

УДК 616.329-002-089-059:615.24

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К
СКРИНИНГУ И ПОСЛЕДУЮЩЕМУ
НАБЛЮДЕНИЮ
ЗА БОЛЬНЫМИ С ПИЩЕВОДОМ
БАРРЕТТА**

Корочанская Наталья Всеволодовна –
д.м.н., профессор
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО»,
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Дурлештер Владимир Моисеевич – д.м.н.,
профессор
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО»,
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Шабанова Наталья Евгеньевна – к.м.н.
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар,
Россия*

В статье проанализированы международные рекомендации по скринингу и последующему диспансерному наблюдению за больными с пищеводом Барретта. Обобщен собственный опыт комплексного обследования, диспансерного наблюдения, медикаментозного и хирургического лечения 80 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в том числе 36 больных с пищеводом Барретта.

Ключевые слова: ПИЩЕВОД БАРРЕТТА, СКРИНИНГ, ХИРУРГИЧЕСКОЕ, МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.

UDC 616.329-002-089-059:615.24

**MODERN APPROACHES TO
SCREENING AND OBSERVATION OF
PATIENTS WITH BARRETT
ESOPHAGUS**

Korochanskaya Natalia Vsevolodivna – MD,
Prof.
*City Hospital Nr 2 «KMLDO»
Kuban state medical university,
Krasnodar, Russia*

Durleshter Vladimir Moiseevich, MD, Prof.
*City Hospital Nr 2 «KMLDO»
Kuban state medical university,
Krasnodar, Russia*

Shabanova Natalia Evgen'evna – MD
*City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar,
Russia*

The analysis of international recommendation about screening and following regular medical check-up of patients with Barrett esophagus is presented. The own experience of complex observation, drug and surgical treatment of 80 patients with gastro esophageal reflux disease, including 36 ones with Barrett esophagus was summarized.

Key words: BARRETT ESOPHAGUS, SCREENING, SURGICAL, DRUG TREATMENT, REGULAR MEDICAL CHECK-UP.

Пищевод Барретта (ПБ) – патологическое состояние, основным признаком которого является частичная замена в области гастроэзофагеального перехода и дистального отдела пищевода многослойного плоского эпителия на метаплазированный цилиндрический (специализированная кишечная метаплазия). Несмотря на достаточно хорошую в большинстве случаев распознаваемость диагноза ПБ с помощью современных уточняющих технологий (хромоскопии, узкоспектральной, магнификационной эндоскопии и др.), его верификация возможна только после патоморфологического исследования, причем обязательно с указанием типа метаплазии или дисплазии эпителия и его протяженности [1–3].

Рекомендации по скринингу ПБ остаются противоречивыми. К группе риска по ПБ относятся мужчины [4] старше 40 лет [5] с длительной (более 13 лет) изжогой [4–6]. С частотой ПБ положительно коррелирует увеличение индекса массы тела, особенно при абдоминальном варианте ожирения, выявляемом при компьютерной томографии [7]. Проведенные популяционные исследования свидетельствуют о том, что при частоте встречаемости ПБ – 1,6 %, у 44 % больных отсутствовали симптомы изжоги и регургитации в течение последних трех месяцев [8]. Бессимптомное течение ПБ снижает эффективность скрининговых программ, базирующихся на исследовании пациентов с клиникой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В настоящее время не выделены факторы риска, позволяющие идентифицировать больных без симптомов ПБ. Течение заболевания у бессимптомных пациентов с ПБ до настоящего времени не изучено. Современные консенсусы не рекомендуют проведение скрининга ПБ в популяции в целом (градация рекомендаций В) [3]. Необходимость внедрения скрининговых программ в популяции высокого риска следует изучать (градация рекомендаций D).

Не менее противоречивы рекомендации по наблюдению за больными с выявленным ПБ в связи с отсутствием рандомизированных исследований в этой области. Результаты проведения многочисленных ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что пятилетняя выживаемость больных существенно повышается, если аденокарцинома пищевода (АКП) была диагностирована на основании скрининга бессимптомной популяции, по сравнению с диагностикой «по обращаемости» (табл. 1).

Таблица 1 – Ретроспективные исследования пятилетней выживаемости больных с аденокарциномой пищевода в зависимости от вида диагностики

Авторы	Вид диагностики		<i>p</i>
	на основании скрининга, %	«по обращаемости», %	
Streitz et al. [9]	62 % (19)	20 % (58)	0.007
Peters et al. [10]	90 % (17)	20 % (35)	0.09
Van Sandick et al. [11]	86 % (16)	43 % (54)	0.0029
Incarbone et al. [12]	100 % (12)	25 % (85)	0.01
Ferguson [13]	84 % (12)	19 % (68)	0.001
Corley [14]	73 % (15)	13 % (8)	0.001
Fountoulakis [15]	80 % (17)	31 % (74)	0.008

При планировании программы эндоскопического наблюдения учитывают: возраст пациента, организационную возможность наблюдения на протяжении следующих пяти лет, понимание больным значения эндоскопического наблюдения в выявлении АКП и его комплаентность (градация рекомендаций В) [3].

Эндоскопическое наблюдение проводят у пациентов с симптомами ГЭРБ, контролируемой терапией ингибиторами протонной помпы (ИПП). Целью лечения эзофагита является уменьшение воспаления в слизистой оболочке (СО) пищевода, что может повлиять на визуализацию сегментов ПБ [16] и снижает вероятность получения ложно положительных результатов в отношении дисплазии при патогистологическом исследовании (ПГИ). Биопсию рекомендуется брать из четырех квадрантов

СО пищевода через каждые 2 см. В идеале биопсии следует доставлять патологоанатому в отдельных маркированных контейнерах для того, чтобы в последующем можно было идентифицировать место взятия биопсии. До настоящего времени отсутствуют исследования по оценке показателя «стоимость – эффективность» подобного подхода. Даже если две последовательные эндоскопии с интервалом в один год не выявляют дисплазии, это не гарантирует отсутствия неоплазии при последующем наблюдении. В связи с этим American College of Gastroenterology в 2008 году рекомендовал кратность последующего наблюдения в этой группе больных – один раз в три года [3] (табл. 2). Проспективное наблюдение за когортой пациентов свидетельствует о том, что у половины больных с высокой степенью выраженности дисплазии или АКП дисплазия отсутствовала при первых двух эндоскопиях [17].

Таблица 2 – Кратность интервала эндоскопического наблюдения в зависимости от наличия и степени выраженности дисплазии (рекомендации American College of Gastroenterology, [3])

Дисплазия	Способ подтверждения	Рекомендации по эндоскопическому наблюдению
Нет	Две эндоскопии с биопсиями с интервалом в один год	Эндоскопия каждые три года
Низкой степени	Наиболее высокая степень дисплазии по результатам двух биопсий через шесть месяцев. Экспертное подтверждение двумя патологоанатомами	Эндоскопические исследования
Высокой степени	Повторные биопсии с интервалом три месяца для исключения АКП. Экспертное подтверждение патологоанатомами	Эндоскопическое исследование каждые три месяца или в зависимости от результатов исследования и решения пациента

Выявление низкой степени дисплазии требует эндоскопического наблюдения через 6 месяцев для подтверждения отсутствия дисплазии высокой степени. С другой стороны, у 40 % больных с выявленной

дисплазией низкой степени она не подтверждается при последующем наблюдении [18].

Согласно современным консенсусам, при выявлении плоских диспластических изменений СО пищевода высокой степени необходимы подтверждение эксперта-патологоанатома и проведение повторной эндоскопии в течение трех месяцев [3]. Подтвержденная дисплазия высокой степени требует проведения эндоскопического лечения – резекции СО пищевода. Естественное течение ПБ при выявлении дисплазии высокой степени недостаточно изучено, хотя имеются данные о выявлении у 30 % таких больных АКП в течение пяти лет наблюдения [3]. Ряд авторов считает, что при выявлении дисплазии высокой степени у большинства пациентов уже присутствует рак. Однако российские рекомендации по наблюдению за больными с ПБ до настоящего времени отсутствуют.

Целью настоящего исследования было уточнение алгоритма наблюдения за больными с ПБ, получающими консервативное и (или) хирургическое лечение.

Материал и методы исследования. Проведено обследование 80 пациентов с ГЭРБ, в том числе 36 больных с ПБ, находившихся на лечении в МБУЗ Городская больница № 2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение» (КМЛДО) в 2007–2010 годах. В исследование были включены пациенты с клинической картиной ГЭРБ и длительностью анамнеза заболевания более пяти лет. В результате проспективного динамического наблюдения больные были разделены на три группы. В первую группу (21 человек) вошли больные, у которых установлена неэрозивная форма (НЭРБ) заболевания, во вторую включены пациенты с эзофагитом А и В стадий по лос-анджелесской классификации ($n = 23$). Третья группа была представлена пациентами, у которых выявили ПБ ($n = 36$). Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) была

диагностирована у 67 человек (83,8 %) из 80 обследованных. Консервативную терапию получали все лица, находящиеся на динамическом диспансерном наблюдении. Хирургическое лечение 61 (76,3 %) пациента было проведено по оригинальной методике устранения ГПОД и формирования арефлюксной кардии. Контрольную группу составили 24 практически здоровых добровольца (12 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 26 до 55 лет.

Наблюдаемые больные прошли комплексное клиническое, морфологическое и функциональное исследование, включающее: эндоскопическую и морфологическую оценку слизистой оболочки пищевода, полипозиционное рентгенологическое исследование эзофагогастродуоденального комплекса, суточное рН-мониторирование, исследование нутритивного статуса; оценку параметров КЖ по опросникам MOS – SF-36 и GIQLI.

Для решения статистических задач использовали прикладную программу «Статистика-6» для Windows XP (версия 2002 г.). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В своей работе во время эндоскопии мы впервые использовали комбинированную хромоскопию (приоритетная справка № 2010108459 от 09.03.2010 г.) растворами Люголя 1 % и метиленового синего 1 % с целью улучшения визуализации патологических изменений слизистой оболочки пищевода. Первым наносили раствор Люголя, неизмененный эпителий приобретал темный коричневый цвет, четко визуализировались края пораженной СО пищевода. После нанесения второго красителя – метиленового синего очаги метаплазии окрашивались в темный сине-коричневый цвет, а неизмененная СО пищевода приобретала светлый сине-коричневый цвет. После комбинированной окраски визуализировались участки слизистой с неровными краями по типу языков пламени, как правило, не

возвышающиеся над поверхностью, из них брали биопсию для морфологической верификации диагноза (см. рисунок).

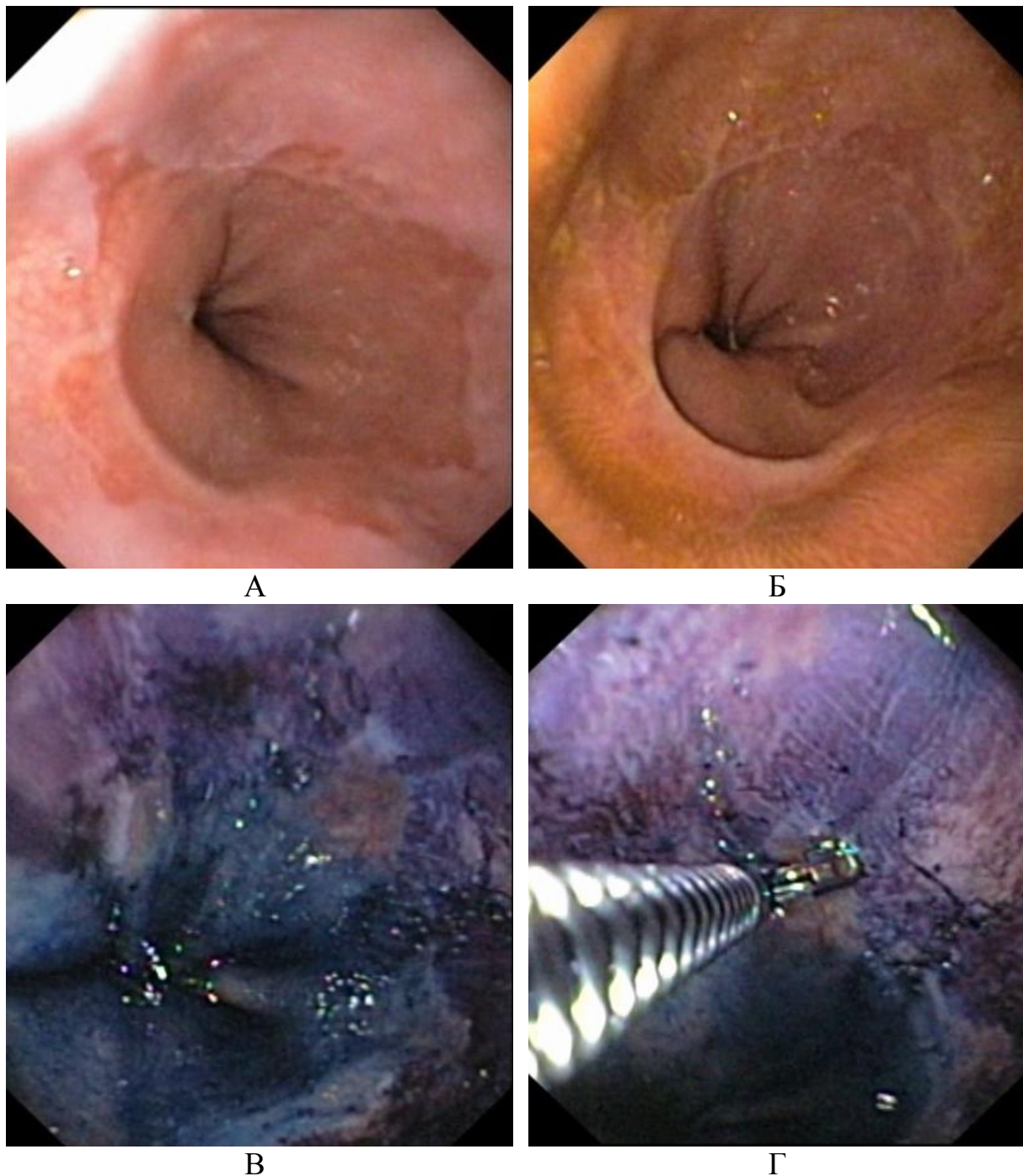


Рисунок. ЭФГДС с хромоскопией:
А – нативная картина; Б – хромоскопия раствором Люголя;
В – хромоскопия комбинированная; Г – взятие биопсии измененной СО

Всем больным проводилось консервативное лечение, включающее курсы ИПП в среднетерапевтической дозе (омепразол и эзомепразол – 40

мг/сут., поддерживающая терапия – 20 мг/сут.), прокинетиков, антацидов и альгинатов в режиме «по требованию».

После проведения обследования на *Helicobacter pylori* при позитивных результатах назначали антихеликобактерную терапию по трехкомпонентной схеме в течение 14 дней согласно Маастрихтскому консенсусу 2005 года.

Морфологическая картина СО пищевода пациентов с ПБ представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Морфологические изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с пищеводом Барретта ($n = 36$)

Патогистологическое исследование слизистой пищевода	Виды сегментов, абс. (%)			Всего, абс. (%)
	ультракороткий сегмент ($n = 10$)	короткий сегмент ($n = 22$)	длинный сегмент ($n = 4$)	
Желудочная метаплазия	1 (2,8)	4 (11,1)	2 (5,6)	7 (19,5)
Кишечная метаплазия	4 (11,1)	11 (30,6)	1 (2,8)	16 (44,5)
Желудочно-кишечная метаплазия	5 (13,8)	5 (13,8)	0 (0)	10 (27,6)
Дисплазия низкой степени	0 (0)	2 (5,6)	1 (2,8)	3 (8,4)
Всего	10 (27,7)	22 (61,1)	4 (11,2)	36 (100)

Согласно данным таблицы 3, у 44,5 % пациентов с ПБ встречался кишечный тип метаплазии, и у 8,4 % выявлена дисплазия легкой степени. Эти гистологические изменения обладают более высоким злокачественным потенциалом, и их наличие существенно повышает риск развития АКП.

После оперативного лечения оценивали изменения протяженности сегментов метаплазии, согласно Пражским критериям (2004). Протяженность сегментов метаплазии не увеличивалась, следовательно, прогрессирования заболевания не отмечено (табл. 4).

По данным таблицы 4 видно, что через один год после оперативного лечения было выявлено на два ультракоротких сегмента меньше, что,

возможно, связано с их дистальным расположением и формированием арефлюксной кардии.

Таблица 4 – Характеристика сегментов пищевода Барретта, согласно Пражским критериям (2004)

Сегменты	Ультракороткий сегмент	Короткий сегмент	Длинный сегмент
	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 5
До лечения, медианы (см)			
Значение М	0,5	1,0	5,0
Значение С	0,4	0,5	1,0
Через один год после хирургического лечения, медианы (см)			
	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 5
Значение М	0,4	0,8	4,0
Значение С	0,4	0,5	0,5

Все пациенты с ПБ находились на динамическом диспансерном наблюдении. Эндоскопическое исследование с хромокопией проводилось через один год после оперативного вмешательства с обязательной биопсией СО пищевода в нижней трети. Ни у одного больного не было выявлено прогрессирования метаплазии и появления дисплазии СО пищевода.

При полипозиционной рентгенографии эзофагогастроудоденального комплекса ансреном полностью и компактноенальном исследовании в динамике оценены параметры КЖ. Согласно опроснику, через два месяца после оперативного лечения восстанавливалось плотное смыкание кардии. В течение одного года послеоперационного наблюдения ГПОД не выявлялись; данная рентгенологическая картина оставалась без изменений на протяжении последующего диспансерного наблюдения.

Пациентов с ПБ в послеоперационном периоде мы наблюдали в течение последующих трех лет. В ходе анализа клинических, эндоскопических, рентгенологических данных после проведенного хирургического лечения больных было выявлено: уменьшение ведущих клинических симптомов ГЭРБ в течение первого года наблюдения в

послеоперационном периоде, полное исчезновение в течение второго года и появление на третий год клинической картины ГЭРБ у одного пациента с рецидивом ГПОД, что составило 5 % от общего числа прооперированных больных. Прогрессирования метаплазии и дисплазии СО пищевода не выявлено ни у одного пациента.

Заключение. Анализ данных литературы и наш собственный опыт свидетельствуют о необходимости применения комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов ГЭРБ с ПБ, который включает: проведение углубленного клинико-морфофункционального анализа состояния верхнего отдела пищеварительного тракта; использование для верификации диагноза ПБ комбинированной хромоскопии во время эндоскопического исследования с целью улучшения визуализации измененных очагов СО пищевода; обоснованное патогенетическое медикаментозное лечение и предоперационную подготовку; своевременное выставление показаний к хирургическому лечению пациентов с ПБ; своевременное выполнение арефлюксных операций; послеоперационную реабилитацию.

Список литературы

1. *Онучина Е.В.* Возможности терапевтического ведения больных с пищеводом Барретта // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 9–12.
2. *Armstrong D.* Review article: towards consistency in the endoscopic diagnosis of Barrett's esophagus and columnar metaplasia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – V. 20. – P. 40–47.
3. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus// *Am J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 788–797.
4. *Gerson L.B., Edson R., Lavori P.W. et al.* Use of a simple symptom uestionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux // *Am J Gastroenterol.* – 2001; 96:2005–12.
5. *Eloubeide M.A, Provenzale D.* Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease// *J Clin. Gastroenterol.* – 2001; 33(4):306–9.
6. *Conio M., Filiberti R., Bianchi S. et al.* Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study// *Int J Cancer.* – 2002; 97:225–29.
7. *El-Serag H.B., Kvapil P., Hacken-Bitar J. et al.* Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus // *Am J Gastroenterol.* – 2005; 100:2151–56.
8. *Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al.* Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study // *Gastroenterology.* – 2005; 129:1825–31.
9. *El-Serag H.B., Aguirre T.V., Davis S. et al.* Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus// *Am J Gastroenterol.* – 2004; 99:1877–83.
10. *Hillman L.C., Chiragakis L., Shadbolt B. et al.* Proton pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus // *Med. J Aust.* – 2004; 180(8):387–91.
11. *Ouatu-Lascar R., Fitzgerald R.C., Triadafilopoulos G.* Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression // *Gastroenterology.* – 1999:117:327–35.
12. *Hofstetter W.L., Peters J.H., De Meester T. et al.* Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus // *Ann Surg.* – 2001; 234(532–9).
13. *Csendes A., Burdiles P., Braghetto I. et al.* Adenocarcinoma appearing very late after antireflux surgery for Barrett's esophagus: long term follow up, review of the literature, and addition of six patients// *J Gastrointest. Surg.* – 2004; 8(4): 434–41.
14. *Corley D.A., Levin T.R., Habel L.A. et al.* Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study// *Gastroenterology.* – 2002; 122:633–640.
15. *Streitz J.M., Andrews C.W., Ellis F.H.* Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: does it help? // *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1993; 105:383–88.
16. *Hanna S., Rastogi A., Weston A.P. et al.* Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing for erosive esophagitis // *Am J Gastroenterol.* – 2006; 101:1416–20.
17. *Sharma P., Falk G.A., Weston A.P. et al.* Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus // *Clin. Gastroenterol and Hepatol.* – 2006; 4:566–72.
18. *Sharma P., Dent J., Armstrong D. et al.* The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria // *Gastroenterology.* – 2006; 131:1392–99.