

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ
ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА**

Клинические рекомендации

Москва - 2016

Патологическая анатомия пищевода Барретта. Клинические рекомендации / Зайратьянц О.В., Кононов А.В. / Российское общество патологоанатомов. 2016.

Иллюстрированный текст данных рекомендаций представлен в виде электронного учебного модуля (издательство «ГЭОТАР-Медиа») на сайте EDU.ROSMINZDRAV.RU

Клинические рекомендации предназначены для патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов и врачей других специальностей, а также для преподавателей клинических кафедр, аспирантов, ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов. Рекомендации являются результатом консенсуса между клиницистами и патологоанатомами и направлены на повышение качества диагностики пищевода Барретта. Цель рекомендаций – внедрить в практику унифицированные современные правила патологоанатомической диагностики пищевода Барретта. Клинические рекомендации составлены на основании обобщения данных литературы и собственного опыта авторов. Авторы отдают себе отчет в том, что наши представления о пищеводе Барретта могут изменяться в будущем по мере накопления новых научных знаний. Поэтому некоторые предложения могут послужить поводом для дискуссии. В связи с этим любые иные мнения, замечания и пожелания специалистов будут восприняты авторами с благодарностью.

Клинические рекомендации обсуждены и утверждены на IX Пленуме Российского общества патологоанатомов (21 мая 2016 г., Архангельск, Россия).

© Российское общество патологоанатомов,
2016.

СОТРУДНИЧАЮЩИЕ ОРГАНИЗАЦИИ:

1. Российское общество патологоанатомов.
2. ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России.
3. ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

СОСТАВИТЕЛИ:

- Зайратьянц О.В. главный внештатный специалист по патологической анатомии Росздравнадзора по Центральному Федеральному округу РФ, вице-президент Российского общества патологоанатомов, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, доктор мед. наук, профессор
- Кононов А.В. главный внештатный специалист по патологической анатомии Минздрава России в Сибирском федеральном округе, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, вице-президент Российского общества патологоанатомов, доктор мед. наук, профессор

Общероссийская общественная организация
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

г. Москва
_____ 2016 г.

«...»

В соответствии с полномочиями, определенными частью 2 статьи 76 федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», медицинская профессиональная некоммерческая организация «Российское общество патологоанатомов» разработала клинические рекомендации по вопросам оказания медицинской помощи на тему:

1. Патологическая анатомия пищевода Барретта. Клинические рекомендации

Общественное обсуждение проведено на заседаниях Московского отделения Российского общества патологоанатомов в 2016 г., IX Пленуме Российского общества патологоанатомов (21 мая 2016 г., Архангельск, Россия), и на официальном сайте Российского общества патологоанатомов с ... 2016 г. по ... 2016 г.

Клинические рекомендации размещены на официальном сайте Российского общества патологоанатомов, доступны по ссылке <http://www.patolog.ru>

Президент РОП
член-корреспондент РАН
Кактурский Л. В.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

Определение

Существующие в настоящее время определения понятия «пищевод Барретта» можно разделить на две принципиально различные группы. Их объединяет общая цель введения этого понятия — ранняя диагностика предопухолевых изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода, которая важна для профилактики и ранней диагностики аденокарцином пищевода (так называемых аденокарцином Барретта) и пищеводно-желудочного соединения.

Первую группу дефиниций отличает сложившееся в 60-е годы XX в. представление о пищеводе Барретта как о цилиндроклеточной (железистой) метаплазии слизистой оболочки дистального отдела пищевода любого гистологического типа. При этом не вызывает сомнения более высокий риск развития неоплазии при кишечной метаплазии.

Вторая группа определений пищевода Барретта сформировалась на 20 лет позже, к 80-м годам XX в., и основана на том, что только кишечная метаплазия слизистой оболочки дистального отдела пищевода может называться пищеводом Барретта, так как считается истинным предраковым состоянием.

В России принято связывать понятие «пищевод Барретта» с кишечной метаплазией слизистой оболочки дистального отдела пищевода. Так, Российская гастроэнтерологическая ассоциация в национальных клинических рекомендациях («Пищевод Барретта», 2014) утвердила определение пищевода Барретта как замещение плоского эпителия дистального отдела пищевода цилиндрическим (железистым) эпителием, выявляемое при эндоскопии, с последующим гистологическим обнаружением кишечной метаплазии в биоптате. Таким образом, пищевод Барретта — это кишечная метаплазия слизистой оболочки дистального отдела пищевода, независимо от ее отношения к эндоскопически определяемому пищеводно-желудочному соединению, развившаяся в результате гастроэзофагеального рефлюкса.

В проекте национальных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение пищевода Барретта», утвержденном в 2015 г. на мультидисциплинарной согласительной конференции «Современные методы диагностики и лечения больных с пищеводом Барретта» и обществом эндоскопических хирургов России, пищевод Барретта определен как приобретенное состояние, осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развивающееся в результате замещения разрушенного многослойного плоского эпителия нижней части

пищевода специализированным цилиндрическим эпителием (синоним — кишечная метаплазия в англоязычной литературе), причем наличие кишечной метаплазии в биоптатах — обязательное условие диагностики пищевода Барретта. Изменения эпителия выявляются эндоскопически на расстоянии 1 см и выше от пищеводно-желудочного соединения и должны быть обязательно подтверждены гистологически. Выявление в биоптатах кишечной метаплазии ближе 1 см к пищеводно-желудочному соединению и при иррегулярной Z-линии не расценивается как пищевод Барретта и предрakovое состояние.

Согласно последнему определению Британского общества гастроэнтерологов (BSG, 2014) пищевод Барретта — это пищевод, в котором любая часть нормальной дистальной плоскоклеточной выстилки замещена метапластическим цилиндроклеточным эпителием, который хорошо различим эндоскопически (длина 1 см, он находится выше пищеводно-желудочного соединения) и подтвержден гистологически при исследовании эзофагеальных биопсий. Пищевод Барретта с кишечной метаплазией следует считать метаплазией с наиболее высоким неопластическим потенциалом, но важнее диагностика дисплазии. Риск неопластической трансформации в каждом конкретном случае уточняется на основании данных эндоскопии, гистологического и молекулярно-биологического исследований. Пищевод Барретта следует отличать от иррегулярности Z-линии и метаплазированного ультракороткого сегмента (длиной менее 1 см), при биопсии которых нередко выявляют кишечную метаплазию (до 40% наблюдений), так как степень риска неопластической трансформации таких изменений низка. Биопсия при иррегулярности Z-линии и ультракоротком железистом сегменте не рекомендуется, а если производится, то указывается как биопсия пищеводно-желудочного соединения, а не пищевода. Расширенное определение пищевода Барретта Британского общества гастроэнтерологов ведет к значительному росту затрат и нагрузки на систему здравоохранения и не принято в России, США и многих других странах.

Напротив, Американский колледж гастроэнтерологии (ACG, 2008, 2014) определяет пищевод Барретта как изменения эпителия дистального отдела пищевода любой длины, которые выявляются эндоскопически как цилиндроклеточная слизистая оболочка и верифицируются гистологически при исследовании биопсии как кишечная метаплазия. Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA, 2011) также предлагает определять пищевод Барретта как состояние, при котором метапластический цилиндроклеточный эпителий любой длины, предрасположенный к развитию рака, замещает многослойный плоский эпителий, в норме выстилающий дистальный отдел пищевода, причем для диагностики пищевода Барретта необходимо выявление кишечной метаплазии как единственного типа цилиндрического эпителия, который, безусловно, предрасполагает к озлокачествлению. Степень риска неопластической трансформации цилиндрического эпителия других типов (кардиального и фундального) остается неясной. Однако если пациент с цилиндроклеточной метаплазией

дистального пищевода без кишечной метаплазии входит в группу риска по развитию аденокарциномы пищевода (мужской пол, возраст старше 50 лет, клинические симптомы гастроэзофагеального рефлюкса и т.д.), то лечебная стратегия должна быть такой же, как при выявлении кишечной метаплазии.

Следует иметь в виду, что в слизистой оболочке пищевода могут встречаться и истинные гетеротопии слизистой оболочки желудка (4% в популяции), реже — сальных желез (гранулы Фордайса) или ткани поджелудочной железы. В отличие от пищевода Барретта такие гетеротопии, в основном слизистой оболочки желудка, локализуются преимущественно в первых 3 см проксимальной части пищевода, имеют вид небольших округлых островков, представленных слизистой оболочкой фундального или кардиального типов. В них могут развиваться любые патологические процессы, характерные для желудка, от хеликобактерной инфекции до, хотя и крайне редко, кишечной метаплазии, дисплазии и различных опухолей.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

K22.7 — пищевод Барретта (синонимы: синдром, болезнь, метаплазия Барретта). Исключено: язва Барретта (код K22.1). Код K22.7 для пищевода Барретта был включен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра в 2006 г. (Official WHO updates combined 1996–2010. VOLUME 1).

История изучения пищевода Барретта

Железистый цилиндрический эпителий в пищеводе неоднократно описывали как «очаги гетеротопии желудочного эпителия» многие патологи и клиницисты еще в начале XX в. (Schridde, 1904; Tileston, 1906; Stewart, 1929; Friedenwald, 1929 и др.). Однако этот факт привлек внимание лишь в 1950 г. после описания английским хирургом Norman Rupert Barrett (1903–1979) эпителия желудочного типа вокруг язв дистального отдела пищевода у нескольких пациентов.

N. Barrett трактовал эти находки как врожденное укорочение пищевода с транслокацией желудка в грудную полость и развитием в нем изъязвлений, предложив такие термины, как «трубчатый желудок» и «рефлюкс-эзофагит».

L. Boshier и F. Taylor в 1951 г. показали, что такие язвы на фоне железистого эпителия локализуются в пищеводе, а не в желудке, связав их патогенез с эзофагеальной гетеротопией слизистой оболочки желудка. Однако уже в 1952 г. A. Morson и S. Belcher предположили метапластический морфогенез появления железистого эпителия в дистальном пищеводе, а также впервые описали в нем бокаловидные клетки, характерные для слизистой оболочки кишечника. В 1953 г. P. Allison и A. Johnstone предложили термины «желудочная слизистая мембрана» и «цилиндрический пищевод» (*columnar-lined esophagus*), расценив такие изменения как порок развития (гетеротопию). N. Barrett в

публикации 1957 г. согласился с такими выводами, однако уже в 1959 г. P. Moersch и соавт. и в 1961 г. J. Hayward окончательно доказали приобретенный (метапластический) характер наблюдаемых морфологических изменений пищевода, связав его патогенез с гастроэзофагеальным рефлюксом. В 1970 г. это было экспериментально подтверждено С. Bremner и соавт.

Термин «пищевод Барретта» был введен в начале 60-х гг. в основном благодаря работам P. Allison, хотя более корректно было бы использовать название «пищевод Аллисона–Барретта». Наиболее распространенные синонимы пищевода Барретта — синдром, или метаплазия, Барретта, специализированный (имеется в виду кишечная метаплазия) цилиндрический эпителий Барретта, специализированная интестинальная или неполная кишечная метаплазия пищевода.

J. Hayward в 1961 г. постулировал (как оказалось впоследствии, ошибочно), что слизистая оболочка кардиального типа в норме выстилает дистальные 2 см пищевода, будучи переходной между слизистой оболочкой пищевода и желудка, защищая пищевод от действия кислого желудочного сока. Поэтому, по его определению, пищевод Барретта — это любой гистологический тип цилиндрического эпителия в дистальном отделе пищевода выше 2 см от пищеводно-желудочного соединения.

A. Hawe и соавт. в 1973 г. и R. Haggitt и соавт. в 1978 г. установили связь между пищеводом Барретта и аденокарциномой дистального отдела пищевода, называемую поэтому аденокарциномой Барретта.

A. Paull и соавт. в 1976 г. впервые описали три гистологических типа цилиндрического (железистого) эпителия пищевода:

- специализированный (кишечный, с бокаловидными клетками, или кишечная метаплазия);
- переходный желудочный (кардиальный, сходный с выявляемым в кардиальном отделе желудка);
- фундальный желудочный (оксинтокардиальный, кислотообразующий, аналогичный фундальному отделу желудка).

К концу 80-х гг. XX в. стало очевидно, что главным образом кишечная метаплазия цилиндрического эпителия пищевода (синоним — «специализированный тип») предрасполагает к развитию его аденокарциномы. В результате в 1980-е гг. большинство исследователей определяли пищевод Барретта уже как кишечную метаплазию, выявленную в цилиндрическом дистальном отделе пищевода выше 2 см от пищеводно-желудочного соединения. В 1990-е гг. было уточнено, что пищевод Барретта — это кишечная метаплазия в любом видимом сегменте цилиндрического эпителия дистального пищевода — длинном (более 2–3 см), коротком (менее 2 см) или ультракоротком (менее 1 см выше пищеводно-желудочного соединения). Значение ультракороткого сегмента позже было пересмотрено в связи с накопленными доказательствами низкого риска развития аденокарциномы при

кишечной метаплазии в пределах 1 см от пищеводно-желудочного соединения и в области иррегулярной Z-линии, а определение понятия пищевода Барретта вновь расширено до любого гистологического типа метаплазированного эпителия. По Лос-Анжелесской классификации (1994, 1999) и Монреальскому соглашению о классификации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (2006) пищевод Барретта — это одно из поздних проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, любой гистологический тип цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода, обусловленный гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Противоречия в оценке роли кишечной метаплазии и длины цилиндроклеточного сегмента пищевода при определении пищевода Барретта легли в основу двух групп его современных дефиниций (табл. 1).

Таблица 1. История развития представлений о пищеводе Барретта

Год	Автор	Дефиниция / изменения
1950	N. Barrett	Предлагает термин «рефлюкс-эзофагит» Оспаривает существование гетеротопии слизистой оболочки желудка Называет пищевод, покрытый цилиндрическим (железистым) эпителием, трубчатым желудком
1953	P. Allison, A. Johnston	Называют пищевод, покрытый цилиндрическим эпителием, «желудочная слизистая мембрана» Полагают, что это порок развития пищевода (гетеротопия желудочной слизистой оболочки) Предлагает термин « <i>columnar-lined esophagus</i> » — «цилиндроклеточный пищевод»
1957	N. Barrett	Соглашается, что пищевод, покрытый цилиндрическим эпителием, — это порок развития (гетеротопия желудочной слизистой оболочки)
1960-е	P. Allison et al.	Предлагают термин «пищевод Барретта» для обозначения цилиндроклеточного пищевода
1961	J. Hayward	Доказывает, что пищевод, покрытый цилиндрическим эпителием, индуцирован гастроэзофагеальным рефлюксом. Постулирует, что в дистальном отделе пищевода до 2 см цилиндрического эпителия считается нормой. Определяют пищевод Барретта как наличие цилиндрического эпителия в дистальном отделе пищевода, превышающее по длине 2 см
1976	A. Paull et al.	Классифицирует пищевод Барретта по трем гистологическим типам метаплазированной железистой слизистой оболочки
Конец 1970-х	Многие авторы	Доказано, что пищевод Барретта предрасполагает к развитию аденокарциномы пищевода (аденокарциномы Барретта)
1980-е	Многие авторы	Доказано, что только кишечная метаплазия предрасполагает к развитию аденокарциномы пищевода. Определение пищевода Барретта требует наличия кишечной метаплазии в дополнение к правилу «2–3 см выше пищеводно-желудочного соединения» — длинном сегменте цилиндроклеточного пищевода
1990-е	S. Spechler	Признается короткий сегмент пищевода Барретта (кишечная метаплазия в цилиндрическом эпителии менее 2 см длиной)
1990-е	Многие авторы	Пищевод Барретта — это кишечная метаплазия в любом видимом сегменте цилиндрического (железистого) эпителия пищевода.

		Деление на длинный, короткий и ультракороткий (менее 1 см) сегменты пищевода Барретта
2006–2012	P.T. Chandrasoma, T.R. DeMeester et al	Пищевод Барретта — это кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода кардиального типа независимо от ее отношения к эндоскопически определяемому пищеводно-желудочному соединению
2006	Монреальское соглашение о классификации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	Пищевод Барретта — это любой гистологический тип железистой метаплазии дистального отдела пищевода, включая кишечную метаплазию, обусловленный гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Таким образом, парадоксально, но ни один из пациентов, которых описал N. Barrett, не имел пищевода Барретта. По мнению ряда авторов, в частности S. Spechler (2003), использование такого неясного и искусственного понятия, как пищевод Барретта, определение которого к тому же периодически меняется, препятствует пониманию состояния, к которому он применяется, а драматическим последствием становится рост частоты поздней диагностики аденокарцином пищевода. В результате некоторые авторы предлагают вообще отказаться от использования термина «пищевод Барретта».

Эпидемиология

Частота пищевода Барретта в популяции наиболее высока, как и встречаемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в странах Европы и США, где она в последнее десятилетие составляет 1,3–1,6% и ежегодно нарастает. Российские показатели приближаются к этим цифрам. Пищевод Барретта выявляется в биопсийном и операционном материале у 97% больных с аденокарциномой пищевода или пищеводно-желудочного соединения и расценивается как основной фактор риска развития этих опухолей.

Аденокарциномы дистального отдела пищевода (аденокарциномы Барретта) считаются ассоциированными с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта (до 90% наблюдений, по данным многих авторов). Аденокарциномы пищеводно-желудочного соединения также часто связаны с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта и по молекулярно-биологическим характеристикам близки к аденокарциномам пищевода. Нужно, однако, помнить, что на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта может развиваться и плоскоклеточный рак, и другие новообразования пищевода. Кроме того, возможно развитие аденокарцином пищевода из его кардиальных или подслизистых желез при сохранном многослойном плоском эпителии слизистой оболочки.

Доля аденокарцином пищевода составляет более 50% от числа всех его злокачественных опухолей. Частота аденокарцином пищевода растет последние десятилетия быстрее, чем других онкологических заболеваний, таких, например, как меланома, рак молочной железы или простаты. За последние двадцать лет в разных странах рост составил 5–10%, даже после выделения аденокарцином пищеводно-желудочного соединения в отдельную группу и с учетом улучшения диагностики рака. В связи с неясностью происхождения аденокарцином, расположенных в области пищеводно-желудочного соединения из желудка или пищевода, и, вследствие этого, с вероятными различиями их патогенеза и других особенностей такие новообразования в последнее десятилетие выделены в отдельную группу.

При цилиндроклеточном (железистом) пищеводе в целом, независимо от гистологического типа метаплазированного эпителия, частота развития аденокарциномы пищевода составляет 0,28% у мужчин и 0,13% у женщин, а при кишечной метаплазии — 0,5% в год. То есть при кишечной метаплазии рак пищевода ежегодно развивается у 1 из 200 больных. Риск развития аденокарциномы выше при длинном сегменте цилиндроклеточного пищевода (более 2–3 см). Пациенты с кишечной метаплазией пищевода имеют 2–25% риск развития дисплазии различной степени тяжести и 2–5% риск возникновения аденокарциномы пищевода, что в 30–150 раз выше, чем в общей популяции. Это доказывает, что именно кишечная метаплазия несет в себе угрозу развития дисплазии и аденокарциномы пищевода и считается предопухолевым состоянием. По мнению одних авторов, риск развития аденокарциномы пищевода не зависит от площади распространения кишечной метаплазии, других — минимален при ее малых фокусах. Неполная кишечная метаплазия выявляется в 80–90% наблюдений пищевода Барретта, в отличие от кишечной метаплазии желудка, где ее частота не превышает 20%. Полная (условно) кишечная метаплазия наблюдается в 10–20% случаев, обычно в виде очагов среди неполной кишечной метаплазии. Преобладает неполная кишечная метаплазия типа III (70–80%), риск неопластической трансформации при которой наиболее высок. В связи с этим в последние годы при пищеводе Барретта принято указывать кишечную метаплазию без уточнения ее типа.

Роль кишечной метаплазии в области Z-линии, в том числе при ее выраженной иррегулярности, а также в пределах 1 см выше пищеводно-желудочного соединения, остается неясной, риск ее неопластической трансформации не доказан.

При дисплазии железистого эпителия пищевода у больных с пищеводом Барретта ее низкая степень встречается у 5%, высокая — у 34% пациентов. Риск прогрессии дисплазии низкой степени до высокой составляет у больных с пищеводом Барретта от 0,5 до 13,4% в год. Время прогрессии дисплазии от низкой степени до высокой варьирует от 1,5 до 4 лет, а от дисплазии высокой степени до аденокарциномы — от 0,5 до 2 лет. Частота развития аденокарциномы пищевода на фоне дисплазии низкой степени очень низка, а высокой степени составляет от 8 до 75% (по данным Американской

гастроэнтерологической ассоциации, в среднем 6% в год). По другим данным при наличии дисплазии высокой степени у 40–50% пациентов в течение 5 лет развивается аденокарцинома пищевода. Распространенность дисплазии не влияет на прогноз.

Однако среди всех больных с аденокарциномой пищевода или пищеводно-желудочного соединения только 10% имеют диагноз пищевод Барретта в анамнезе, что указывает, вероятно, на плохую диагностику этой патологии. Пищевод Барретта диагностируется у 5–10% пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, но у 40% больных с пищеводом Барретта и/или аденокарциномой пищевода клиника гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отсутствует. Последнее принято объяснять бессимптомным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у достаточно большой части больных.

Независимо от выявления кишечной метаплазии, т.е. собственно пищевода Барретта по определению, принятому в России, США и некоторых других странах, факторами риска развития аденокарциномы пищевода считаются следующие:

▪ **основные:**

- мужской пол;
- возраст старше 50 лет;
- клинические симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни);

▪ **дополнительные:**

- европеоидный тип;
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- ожирение (абдоминальный тип);
- курение;
- семейный анамнез и генетическая предрасположенность (у 70% больных с пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода выявлены два генетических локуса, ассоциированные с пищеводом Барретта).

Снижают риск развития аденокарциномы пищевода не только адекватное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, хиатальной грыжи, но и хеликобактерная инфекция (предположительно в связи со снижением рН желудочного сока и модуляцией моторики желудка), изолированное применение ингибиторов протонной помпы, а также нестероидных противовоспалительных препаратов и статинов (механизм неизвестен).

Этиология, патогенез и морфогенез

Развитие цилиндроклеточного пищевода и собственно пищевода Барретта в настоящее время связывают не с проксимальной миграцией по пищеводу цилиндрического эпителия кардиального отдела желудка или с эзофагеальной

гетеротопией эпителия желудка или кишки, а с многоэтапным процессом нарушения дифференцировки стволовых клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода и, вероятно, эзофагеальных желез и их протоков под влиянием гастроэзофагеального рефлюкса на фоне хронического рефлюкс-эзофагита и определенной генетической предрасположенности.

Главными «кандидатами» на такие стволовые клетки становятся клетки базального слоя многослойного плоского эпителия и протоков подслизистых эзофагеальных желез. Электронно-микроскопически при пищеводе Барретта обнаруживают клетки-гибриды с ультраструктурными признаками как железистого, так и плоского неороговевающего эпителия.

Полагают, что вначале, при метаплазии многослойного плоского эпителия при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в результате комплекса изменений, которые считаются высокоспецифичными для рефлюкса, возникает слизистая оболочка кардиального типа, наименее дифференцированная и состоящая только из слизепroduцирующих клеток. Такая метаплазия не воспроизводится любым другим известным агентом, вызывающим повреждение слизистой оболочки пищевода, — ни химическими веществами, ни лекарствами, ни коррозивными или инфекционными агентами. Другие виды повреждения плоского эпителия пищевода неспецифичны для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и могут возникать при других заболеваниях. Предполагается, что область метапластической трансформации эпителия пищевода в начале мала или имеет мозаичный характер, но изменения имеют тенденцию к быстрой кумуляции.

В морфогенезе пищевода Барретта обсуждается также роль кардиальных желез пищевода, в норме расположенных в собственной пластинке слизистой оболочки пищевода непосредственно под пластом многослойного плоского эпителия. Эти пищеводные железы локализованы преимущественно в дистальном (на протяжении 4 см выше пищеводно-желудочного соединения) и проксимальном отделах пищевода. Их клетки продуцируют нейтральные муцины (окрашиваются при ШИК-реакции). В отличие от них подслизистые железы пищевода считаются аналогом малых слюнных желез, располагаются на всем протяжении пищевода под мышечной пластинкой слизистой оболочки и их кислый секрет (сиаломуцины) окрашивается альциановым синим при pH 2,5. При повреждении плоского эпителия пищевода кардиальные железы в соответствующих условиях, возможно, могут пролиферировать и дифференцироваться в железистую слизистую оболочку различных гистологических типов, прежде всего кардиального.

Молекулярные агенты гастроэзофагеального рефлюксата и рецепторы стволовых клеток, которые становятся причиной переключения дифференцировки клеток слизистой оболочки пищевода, неизвестны. Доказано, что кислота действует в основном только как разрушающий межклеточные контакты «ключ», который «разрешает» доступ многим молекулам к стволовым клеткам базального слоя плоского эпителия. На роль молекул, влияющих на их

дифференцировку, претендуют прежде всего холевая и дигидрохолевая желчные кислоты, которые дозозависимо увеличивают активность промоторов генов *Cdx1* и *2* и продукцию белков CDX1 и 2 кератиноцитами пищевода. Показано, что «генетическим переключателем», вызывающим кишечную дифференцировку в слизистой оболочке пищевода кардиального типа, считается активизация системы homeobox генов транскрипции *Cdx1* и *Cdx2*, экспрессированных в нормальной тонкой и толстой кишках. Эти гены в норме подавлены в пищеводе и желудке, но экспрессированы в большинстве случаев при пищеводе Барретта. Кишечные специфические факторы транскрипции CDX, Trefoil-пептиды и человеческий спазмолитический полипептид (hsp) — эти три группы специфических железистых маркеров повышено экспрессируются при пищеводе Барретта по сравнению с плоским эпителием, подтверждая тот факт, что цилиндроклеточная трансформация плоского эпителия, возможно, служит ответом на хроническое воспаление, нарушающее процесс клеточной пролиферации и дифференцировки. Повышенная экспрессия в слизистой пищевода циклооксигеназы-2 (COX-2) — фермента, участвующего в регуляции воспаления и канцерогенеза, подтверждает эту гипотезу. Кроме того, исследования *in vivo* показали, что экспрессия гена COX-2 индуцируется желчными кислотами, компонентами желудочного секрета и даже может служить потенциальной мишенью хемопрофилактики пищевода Барретта.

В морфогенезе пищевода Барретта можно выделить несколько фаз. Вначале молекулы рефлюксата вызывают повреждение плоского эпителия пищевода и его метаплазию в слизистую оболочку кардиального типа. Далее рассматривают несколько вариантов развития событий. Во-первых, возможна реверсия к плоскому эпителию, хотя без лечения это маловероятно, но при соответствующей терапии типично восстановление пласта многослойного плоского эпителия, причем нередко вначале в виде очаговой плоскоклеточной метаплазии. Во-вторых, может прогрессировать хроническое воспаление с образованием эрозий и язв (варианты рефлюкс-эзофагита при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни). В-третьих, могут появляться париетальные клетки с трансформацией слизистой оболочки кардиального типа в кардиальную кислотопродуцирующую и фундальную (что благоприятно, так как появление в ней очагов дисплазии считается маловероятным) или бокаловидные и другие клетки с развитием кишечной метаплазии. Показано, что кишечная метаплазия пищевода считается наиболее восприимчивым типом слизистой оболочки к действию канцерогенных веществ рефлюксата, и именно в ней возникают фокусы дисплазии. Этиология, патогенез и роль кишечной метаплазии в онкогенезе в пищеводе и желудке различны. Кишечная метаплазия в пищеводе развивается обычно в ранее сформированной слизистой оболочке кардиального типа, неполного типа и отличается высоким риском развития дисплазии и аденокарциномы, не связана с хеликобактерной инфекцией. По-видимому, дифференцировка слизистой оболочки кардиального типа с ее трансформацией в фундальную или кишечную метаплазию, а также появление фокусов дисплазии — часто параллельные процессы и носят

мозаичный характер, что следует учитывать при диагностике пищевода Барретта.

Морфологическая диагностика пищевода Барретта

Биопсия считается обязательной частью эндоскопического исследования при патологии пищевода в соответствии с рекомендациями ассоциаций гастроэнтерологов и патологов России, США, Великобритании и др.

В направлении на патогистологическое исследование указывается эндоскопическое заключение, основанное на Пражских С + М-критериях (Пражская Европейская гастроэнтерологическая неделя, 2004). По Пражской классификации в см указывается длина циркулярного цилиндроклеточного сегмента (С) и максимальная длина «язычков» железистой метаплазии (М) (табл. 2)

Таблица 2. Пражские «С» и «М»-критерии эндоскопической диагностики пищевода Барретта (2004)

Общие комментарии
Глубина введения эндоскопа в см определяется от места непосредственно перед характерным признаком, видимым полностью при извлечении эндоскопа Для любой протяженности эндоскопически видимого пищевода Барретта менее 1 см от пищеводно-желудочного соединения указывается длина сегмента пищевода Барретта менее 1 см; для другой длины значение в см округляется
Ориентиры при определении пищеводно-желудочного соединения
Проксимальные границы (верхушки) желудочных складок Циркулярное кольцо или сужение над проксимальными краями желудочных складок (дистальный конец нижнего пищеводного сфинктера)
Ориентиры при определении границ пищевода Барретта
Если имеется любое эндоскопическое подозрение на пищевод, должна быть определена протяженность циркулярных и любых проксимальных пальцевидных изменений Необходимо отметить точную глубину введения эндоскопа для проксимальных краев циркулярного сегмента и самого длинного пальцевидного сегмента пищевода Барретта
Заключение о распространенности эндоскопически выявляемого пищевода Барретта
Расчет циркулярного (С) и максимального (М) размеров, где С — разность в см расстояния при введении эндоскопа между пищеводно-желудочным соединением и проксимальным краем циркулярного сегмента пищевода Барретта, а М — разность в глубине введения эндоскопа между позициями, зарегистрированными для пищеводно-желудочного соединения и проксимальным краем максимально длинного линейного сегмента пищевода Барретта (в это определение не включены островки цилиндроклеточной метаплазии) Например: «С3М5» — циркулярный сегмент пищевода Барретта длиной 3 см выше пищеводно-желудочного соединения и длина максимального линейного сегмента распространения — 5 см выше пищеводно-желудочного соединения; «С менее 1 М менее 1» — циркулярный сегмент пищевода Барретта менее 1 см выше пищеводно-желудочного соединения и максимальное линейное распространение менее 1 см выше пищеводно-желудочного соединения (эквивалентно иррегулярной Z-линии)

Пражская классификационная система позволила стандартизировать эндоскопическую диагностику цилиндроклеточных изменений слизистой оболочки пищевода, однако в нее не включены описания очаговых поражений и

ультракороткого (менее 1 см) цилиндроклеточного сегмента. Поэтому наличие и локализация очаговых изменений указывают дополнительно по Парижской классификации (2005) (табл. 3).

Таблица 3. Протокол эндоскопического описания при диагностике пищевода Барретта

Находки	Система описания	Номенклатура
Пищевод Барретта, длина сегмента	Пражская классификация	CnMn, где n — длина в см
Островки пищевода Барретта	Расстояние от резцов и длина в см	Текстовое описание
Грыжа хиатальная	Расстояние между диафрагмальным сужением и пищеводно-желудочным соединением	Есть/нет, см
Классификация видимых поражений	Парижская классификация	0-Ip — выступающие на ножке 0-Is — выступающие на широком основании 0-IIa — поверхностные приподнятые 0-IIb — плоские 0-IIc — поверхностные с депрессией 0-III — углубление
Биопсии	Локализация и число образцов	Число и расстояние в см от резцов

При взятии биопсий рекомендуется применять Сиэтлский биопсийный протокол: 4-квadrантную биопсию на каждые 2 см (а при ранее выявленной дисплазии — на каждые 1 см) цилиндроклеточного сегмента независимо от его длины. Дополнительно следует брать биопсии из всех подозрительных участков слизистой оболочки пищевода. Желательно раздельное направление и исследование этих биопсий для выявления локализации тех или иных изменений. Требуется предварительное лечение эзофагита, особенно эрозивного, которые маскируют пищевод Барретта и дисплазию.

Предложены также модификации 4-квadrантной схемы биопсии пищевода, например по P.T. Chandrasoma и T.R. DeMeester (2006), с взятием биоптатов, начиная от плоского эпителия пищевода проксимально до фундальной (желудочной) слизистой оболочки — дистально (табл. 4). При этом выявления кишечной метаплазии даже в единственном биоптате, взятом выше пищеводно-желудочного соединения, достаточно для установления диагноза пищевода Барретта.

Таблица 4. Рекомендуемый протокол биопсии для диагностики пищевода Барретта по P.T. Chandrasoma и T.R. DeMeester (2006)

Локализация биопсии	Обстоятельства	Цель
В области Z-линии попытайтесь взять биоптаты с двух сторон от этой линии	Всегда	Определить проксимальный предел цилиндроклеточного сегмента пищевода; определить эпителий в области проксимальной границы

		цилиндроклеточного сегмента пищевода
2–3 см дистальнее конца трубчатого пищевода	Всегда	Найти кислотопродуцирующую слизистую оболочку, чтобы определить дистальный край цилиндроклеточного сегмента пищевода
1 см дистальнее конца трубчатого пищевода	Всегда	Определяет ГЭРБ на стадии расширения дистального конца пищевода
Выполнение биопсии в интервале 1–2 см между пищеводно-желудочным соединением и Z-линией	Когда цилиндроклеточный пищевод виден эндоскопически	Определяет длину цилиндроклеточного сегмента пищевода. Картирование эпителиального состава цилиндроклеточного сегмента пищевода
Анtrum и тело желудка	Всегда	Определяет сопутствующую патологию желудка

Отличить гистологически биоптаты слизистой оболочкой желудочного (кардиального, кардиального кислотопродуцирующего и фундального) типов, взятые выше или ниже пищеводно-желудочного соединения, невозможно, поэтому особое значение приобретает точность забора биопсий при эндоскопическом исследовании. Единственный морфологический критерий для дифференцировки пищевода и кардиального отдела желудка — подслизистые железы пищевода и их протоки, которые в биопсийном материале выявляются лишь в 10–15% наблюдений.

При диагностике кишечной метаплазии принципиально важно место ее локализации. В отличие от пищевода Барретта, кишечная метаплазия в кардиальном отделе желудка или в области пищеводно-желудочного соединения наблюдается, по данным разных авторов, в 5–40% биопсий и считается обычной находкой, чаще у женщин, нередко ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, и, как полагают, не имеет риска неопластической трансформации. Достоверные критерии дифференциальной диагностики кишечной метаплазии пищевода и кишечной метаплазии кардиального отдела желудка в области пищеводно-желудочного соединения отсутствуют. Результаты изучения экспрессии виллина (актинсвязывающего белка щеточной каймы интестинального эпителия), ферментов щеточной каймы тонкокишечных энтероцитов сукразо-изомальтазы и различных типов цитокератинов оказались недостоверными. Цитокератин 7, который в норме отсутствует в пищеводе и желудке, кроме клеток подслизистых эзофагеальных желез и их протоков нередко обнаруживается при кишечной метаплазии как пищевода, так и желудка. Цитокератин 20, характерный для поверхностного эпителия желудка, эпителия тонкой и толстой кишки, также может выявляться при кишечной метаплазии пищевода. Эпителиоциты при кишечной метаплазии пищевода отличаются высоким пролиферативным индексом (экспрессией Ki-67, более высокой, чем при кишечной метаплазии желудка), ассоциированным с экспрессией COX-2 и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) — ферментов, участвующих в регуляции воспаления и канцерогенеза. Показано, что их экспрессия нарастает в последовательности кишечной метаплазии — дисплазия — аденокарцинома пищевода. Trefoil-пептиды и человеческий спазмолитический полипептид (hsp) — группы специфических железистых

маркеров также повышено экспрессируются при кишечной метаплазии пищевода. В определенной мере для дифференциальной диагностики может служить выявление *Helicobacter pylori*, который при кишечной метаплазии пищевода, в отличие от желудка, не встречается.

При выявлении слизистой оболочки фундального типа следует исключить биоптат из кардиального отдела желудка, особенно при хиатальной грыже и иррегулярной Z-линии, так как при пищеводе Барретта такой тип эпителия крайне редок.

В связи с низкой воспроизводимостью патогистологической диагностики пищевода Барретта, и особенно дисплазии и ее степени, рекомендуется исследование биоптатов вторым патологом — специалистом в области гастроэнтерологии. Целесообразно иммуногистохимическое исследование экспрессии биомаркеров дисплазии и рака, прежде всего экспрессии p53, которое Британское общество гастроэнтерологов (2013) рекомендует включить в рутинное морфологическое исследование биоптатов пищевода при пищеводе Барретта. При выявлении дисплазии и рака необходим пересмотр препаратов в онкологическом учреждении, особенно если планируется инвазивное лечение.

В дальнейшем при пищеводе Барретта без дисплазии рекомендуется эндоскопическое исследование каждые 3–5 лет, при пищеводе Барретта с дисплазией низкой степени — 6–12 мес, высокой степени (если не проводится лечение) — 3 мес.

Для повышения точности и унификации описания результатов гистологического исследования рекомендуется использование специальных протоколов (краткого или, в специализированных медицинских организациях, развернутого) (табл. 5, 6).

Таблица 5. Протокол описания биопсий пищевода при диагностике пищевода Барретта (краткий вариант)

Уровень взятых биоптатов	
Общее число биоптатов	
Плоский эпителий	Есть/Нет
Структуры, специфические для пищевода	Есть/Нет
Железистая слизистая оболочка	Есть/Нет
Кишечная метаплазия	Есть/Нет
Дисплазия: ▪ неопределенная; ▪ низкой степени; ▪ высокой степени. Внутрислизистый рак	Есть/Нет
<p>Заключение: например, при наличии соответствующего эндоскопического описания: пищевод Барретта¹ только с желудочной (кардиальной, фундальной) метаплазией; пищевод Барретта с кишечной метаплазией (наличие и степень дисплазии); признаки пищевода Барретта не выявлены.</p> <p>При неясных эндоскопических данных или биоптате из пищеводно-желудочного соединения: железистый эпителий кардиального или фундального типов, или с кишечной метаплазией (наличие и степень дисплазии), или плоский эпителий без железистой ткани и т.д.</p>	

¹Используется определение пищевода Барретта Британского общества гастроэнтерологии (2013), включающее любые

гистологические типы метаплазированной слизистой оболочки пищевода.

Таблица 6. Протокол описания биопсий пищевода при диагностике пищевода Барретта (развернутый вариант)

Номер биоптата	1	2	3	4	4	6	...
Уровень (см)							
Число биопсий для каждого уровня							
Плоский эпителий (есть/нет)							
Железистый эпителий (есть/нет)							
Структуры, специфичные для пищевода (есть/нет)							
Кишечная метаплазия (есть/нет)							
Дисплазия (есть/нет): ▪ неопределенная; ▪ низкой степени; ▪ высокой степени							
Внутрислизистый рак							
Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии p53 (есть/нет/сомнительно/ не исследовалась)							
Максимальная степень выраженности воспаления							
Острое (нет, слабое, умеренное, выраженное)							
Хронические (нет, слабое, умеренное, выраженное)							
Максимальная степень дисплазии							
<p>Заключение: например, при наличии соответствующего эндоскопического описания: пищевод Барретта¹ только с желудочной (кардиальной, фундальной) метаплазией, пищевод Барретта с кишечной метаплазией (наличие и степень дисплазии), нет признаков пищевода Барретта. При неясных эндоскопических данных или биоптате из пищеводно-желудочного соединения: железистый эпителий кардиального или фундального типов, или с кишечной метаплазией (наличие и степень дисплазии), или плоский эпителий без железистой ткани и т.д.</p>							

¹Используется определение пищевода Барретта Британского общества гастроэнтерологии (2013), включающее любые гистологические типы метаплазированной слизистой оболочки.

Таблица 7. Протокол описания биопсий пищевода при диагностике пищевода Барретта, рекомендованный мультимедицинарной согласительной конференцией «Современные методы диагностики и лечения больных с пищеводом Барретта» и обществом эндоскопических хирургов России (2015)

Уровень взятия материала		N1	N2	N3	N4
Число биопсий в уровне					
Плоский эпителий	Да/Нет				
Цилиндроклеточный эпителий	Да/Нет				
Кишечная метаплазия	Да/Нет				
Железистая дисплазия (интраэпителиальная неоплазия)	Да/Нет				
Неопределенная	Да/Нет				
Низкой степени	Да/Нет				
Высокой степени	Да/Нет				
Интраэпителиальная карцинома	Да/Нет				
Наибольшая выраженность					

воспаления					
Острое (не обнаружено, незначительное, умеренное, выраженное)					
Хроническое (не обнаружено, незначительное, умеренное, выраженное)					
Заключение					
Пищевод Барретта (указать степень дисплазии) или нет признаков пищевода Барретта Указать наличие или отсутствие воспаления					

Хорошо известно, что частота обнаружения кишечной метаплазии снижается при уменьшении длины сегмента цилиндроклеточной слизистой оболочки пищевода и сокращении числа взятых биопсий. Нередко кишечная метаплазия выявляется только при повторной эндоскопии с биопсией. При цилиндроклеточном сегменте длиной 2 см и более практически всегда можно найти бокаловидные клетки (т.е. кишечную метаплазию) при достаточном количестве изученных биоптатов. У больных с длиной цилиндроклеточного сегмента более 1 см для выявления кишечной метаплазии требуется не менее 8 биоптатов. Таким образом, в связи с мозаичностью изменений, характерных для цилиндроклеточной метаплазии пищевода, частота диагностики кишечной метаплазии и дисплазии зависит от числа взятых биопсий, что и послужило основной причиной расширения определения понятия пищевода Барретта в Великобритании.

Кроме того, в слизистой оболочке кардиального типа нередко выявляются маркеры интестинализации (экспрессия CDX2, виллина, MUC2, Das1) и генетические изменения (анэуплоидия и т.д.), аналогичные наблюдаемым при кишечной метаплазии.

В последние годы, в связи с этим предложен даже термин «субморфологическая энтерализация» для обозначения феномена обнаружения молекулярно-генетических признаков энтерализации в слизистой оболочке пищевода кардиального типа, в которой еще не выявляются бокаловидные клетки и отнести ее к кишечной метаплазии по морфологическим признакам еще невозможно. Значение таких изменений пока не ясно, а расширение понятия предопухолевых изменений за счет включения субморфологической энтерализации многие авторы считают неоправданным.

Показано, что в течение 5 лет у 50% больных со слизистой оболочкой кардиального типа развивается кишечная метаплазия, а через 10 лет — у 90%. Однако у части больных аденокарцинома пищевода развивается без предшествующей кишечной метаплазии. Следовательно, эпителий кардиального типа также может обладать неопластическим потенциалом, однако степень риска его неопластической трансформации неизвестна. Поэтому если пациент с такими изменениями входит в группу риска по развитию аденокарциномы пищевода, то лечебная стратегия должна быть такой же, как и при выявлении кишечной метаплазии.

Следует учитывать, что плоскоклеточная респителизация поверхности очага кишечной метаплазии часто сочетается с его сохранением под плоским эпителием и риском развития аденокарциномы. Кроме того, кишечная метаплазия может развиваться и в кардиальных железах пищевода. При пищеводе Барретта отмечают также гиперплазию и фиброз мышечной пластинки слизистой оболочки пищевода, атрофию, очаговую гиперплазию и деформацию подслизистых эзофагеальных желез, нередко с дисплазией и иррегулярной компрессией протоков, что может вызвать трудности в дифференциальной диагностике с аденокарциномой.

Кишечная метаплазия может развиваться дистальнее конца трубчатого пищевода, в его расширенной при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и/или хиатальной грыже части, эндоскопически трудно отличимой от желудка. Такой тип пищевода Барретта в настоящее время обычно пропускают из-за сложностей эндоскопической диагностики пищеводно-желудочного соединения и рекомендаций, согласно которым больным без видимых эндоскопических изменений пищевода биопсию не производят. Поэтому некоторые исследователи разделяют предложение Р. Chandrasoma и Т. DeMeester (2006) определять пищевод Барретта как кишечную метаплазию слизистой оболочки пищевода кардиального типа независимо от ее отношения к эндоскопически определяемому пищеводно-желудочному соединению и даже отказаться от терминов «кишечная метаплазия пищеводно-желудочного соединения или кардии желудка».

Алгоритм морфологической диагностики пищевода Барретта представлен на схеме.



Схема. Алгоритм морфологической диагностики пищевода Барретта.