

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

УДК 616.329 – 007.21

Терещенко Т.В., Курик О.Г., Яковенко В.О.

СТРАВОХІД БАРРЕТТА: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

Стравохід Барретта, що характеризується метаплазією плоского епітелію стравоходу в циліндричний, є актуальною проблемою тому, що асоціюється з розвитком аденокарциноми стравоходу. В статті розглянуті питання патогенезу стравоходу Барретта і можливі механізми канцерогенезу циліндричного епітелію. Представлені сучасні методи ендоскопічної діагностики стравоходу Барретта: відеоезофагогастроскопія у білому світлі, у вузькополосному спектрі, збільшуюча ендоскопія, хромоендоскопія. Показана роль біопсії і результатів морфологічного дослідження у діагностиці стравоходу Барретта. Представлені морфологічні типи стравоходу Барретта – фундальна, кардіальна і кишкова метаплазія, а також морфологічні ознаки інтраепітеліальної неоплазії (дисплазії) низького і високого ступеня. В залежності від типу метаплазії і наявності дисплазії епітелію визначені основні моменти тактики ведення пацієнтів із стравоходом Барретта.

Ключові слова: стравохід Барретта, циліндроклітинна метаплазія, інтраепітеліальна неоплазія, ендоскопічна діагностика, морфологічне дослідження.

Стравохід Барретта (СБ) характеризується метаплазією плоского епітелію стравоходу циліндричним (шлунковим або кишковим) з можливою подальшою неопластичною прогресією і розвитком аденокарциноми стравоходу.

На сьогоднішній день між провідними дослідницькими школами, які займаються теоретичними і клінічними питаннями проблеми, існують розбіжності у трактуванні поняття СБ, зумовлені відмінностями в поглядах на роль різних типів метаплазії в розвитку аденокарциноми стравоходу [1,12,28]. Включення в поняття "стравохід Барретта" не тільки кишкової, але і шлункової метаплазії слизової оболонки стравоходу, відображає сучасні уявлення про патогенез захворювання, як стадійному процесі, і дозволяє включити в групу спостереження пацієнтів з будь-якими типами змін, які несуть потенційний ризик розвитку аденокарциноми [23].

СБ асоціюється з підвищеним ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу, що спостерігається у 0,5-1% випадків [15]. Статистичний ризик виникнення аденокарциноми стравоходу при циліндроклітинній кишковій метаплазії становить 0,2-0,8% на рік [9,10]. Потенційний ризик малігнізації епітелію при СБ, за даними різних авторів, становить від 5,4 до 12% протягом життя [28,44]. Існують також дані, що 95% випадків раку стравоходу діагностують у хворих із СБ [14].

Питання патогенезу циліндроклітинної метаплазії слизової оболонки стравоходу до теперішнього часу дискутуються. СБ визначається як ускладнення гастроєзофагеальної рефлюксної

хвороби (ГЕРХ), що проявляється метаплазією епітелію стравоходу у відповідь на дію хімічно агресивного шлункового або дуоденального рефлюктату. Метаплазія - це заміщення нормального епітелію, в даному випадку плоского незроговілого епітелію стравоходу, клітинами іншої будови – циліндричним шлунковим або кишковим епітелієм, який більш стійкий до дії кислого або лужного рефлюктата, тобто метаплазія є проявом захисної реакції організму. Основними факторами, що пошкоджують епітелій нижньої третини стравоходу і призводять до метаплазії є як соляна кислота і пепсин, так і компоненти дуоденального вмісту - жовчні кислоти, лізолецитин і трипсин, причому дія головного пошкоджуючого агента – кон'югованих жовчних кислот – реалізується лише в умовах кислого рН. Тому саме поєднання дуоденогастрального і кислотного гастроєзофагального рефлюкса призводить до розвитку СБ [43].

З сучасних позицій розвиток альтерації і метаплазії плоского епітелію як основних проявів СБ пов'язують з дією жовчних кислот, які при рН від 3 до 6 знаходяться в іонізованому стані і здатні проникати крізь мембрану епітеліальних клітин і спричиняти токсичну дію на органели [37]. Також вважають, що диспластичні механізми в метаплазованому епітелії стравоходу спричиняє *Helicobacter pylori*. Значна роль у виникненні СБ відводиться фізіологічним факторам – дискоординації нейрогуморального впливу, що призводить до тривалої релаксації, порушення моторики і механічної неспроможності нижнього стра-

вохідного сфінктеру, що спричиняє патологічний рефлюкс. Отже, формування СБ є наслідком складного комплексу органічних і функціональних факторів [43].

Поширеною є теорія, згідно з якою загибель поверхневих шарів сквамозного епітелію в результаті шлункового або дуоденального вмісту призводить до більш поверхневого поверхневого розміщення стовбурових клітин слизової оболонки стравоходу з їх подальшим диференціюванням у циліндричний епітелій [8].

Механізми виникнення та прогресії інтраепітеліальної неоплазії і розвитку аденокарциноми при циліндроклітинній метаплазії слизової оболонки стравоходу до кінця не з'ясовані. У генетичних дослідженнях описані хромосомні аберації (4q, 5q, 8q, 9p, 17q, 13q, 18q, 20q) і випадкові ампліфікації генів (7q, 8q і 17q). Важливу роль в канцерогенезі можуть відігравати геномні мутації синтезу регуляторних білків стовбуровими епітеліальними клітинами і імуніцитами (циклооксигенази 2, регулятора апоптозу Bcl-2, фактора транскрипції p53, інгібіторів проліферації P16, P27, цикліну D1, епідермального фактора росту ERB-B2, E-кадгерін-катенина, пухлинних супресорів Rb, APC, DCC, VHL і ін.), що призводять до порушення процесів апоптозу і проліферації [21,26,33,36].

СБ діагностують у 2,2-8,5% пацієнтів, що проходять скринінгову езофагогастроскопію, і у 12-20% пацієнтів, що страждають на ГЕРХ [43]. Такий широкий діапазон статистичних даних можна пояснити регіональними, соціальними, віковими особливостями досліджуваних груп населення, різними підходами у розумінні морфологічного субстрату СБ, відсутністю загальноприйнятих стандартів моніторингу хворих з виявленою метаплазією. У жителів Сполучених Штатів Америки і Європи поширеність стравоходу Барретта варіює від 1,6% до 6,8% [25].

Факторами ризику розвитку циліндроклітинної метаплазії слизової оболонки стравоходу, при наявності гастроєзофагеального рефлюксу, вважаються чоловіча стать, похилий вік, наявність грижі стравохідного отвору діафрагми, підвищений індекс маси тіла, абдомінальний тип ожиріння, тютюнопаління та вживання міцного алкоголю; певну роль відіграють спадкові чинники [38].

Основним методом діагностики СБ є ендоскопія – відеоезофагогастроскопія у білому світлі, у вузькополосному спектрі (NBI), збільшуюча ендоскопія, хромоендоскопія з обов'язковою прицільною політопною біопсією [11,15].

На сьогоднішній день основним і об'єктивним критерієм верифікації СБ є морфологічне заключення після вивчення біоптатів слизової оболонки дистального відділу стравоходу, взятих при ендоскопічному дослідженні [4]. Перед контрольною біопсією пацієнту із СБ повинна бути проведена протизапальна терапія, оскільки гостре запалення може спричинити клітинну

атипію і можливість морфологічної помилки [3].

Численні клінічні, експериментальні і статистичні дослідження останніх років призвели до розуміння прогностичного значення не лише факту метаплазії слизової оболонки стравоходу, але й поширеності цих змін [6]. У 1961р. J. Hayward описав наявність вогнищ епітелію кардіального типу на 2 см вище анатомічної границі стравоходу (Z – лінії) у здорових осіб, і це в значній мірі визначило уявлення про клініко-морфологічні критерії діагностики із виділенням СБ з коротким (до 3см) і довгим (більше 3см) сегментом. Це мало практичне значення для стандартизації критеріїв діагностики СБ, зниження кількості випадків гіпердіагностики даного стану і формування груп пацієнтів з високим ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу. Короткий сегмент змін епітелію стравоходу тривалий час розцінювався як фізіологічний варіант, однак при більш ретельному аналізі морфологічного матеріалу в подальшому була доведена висока вірогідність виникнення кишкової метаплазії з дисплазією і в ділянках довжиною до 3см [7].

Подальші клінічні та експериментальні дослідження етіопатогенетичних механізмів езофагеальної аденокарциноми встановили, що вірогідність розвитку диспластичних порушень і малигізації прогресивно зростає із збільшенням сумарної площі зони метаплазії, тобто необхідно оцінювати зміни епітелію не лише у вертикальному, але й у поперечному (циркулярному) напрямку. Ця концепція стала основою створення достатньо інформативної і зручної у використанні ендоскопічної класифікації С&М (Прага, 2004) [39]. Ця класифікація враховує: критерій С – довжина (вертикальна) кругового сегмента метаплазії (см); критерій М – довжина максимального вертикального сегмента метаплазії (см).

На сьогоднішній день в залежності від зміщення Z-лінії відносно стравохідно-шлункового переходу виділяють ультракороткий сегмент СБ (менше 1см), короткий сегмент (до 3 см) і довгий сегмент СБ (більше 3см). З урахуванням критеріїв класифікації С&М такий підхід дозволяє максимально точно і індивідуально описувати кожен випадок СБ.

Впровадження нових ендоскопічних технологій дозволило підвищити ефективність діагностики СБ. Ендоскопічне дослідження в білому світлі може бути доповнене хромоскопією, при якій використовують такі барвники, як розчин Люголя, індигокармін, розчин метиленового синього і розчин оцтової кислоти, генціан-віолет. Розчин Люголя використовують для уточнення границь регенерації епітелію у пацієнтів із СБ. Розчин метиленового синього активно поглинається тканинами тонко- і товстокишкового епітелію, при цьому плаский епітелій стравоходу і залозистий шлунковий епітелій не забарвлюються. Ділянки епітелію з дисплазією або неоплазією виглядають більш світлими на синьому фоні кишкової метаплазії. Розчин оцтової кислоти забез-

печує підсилення структури поверхні слизової. При контакті з оцтовою кислотою виникає зворотна денатурація білків слизової оболонки, яка набухає, ділянки метаплазії стають більш контурними. Індигокармін затікає у проміжки між клітинами, в ямки, і підкреслює малюнок слизової оболонки [4].

Ендоскопія з високим збільшенням і вузькосмуговим дослідженням дозволяє з високою вірогідністю припустити тип метаплазії на основі аналізу тонких деталей слизової оболонки і судинного малюнка слизової і підслизової оболонок стравоходу. При застосуванні ендоскопії із системою ZOOM для оцінки результатів запропонована класифікація (Sakaki's classification), згідно якої типи шлункового епітелію позначаються латинськими буквами (A, AB, B, BC, C, CD, D) і кожному типу відповідає своя поверхнева структура. Типи A, AB і B характерні для епітелію фундального відділу шлунка, BC і C – для пілоричного відділу шлунка, а CD і D – для кишкової метаплазії. За допомогою збільшуючої ендоскопії можливе виявлення безструктурних ділянок епітелію, що вказує на наявність вираженої дисплазії [31].

Вузькоспектральна ендоскопія (NBI) дає можливість здійснювати огляд у вузькому спектрі світлової хвилі (415 нм), яка проникає переважно у слизовий і частково в підслизовий шари стінки стравоходу, покращує візуалізацію поверхневих структурних змін слизової оболонки. Також, світлова хвиля краще поглинається гемоглобіном, що дозволяє детально дослідити судини поверхневих шарів стінки і визначити ділянки з порушенням судинного малюнка. При NBI дослідженні виділяють різні типи «ямкового малюнка» слизової оболонки при СБ, характерні для метаплазії по кардіальному типу – округлі овальні ямки; по фундальному типу – прямі овальні ямки; по типу спеціалізованої кишкової метаплазії – видовжені гострокінцеві ямки у вигляді мозкових борозд або ворсин. При великому збільшенні по краю ворсин спостерігається феномен «світло-блакитних гребнів» (Light blue crest – LBC), що відповідає циліндричному епітелію. Відсутність чіткого ямкового малюнка, без структурності може свідчити про наявність дисплазії [4].

Перспективними методиками верифікації циліндроклітинної метаплазії слизової оболонки стравоходу і початкових проявів неоплазії є конфокальна ендоскопічна мікроскопія, оптична когерентна томографія, фотодинамічна і аутофлуоресцентна ендоскопія [11]. Конфокальна лазерна ендомікроскопія є принципово новим комбінованим методом ендоскопічної і морфологічної діагностики, що дозволяє досліджувати тканини на клітинному рівні у стані фізіологічної життєдіяльності і встановлювати діагноз під час ендоскопічної процедури [2].

На сьогоднішній день обов'язковим методом оцінки типу змін слизової оболонки стравоходу

при циліндроклітинній метаплазії є морфологічний аналіз біопсійного матеріалу, отриманого при ендоскопічному дослідженні.

Для гістологічного підтвердження виявленої при ендоскопічному огляді циліндроклітинної метаплазії більшістю наукових співтовариств рекомендується забір матеріалу з кожного квадранта зміненої слизової оболонки стравоходу через кожні 1-2 см. Використання даної методики дозволяє мінімізувати ймовірність помилки при інтерпретації макроскопічних змін слизової оболонки стравоходу при циліндроклітинній метаплазії; додатково повинна здійснюватися прицільна біопсія з найбільш змінених або підозрілих щодо інтраепітеліальної неоплазії ділянок метаплазованого епітелію стравоходу [4,31].

Фундальна метаплазія слизової оболонки стравоходу характеризується наявністю в мікропрепаратах слизистих і обкладочних клітин шлунку. Кардіальна метаплазія слизової оболонки стравоходу характеризується формуванням залоз кардіального типу шлунка, утворених однотипними клітинами, що продукують слиз. Саме цей тип змін лежить в основі подальшого розвитку кишкової метаплазії [1].

Кишкова метаплазія слизової оболонки стравоходу має найбільший потенціал неопластичної трансформації. Морфологічним критерієм даного типу змін є келихоподібні клітини, які виявляються в поверхнево-ямковому епітелії або серед окремих залоз. Найбільш небезпечними в плані ризику малігнізації є ділянки кишкової метаплазії, що містять сульфомуцини. В таких ділянках метаплазії значно порушена регуляція проліферації і апоптоза в епітеліоцитах, а в частині клітин виявляється мутація p53, що забезпечує даним клітинам можливість подальшої малігнізації під дією різних мутагенів, оскільки вони захищені від апоптоза [48].

Поширеність кишкової метаплазії зростає разом із збільшенням сегмента СБ. При поширеності циліндроклітинної метаплазії 3 см і більше вогнища кишкового епітелію виявляються практично завжди [7].

Трансформація циліндроклітинної метаплазії в аденокарциному зазвичай проходить ряд етапів, які морфологічно характеризують як дисплазію низького і високого ступенів.

Дисплазія циліндричного епітелію стравоходу низького ступеня характеризується папілярними виростами слизової оболонки з подовженими ямками. Відмічається виражена проліферація клітин камбіального шару. На світловому рівні визначається слабка атипія епітелію: гіперхроматоз ядер і збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Ядра виглядають витягнутими, поляризованими, розташованими базально. Має місце слабка або помірні мітотична активність. Разом з тим загальна архітектура епітелію не порушується. Багаторядне розташування клітин практично не зустрічається [16].

При дисплазії високого ступеня відзначаються більш виражені ознаки клітинної атипії: анізокаріоз, гіперхроматоз ядер, різке збільшення ядерно-цитоплазматичних співвідношень, висока мітотична активність з фігурами патологічних мітозів [6].

Інтраепітеліальна карцинома відрізняється від неоплазії високого ступеня інвазією за межі базальної мембрани у власну пластинку слизової оболонки. Визначення відмінностей між цими стадіями канцерогенезу на світловому рівні являє значні труднощі [6].

Перехід ранніх проявів неопластичного процесу (метаплазії з неоплазією низького ступеня) до більш важких морфологічних змін (неоплазії високого ступеня або інтраепітеліальної карциноми) не завжди є послідовним. Неоплазія високого ступеня або аденокарцинома при метаплазії слизової оболонки стравоходу можуть розвинутися стрибкоподібно, минаючи стадію мінімальної атипії [17].

Впродовж останніх десятиліть інтенсивно розвиваються різні методи молекулярно-генетичної діагностики циліндроклітинної метаплазії і виявлення диспластичної прогресії при СБ [5,32]. З великого числа вивчених на сьогоднішній день молекулярно-генетичних маркерів неопластичної прогресії при СБ практичну значимість, в сукупності з даними ендоскопічного і морфологічного дослідження, представляє визначення експресії аномального p53 [29].

Фундальна метаплазія з мінімальним ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу дозволяє виключити пацієнта з групи динамічного спостереження з рекомендаціями звернення за консультацією до гастроентеролога при появі клінічних симптомів. У тих випадках, коли присутні додаткові чинники ризику, при СБ з фундальною метаплазією виправданим є індивідуальний вибір частоти ендоскопічного спостереження, наприклад - раз в п'ять років [40].

Кардіальна метаплазія зазвичай передуює розвитку кишкової метаплазії, вимагає більш частого динамічного спостереження. При кардіальній метаплазії, що поширюється менше 3 см, і відсутності додаткових факторів ризику можливе проведення ендоскопічного контролю раз в п'ять років. При наявності факторів ризику прогресії СБ, недостатньою ефективністю контролю рефлюксу - доцільно здійснення більш частого контролю, раз на три роки [23].

Кишковий тип метаплазії слизової оболонки стравоходу несе найбільший ризик виникнення неопластичного процесу і вимагає регулярного ендоскопічного і морфологічного контролю [23,41].

При СБ з кишковою метаплазією, що поширюється до 3 см, доцільним є проведення езофагоскопії з використанням апаратури з високою роздільною здатністю і додаткових методик дослідження (хромоскопія, NBI), з біопсією з найбільш підозрілих ділянок і кожного квадранта

зміненої слизової оболонки з кроком 1-2 см раз в три роки. При кишкової метаплазії, що поширюється понад 3 см, ймовірність розвитку аденокарциноми стравоходу істотно зростає. Подібний тип змін вимагає проведення ендоскопічного і морфологічного контролю раз на два роки [23].

Дисплазія низького ступеня є маркером початкової стадії канцерогенезу. Виявлення подібного типу морфологічних змін, підтверджених експертом або консиліумом патологів, є підставою для включення пацієнтів в групу підвищеного ризику розвитку неоплазії високого ступеня / аденокарциноми стравоходу і визначення тактики лікування.

На сьогоднішній день загальноприйнятим стандартом лікування циліндроклітинної метаплазії є терапія інгібіторами протонної помпи [30]. Однак, пригнічення секреції соляної кислоти не виключає повністю біологічну активність ферментів шлункового, панкреатичного і дуоденального походження, а також солей жовчних кислот, що відіграють важливу роль в ініціації і прогресії неопластичного процесу [30].

Альтернативним підходом є хірургічне лікування стравоходу Барретта. Недоліком хірургічного лікування СБ є висока частота рецидиву гастроєзофагеального рефлюксу у віддалені терміни після антирефлюксної операції [42].

В даний час не існує єдиної думки про необхідність виконання абляції при циліндроклітинній метаплазії з інтраепітеліальною неоплазією низького ступеня [34,35]. Однак теоретичні уявлення про високий ризик прогресії неоплазії низького ступеня в високу, а потім - в аденокарциному, обґрунтовують доцільність застосування цієї методики. Для лікування СБ з інтраепітеліальною неоплазією низького ступеня застосовують аргонно-плазмову коагуляцію, кріодеструкцію, фотодинамічну терапію; лазерну мультиполярну електротермічну і радіочастотну абляцію [19,20,27,35].

Загальним недоліком всіх методик абляції є неможливість отримання матеріалу для морфологічного дослідження, щоб оцінити наявність або відсутність інвазії глибших шарів стравоходу. Дана обставина є важливою, оскільки без оцінки морфологічних змін неможливо встановити ризик подальшого прогресування інвазивної неоплазії [45].

Для оцінки наявності або відсутності інвазії, глибини інвазії інтраепітеліальної неоплазії з переходом в аденокарциному необхідне застосування спеціальних методик ендоскопічного дослідження (ендосонографії - EUS, конфокальної лазерної ендомікроскопії - CLM) і експертна оцінка біопсії консиліумом патологів [2,4].

Виявлення при СБ неоплазії високого ступеня або інтраепітеліальної аденокарциноми є показанням до видалення зміненої частини слизової оболонки (частини стравоходу) в межах здорових тканин. В даний час застосовують як класичні методи хірургічного лікування, так і ендоско-

підні методику резекції слизової оболонки стравоходу. Перевагою ендоскопічних методик є можливість збереження природної анатомічної і функціональної повноцінності травного тракту, а також у зменшенні показників ускладнень та летальності ендоскопічного лікування даної патології в порівнянні з резекцією стравоходу [5].

Для лікування неоплазії високого ступеня і інтраепітеліальної аденокарциноми стравоходу застосовують резекцію слизової оболонки (EMR, EMR-C), диссекцію новоутворення в підслизовому шарі (ESD) [23,40]. Перевагою ендоскопічних мініінвазивних технологій у порівнянні з абляцією є можливості отримання повноцінного матеріалу для морфологічного дослідження, що дозволяє оцінити радикальність оперативного втручання [5].

Обов'язковими умовами ендоскопічного лікування СБ з неоплазією високого ступеня і аденокарциноми в межах слизової є оцінка глибини інвазії новоутворення до виконання процедури на підставі даних ендосонографії (EUS). При інтраепітеліальній аденокарциномі застосування ендоскопічних методик резекції є радикальним при T1a стадії (інвазії на глибину не більше 500 мкм підслизового шару) [23]. Остаточно радикальність резекції новоутворення повинна оцінюватися при морфологічному дослідженні видаленого матеріалу.

У разі підтвердження при морфологічному дослідженні видаленого в ході ендоскопічної резекції / диссекції новоутворення неоплазії високого ступеня або інтраепітеліальної аденокарциноми, необхідне виконання повної абляції метоплазії в зв'язку з високою (до 80%) ймовірністю повторного виникнення подібних змін в інших ділянках епітелію з метоплазією [22].

За наявності інвазивної аденокарциноми стравоходу (стадії T1b і вище) необхідно проводити резекцію стравоходу або езофагектомію і, у разі необхідності, додаткові методи протипухлинного лікування [23]. Ендоскопічні методики абляції або резекції слизової оболонки стравоходу при інвазивній аденокарциномі є нерадикальними методами лікування.

Отже, діагностика і визначення морфологічного субстрату СБ, має вирішальне значення для формування груп спостереження і тактики лікування пацієнтів. Разом з тим, формування СБ як стійкого патологічного стану є наслідком складного комплексу органічних і функціональних факторів, взаємодія яких і кінцевий результат з позицій сьогоденної медичної науки не завжди підлягають аналізу і не дозволяють прогнозувати і коректувати ризик трансформації метоплазованого стравохідного епітелію в аденокарциному, отже потребують подальшого вивчення.

Література

1. Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия пищевода Барретта. / О.В. Зайратьянц, И.В. Маев, В.А. Смольяникова, П.П. Моляева // Архив патологии. – 2011. - №3. – С. 21-26.

2. Курик О.Г. Морфология гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби. / О.Г. Курик, Г.А. Соловйова, В.О. Яковенко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №2. – С. 27-32.
3. Кирова М.В. Конфокальная лазерная эндомикроскопия и уточняющие эндоскопические методики в диагностике пищевода Барретта. / М.В. Кирова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. - №4. – С. 98-103.
4. Яковенко В.О. Стравохід Барретта / В.О. Яковенко, О.Г. Курик // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2012. - № 16(3). – С. 17-22.
5. Alvi M.A. DNA methylation as an adjunct to histopathology to detect prevalent, inconspicuous dysplasia and early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. / M.A. Alvi, X. Liu, M. O'Donovan [et al.] // Clin Cancer Res. – 2013. – V.19. – P. 878-888.
6. Anaparthi R. Association between length of Barrett's esophagus and risk of highgrade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. / R. Anaparthi, S. Gaddam, V. Kanakadandi [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2013. – V.11. – P. 1430-1436.
7. Anders M. Subsquamous extension of intestinal metaplasia is detected in 98% of cases of neoplastic Barrett's esophagus. / M. Anders, Y. Lucks, M.A. El-Masry [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2014. – V.12. – P. 405-410.
8. Bani-Hani K. Pathogenesis of columnar-lined esophagus. / K. Bani-Hani, D. Bani-Hani // W. J. Gastroenterol. – 2006. – V.12. – P. 1521-1528.
9. Bhat S. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. / S. Bhat, H.G. Coleman, F. Yousef [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2011. – V.103. – P.1049-1057.
10. Bhat S.K. Esophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's oesophagus: a population-based study. / S.K. Bhat, D.T. McManus, H.G. Coleman [et al.] // Gut. – 2014. – V.64(1). – P. 20-25.
11. Boerwinkel D.F. The clinical consequences of advanced imaging techniques in Barrett's esophagus. / D.F. Boerwinkel, A.F. Swager, W.L. Curvers, J.J. Bergman // Gastroenterology. – 2014. – V.146. – P. 622-629.
12. Burke Z.D. Barrett's metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer. / Z.D. Burke, D. Tosh // Curr Opin Genet Dev. – 2012. – V.22. – P. 494-499.
13. Chandrasoma P.T. Histologic definition of gastro-esophageal reflux disease. / P.T. Chandrasoma // Curr Opin Gastroenterol. – 2013. – V.29. – P. 460-467.
14. Coleman H.G. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: a population-based study. / H.G. Coleman, S. Bhat, L.J. Murray [et al.] // Eur J Epidemiol. – 2011. – V.26. – P. 739-745.
15. Corley D.A. Impact of endoscopic surveillance on mortality from Barrett's esophagus-associated esophageal adenocarcinomas. / D.A. Corley, K. Mehtani, C. Quesenberry [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – V.145. – P. 312-319.
16. Curvers W.L. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. / W.L. Curvers, F.J. ten Kate, K.K. Krishnadath [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2010. – V.105. – P. 1523-1530.
17. Desai T.K. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. / T.K. Desai, K. Krishnan, N. Samal [et al.] // Gut. – 2012. – V.61. – P. 970-976.
18. Dunbar K.B. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. / K.B. Dunbar, S.J. Spechler // Am J Gastroenterol. – 2012. – V.107. – P. 850-862.
19. Dunbar K.B. Endoscopic eradication therapy for mucosal neoplasia in Barrett's esophagus. / K.B. Dunbar // Curr Opin Gastroenterol. – 2013. – V.29. – P. 446-453.
20. Gray N.A. Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review. / N.A. Gray, R.D. Odze, S.J. Spechler // Am J Gastroenterol. - 2011. – V.106. – P. 1899-1908.
21. Greer K.B. Association of insulin and insulinlike growth factors with Barrett's oesophagus. / K.B. Greer, C.L. Thompson, L. Brenner [et al.] // Gut. – 2012. – V.61. – P. 665-672.
22. Gupta M. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: results from a US Multicenter Consortium. / M. Gupta, P.G. Iyer, L. Lutzke [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – V.145. – P. 79-86.
23. Fitzgerald R.C. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. / R.C. Fitzgerald, M. di Pietro, K. Ragnunath [et al.] // Gut. – 2014. – V.63. – P. 7-42.
24. Fleischer D.E. The case for endoscopic treatment of non-dysplastic and low-grade dysplastic Barrett's esophagus. / D.E. Fleischer, R. Odze, B.F. Overholt [et al.] // Dig Dis Sci. – 2010. – V.55. – P.1918-1931.
25. Hayeck T.J. The prevalence of Barrett's esophagus in the US: estimates from a simulation model confirmed by SEER data. / T.J. Hayeck, C.Y. Kong, S.J. Spechler [et al.] // Dis Esophagus. – 2010. – V.23. – P. 451-457.

26. Huo X. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF-κB activation in benign Barrett's epithelial cells. / X. Huo, S. Juergens, X. Zhang [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2011. – V.301. – P. 278-286.
27. Hur C. The cost effectiveness of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. / C. Hur, S.E. Choi, J.H. Rubenstein [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – V.143. – P. 567-575.
28. Hvid-Jensen F. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. / F. Hvid-Jensen, L. Pedersen, A.M. Drewes, H.T. Sørensen, P. Funch-Jensen // *N Engl J Med.* – 2011. – V.365. – P. 1375-1383.
29. Kastelein F. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus. / F. Kastelein, K. Biermann, E.W. Steyerberg [et al.] // *Gut.* – 2013. – V.62. P. 1676-1683.
30. Kastelein F. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. / F. Kastelein, M.C. Spaander, E.W. Steyerberg [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – V.11. – P. 382-388.
31. Kuryk O. Types of metaplastic changes and frequency of dysplasia of esophageal mucosa in patients with Barrett's esophagus. / O. Kuryk, V. Yakovenko, G. Solovyova, I. Korendovych // *The 26th European Congress of Pathology, 2014. - London, United Kingdom. Virchows Arch.* – 2014. – V.465 (1). – P.136-137.
32. Lagergren J. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. / J. Lagergren, P. Lagergren // *CA Cancer J Clin.* – 2013. – V.63. – P. 232-248.
33. Orloff M. Germline mutations in MSR1, ASCC1, and CTHRC1 in patients with Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. / M. Orloff, C. Peterson, X. He [et al.] // *JAMA.* – 2011. – V.306. – P. 410-419.
34. Orman E.S. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: systematic review and meta-analysis. / E.S. Orman, N. Li, N.J. Shaheen // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – V.11. – P.1245-1255.
35. Phoa K.N. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. / K.N. Phoa, F.G. van Vilsteren, B.L. Weusten [et al.] // *JAMA.* – 2014. – V.311. – P.1209-1217.
36. Pohl H. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? / H. Pohl, B. Sirovich, H.G. Welch // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2010. – V.19. – P.1468-1470.
37. Quante M. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. / M. Quante, G. Bhagat, J.A. Abrams [et al.] // *Cancer Cell.* – 2012. – V.21. – P. 36-51.
38. Rubenstein J.H. Prediction of Barrett's esophagus among men. / J.H. Rubenstein, H. Morgenstern, H. Appelman [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – V.108. – P. 353-362.
39. Sharma P. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. / P. Sharma, J. Dent, D. Armstrong [et al.] // *Gastroenterology* – 2006. – V.131. – P. 1392-1399.
40. Spechler S.J. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. / S.J. Spechler, P. Sharma, R.F. Souza, J.M. Inadomi, N.J. Shaheen // *Gastroenterology.* – 2011. – V.140(3). – P. 18-52.
41. Spechler S.J. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. / S.J. Spechler // *JAMA.* – 2013. – V.310. – P. 627-636.
42. Spechler S.J. Does Barrett's esophagus regress after surgery (or proton pump inhibitors)? / S.J. Spechler // *Dig Dis.* – 2014. – V.32. – P.156-163.
43. Taylor J.B. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. / J.B. Taylor, J.H. Rubenstein // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – V.105. – P. 1729-1737.
44. Thrift A.P. The incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise: analysis of period and birth cohort effects on recent trends. / A.P. Thrift, D.C. Whiteman // *Ann Oncol.* – 2012. – V.23. – P. 3155-3162.
45. Titi M. Development of subsquamous high-grade dysplasia and adenocarcinoma after successful radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. / M. Titi, A. Overhiser, O. Ulusarac [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – V.143. – P. 564-566.
46. Wani S. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. / S. Wani, G.W. Falk, J. Post [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – V.141. – P. 1179-1186.
47. Watanabe N. Esophageal carcinogenesis. / N. Watanabe, M. Masahito Shimizu, T. Kochi [et al.] // *Op. J. Pathol.* – 2014. – V.4. – P. 151-170.
48. Westerhoff M. Effects of dropping the requirement for goblet cells from the diagnosis of Barrett's esophagus. / M. Westerhoff, L. Hovan, C. Lee // *J. Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – V.10. – P. 1232-1236.

Реферат

ПІЩЕВОД БАРЕТТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Терещенко Т.В., Курик Е.Г., Яковенко В.А.

Ключевые слова: пищевод Барретта, цилиндрическая метаплазия, интраэпителиальная неоплазия, эндоскопическая диагностика, морфологическое исследование.

Пищевод Барретта, характеризующийся метаплазией плоского эпителия пищевода в цилиндрический, является актуальной проблемой, потому что ассоциируется с развитием аденокарциномы пищевода. В статье рассмотрены вопросы патогенеза пищевода Барретта и возможные механизмы канцерогенеза цилиндрического эпителия. Представлены современные методы эндоскопической диагностики пищевода Барретта: видеоэзофагогастроскопия в белом свете, в узкополосном спектре, увеличивающая эндоскопия, хромоэндоскопия. Показана роль биопсии и результатов морфологического исследования в диагностике пищевода Барретта. Представленные морфологические типы метаплазии при пищеводе Барретта - фундальная, кардиальная и кишечная метаплазия, а также морфологические признаки интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) низкой и высокой степени. В зависимости от типа метаплазии и дисплазии эпителия определены основные моменты тактики ведения пациентов с пищеводом Барретта.

Summary

BARRETT'S ESOPHAGUS: CURRENT STATUS OF ISSUE

Tereshchenko T.V., Kuryk O.G., Yakovenko V.O.

Key words: Barrett's oesophagus, cylindrical metaplasia, intraepithelial neoplasia, endoscopic diagnosis, morphological study.

Barrett's oesophagus, a condition whereby native squamous epithelial lining of the lower oesophagus is replaced by columnar epithelium, is typically associated with the development of oesophageal adenocarcinoma. This article highlights the issues on the pathogenesis of Barrett's esophagus and possible mechanisms of carcinogenesis of columnar epithelium; describes the up-to-date endoscopic diagnostic techniques of Barrett's esophagus as light video endoscopy, high-resolution, high magnifying, narrow band imaging and chromoendoscopy. The role of biopsy and the results of morphological research in the diagnosis of Barrett's oesophagus have been discussed as well. There are following morphological types metaplasia in Barrett's esophagus as fundal, cardiac and intestinal metaplasia, as well as morphological signs of intraepithelial neoplasia (dysplasia) of low and high degree. Depending on the type of metaplasia and the presence of dysplasia of the epithelium, the main points of the management of patients with Barrett's oesophagus have been lined out.