

БАРЕТОВИЯТ ХРАНОПРОВОД КАТО УСЛОЖНЕНИЕ В ХОДА НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНАТА РЕФЛУКСНА БОЛЕСТ



г-р Константин
Желязков,
проф. г-р Владимир
Андонов, дм

Ръководител
II Катедра по
вътрешни
болести, секция
Гастроентерология
към УМБАЛ „Каспела“,
гр. Пловдив

Баретовият хранопровод (БХ) е премалигнено усложнение на гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ), при което многослойният плосък невроговяващ епител на хранопровода се замества с еднореден цилиндричен на стомаха или с тънкочревен (специализирана интестинална метаплазия). Той е отговорен за появата на аденокарцином на стомаха и хранопровода при по-голямата част от пациентите с това усложнение на ГЕРБ. Стомашният и езофагеалният карциноми са свързани с много ниска преживяемост, поради късното диагностициране и ранното метастазиране в периода на клинична симптоматика, като средната преживяемост на петата година не надвишава 15-20%. Рискът от аденокарцином на хранопровода сред пациентите с БХ е няколко десетки пъти по-висок в сравнение с лицата без това усложнение. Прогресията на БХ преминава през етапи на нискостепенна, високостепенна дисплазия и последващо развитие на рак. В това отношение много гастроентерологични дружества предлагат провеждането на ендоскопски скрининг при пациенти с рефлуксна симптоматика. Други дружества обаче не приемат тези предложения, тъй като абсолютният риск от развитие на аденокарцином е относително нисък. От друга страна, БХ може да възникне при пациенти без рефлуксна симптоматика, а и досега няма сигурни доказателства, че ендоскопският скрининг намалява смъртността от езофагеален карцином. В САЩ при 10-15% от пациентите с горнодиспептични оплаквания се установява БХ. От друга страна, при ендоскопирани пациенти без оплаквания от хроничен рефлукс се посочва превалентност на състоянието от 5.6%. Това доказва, че липсата на рефлуксни оплаквания не означава липса на БХ, съответно липса на повишен риск от карцином на хранопровода и стомаха. Пациенти с дисплазия на базата на БХ имат от 1 до 20% риск за развитие на рак на хранопровода, като 70% от тях са вече начални аденокарциноми.

Епидемиология

БХ се диагностицира чрез горна ендоскопия. Честотата му варира от 0.4 до 20% от населението на света. Той се среща изключително рядко в ранна детска възраст, а е най-характерен при пациенти на средна и в напреднала възраст. Средната възраст на диагностициране е 55 години^[1]. 10% от пациентите с ГЕРБ развиват БХ, а от тях около 10% развиват и дисплазия на епитела. Честотата на късия сегмент БХ е определена на 1.6%, а на дългия сег-

мент – 6.4%. Разпространението на БХ сред лицата с рефлуксна симптоматика (2.3%) е само умерено и незначително по-голямо от тези без такива симптоми (1.2%). Значението му за общественото здраве се основава на връзката му с появата на аденокарцином на хранопровода. Честотата на аденокарцинома на хранопровода е нараснала значително през последните четиридесет години в много региони на западния свят и има индикации, че честотата на това заболяване нараства

сред азиатските популации, където преди това е било рядко^[2]. В САЩ например честотата е най-висока при кавказките мъже, където тя е около осем пъти по-голяма от кавказките жени и пет пъти по-висока от афро-американските мъже. Въпреки това значителни увеличения са регистрирани за всяка група, в резултат на което в САЩ аденокарциномът на хранопровода стана най-честият хистологичен тип рак на хранопровода в края на 90-те години^[3]. В продължение на години опре-

делението за БХ варира в цял свят. Значителните различия от страна на гастроентерологичните дружества, свързани с диагностицирането, проследяването и лечението на това усложнение създава известни трудности при унифицирането на проблема за всяка една страна и изготвянето на съответни терапевтични протоколи.

Рискови фактори

- **Фамилна обремененост** за БХ или езофагеален карцином. Установени са следните три гена, отговорни за повишен риск от БХ и езофагеален карцином (MSR1, ASCC1 и CTHRC1)^[4].
- **По-напреднала възраст**: повишен риск над 50-годишна възраст^[5].
- **Мъжки пол**: съотношение мъже:жени – 1.96:1. За ерозивни форми на рефлукс, съотношение мъже:жени – 1.57:1. Неерозивни форми на рефлуксна болест – 0.72:1^[5].
- **Бяла раса**: годишната честота на БХ при бялото население е 39/100 000, при азиатците 22/100 000, при чернокожите 6/100 000^[6].
- **Наличие на продължителни рефлуксни симптоми**, неповлияващи се от употреба на ИПП. Пациентите с рекурентни симптоми на рефлукс имат значително по-голям риск от развитие на езофагеален аденокарцином и карцином на кардията. Същевременно по-възрастните мъже с ежеседмични симптоми на рефлукс имат значително по-голям риск от развитие на аденокарцином на хранопровода в сравнение с пациентите с по-леки и редки рефлуксни оплаквания (на 70-годишна възраст честотата е 60.8/100 000 души годишно)^[7].
- **Затлъстяване**: наднорменото тегло повишава риска от възникване

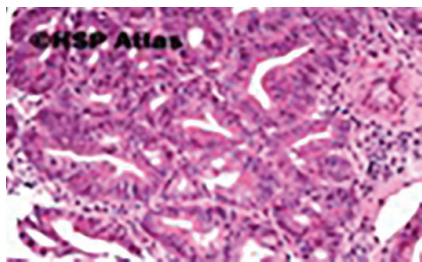
на хиатална херния и засилва рефлуксната симптоматика и риска от БХ. Затлъстяването, определено чрез индекса на телесна маса (ИТМ), също значимо повишава риска от аденокарцином на хранопровода. Проучванията показват връзка между ГЕРБ и затлъстяването, като според тях хората със затлъстяване с чести симптоми на ГЕРБ са имали значително по-висок риск от аденокарцином на хранопровода (коефициент на вероятност, OR=16.5, 95% CI=8.9-30.6), отколкото хората със затлъстяване, но без рефлукс (OR=2.2, 95% CI=1.1-4.3) или рефлукс, но без затлъстяване (OR=5.6, 95% CI=2.8-11.3) в сравнение с хора с нормален ИТМ и без симптоми на рефлукс^[8]. Последните резултати от проучвания на случайно възникнал БХ силно подкрепят схващането, че абдоминалното затлъстяване е определящата характеристика, която поставя хората в повишен риск от БХ и вероятно езофагеален аденокарцином. Предвид факта, че мъжете с наднормено тегло имат по-голямо количество висцерална мастна тъкан, отколкото жените с наднормено тегло, тези проучвания предлагат възможно обяснение за подчертаното преобладаване на мъжете с аденокарцином на хранопровода и БХ. В едно от първите проучвания, изследващи възможните медиатори на връзката *затлъстяване – БХ – езофагеален аденокарцином*, се съобщава, че високият серумен лептин, който може да стимулира канцерогенезата чрез митогенни и ангиогенни средства, е свързан с повишен риск от БХ особено сред мъжете^[9]. В допълнение към промяната на нивата на адипокини като лептин и адипонектин, затлъстя-

ването може да повиши нивото на бионаличния IGF-1 и инсулин, които могат директно да намалят апоптозата и да стимулират клетъчната пролиферация, повлиявайки на низходящите сигнални пътища, участващи в клетъчния растеж и пролиферация^[10].

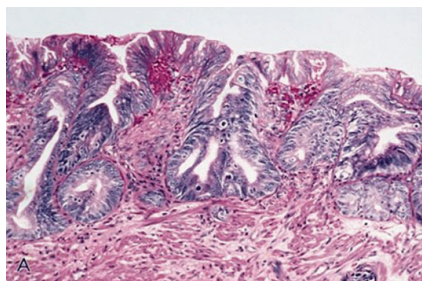
- **Тютюнопушене**: бивши или настоящи пушачи – след проведен метаанализ на 7069 пациенти с БХ е установен значително по-висок риск при тютюнопушачи^[11]. Тютюнопушенето приблизително удвоява риска от възникване на аденокарцином на хранопровода^[12].
- **Метаболитен синдром**: пациентите с рефлуксна симптоматика и метаболитен синдром имат двукратно повишен риск от развитие на БХ в сравнение с асимптомните пациенти, като тази връзка е независима от тютюнопушенето, приема на алкохол и BMI^[13].
- **Захарен диабет**: захарният диабет увеличава риска от развитие на БХ с 49%^[14].
- **BMI**: BMI>30 е свързан със значително по-висок риск от БХ в сравнение с пациенти с BMI<30, като количеството висцерална мастна тъкан при симптомните пациенти е било 1.5 пъти по-голямо отколкото това при контролната група^[15].
- **Хиатална херния**: доказано е, че съществува пряка връзка и повишен риск от развитие на къс сегмент на БХ при пациенти с хиатална херния и още по-голяма честота между хиаталната херния и появата на дълъг сегмент на БХ^[16].
- **Хронично възпаление**: според една хипотеза дължината на теломерите в левкоцитите на индивиди с БХ може да служи като интегративна мярка за дългосрочната история на възпалението и окси-

Фигура 1:

Нискостепенна дисплазия на епитела при Баретов хранопровод

**Фигура 2:**

Високостепенна дисплазия на епитела при Баретов хранопровод



датовното увреждане на гадено лице, тъй като е доказано, че фактори като инсулинова резистентност, затлъстяване и тютюнопушене намаляват дължината на теломерите.

В проучване случай-контрола е установено, че общата дължина на теломерите, както и дължините на теломерите 17p и 12q са свързани с повишен риск от аденокарцином на хранопровода. Рефлуксът съдържа множество субстанции в допълнение към стомашната киселина (жлъчни соли, панкреатични ензими, приети храни и техните метаболити), които могат да причинят остро и хронично възпаление на езофагеалния епител с последващо развитие на оксидативен стрес^[17]. Абдоминалното затлъстяване, в допълнение към стимулирането на гастроэзофагеален рефлукс, все повече се признава като причина за състояние на ниска степен на системно възпаление, характеризирало се с повишени плазмени нива на проинфламаторни цитокини и рецептори като IL-6, TNF-алфа и sTNF-алфа рецептор 2, C-реактивен протеин и лептин^[18]. От своя страна, състоя-

нието на хронично локално и системно възпаление и оксидативен стрес засилва ДНК увреждането, модулира клетъчната пролиферация и скъсяването на теломерите, което може да увеличи риска от развитие на клонинги, съдържащи както малки, така и мащабни геномни изменения, което в крайна сметка води до широко разпространена хромозомна нестабилност и аденокарцином на хранопровода.

Симптоми на Баретов хранопровод

Голяма част от пациентите са асимптомни. В останалите симптомите са резултат от наличието на гастроэзофагеален рефлукс и се определят от давността на рефлукса, неговата тежест и честота.

- "Heartburn" и регургитация на стомашно и/или жлъчно съдържимо.
- Регургитация.
- Затруднено и болезнено преглъщане.
- Долен тип дисфагия с чувство за „засядане“, затруднено преминаване на храната през хранопровода.
- Прояви на стоматит, фарингит, ларингит, болки в областта на средното ухо, неприятен дъх от устата, повишено натрупване на зъбен камък.

Патофизиология

Цялостната патогенеза на БХ остава не напълно известна. Според най-новите проучвания излагането на хранопроводната лигавица на действието на киселините индуцира секрецията на проинфламаторните цитокини IL8 и IL1b от сквамозния епител, които регулират възпалителния отговор и медиат миграцията на Т-лимфоцитите и неутрофилите в езофагеалния епи-

тел. Жлъчните киселини регулират CDX2, фактора на чревна диференциация и MUC2, специфичния за gobletovите клетки ген. Над 90% от пациентите с БХ имат доказани клонални аберации на p16. CDX2 и TP53 мутациите са ранни молекулярни нарушения, установяващи се в метапластичния епител дори преди поява на морфологично установена дисплазия на епитела. Въпреки някои разногласия се счита за прието, че диференцирането на хранопроводния епител в такъв от чревен тип е мултифакторен и многоетапен процес. Има доказателства за наличието на особен вид епител, известен като „многослоев епител“, който показва характеристика както на плоскоклетъчен, така и на колонен епител и вероятно представляващ междинен етап в развитието на метапластичния процес. Многословият епител е силно свързан с ГЕРБ-езофагита и показва наличие на муцин, цитокератин и интестинални транскрипционни фактори, подобен на епитела при БХ^[19,20].

Баретов хранопровод – прогресия

БХ може да ангажира по-къси (до 3 cm) или по-дълги (над 3 cm) участъци от лигавицата на дисталния хранопровод. БХ може да бъде:

- Без дисплазия на епитела.
- С дисплазия на епитела.

От своя страна дисплазията може да бъде:

- Нискостепенна (LGD) (Фиг. 1). Състоянието се смята за най-ранния предраков стадий на хранопроводния епител – клетките имат угължени, неправилни, хиперхроматични ядра. Жлезистата структура на криптовия епител е запазена или има минимално изкривяване на ядрената архитектура, но с

нормален брой ядра. Най-често са налице диспластични ядра в основата на клетките. Това е т.нар. аденоматозен тип дисплазия.

- Високостепенна дисплазия на епитела (HGD) (Фиг. 2). Това е последният етап в прогресията на диспластичния процес, непосредствено преди настъпване на същинската малигнена трансформация. Характерен е значителният ядрен полиморфизъм, увеличен ядрено-цитоплазмен индекс, неправилен и неравномерен лигавичен контур, загуба на клетъчен поляритет, повишен брой атипични митози, главно в горните части на криптовия и повърхностния епител.

В еволюцията на БХ освен дисплазия на епитела се наблюдават и различностепенни метастатични изменения. В зависимост от характерните им патоморфологични промени, метаплазията бива:

Специализирана чревна метаплазия на Barrett

Колонният епител на БХ има архитектура на крипта, подобна на тази на червата, и е описан като специализирана чревна метаплазия. Наскоро беше прието становището, че специализираната чревна метаплазия на Barrett представлява успешен адаптационен процес към неблагоприятната интраезофагеална среда при дълготрайно протичащата ГЕРБ, тъй като е придобила редица функции, които не присъстват в нормалния хранопроводен плосък епител.

Диагноза

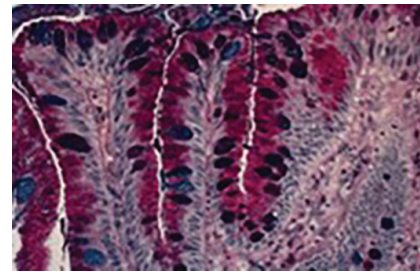
Тя е ендоскопска – ФГС с хистологична верификация на биопсичен материал, взет от четири участъка на интервал от 2 см и от всяка

видима лезия според критериите от Монреалската класификация 2005 г. Дължината на БХ се определя според Международната класификация „С“ и „Т“ на дължината на метаплазията при БХ според критериите от Прага 2004 г. Определя се циркуферентното „С“ и максималното „М“ разпространение на ендоскопския видим участък, суспектен за БХ. Първоначално се определя точно място на гастроезофагеалната връзка (ГЕВ) или Z-линията, независимо от липсата на хиатална херния. Определя се дължината на циркуферентната метаплазия спрямо ГЕВ-„С“, измерва се най-дългият участък (език) с метаплазия спрямо ГЕВ-„М“. Изчислява се циркуферентната (С) и максималната (М) дължина на Баретовия сегмент в см. Контролни ендоскопски изследвания се извършват на всеки 3 години при първоначално установен Баретов тип метаплазия без дисплазия на епитела, на 1 година при диагностициране на нискостепенна дисплазия и на 3 месеца при високостепенна дисплазия.

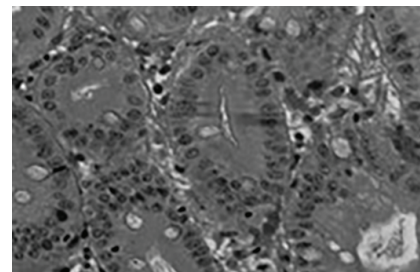
Лечение

Лечението на БХ е комплексно, определя се от наличието или липсата на диспластични и/или метастатични изменения в езофагеалната лигавица и включва: общи мероприятия със спазване на съответен ХДР; консервативно (медикаментозно), включващо продължителен прием на ИПП; ендоскопско (ендоскопски аблативни терапии), които биват:

- *Фотодинамична терапия* – включва употребата на интравенозна субстанция (порфирин Фотодин), активирана от светлина с последващо обработване на патологичната лигавица чрез приложение на лазер по време на извършване на горна ендоскопия.



Фигура 3:
Непълна интестинална метаплазия – силно позитивни за Алцианово синьо Гоблетови клетки поради наличието на кисел муцин. Клетките между гоблетовите клетки са шиф-положителни, поради наличието на неутрален муцин.



Фигура 4:
Пълен тип интестинална метаплазия в сегмент от Баретов хранопровод – хранопроводният епител прилича изцяло на тънкочревен такъв с лесно идентифициране на гоблетовите клетки

- Радиорефреквентна термоаблация – третиране на засегнатия участък с радиовълни, генерирани от поставен на ендоскопа специфичен електрод.

- ЕМР
- ЕСД

Хирургично (оперативно)

При липса на дисплазия на епитела се препоръчват периодичен ендоскопски контрол – първоначално на 1 година, а след това на всеки 3 години. При доказване на нискостепенна дисплазия биопсичните проби се изследват от експерт патоморфолог, като след потвърждаване на диагнозата пациентът подлежи на ендоскопски контрол на всеки 6 месеца. Поради факта че нискостепенната дисплазия се приема за начален етап от езофагеалната канцерогенеза, е уместно провеждането на терапевтични ендоскопски процедури (RFTA, EMR, криотерапия) с последващ стриктен ендоскопски контрол на състоянието^[21,22]. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.