностике стадии рака.

Применение методики увеличительной эндоскопии (в эндоскоп вмонтирован микроскоп с высокой разрешительной способностью) позволяет увеличить изображение в 100 раз; таким образом, осуществляется визуализация различных типов эпителия без проведения травматичной биопсии.

Аутофлюоресцентная эндоскопия — это инновационная методика диагностики рака на ранних стадиях, которая применяется для общего обзора слизистой оболочки пищеварительного тракта с целью определить патологические очаги, требующие прицельной биопсии или применения уточняющих эндоскопических методик. Обнаружение патологических участков основано на определении изменений в аутофлюоресценции тканей, обусловленных изменением концентрации и глубины распределения эндогенных флуорофоров, нарушениями тканевой микроархитектоники, степенью васкуляризации.

**!** Однако даже при наличии современного оборудования каждый эндоскопист должен помнить, что его задачей является не только обнаружение патологических изменений, но и правильная их интерпретация (президент ESGE, профессор Гвидо Кастаманья).

Правильный и своевременный подход к лечению выявленных пациентов с ПБ — это один из ключевых моментов, определяющих благоприятность прогноза. На 13-м Международном симпозиуме по диагностической и терапевтической эндоскопии, проходившем 4-5 февраля 2011 года в г. Дюссельдорфе (Германия), была принята новая стратегия ведения пациентов с ПБ. Согласно этой стратегии диагностика должна осуществляться в соответствии с Пражскими критериями, данными биопсии (в 4 точках и прицельной) и инновационных диагностических методик (NBI, zoom, AFI). При выявлении ПБ без признаков дисплазии рекомендуется эндоскопическое наблюдение раз в 3 года.

При выявлении участков дисплазии и рака необходимо подтверждение диагноза двумя независимыми экспертами-морфологами, поскольку результаты исследований с помощью визуализирующих методик всегда являются достаточно субъективными, и даже при наличии высокоточного технологического обеспечения достоверность диагноза зависит именно от умения врача правильно интерпретировать увиденное.

При дисплазии низкой степени рекомендуется проведение эндоскопической абляции и наблюдение. При дисплазии высокой степени и ранней стадии рака (T1) необходимо проведение эндоскопической резекции с определением стадии патологического процесса.

При выявлении рака на ранних стадиях в пределах слизистой оболочки возможен выбор между проведением эндоскопической резекции и хирургическим лечением. При инвазивном раке допустима только хирургическая терапия.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) занимают важное место на всех этапах диагностики и лечения ПБ. Эффективное и рациональное применение новых оптических технологий диагностики дисплазии и ранних стадий рака пищевода предполагает уменьшение активности воспаления и заживление эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки путем применения ИПП. В нашем центре есть собственный опыт применения Нексиума (эзомепразол) в дозе 40 мг/сутки в течение 12 дней у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) на фоне ПБ предварительно (до начала биопсии), а также после проведения биопсии.

Это привело к значительному повышению возможности эффективной диагностики даже с использованием обычного эндоскопа. Лечение ПБ без дисплазии, а также с дисплазией низкой степени с помощью ИПП во многих случаях может способствовать значительному регрессу участка метаплазии/дисплазии. Доказано, что своевременная диагностика ПБ и одновременное лечение ИПП могут значительно снизить смертность от аденокарциномы пищевода (El-Serag et al., 2004).

Выбор эффективного ИПП является немаловажной задачей в лечении ПБ. Так, в открытом сравнительном перекрестном исследовании Mineg и соавт. с участием 1134 пациентов с ГЭРБ (2003) показано убедительное преимущество эзомепразола 40 мг/сут перед другими ИПП (рабепразолом 20 мг, омепразолом 20 мг, лансопразолом 30 мг, пантопразолом 40 мг) в достижении внутрижелудочного pH >4 (необходимый уровень pH для заживления язв и эрозий пищевода).

В качестве собственного клинического примера можно привести случай с пациенткой, у которой была выявлена очаговая дисплазия эпителия I-II степени. На фоне терапии Нексиумом (эзомепразол, компания «АстраЗенека») 40 мг/сут в течение 6 мес осуществлялся эндоскопический контроль воспалительных и диспластических изменений; выявлена положительная динамика морфологических изменений, что значительно улучшило прогноз больной и уменьшило степень вмешательства для устранения участка дисплазии. По мнению наших специалистов, в случае тяжелой ГЭРБ с язвами пищевода на фоне ПБ препаратом выбора может стать назначение внутривенной формы Нексиума (эзомепразола).

**!** Таким образом, лечение ГЭРБ и комплексная терапия ПБ с использованием высококачественных и эффективных ИПП являются необходимыми условиями достижения оптимальных результатов на всех этапах диагностики и лечения пациентов с ПБ. Это в отдельных случаях позволяет добиться не только заживления изъязвленных участков, но и выраженного регресса метаплазии и дисплазии низкой степени.

## Выводы

Пациентам с ПБ необходимо обследование и наблюдение подготовленными специалистами в специализированных эндоскопических центрах с применением новейшего диагностического оборудования с новейшими диагностическими технологиями. Совершенствование знаний в этой области, развитие практических навыков врачей, соблюдение стандартов диагностического процесса являются главными задачами эндоскопических сообществ. Определение тактики ведения пациентов с ПБ должно осуществляться консилиумом специалистов с привлечением эндоскопистов, гастроэнтерологов, онкологов и хирургов. У пациентов с высоким риском развития аденокарциномы необходимо проведение эффективных эндоскопических оперативных вмешательств; больным с низким риском показана длительная терапия только современными эффективными ИПП.

## Наша справка

Нексиум (эзомепразол) — первый ИПП, представляющий собой чистый S-стереоизомер омепразола, созданный на основе технологий, за открытие которых была присуждена Нобелевская премия в 2000 году. В многочисленных сравнительных исследованиях различных ИПП Нексиум (эзомепразол) демонстрирует выраженное преимущество в эффективном контроле кислотности у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ) перед омепразолом, рабепразолом, лансопразолом и пантопразолом в стандартных и поддерживающих дозировках. Это обусловлено тем, что S-стереоизомер омепразола в меньшей степени метаболизируется системой цитохрома P450 в печени и имеет меньший клиренс по сравнению с R-изомером (Andersson T. et al., 2000; Lind T. et al., 2000; Hassan-Alin M. et al., 2000). Так, в сравнительных клинических исследованиях применение Нексиума (эзомепразола) в дозе 40 мг/сут на протяжении 4 и 8 недель продемонстрировало более высокую эффективность в лечении пациентов с ГЭРБ по сравнению с другими ИПП в стандартных дозах (D. Castell et al., 2002).

Таким образом, Нексиум (эзомепразол) можно рассматривать как оптимальный препарат с выраженными преимуществами перед другим ИПП в лечении пациентов с КЗЗ.

Подготовила Татьяна Канцидайло-Спринся