

М.Б. Щербиніна¹
В.М. Гладун¹
Г.С. Короленко²

¹ Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
² ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»


Надійшла: 07.08.2019

Прийнята: 14.09.2019

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.3.162-169>

УДК 616.329-007.17-006.52-02:616.33-008.6:613.25-055.1

ПЛОСКОКЛІТИННА ПАПІЛОМА СТРАВОХОДУ НА ТЛІ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК У 23- РІЧНОГО ЧОЛОВІКА З ОЖИРІННЯМ

Scherbinina M.B.  ✉, Hladun V.M.  ✉, Korolenko A.S. Esophageal squamous cell papilloma on the background of gastroesophageal reflux disease: a clinical case in a 23-year-old obese man.

Oles Honchar Dniprovsky National University, Dnipro, Ukraine

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine


ABSTRACT. Background. A number of weighting factors, primarily obesity and manifestations of duodenogastroesophageal reflux (DGER), are correlated with the presence of inflammation and an increased risk of progression of negative changes in the esophagus with gastroesophageal reflux disease (GERD). This should be considered when screening for GERD using esophagogastroduodenoscopy (EGDS). **Objective:** to draw the attention of doctors to the need for early screening of morphological changes in the mucous membrane of the esophagus among young people with obesity, as an example of a clinical case. **Methods.** 23-year-old man with overweight, heartburn, bloating. Heartburn has been troubling for more than two years. Smokes. Has a family history of cancer of the upper gastrointestinal tract. On endoscopy: 38 cm from the upper incisors, a single, 3 mm in diameter, polypoid whitish formation was found, it rises on a broad basis. In the stomach – a significant amount of bile. Pylorus – open. Biopsy samples of the gastric mucosa (antrum, body) were taken. A quick urease test is negative. The removal of the formation of the esophagus. In a histological examination of the formation of the esophagus, we revealed squamous papilloma with low-grade epithelial dysplasia, chronic esophagitis, and reflux gastritis. Final diagnosis: GERD with chronic esophagitis. Squamous cell papilloma of the esophagus with mild epithelial dysplasia. Reflux gastritis, inactive. Obesity of 1 degree. **Results.** According to the literature, obesity, smoking, a family history of cancer are risk factors for GERD and the most common events among patients with squamous esophageal papilloma. DHER promotes the formation of GERD, esophagitis, metaplasia and neoplasia of the surface epithelium of the mucous membrane of the esophagus. But there is no scientific evidence for the benefits of endoscopic screening for GERD among obese young adults. **Conclusion.** A clinical case demonstrates that screening endoscopy in a young man against the background of factors aggravating the course of GERD revealed lesions of the esophagus in the form of squamous papilloma with epithelial dysplasia. Further studies are needed to confirm the benefits of endoscopic screening for GERD in obese young adults.

Key words: gastroesophageal reflux disease, obesity, squamous papilloma, low-grade dysplasia.

Citation:

Scherbinina MB, Hladun VM., Korolenko AS. [Esophageal squamous cell papilloma on the background of gastroesophageal reflux disease: a clinical case in a 23-year-old obese man]. *Morphologia*. 2019;13(3):162-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.3.162-169>

 Scherbinina M.B. 0000-0002-2358-5406

 Hladun V.M. 0000-0003-3078-7433

✉ scherbinina@ua.fm

✉ gladun_v_n@i.ua

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Вступ

За останні роки в усьому світі різко зросла поширеність захворювань, що асоційовані з ожирінням. Потенційний зв'язок між цим хронічним порушенням обміну таракком страво-

ходу залишається невизначеним [1, 2]. Припускають, що через збільшення маси тіла за рахунок ожиріння переважно за чоловічим типом (верхнє ожиріння, абдомінальне) відбувається розвиток гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ)

та її прогресування до формування пухлини стравоходу. Також відомо, що наявність вісцерального ожиріння (це тип ожиріння, при якому надлишкова жирова тканина формується навколо внутрішніх органів навіть без візуальних ознак зайвої ваги) призводить до підвищення ризику стравоходу Барретта (СБ) незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) [3]. Скринінг СБ рекомендований більшістю професійних гастроентерологічних організацій. Приміром за порадами Американської гастроентерологічної асоціації цей захід необхідно проводити серед пацієнтів віком 50 років і старше, чоловічої статі, білої раси, при довготривалій ГЕРХ, наявності килястравохідного отвору діафрагми, підвищенні ІМТ з внутрішньочеревним розподілом жиру в організмі [4]. Разом з цим, незважаючи на останнє показання до скринінгу, пацієнти молодого віку з ожирінням, як правило, випадають з поля зору лікарів з причини молодого віку. СБ та дисплазію епітелію слизової оболонки (СО) стравоходу серед них виявляють завдяки «щасливому» випадку при проведенні верхньої ендоскопії з другого приводу. Проте відстрочення верхньої ендоскопії та емпірична терапія інгібіторами протонної помпи (ІПП) у такого контингенту осіб перешкоджають своєчасній діагностиці патологічних процесів у стравоході.

Потребу в проведенні скринінгу серед молодих осіб з ожирінням підтверджують відомості, з одного боку, про зростаючий ріст захворюваності та смертності населення від раку стравоходу, омолодження ГЕРХ, з іншого – дані про відсутність у третини пацієнтів з раком стравоходу попередньої історії симптоматичного рефлюксу [5].

Мета

На прикладі клінічного випадку привернути увагу лікарів до необхідності раннього скринінгу морфологічних змін СО стравоходу серед осіб молодого віку з ожирінням.

Матеріали та методи

Історія хвороби. Чоловік, 23 роки, має скарги на печію, відрижку повітрям, здуття живота. Печія виникає 1-2 рази на тиждень після надмірного вживання їжі та газованих напоїв. Періодично турбує спастичне відчуття у надчеревній ділянці, яке може посилюватися до болю. З анамнезу хвороби: вважає себе хворим близько 2 років, коли перше відчув печію. З цього приводу самостійно приймав розчин соди. Свої скарги пов'язує із неправильним харчуванням, малорухомим способом життя, збільшенням ваги. Причиною звернення до лікаря став періодичний абдомінальний біль, що виник понад місяць тому. З анамнезу життя встановлено, що пацієнт має надмірну вагу з дитинства. Палить до 10 цигарок на добу, алкоголь не вживає. Має сімейну історію раку верхніх відділів шлун-

ково-кишкового тракту (рак шлунка у дідуся по лінії матері). На алергічні реакції, раніше перенесені вірусні гепатити, травми, оперативні втручання не вказує. Під час огляду – стан задовільний. З об'єктивних даних звертає увагу гіперстенічна будова тіла, надмірна вага (вага 96 кг, зріст 178 см, ІМТ 30,3). Для оцінки розподілу жирової тканини проведено замір об'ємів талії, стегон та розрахунок співвідношення об'ємів талії та стегон (індекс об'ємів талія/стегна). У пацієнта: об'єм талії – 98 см, об'єм стегон – 90 см, індекс об'ємів талія/стегна – 1,08. Результати об'єктивного дослідження – язик вологий, з незначним біло-жовтим нальотом у кореня. Живіт правильної форми, симетрично бере участь в акті дихання, під час пальпації м'який, з помірним болем у надчеревній ділянці. Симптомів подразнення черевної порожнини немає. Печінка у краю правій реберної дуги. Селезінка не пальпується.

Результати лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, печінково-нирковий та ліпідний комплекси, загальний аналіз сечі) пацієнта – межах фізіологічної норми. Приводимо опис УЗД органів черевної порожнини. Печінка: не збільшена, товщина правої долі 114 мм, лівої долі 55 мм; капсула не ущільнена, контури рівні чіткі, ехогенність звичайна, паренхіма однорідна; судинний малюнок не змінений, вогнищевих утворень не виявлено. Діаметр порталної вени 8,2 мм, швидкість кровообігу 17,8 см/с. Жовчні протоки: не ущільнені, не розширені, діаметр холедоху 2,8 мм, супрадуоденальна частина холедоху вільна. Жовчний міхур: грушоподібної форми; розміром 66x25 мм, площиною 13,7 см², стінка не ущільнена, не потовщена, 1,7 мм. Вміст міхура анехогенний. Селезінка: розміром 33x99 мм, селезінковий індекс не збільшений, паренхіма однорідна, ехогенність звичайна, діаметр селезінкової вени 5,5 мм. Підшлункова залоза: розміром 23x14x23 мм, контури не змінені; ехогенність звичайна, структура однорідна. Вірсунгова протока не розширена, 0,8 мм. Висновок: структурних змін не виявлено.

За результатами езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС): стравохід вільно прохідний, СО рожева; в нижній третині стравоходу (на 38 см від верхніх різців) виявлено поодинокі діаметром 3 мм, поліпоподібне білясте утворення, що підноситься на широкій основі (рис. 1); Z-лінія розташована на рівні хіатуса, який змикається (в ретрофлексії – кардіальна складка 1 ступеня). Вистелений циліндричним епітелієм стравохід (columnar lined esophagus, CLE) – відсутній. Шлунок: звичайної форми; вміст представлений значною кількістю жовчі (+++), що майже суцільно покриває поверхню шлунка (рис. 2), відмивається з утрудненням; складки СО

виражені задовільно, спостерігається перистальтика; СО у всіх відділах шлунка гіперемована, в антральному відділі – вогнищево набрякла; воротар округлої форми, зяє; взяті біоптати СО шлунка (антрум, тіло). Дванадцятипала кишка: СО помірно гіперемована, на стінках жовч; великий дуоденальний сосочок має поліпоподібну форму (до 6 мм в діаметрі, покритий розовою СО).



Рис 1. Папілома в нижній третині стравоходу при ЕГДС.



Рис 2. Поверхня слизової оболонки шлунка покрита жовчу внаслідок дуоденогастрального рефлюкса.

Швидкий уреазний тест – негативний.

Проведено видалення утворення стравоходу.

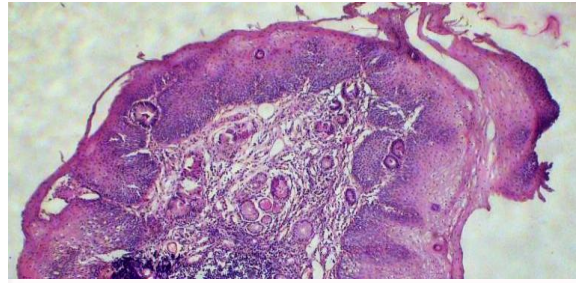
Результати та їх обговорення

Висновок - вогнищева гіперплазія нижньої третини стравоходу (папілома?). Дуоденогастральний рефлюкс. Дифузна еритематозна гастропатія (рефлюкс-гастрит). Недостатність воротаря. Дуоденопатія. Уреазний тест – негативний.

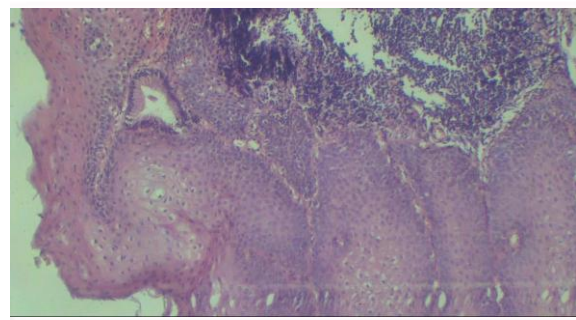
Оцінка гістологічних препаратів, проведених нами та незалежним морфологом, виявила плоскоклітинну папілому з дисплазією епітелію низького ступеня, хронічний езофагіт, рефлюкс-гастрит.

Мікроскопічно в утворенні фіброваскулярні тяжі, які вистелені проліферуючим багат шаровим незроговілим епітелієм з явищами акантоза (рис. 3 А, Б). Виявлена ядерна гіперхромія, незначна атипія, каріопікноз незрілих епітеліоцитів, які займають менш нижньої третини товщини епітелію (дисплазія легкого ступе-

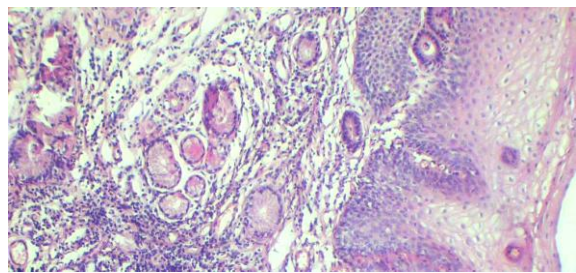
ня, рис. 3 Б, В). Наявність епітеліоцитів з набряком (вакуолізація цитоплазми), поодиноких койлоцитів з перинуклеарним гало, що є наслідком руйнування цитоскелету клітин (рис. 4). Мононуклеарна інфільтрація (лімфоцити, плазмоцити, макрофаги), фіброз власної пластинки СО свідчать про хронічне її запалення.



А



Б



В

Рис 3. А, Б. Плоскоклітинна папілома стравоходу. Забарвлення гематоксилином і еозином. А - $\times 100$, Б - $\times 200$. В. Дисплазія епітелію легкого ступеня, лімфоплазмоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки стравоходу. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

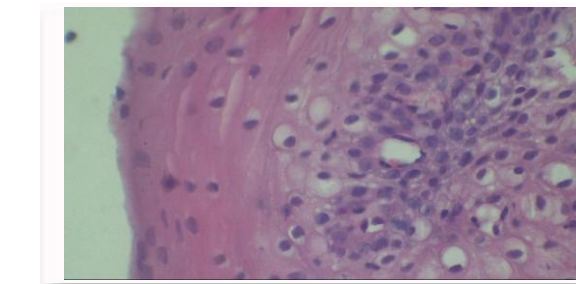


Рис 4. С. Папілома стравоходу. Вакуолізація цитоплазми епітеліоцитів, поодинокі койлоцити з ядерними аномаліями. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 400$.

В СО антрального відділу шлунка встановлено зменшення товщини поверхневого муцина. Поглиблення, звивистість шлункових ямок з реактивними змінами епітелія, наявність на деяких шлункових ямках та валиках недиференційованих клітин (в нормі розташовуються в шийках залоз, глибоких відділах ямок), що свідчить про порушення регенерації. У власній пластинці слабо виражене запалення (рис. 5).

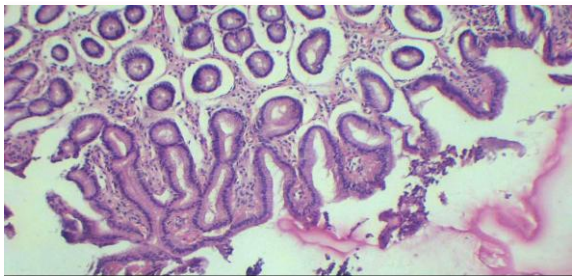


Рис. 5. Слизова оболонка антрального відділу шлунка. Забарвлення гематоксиліном і еозиним. $\times 100$.

Отже, оцінка сукупності клінічних, лабораторно-інструментальних та морфологічних даних дозволила встановити у пацієнта заключний діагноз: ГЕРХ з хронічним езофагітом. Плоскоклітинна папілома стравоходу з дисплазією епітелію легкого ступеня. Рефлюкс-гастрит, неактивний. Ожиріння 1 ступеня.

Наведений випадок демонструє типову клінічну картину ГЕРХ з наявністю у пацієнта скарг на печію та відрижку повітрям. Характерним є анамнез хвороби щодо тривалості симптомів понад 2 роки, їхній зв'язок з прийняттям їжі. Саме на цих симптомах ґрунтуються епідеміологічні оцінки поширеності ГЕРХ. За результатами таких оцінок частота печії та регургітації при ГЕРХ становить відповідно 75-98% і 48-91% [6]. Згідно сучасним рекомендаціям щодо вибору лікувальної тактики при ГЕРХ та вік пацієнта, даний хворий підлягає проведенню емпіричної терапії ІПП [7]. ЕГДС пропонується за наявності тривожних симптомів, у разі неефективного пробного лікування (тесту з альгінатами / антацидами або ІПП-тесту) та для осіб старше 50 років. А втім слід звернути увагу, що сьогодні позитивна відповідь на терапію ІПП не прирівнюється до діагнозу ГЕРХ. Опублікована низка робіт, що демонструють недосконалу корелятивність ендоскопічної ГЕРХ об'єктивно встановленому захворюванню. У середньому лише 69% пацієнтів з езофагітом, 49% – із неерозивною рефлюксною хворобою та 35% пацієнтів із нормальною ендоскопією та рН-метрією відчують зменшення симптоматики під час лікування ІПП [8]. Діагностика ГЕРХ серед хворих зі скаргами на печію за допомогою ІПП-тесту має чутливість 71% та специфічність лише 44% порівняно з поєднанням ендоскопії та

рН-метрії для діагностики ГЕРХ. З атиповими симптомами (біль у грудях, хронічний кашель, ларингіт, тощо) показники відповіді на терапію ІПП значно нижчі, ніж при симптомі печії, що значно зменшує корисність такого підходу до діагностики ГЕРХ [9]. Зрозуміло, що емпіричний підхід до лікування ГЕРХ є менш затратним, разом з цим така тактика призводить до гіпердіагностики ГЕРХ та надмірного використання ІПП.

В наведеному клінічному випадку стан пацієнта обтяжують пристрасть до паління, сімейний анамнез на онкологічне захворювання органів травлення та ожиріння.

Розглянемо детальніше кожен з факторів ризику, що наявні у пацієнта, для розвитку раку стравоходу, що виявлені у пацієнта. З анамнезу, що пацієнт біля 10 років палить тютюн. Так, в теперішній час численні дослідження доводять, що з тютюнопалінням пов'язано підвищений ризик ГЕРХ та СБ. Цей ризик збільшується з ростом кількості років куріння. Наступним фактором ризику ГЕРХ в досліджуваному випадку, є сімейна історія раку верхнього відділу шлунково-кишкового тракту. З цього питання не мало дослідницьких робіт. Так, останні публікації по вивченню генетичних локусів, пов'язаних з сімейною історією раку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, продемонстрували тісний зв'язок між таким сімейним анамнезом та ризиком СБ та раку стравоходу [10].

Наявність ожиріння у пацієнта ще один обтяжуючий фактор. Хотілося би акцентувати, що згідно міжнародних рекомендацій з метою скринінгу СБ фактором ризику, який потребує виконання верхньої ендоскопії, є підвищений ІМТ з внутрішньочеревним розподілом жирової тканини в організмі [11]. Беручи до уваги, що ожиріння у пацієнта спостерігається з дитинства, це може створювати додаткові умови впливу на стан здоров'я за рахунок тривалості порушень жирового обміну.

За останнім мета-аналізом доведено, що, зокрема, у чоловіків ожиріння становить значний ризик появи ГЕРХ [1]. Саме за рахунок збільшення внутрішньочеревного тиску абдомінальне ожиріння призводить до розвитку ГЕРХ, припускають, що збільшення об'єму живота механічно порушує цілісність бар'єрної перешкоди гастроезофагеального переходу та призводить до виникнення чи посилення рефлюксу в стравохід [12].

Суттєвим є відхилення в розподілі ліпідів і жирової тканини в організмі. Відомо, що при абдомінальному ожирінні черевний жир складається з двох компонентів: підшкірного та вісцерального. Низкою дослідників встановлено, що на фоні збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини спостерігається зріст кількості випадків виникнення злоякісних

пухлин, що локалізовані в підшлунковій залозі [13] та товстому кишківнику [14]. За статистикою такий тип ожиріння більше поширений у чоловіків порівняно з жінками [15]. Вісцеральна жирова тканина на відміну від підшкірної є метаболічно активна і здатна до вивільнення множинних прозапальних цитокінів та хемокинів, продукції фактору некрозу пухлин, інтерлейкіну (IL)-1, IL-6, адипокіну, адипонектину [16]. Через дію цих цитокінів здійснюється, можливо, додаткове пошкодження СО стравоходу.

Існує думка, що при абдомінальному наявність вісцерального ожиріння відіграє незалежну роль у розвитку каскаду в СО стравоходу: запалення – метаплазія – дисплазія – неоплазія епітелію. Це підтверджує європейське епідеміологічне дослідження щодо асоціації підвищеного об'єму талії та коефіцієнта співвідношення об'ємів талії до стегна з формуванням СБ [17]. Повідомлено про певний зв'язок між об'ємом й площею вісцеральної жирової тканини та ерозивним езофагітом. Це забезпечує підтримку гіпотезі, що механічно викликаний рефлюкс не може бути єдиним механізмом розвитку ураження стравоходу в осіб з ожирінням.

За оцінюванням асоціації жирових накопичень цієї ділянки з гістологічними змінами СО стравоходу, доведено, що жирова тканина розташована навколо ГЕП, може модулювати пошкодження стравоходу у вигляді запалення, метаплазії та дисплазії епітелію СО шляхом ендокринних та, можливо, паракринних механізмів [18].

Клінічний випадок, що ми демонструємо, стосується молодого пацієнта з факторами ризику захворювань стравоходу – тютюнопаління, обтяжливий сімейний анамнез, абдомінальне ожиріння. Цим був обумовлений ендоскопічний скринінг, в ході якого виявлені ознаки GERX, дуоденогастральний рефлюкс та неоплазія стравоходу. За результатами гістологічного дослідження видаленого новоутворення стравоходу встановлено плоскоклітинну папілому з дисплазією низького ступеня.

Плоскоклітинна папілома стравоходу належить до рідкісних доброякісних пухлин стравоходу, більшість з яких є ураженнями, що не мають клінічного значення. Розповсюдженість її за різними даними коливається в межах від 0,01-0,45 до 4,4% для невеликих за розміром утворень [19]. Однак диференційний діагноз є важливим. Більшість повідомлень про випадки або незначні серії досліджень засвідчують той факт, що сквамозна папілома стравоходу не трансформується в плоскоклітинний рак. Проте нас зацікавило одне з ретроспективних досліджень, де проаналізовані дані 6962 верхніх ендоскопій за п'ятирічний період. Плоскоклітинну папілому вважають рідкісною пухлиною з розмитими клінічними асоціаціями та злякисним потенціалом [20]. У

висновках повідомляється, що високий ІМТ і паління цигарок (також є чинником GERX), були найбільш поширеною характеристикою пацієнтів у когорті досліджених з плоскоклітинними папіломами стравоходу.

Етіологію плоскоклітинної папіломи досі окреслено не чітко. З огляду на високу поширеність папіломи в нижній третині стравоходу причиною її розвитку передбачається хронічне пошкодження СО при GERX. Ще одним патогенним фактором формування новоутворення є зараження вірусом папіломи людини (ВПЛ). ВПЛ-опосередкований патогенез від папіломи до карциноми добре відомий у шийці матки, аногенітальній області та гортані. Повідомляється, що 47,4% уражень папіломи пов'язані з серотипом HPV 16 високого ризику та 85,7% уражень пов'язані з серотипами ВПЛ низького ризику. Проте роль ВПЛ у канцерогенезі стравоходу залишається дискусійною. Повідомлено, що виявлення ВПЛ за наявності папіломи стравоходу не досягає статистичної значущості через різні методи виявлення, що використовуються, та різні географічні регіони дослідження [21]. Найчастіше імуногістохімічні дослідження на ВПЛ показують негативні результати. Це підтверджує неоднозначність етіологічних чинників плоскоклітинної папіломи та її ролі у канцерогенезі стравоходу. У нашому клінічному випадку пацієнту проведена діагностика ВПЛ високого канцерогенного ризику методом ПЛР (генотипування, кісне визначення). За результатом ВПЛ був відсутнім.

За останні роки поступово змінюється оцінка ролі дисплазії СО низького ступеня в формуванні раку стравоходу. Недавні дослідження свідчать про підвищений ризик прогресування дисплазії низького ступеня в дисплазію високого ступеня і / або рак. Це особливо помітно, коли більше ніж один досвідчений морфолог підтверджують діагноз дисплазії низького ступеня, що зберігається при більш ніж одній ендоскопії [22]. Також, наприклад інтраепітеліальна неоплазія низького ступеня та інтраепітеліальна неоплазія високого ступеня, що разом називають плоскоклітинною дисплазією, вважаються передраковими ураженнями. Однак точна ймовірність і терміни злякисної трансформації не відомі. Коли ці ураження діагностуються під час рутинного ендоскопічного обстеження, як частини скринінгу або як оцінки симптоматичних пацієнтів, виникає питання вибору стратегії – спостереження або лікування. Проте існує значна варіабельність між морфологами в інтерпретації цього діагнозу, ймовірно, через низку факторів. Особливо такі розбіжності потрафування гістологічного діагнозу можуть бути пов'язані з неправильним відокремленням істинної

дисплазії низького ступеня від регенеративних запальних змін у СО стравоходу. Також є занепокоєння щодо гіподіагностики існуючої дисплазії. Ця мінливість між дослідниками призводить до значної непослідовності в постановці діагнозу дисплазії низького ступеня та, отже, плутанини щодо визначення оптимальної тактики. З безлічі досліджень ясно, що гіпердіагностика дисплазії слабкого ступеня пов'язана з низьким ризиком прогресування. Суть полягає в тому, що поточна база знань про дисплазію низького ступеня сильно варіюється, що й призводить до нечіткої тактики оптимального клінічного ведення цих пацієнтів. Наш клінічний приклад демонструє проблему скринінгу пацієнта з факторами ризику розвинутих уражень стравоходу та дилему подальшого ендоскопічного контролю розвитку подій у стравоході.

У вищенаведеному клінічному випадку моторні зміни у верхніх відділах органів травлення представлені ще одним компонентом – проявами дуоденогастрального рефлюкса. За ендоскопічним описом у шлунку пацієнта знаходилась значна кількість жовчі, що майже суцільно покривала СО шлунка та з утрудненням відмивалась (рис. 2).

На сьогодні достатня кількість наукових досліджень, які доводять, що ДГЕР жовчних кислот відіграє важливу роль у розвитку симптомів і ускладнень ГЕРХ. Так, систематичний огляд 2011 р. підсумовував низку потенційних механізмів, завдяки яким гастроєзофагеальний рефлюкс жовчних кислот може сприяти формуванню ГЕРХ, рефлюкс-езофагіту, метаплазії Барретта та канцерогенезу при СБ [23]. У декількох дослідженнях, розглядається концепція, що сквамозні епітеліальні клітини стравоходу, що зазнали впливу жовчних кислот, продукують групу прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення. Тобто, насамкінець пошкоджують СО стравоходу не прямі токсичні ефекти кислоти і жовчі. Також, жовчні кислоти можуть викликати розвиток у певних патернах експресії генів сквамозних клітин СО стравоходу зміни, подібні, тим, що виявляються при метаплазії Барретта. Наприклад, жовчні кислоти змушують плоскоклітинні клітини стравоходу експресувати CDX2 (ген, який, як відомо, відіграє ключову роль у розвитку епітелію за кишковим типом), BMP4 (член сімейства трансформуючих факторів зростання- β , який може стимулювати плоскоклітинно-столбчасту метаплазію) і MUC2 (муцин, зазвичай виявляється в клітинах кишечника). Крім того, у клітинних культурах стравоходу рівень білка p63 (маркера плоскоклітинних клітин-попередників стравоходу) знижується, коли клітини піддаються впливу жовчних кислот. Цей факт

дозволяє припустити, що жовчні кислоти можуть впливати на клітини-попередники, відповідальні за підтримання нормального плоского епітелію. Чисельні дослідження, перераховані в огляді задокументували пошкодження ДНК у клітинах Барретта, що зазнали впливу жовчних кислот. Індуковане жовчними кислотами пошкодження ДНК, активує онкогени або відключає гени-супресори пухлин під час метаплазії Барретта, що може сприяти канцерогенезу [23]. Отже, розкрито низку потенційних механізмів, завдяки яким рефлюкс жовчних кислот стає фактором розвитку раку стравоходу.

Незважаючи на чисельні дослідження ГЕРХ залишається складним захворюванням з гетерогенним профілем симптомів і багатограними патогенними чинниками. Дискутабельним залишається діагностичний алгоритм ГЕРХ. Нарешті, змінюється епідеміологія раку стравоходу, по мірі зростання захворюваності на неоплазію даної локалізації збільшується й значення ранньої діагностики. Вже сьогодні можливо стверджувати, що подальший розвиток технологій допоможе в розробці скринінгових підходів з урахуванням індивідуальних особливостей кожного пацієнта.

Підсумок

Дане спостереження демонструє характерний для ГЕРХ перебіг, наявність найбільш значущих факторів ризику цього захворювання – тютюнопаління, сімейний анамнез раку шлунково-кишкового тракту, ожиріння та ДГЕР. Також у клінічному випадку описані неочікувані ураження СО стравоходу у вигляді плоскоклітинної папіломи та дисплазії, завдяки скринінговій ЕГДС. На прикладі клінічного випадку привертаємо увагу лікарів до необхідності раннього скринінгу за допомогою верхньої ендоскопії морфологічних змін СО стравоходу серед осіб молодого віку з ожирінням. Використання тактики проведення емпіричної терапії ПП у пацієнтів з ГЕРХ на тлі факторів, що обтяжують перебіг хвороби, може призвести до пізньої діагностики несприятливих змін стравоходу.

Перспективи подальших розробок

Необхідні подальші дослідження для підтвердження користі ендоскопічного скринінгу ГЕРХ серед осіб молодого віку з ожирінням та визначення категорій населення, які підлягають ЕГДС для уточнення несприятливих змін стравоходу. Потрібне визначення фенотипів ГЕРХ і розробка стратегії ведення різних груп пацієнтів з ураженнями стравоходу.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела

References

1. Valezi AC, Herbella FAM, Schlottmann F, Patti MG. Gastroesophageal Reflux Disease in Obese Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(8):949-952. doi: 10.1089/lap.2018.0395.
2. Lynch KL. Is Obesity Associated with Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma? *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):615-624. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.002.
3. Lee YY, McColl KE. Disruption of the gastroesophageal junction by central obesity and waist belt: role of raised intra-abdominal pressure. *Dis Esophagus*. 2015;28(4):318-25. doi: 10.1111/dote.12202.
4. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology*. 2011;140(3):e18-52; quiz e13.
5. Du X, Hidayat K, Shi BM. Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep*. 2017;37(3). pii: BSR20160474. doi: 10.1042/BSR20160474. Print 2017 Jun 30.
6. Bytzer P, Jones R, Vakil N. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1360-6. doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.030.
7. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
8. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012;61:1340-54. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301897
9. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154:302-18. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.049
10. Song X, Li W, Hu N, Zhao XK. GWAS follow-up study of esophageal squamous cell carcinoma identifies potential genetic loci associated with family history of upper gastrointestinal cancer. *Sci Rep*. 2017;7:4642. doi: 10.1038/s41598-017-04822-2.
11. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2015;3:1-21. doi: 10.1038/ajg.2015.322.
12. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology*. 2010;139:1902-1911.e2.
13. Hazelton WD, Curtius K, Inadomi JM, Vaughan TL, Meza R, Rubenstein JH, Hur C, Luebeck EG. The Role of Gastroesophageal Reflux and Other Factors during Progression to Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2015;24(7):1012-23. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0323-T.
14. Aune D, Greenwood DC, Chan DS. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23:843-852.
15. Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ. Obesity-Induced TNF α and IL-6 Signaling: The Missing Link between Obesity and Inflammation-Driven Liver and Colorectal Cancers. *Cancers (Basel)*. 2018;11(1). pii: E24. doi: 10.3390/cancers11010024.
16. Singh S1, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, Iyer PG. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1399-1412.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.009. Epub 2013 May 22.
17. Steffen A1, Huerta JM, Weiderpass E. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation. *Cancer and Nutrition*. 2015;137(3):646-57. doi: 10.1002/ijc.29432. Epub 2015 Feb.
18. Nelsen EM, Kirihara Y, Takahashi N. Distribution of Body Fat and Its Influence on Esophageal Inflammation and Dysplasia in Patients With Barrett's Esophagus. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2012;10:728-734.
19. Jideh B, Weltman M, Wu Y, Chan CHY. Esophageal squamous papilloma lacks clear clinicopathological associations. *World J Clin Cases*. 2017;5(4):134-139. doi: 10.12998/wjcc.v5.i4.134 PMID: PMC5395981 PMID: 28470005.
20. Cho JY, Cheung DY, Kim TJ, Kim JK. A Case of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in situ Arising from Esophageal Squamous Papilloma. *Clin Endosc*. 2019;52(1):72-75. doi: 10.5946/ce.2018.058.
21. Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papilloma virus in esophageal papillomas: systematic review and meta-analysis. *APMIS*. 2013;121(5):363-74. doi: 10.1111/apm.12003.
22. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL. Barrett's esophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*. 2015;64(5):700-706
23. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(2):146-65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04709.x.

Щербинина М. Б., Гладун В. М., Короленко Г. С. Плоскоклеточная папиллома стравоходу на тлі гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби: клінічний випадок у 23-річного чоловіка з ожирінням.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Низка обтяжуючих факторів, насамперед, ожиріння та прояви дуоденогастроэзофагеального рефлюксу (ДГЕР) корелюють з наявністю запалення та підвищеним ризиком прогресування негативних змін слизової оболонки (СО) стравоходу при гастроэзофагеальній рефлюкській хворобі (ГЕРХ). Це слід враховувати під час скринінгу ГЕРХ за допомогою езофагогастроуденоскопії (ЕГДС). **Мета:** на прикладі клінічного випадку привернути увагу лікарів до необхідності раннього скринінгу морфологічних змін СО стравоходу серед осіб молодого віку з ожирінням. **Методи.** 23-річний чоловік з надмірною вагою, печією, здуттям живота. Печія турбує понад два роки. Палить. Має сімейний анамнез раку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. На ЕГДС: на 38 см від верхніх різців виявлено поодинокі, 3 мм діаметром, поліпоподібне білясте утворення, що підноситься на широкій основі. У шлунку – значна кількість жовчі. Пілорус – відкритий. Взяті біоптати слизової оболонки шлунка (антрум, тіло). Швидкий уреазний тест – негативний. Проведено видалення утворення стравоходу. При гістологічному дослідженні утворення стравоходу нами виявлено плоскоклеточну папілому з дисплазією епітелію низького ступеня, хронічний езофагіт, рефлюкс-гастрит. **Заключний діагноз:** ГЕРХ з хронічним езофагітом. Плоскоклеточна папілома стравоходу з дисплазією епітелію легкого ступеня. Рефлюкс-гастрит, неактивний. Ожиріння 1 ступеня. **Результати.** За даними літератури ожиріння, тютюнопаління, сімейний анамнез раку є чинниками ризику ГЕРХ та найбільш поширені події серед пацієнтів з плоскоклеточними папіломами стравоходу. ДГЕР сприяє формуванню ГЕРХ, езофагіту, метаплазії та неоплазії поверхневого епітелію слизової оболонки стравоходу. Але, немає наукового підтвердження користі ендоскопічного скринінгу ГЕРХ серед осіб молодого віку з ожирінням. **Підсумок.** Клінічний випадок демонструє, що скринінгова ЕГДС у чоловіка молодого віку на тлі факторів, що обтяжують перебіг ГЕРХ, виявила неочікувані ураження стравоходу у вигляді плоскоклеточної папіломи з дисплазією епітелію. Необхідні подальші дослідження для підтвердження користі ендоскопічного скринінгу ГЕРХ серед осіб молодого віку з ожирінням.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння, плоскоклеточна папілома, дисплазія низького ступеня.

Щербинина М. Б., Гладун В. Н., Короленко А. С. плоскоклеточная папиллома пищевода на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинический случай у 23-летнего мужчины с ожирением

РЕФЕРАТ. Актуальность. Ряд отягчающих факторов, прежде всего, ожирение и проявления дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) коррелируют с наличием воспаления и повышенным риском прогрессирования негативных изменений пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Это следует учитывать при скрининге ГЭРБ с помощью эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС). **Цель:** на примере клинического случая привлечь внимание врачей к необходимости раннего скрининга морфологических изменений СО пищевода среди лиц молодого возраста с ожирением. **Методы.** 23-летний мужчина с избыточным весом, изжогой, вздутием живота. Изжога беспокоит более двух лет. Курит. Имеет семейный анамнез рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта. На ЭГДС: на 38 см от верхних резцов обнаружено одиночное, 3 мм диаметром, полипообразное белесое образование, возвышается на широкой основе. В желудке – значительное количество желчи. Пилорус – открыт. Взятые биоптаты слизистой оболочки желудка (антрум, тело). Быстрый уреазный тест – отрицательный. Проведено удаление образования пищевода. При гистологическом исследовании образования пищевода нами выявлено плоскоклеточную папиллому с дисплазией эпителия низкой степени, хронический эзофагит, рефлюкс-гастрит. **Заключительный диагноз:** ГЭРБ с хроническим эзофагитом. Плоскоклеточная папиллома пищевода с дисплазией эпителия легкой степени. Рефлюкс-гастрит, неактивный. Ожирение 1 степени. **Результаты.** По данным литературы ожирение, курение, семейный анамнез рака являются факторами риска ГЭРБ и наиболее распространенные события среди пациентов с плоскоклеточной папилломой пищевода. ДГЭР способствует формированию ГЭРБ, эзофагита, метаплазии и неоплазии поверхностного эпителия слизистой оболочки пищевода. Но, нет научного подтверждения пользы эндоскопического скрининга ГЭРБ среди лиц молодого возраста с ожирением. **Выводы:** Клинический случай демонстрирует, что скрининговая ЭГДС у мужчины молодого возраста на фоне факторов, отягчающих течение ГЭРБ, обнаружила поражения пищевода в виде плоскоклеточной папилломы с дисплазией эпителия. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения пользы эндоскопического скрининга ГЭРБ среди лиц молодого возраста с ожирением.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, плоскоклеточная папиллома, дисплазия низкой степени.