

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата Гаррыева, г. Ашхабад, Туркменистан

Танрыбердиева Т.О.

Пищевод Барретта (ПБ) – это патологическое состояние, характеризующееся превращением многослойного плоского эпителия слизистого слоя пищевода в характерный для слизистой желудка цилиндрический эпителий (метаплазия) и появлением бокаловидных клеток. Заболевание считается предраковым состоянием. Ранняя диагностика и своевременное полноценное лечение пищевода Барретта имеет очень важное значение в предупреждении злокачественной опухоли пищевода.

Ключевые слова: *пищевод Барретта, патогенез, диагностика, лечение.*

MODERN VIEW OF THE PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE BARRETT'S ESOPHAGUS

Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan

T.O. Tanryberdieva

Barrett's esophagus (BE) is a pathological condition characterized by the transformation of the multilayer flat epithelium of the mucous layer of the esophagus into a cylindrical epithelium characteristic of the gastric mucosa (metaplasia) and the appearance of goblet cells. The disease is considered a precancerous condition. Early diagnosis and timely full treatment of Barrett's esophagus is very important in preventing a malignant tumor of the esophagus.

Keywords: *Barrett's esophagus, pathogenesis, diagnosis, treatment.*

Пищевод Барретта (ПБ) – это патологическое состояние, характеризующееся превращением многослойного плоского эпителия слизистого слоя пищевода в характерный для слизистой желудка цилиндрический эпителий (метаплазия) и появлением бокаловидных клеток.

Заболевание считается предраковым состоянием [8, 39]. Согласно каскаду Correa, после метаплазии отмечается дисплазия и в завершение развивается аденокарцинома пищевода (АП) [5, 47].

В 1950 г. австралийский врач Норманн Руперт Барретт установил наличие в дистальном отделе пищевода характерных для желудка цилиндрических эпителиальных клеток.

В пищеводе отмечаются 3 вида цилиндрического эпителия: 1) кардиальный желудочный эпителий; 2) фундальный желудочный эпителий; 3) кишечный эпителий с бокаловидными цилиндрическими клетками. По

протяженности определяется ПБ с очень коротким сегментом (длина до 1 см), с коротким сегментом (длина до 3 см) и длинным сегментом (больше 3 см) [29, 33, 35].

Увеличение распространенности ПБ отмечается во многих странах мира. В США из 100 эндоскопических исследований ПБ отмечается в 3–8 случаях. По сравнению с женщинами, у мужчин это заболевание встречается в 10 раз чаще. Среди всех больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) встречается в 10–15% случаев [4, 36, 37]. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), ПБ с длинным сегментом определяется в 3–5%, а с коротким сегментом – в 10–15% случаев. У 5–13% больных ПБ отмечается аденокарцинома [21, 22].

При ПБ желудочный сок, желчь и кишечный секрет приводят к поражению нижней части пищевода. Желчные кислоты ингибируют фактор эпидермального роста вепропротеинкиназный фермент. Активируется р50-субъединица NF-κB (NFκB1) протеинового комплекса. Это, в свою очередь, приводит к активации отвечающего за экспрессию кишечных ферментов гомеобоксного гена (CDX2) [7, 28].

Появляющаяся при гастроэзофагеальном рефлюксе продолжительная экспозиция желудочного сока считается основной причиной болезни. К другим причинам относятся генетическая предрасположенность, тяжелое воспаление пищевода, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, патология после проведенной на желудке операции, ожирение, вредные привычки, употребление в большом количестве жареных и острых пищевых продуктов, синдром Золлингера-Эллисона, работа, связанная с частыми наклонами, дуоденогастральный рефлюкс [34, 39].

Молекулярные исследования показали, что ПБ и АП характеризуются потерей гетерозиготности, анеуплоидией, специфическими генетическими мутациями и клональным разнообразием. Эпигенетические нарушения, первичные изменения в метилировании ДНК также часто наблюдаются при ПБ и АП [31, 49].

У больных ПБ основные условия роста метаплазии слизистой пищевода: возраст старше 50 лет, мужской пол, генетические факторы, длительный (больше 13 лет) анамнез признаков ГЭРБ (изжога, регургитация – сброс пищи из желудка в пищевод, нарушение глотания), повышенная кислотность желудочного сока, большое количество желчных кислот, диафрагмальная грыжа, абдоминальное ожирение, курение, низкая физическая активность [2, 20, 42].

Повышенный индекс массы тела может быть фактором риска для развития ПБ и кишечной метаплазии гастроэзофагеального соединения у детей [9].

Был подтвержден тест прогнозирования риска у больных ПБ с низкой [11] и высокой степенью дисплазии и АП [27].

Характерных для ПБ клинических признаков нет. У больного могут отмечаться частая и продолжительная изжога, нарушение глотания, болезненное глотание, регургитация, боль за грудиной (кардиалгия), кровавая

рвота, зуд горла, отрыжка кислым, кислый привкус во рту, боль в желудке после еды, истончение эмали зубов, периодическая тошнота, рвота после еды. Иногда болезнь протекает бессимптомно, особенно у пожилых больных [41].

Для диагностики заболевания проводятся ЭГДС с биопсией измененной области слизистой пищевода и гистологическое исследование биоптата (для определения метаплазии) [12, 48]. При ПБ повышается протеин AGR2, поэтому его можно использовать в качестве биомаркера болезни [2].

Для выявления предрасположенности больных с ПБ к развитию АП используется метод проточной цитометрии и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с определением маркера неоплазии ПБ – наиболее часто мутирующего гена P53, участвующего в нарушении клеточного цикла [13, 18].

При иммуногистохимическом исследовании отмечено, что экспрессия участвующего в клеточном цикле поверхностного Ki-67 наиболее значима в отношении воспроизведения дисплазии [44].

В ходе комплексных интегративных эпигенетических исследований профилей метилирования, транскриптома и генома тканей больных ПБ и АП было выявлено 4 подтипа [25, 30]. Первый подтип характеризовался гиперметилированием ДНК с высокой мутационной нагрузкой и множественными мутациями в генах в клеточном цикле. При втором подтипе отмечалась экспрессия генов, связанных с метаболическими процессами (синтез АТФ и окисление жирных кислот) и отсутствием метилирования для факторов транскрипции. У третьего подтипа наблюдалась экспрессия генов, указывающих на инфильтрацию иммунных клеток. При этом подтипе срок выживаемости больного был наименьшим. Четвертый подтип характеризовался гипометилированием ДНК, связанным со структурными перестройками, изменениями числа копий и специфической амплификацией генов CCNE1. Исследования продемонстрировали биологическую и клиническую значимость подтипов метилирования в клиническом ведении пациентов с ПБ и АП.

Объемная лазерная эндомикроскопия (ОЛЭ) обеспечивает высокое разрешение слоев стенки пищевода глубиной до 3 мм, способствует выявлению ранней неоплазии при ПБ. Разработан компьютерный алгоритм автоматического обнаружения неоплазии на основе изображений ОЛЭ с прямыми гистологическими коррелятами [14, 50].

С целью определения нарушения работы сфинктера пищевода осуществляется манометрия. Импедансометрия пищевода проводится для установления перистальтики и рефлюкса пищевода. При пищеводной манометрии высокого разрешения у большинства больных независимо от степени дисплазии нарушена моторная функция пищевода [24]. Перспективным методом, позволяющим оценить функции нижнего пищеводного сфинктера при эрозивном эзофагите и ПБ, является интегрированная система эндоскопического исследования давления в пищеводе [16].

При рентгенологическом исследовании пищевода определяются рефлюкс, диафрагмальная грыжа, язвы и стриктуры пищевода, сетчатая

картина слизистой пищевода. При ПБ в желудочно-пищеводном соединении отмечается тонкая ретикулярная структура.

Больным ПБ рекомендуется употреблять низкокалорийную белковую пищу, исключить из рациона могущие привести к изжоге цитрусовые фрукты (апельсин, лимон, грейпфрут) и соки, газированные напитки, кофе, крепкий чай, алкогольные напитки, сладкую, острую, жирную и жареную пищу. После еды необходимо 30–60 минут походить. Не рекомендуется переедать, перетягивать ремень, заниматься спортом в наклонном состоянии, носить узкую одежду, есть перед сном, спать на высокой подушке.

Необходимо прекратить курить, так как у курящих риск развития АП выше по сравнению с некурящими [38].

Важно контролировать прием лекарственных препаратов, снижающих тонус сфинктера пищевода (антидепрессанты, антагонисты кальция, нитраты, пероральные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные средства, доксициклин, хинидин, прогестерон).

Больные, потребляющие много рыбы, реже заболевают АП. Употребление большого количества омега-3 полиненасыщенных жирных кислот приводит к существенному снижению онкогенного протеина циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Медикаментозное лечение ПБ состоит из антисекреторных средств, в том числе ингибиторов протонной помпы (ИПП) (пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол) или Н-2 блокаторов гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, низатидин, фамотидин), антацидов (топалкан, фосфалюгель, магалфил, рутацид, гевискон, релцер, альмагель, маалокс, гастрацид и другие), прокинетики (домперидон, метоклопрамид), холеретиков (урсодезоксихолевая кислота) [23].

В результате воздействия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высвобождения арахидоновой кислоты у больных с ПБ отмечается увеличение синтеза простагландина E₂. В ряде исследований было выявлено, что при сочетанном назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ИПП, ингибирующих ЦОГ-2, существенно снижалась тканевая концентрация простагландина E₂ и, соответственно, пролиферация клеток эпителия Барретта, уменьшался синтез интерлейкина IL-1 β и фактора некроза опухоли-альфа α -TNF [1, 10, 19].

Применение статинов снижает риск развития пищевода Барретта и прогрессии к АП. Последний мета-анализ пациентов с ПБ выявил снижение риска развития АП на 41% [45, 46].

Урсодезоксихолевая кислота повышает активность p38, играющего важную роль в восстановлении окислительного повреждения ДНК при метаплазии Барретта [26].

С помощью эндоскопического метода осуществляется резекция слизистой пищевода. Отмечена эффективность двухэтапного лечения ПБ, состоящего из эндоскопической резекции поврежденных участков слизистой и последующей абляции оставшегося измененного эпителия [15].

Фотодинамическая терапия подразумевает воздействие лазером на измененные клетки эпителия пищевода. Широко применяется радиочастотная абляция [32, 43].

При использовании криотерапии происходит воздействие жидким азотом на измененную тканевую область пищевода. Кроме того, используется гибридный метод аргоноплазматической коагуляции, когда с помощью зонда в слизистую оболочку вводится физиологический раствор и затем проводится абляция зоны метаплазированного эпителия [3, 17].

В результате мета-анализа оценки баллонной криоабляции отмечена эффективность и безопасность этой процедуры для лечения неоплазии при ПБ [6, 40].

При оперативном лечении проводится фундопликация по Ниссену с пластикой мышцы сфинктера пищевода частью желудка.

Заключение

Таким образом, учет комбинации факторов риска может быть полезным при разработке индивидуального ведения больных с ПБ. Своевременная диагностика и полноценное лечение ПБ имеет очень важное значение в предупреждении злокачественной опухоли пищевода. Раннее выявление неоплазии может способствовать снижению частоты и смертности от АП.

Список литературы:

1. Falk G.W., Buttar N.S., Foster N.R. et al. A Combination of esomeprazole and aspirin reduces tissue concentrations of prostaglandin E (2) in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2012; 143(4): 917-926.
2. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G. et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's Esophagus. *Am. J. of Gastroenterol.* 2016; 111(1): 30-50.
3. Sharma P., Shaheen N.J., Katzka D. et al. AGA clinical practice update on endoscopic treatment of Barrett's esophagus with dysplasia and/or early cancer: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020; 158(3): 760-769.
4. Katz-Summercorn A.C., Anand S., Ingledew S. et al. Application of a multi-gene next-generation sequencing panel to a non-invasive oesophageal cell-sampling device to diagnose dysplastic Barrett's esophagus. *J. Pathol. Clin. Res.* 2017; 3(4): 258-267.
5. Peters Y., Al-Kaabi A., Shaheen N.J. et al. Barrett esophagus. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019; 5(1): 35-37.
6. Singh T., Sanghi V., Thota P.N. Barrett esophagus: definition, treatment. *Cleve Clin. J. Med.* 2020; 87(2): 75-76.
7. Eluri S., Shaheen N.J. Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest. Endosc.* 2017; 85(5): 889-903.
8. Falk G.W. Barrett's esophagus: frequency and prediction of dysplasia and cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015; 29(1): 125-138.
9. Raicevic M., Saxena A.K. Barrett's esophagus in children: what is the evidence? *World J. Pediatr.* 2018; 14(4): 330-334.

10. Munitiz R.V., Martínez de Haro L.F., Parrilla P. Barrett's esophagus is a controversial condition. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2020; 112(2): 161-162.
11. Konda V.J.A., Souza R.F. Biomarkers of Barrett's esophagus: from the laboratory to clinical practice. *Dig. Dis. Sci.* 2018; 63(8): 2070–2080.
12. Bennett C., Moayyedi P., Corley D.A. et al. BOB CAT: A large-scale review and Delphi consensus for management of Barrett's esophagus with no dysplasia, indefinite for, or low-grade dysplasia. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110(6): 662-682.
13. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Raganath K. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014; 63(1): 7-42.
14. Swager A.F., van der Sommen F., Klomp S.R. et al. Computer-aided detection of early Barrett's neoplasia using volumetric laser endomicroscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2017; 86(5): 839-846.
15. Overwater A., Weusten BLAM. Cryoablation in the management of Barrett's esophagus. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017; 33(4): 261-269.
16. Inoue H., Shimamura Y., Rodriguez de Santiago E. Diagnostic performance of the endoscopic pressure study integrated system (EPSIS): a novel diagnostic tool for gastroesophageal reflux disease. *Endoscopy.* 2019; 51(8): 759-762.
17. Pasricha S., Bulsiewicz W.J., Hathorn K.E. et al. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12(11): 1840-1847.
18. Runge T.M., Abrams J.A., Shaheen N.J. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2015; 44(2): 203-231.
19. Jankowski J., de Caestecker J., Love S. et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018; 392(10145): 400-408.
20. Rustgi A.K., El-Serag H.B. Esophageal carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(26): 2499-2509.
21. Reid B.J., Paulson T.G., Li X. Genetic insights in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2015; 149(5): 1142-1152.
22. Nones K., Waddell N., Wayte N. et al. Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis. *Nat. Commun.* 2014; 5(1): 52-54.
23. Watson A., Galloway J. Heartburn, Barrett's esophagus and cancer: implications for primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 2014; 64(620): 120-121.
24. Lin Z., Carlson D.A., Dykstra K. et al. High-resolution impedance manometry measurement of bolus flow time in achalasia and its correlation with dysphagia. *Neurogastroenterology & Motility.* 2015; 27(9): 1232-1238.
25. Jammula S., Katz-Summercorn A.C., Li X. et al. Identification of subtypes of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma based on DNA methylation profiles and integration of transcriptome and genome data. *United European Gastroenterol. J.* 2018; 6(8): 135-747.

26. Huo X., Dunbar K.B., Zhang X. et al. In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2020; 318(3): 464-478.
27. Davison J.M., Goldblum J., Grewal U.S. et al. Independent blinded validation of a tissue systems pathology test to predict progression in patients with Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 156(6): 222.
28. Buas M.F., Levine D.M., Makar K.W. et al. Integrative post-genome-wide association analysis of CDKN2A and TP53 SNPs and risk of esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 2014; 35(12): 2740-2747.
29. Salemme M., Villanacci V., Cengia G. et al. Intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an essential factor to predict the risk of dysplasia and cancer development. *Digestive and Liver Disease.* 2016; 48(2): 144-147.
30. Chettouh H., Mowforth O., Galeano-Dalmau N. et al. Methylation panel is a diagnostic biomarker for Barrett's oesophagus in endoscopic biopsies and non-endoscopic cytology specimens. *Gut.* 2018; 67(11): 1942-1949.
31. Grady W.M., Yu M. Molecular evolution of metaplasia to adenocarcinoma in the esophagus. *Dig. Dis. Sci.* 2018; 63(8): 2059-2069.
32. Shaheen N.J. New directions in Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2017; 27(3): 15-17.
33. Streppel M.M., Lata S., DelaBastide M. et al. Next-generation sequencing of endoscopic biopsies identifies ARID1A as a tumor-suppressor gene in Barrett's esophagus. *Oncogene.* 2014; 33(3): 347-357.
34. Thrift A.P., Shaheen N.J., Gammon M.D. et al. Obesity and risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a Mendelian randomization study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106(11): 123-130.
35. Weaver J.M., Ross-Innes C.S., Shannon N. et al. Ordering of mutations in preinvasive disease stages of esophageal carcinogenesis. *Nat. Genet.* 2014; 46(8): 837-843.
36. Castro C., Bosetti C., Malvezzi M. et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. *Ann. Oncol.* 2014; 25(1): 283-290.
37. Palles C., Chegwidzen L., Li X. et al. Polymorphisms near TBX5 and GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2015; 148(2): 367-378.
38. Carr J.S., Zafar S.F., Saba N. et al. Risk factors for rising incidence of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *J. Gastrointest. Cancer.* 2013; 44(2): 143-151.
39. Shaheen N.J. Risk of cancer in patients with Barrett esophagus. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 15(12): 688-690.
40. Westerveld D.R., Nguyen K., Banerjee D. et al. Safety and effectiveness of balloon cryoablation for treatment of Barrett's associated neoplasia: systematic review and meta-analysis. *Endosc. Int. Open.* 2020; 8(2): 172-178.

41. Patel A., Gyawali C.P. Screening for Barrett's esophagus: balancing clinical value and cost-effectiveness. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2019; 25(2): 181-188.
42. Böhmer A.C., Hecker J., Schröder J. et al. Shared genetic etiology of obesity-related traits and Barrett's esophagus/adenocarcinoma: insights from Genome-Wide Association Studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2020; 29(2): 427-433.
43. Tan W.K., Ragnath K., White J.R. et al. Standard versus simplified radiofrequency ablation protocol for Barrett's esophagus: comparative analysis of the whole treatment pathway. *Endosc. Int. Open.* 2020; 8(2): 189-195.
44. Yousaf H., Hayat U., Manivel J. et al. Surface Ki-67 expression improves reproducibility of dysplasia diagnosis in Barrett's esophagus. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 20: 1-10.
45. Thomas T., Loke Y., Beales I.L.P. Systematic review and meta-analysis: use of statins is associated with a reduced incidence of esophageal adenocarcinoma. *J. Gastrointest. Cancer.* 2018; 49(4): 442-454.
46. Alexandre L., Clark A.B., Cheong E. et al. Systematic review: potential preventive effects of statins against esophageal adenocarcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36(4): 301-311.
47. Li X., Galipeau P.C., Paulson T.G. et al. Temporal and spatial evolution of somatic chromosomal alterations: a case-cohort study of Barrett's esophagus. *Cancer Prev. Res.* 2014; 7(1): 114-127.
48. Frankell A.M., Jammula S., Li X. et al. The landscape of selection in 551 esophageal adenocarcinomas defines genomic biomarkers for the clinic. *Nat. Genet.* 2019; 51(3): 506-516.
49. Grady W.M., Yu M. The molecular evolution of metaplasia to carcinoma in the esophagus. *Dig. Dis. Sci.* 2018; 63(8): 2059-2069.
50. Wani S., Williams J.L., Komanduri S. et al. Time trends in adherence to surveillance intervals and biopsy protocol among patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2020; 158(3): 770-772.