

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И АДЕНОКАРЦИНОМА ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Проф. Ю. В. ВАСИЛЬЕВ

*Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва,
Российская Федерация*

Представлены различные гипотезы этиологии развития рака пищеводно-желудочного соединения, его связь с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, аденокарцинома, пищеводно-желудочное соединение, этиология.

Известно, что кардиальный отдел желудка непосредственно прилежит к области пищеводно-желудочного соединения. Эта область желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека покрыта колоночным эпителием, для которого характерны отсутствие париетальных (обкладочных) клеток и некоторая схожесть с эпителием слизистой оболочки антрального отдела желудка. Собственно эпителий слизистой оболочки кардии желудка примыкает к дистальной части многослойного плоского (сквамозного, чешуйчатого) эпителия слизистой оболочки терминального отдела пищевода, систематически подвергающегося воздействию содержимого дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, состоящего из жидкого содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки, включая кислоты, желчные кислоты и **панкреатические ферменты**. Сложная по строению слизистая оболочка пищеводно-желудочного соединения — одна из существенных причин возникновения различных участков слизистой оболочки пищевода, которые нередко ассоциируются со злокачественным перерождением в небольшом по размерам участке данного соединения. Этот факт в значительной степени поясняется наличием в области кардии нескольких различных по строению типов эпителия слизистой оболочки, находящихся рядом (многослойный плоский эпителий слизистой оболочки пищевода, кубическая слизистая оболочка кардии, однослойный цилиндрический эпителий желудка).

Неоднократно обсуждался вопрос, является ли эпителий слизистой оболочки кардиальной части желудка нормальной анатомической особенностью человека или патологическим образованием. Очевидно, это связано с трудностями изучения прежде всего незначительного по размерам эпителия слизистой оболочки собственно кардии и выяснения связи дуоденогастроэзофагеального рефлюкса с развитием метаплазии в эпителии слизистой оболочки терминального отдела пищевода, который напоминает его строение в кардиальном отделе желудка. Возможно, поэтому возникла гипотеза

[1], согласно которой эпителий кардии с начала его развития был всегда патологическим, ассоциированным с длительным воздействием дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, т. е. проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Согласно другой точке зрения [2], эпителий слизистой оболочки кардии является нормальной структурой эпителия ЖКТ человека. Есть мнение [1], что незначительный по выраженности желудочно-пищеводный рефлюкс начинает развиваться и прогрессировать, увеличиваясь в размерах, еще до возникновения у пациента кислого по составу гастроэзофагеального рефлюкса, что, по-видимому, может свидетельствовать о том, что слизистая оболочка кардии до повреждения представляет собой нормальную анатомическую часть ЖКТ. Можно предположить [1] и следующее: при нормальном, незначительном по размерам (менее 1 мм в длину) эпителии слизистой оболочки кардии в более обширной поверхности слизистой оболочки пищевода при прогрессировании ГЭРБ существует более выраженный риск развития патологических изменений. С физиологической точки зрения имеет смысл выделить барьер, находящийся на поверхности слизистой оболочки кардии и предохраняющий от повреждения кислотой желудка, а также желчными кислотами и **панкреатическими ферментами**, прежде всего трипсином, сквамозный эпителий слизистой оболочки пищевода, который располагается непосредственно вблизи кардии желудка. В качестве этого барьера целесообразно, видимо, определить [3, 4] «долю не-кислоты» в области кардии, находящейся между кислотой, покрывающей слизистую оболочку тела желудка, и чешуйчатым (многослойным плоским) эпителием слизистой оболочки пищевода. Вопреки распространенной точке зрения возникновение аденокарциномы пищевода возможно и при отсутствии пищевода Барретта [5, 6], а следовательно, и при отсутствии у больных ГЭРБ, следствием прогрессирования которой является развитие пищевода Барретта.

Строение эпителиальной анатомической части слизистой оболочки пищеводно-желудочного соединения одна из проблем, затрудняющих выяснение происхождения этого эпителия ЖКТ, возможно, связанного с ГЭРБ, а также с последующим развитием новообразования, берущего начало в патологическом процессе в этом участке. Очевидно, этот процесс связан с наличием различных типов эпителия слизистой оболочки ЖКТ, существующих в непосредственной близости друг от друга. В частности, сквамозный эпителий пищевода граничит с колончатый эпителием слизистой оболочки кардии, которая, в свою очередь, граничит с проксимальной частью эпителия желудка.

Известно, что сквамозный эпителий слизистой оболочки терминального отдела пищевода при пищеводе Барретта является метапластически преобразованным в колончатый (столбчатый) эпителий слизистой оболочки, подобный эпителию слизистой оболочки кардиального отдела и тела желудка и/или слизистой оболочки кишечника, который может быть подобным эпителию тонкой или толстой кишки. Как гипотезу можно рассматривать предположение, что инфекция *Helicobacter pylori* (НР) способствует, скорее всего лишь косвенно, развитию кишечной метаплазии эпителия слизистой оболочки кардии и эпителия слизистой оболочки тела желудка. Однако этому противоречит факт: с увеличением частоты обсемененности НР слизистой оболочки желудка вероятность выраженности клинико-морфологических проявлений ГЭРБ, в том числе и с эрозивно-язвенными поражениями пищевода и пищевода Барретта, снижается [7–9].

Еще в 1960–1970-х гг. [10] у некоторых больных, ошибочно госпитализированных в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (Москва, РФ) (при отсутствии подозрения на какое-либо злокачественное поражение), при эндоскопических обследованиях верхних отделов ЖКТ, включая пищевод, выявляли одновременно злокачественное поражение терминального отдела пищевода и кардиального отдела желудка (нередко и его субкардиального отдела), которое, по результатам изучения материалов множественных прицельных биопсий, проведенных в терминальном отделе пищевода, непосредственно в местах локализации эндоскопически выявленной опухоли, достаточно опытные патоморфологи оценивали как аденокарциному желудка, распространяющуюся на пищевод. Ни в одном из этих наблюдений по результатам эндоскопических обследований больных не было выявлено аденокарциному, локализирующуюся только в пищеводе. По-видимому, этому способствовала, с одной стороны, незначительная выраженность клинических проявлений (или их отсутствие) злокачественного поражения терминального отдела пищевода, кардии желудка и непосредственно пищеводно-желудочного соединения на ранних стадиях заболевания, в связи с чем больные

длительное время не обращались за медицинской помощью, с другой стороны, эндоскопическое исследование пищевода и желудка проводилось не во всех медицинских учреждениях. Позднее, когда эндоскопическое обследование верхних отделов ЖКТ стало чаще применяться в диагностике больных (т. е. стало более доступным), в том числе и с проведением множественных прицельных биопсий «области» локализации пищеводно-желудочного соединения, невольно возникло сомнение в том, возможно ли (при обнаружении аденокарциномы в области пищеводно-желудочного соединения) установить следующее: является ли обнаруженная аденокарцинома результатом ее первоначального развития в дистальной части пищевода, непосредственно в области кардии или несколько дистальнее, в слизистой оболочке проксимального отдела желудка. Вероятно, выявленную аденокарциному следует рассматривать в качестве злокачественной опухоли пищеводно-желудочного соединения, что свидетельствует о возможном начале патологического процесса, развивающегося в дистальной части пищевода, в области кардии и/или в проксимальной части желудка. То, что это комплексное злокачественное образование, подтверждают и наши наблюдения: вряд ли возможно обнаружение первоначального развития аденокарциномы в пищеводно-желудочном соединении, за исключением казуистических случаев.

В настоящее время стало достаточно ясно, что анатомическая область пищеводно-желудочного соединения представляет собой участок ЖКТ, в котором велика вероятность развития предзлокачественных патологических изменений слизистой оболочки и рака, появлению которого, по-видимому, способствует высокая частота развития метаплазии в ограниченном участке слизистой оболочки кардиального отдела желудка. Существует точка зрения, что злокачественное поражение пищеводно-желудочного соединения столь же обычно, как и рак, локализирующийся в других отделах пищевода, в остальной части желудка, размеры которых значительно больше.

Этиологически рак пищеводно-желудочного соединения отличается от рака остальных отделов ЖКТ, о чем свидетельствуют такие факты, как увеличение его частоты и снижение частоты возникновения новообразования в дистальнее расположенной части желудка [2, 11]. Поэтому в последнее время повторно выделены два типа рака желудка применительно к локализации его возникновения в различных отделах желудка. Один из них, характерный для рака, развивающегося в области кардии желудка или пищеводно-желудочного соединения, стал называться «кардиальным раком»; другой тип, возникающий преимущественно в дистальной части желудка, получил название некардиального рака желудка (non-cardia cancer).

О различной этиологии кардиального и некардиального раков свидетельствуют, по-видимому,

и другие наблюдения, в которых отмечается возможная связь между развитием некардиального рака и инфекцией НР (75% случаев при злокачественных образованиях желудка), а также об уменьшении риска развития кардиального рака при наличии НР-инфекции. Существуют и некоторые различия между аденокарциномой пищевода-желудочного соединения и аденокарциномой остальной части желудка, в частности, кишечный тип некардиального рака желудка развивается у больных хроническим гастритом, ассоциируемым с инфекцией НР и наличием гипохлоргидрии. Напротив, атрофия слизистой оболочки желудка и гипохлоргидрия не являются факторами риска развития рака пищевода-желудочного соединения, который обычно развивается у больных с нормальным кислотообразованием в желудке.

Замечена связь развития рака с социально-экономическим положением больных и диетическими привычками: некардиальная аденокарцинома желудка чаще возникает у больных более низкого социально-экономического статуса, в то время как рак пищевода-желудочного соединения имеет тенденцию более частого развития среди представителей среднего класса [11]. Некардиальный рак связан с употреблением пищи, содержащей недостаточное количество витамина С, что способствует увеличению риска развития некардиального рака желудка. В последние десятилетия появилась тенденция рассматривать возможную связь развития рака желудка, ассоциированного с НР-инфекцией, прогрессирующего по мере увеличения выраженности атрофии слизистой оболочки желудка, с возрастанием гипохлоргидрии. Вероятно, для развития гипохлоргидрии имеют значение и такие факторы, как снижение употребления в пищу соли и продуктов, содержащих антиоксиданты.

Определенная роль в развитии рака принадлежит и генетическим факторам, способствующим увеличению атрофии слизистой оболочки и гипохлоргидрии, а также влиянию инфекции НР, что позволяет объяснить этиологическую роль НР в развитии некардиального рака желудка. К сожалению, этиология рака пищевода-желудочного соединения остается недостаточно ясной. Согласно одной из гипотез, в качестве фактора риска развития рака пищевода-желудочного соединения называют появление и дальнейшее увеличение выраженности метаплазии и неоплазии в слизистой оболочке терминального отдела пищевода. Распространение метаплазии в терминальном отделе пищевода до 3 см и более проксимальнее пищевода-желудочного соединения в настоящее время рассматривают как пищевод Барретта. При этом предполагают, что желудочно-пищеводный рефлюкс, содержащий соляную кислоту и пепсин, воздействует на слизистую оболочку терминального отдела пищевода. Однако, по нашему мнению, не исключается роль желчных кислот и панкреа-

тических ферментов, прежде всего трипсина, в повреждении слизистой оболочки пищевода.

Сквамозный эпителий терминального отдела пищевода замещается слизистой оболочкой колоночного типа, который в некоторых частях терминального отдела пищевода преобразуется в рак кишечного типа. Собственно метаплазия и аденокарцинома, развившиеся в кардии желудка и непосредственно в пищевода-желудочном соединении, вполне могут быть следствием патологического воздействия желудочно-пищеводного рефлюкса. Связь желудочно-пищеводного рефлюкса с раком пищевода, который локализуется проксимальнее, очевидно, менее выражена, чем с раком терминального отдела пищевода, возникающим вблизи пищевода-желудочного соединения.

Однако вполне допустимо, что метаплазия и неоплазия, возникшие в кардии желудка и в пищевода-желудочном соединении, происходят из патологически измененного короткого по длине участка слизистой оболочки. Сквамозный эпителий пищевода, локализующийся в проксимальной его части, обычно редко подвергается воздействию значительного количества кислоты. Кроме того, кислота в кардии желудка не нейтрализуется принятой пищей. Этот так называемый «кислотный карман», существующий в кардии желудка, часто «пересекает» «сквамозно-колоночатое» соединение. Бессимптомный, короткий по размерам дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, вероятно, может способствовать развитию метаплазии и неоплазии в участках слизистой оболочки, ограниченных пищевода-желудочным соединением. Однако точно неизвестно, насколько воздействие лишь одного рефлюкса, состоящего из кислоты, пепсина и желчных кислот, повреждает сквамозный эпителий слизистой оболочки пищевода-желудочного соединения и является ли это достаточным для развития на данном участке неоплазии. Повреждение эпителия слизистой оболочки кислотой, пепсином, желчными кислотами и панкреатическими ферментами способствует «смене» его участков и, очевидно, поэтому делает делящиеся клетки эпителия более чувствительными к повреждению ДНК. Снижение частоты рака антрального отдела и тела желудка возможно связано не только с нередким предполагаемым уменьшением частоты распространенности НР-инфекции, но и с другими факторами, возможно, даже более значительными. Увеличение частоты рака кардии и пищевода-желудочного соединения, возможно, объясняется потерей (значительным уменьшением) защитной способности слизистой оболочки и опосредованной дополнительной способности НР-инфекции снижать уровень кислотности желудочного содержимого.

Последовательное повышение уровня кислотности в желудке, вероятно, оказывает существенное влияние на повышение частоты рака кардии и пищевода-желудочного соединения. Предполагается, что его развитие ассоциировано

с нормальным или высоким уровнем кислотности желудочного сока. Лечение больных хроническим гастритом с проведением НР-эрадикационной терапии с **воздействием и на истонченную атрофией** слизистую оболочку желудка (при подавлении в нем кислотообразования) — лишь частично обратимый процесс. Распространенный в **популяции** хронический гастрит с атрофией слизистой оболочки, снижая кислотообразование в желудке, в **определенной степени защищает организм** человека от возникновения и прогрессирования ГЭРБ,

которая может быть этиологическим фактором развития рака в **пищеводно-желудочном соединении**. Возможно, что относительно редко встречающиеся злокачественное поражение пищевода и кардии у больных ГЭРБ связано с увеличением в последние годы распространенности атрофии слизистой оболочки желудка и **развитием гипохлоргидрии**, что объясняет незначительную частоту возникновения осложнений ГЭРБ, включая развитие аденокарциномы пищевода и кардии.

Список литературы

1. Origin of cardia mucosa: ontogenic consideration / H. Zhou, M. Alba Greco, F. Daum [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.*— 2001.— Vol. 4.— P. 358–363.
2. Morphology of the cardia and significance of carditis in pediatric patients / J. N. Glickman, V. Fox, D. A. Antonioli [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2002.— Vol. 26.— P. 1032–1039.
3. New developments in diagnosis and management of early and advanced GI malignancy / G. N. Tytgat, F. Penninckx; eds. John Libbey.— Paris: Eurotext, 2003.— P. 151–160.
4. On the existence and location of cardia mucosa: an autopsy study in embryos, fetuses and infants / G. De Hertogh, P. van Eyken, N. Ectors [et al.] // *Gut.*— 2003.— Vol. 52.— P. 791–796.
5. *Васильев Ю. В.* Эндоскопическая диагностика пищевода Барретта / Ю. В. Васильев // *Актуальные вопросы диагностической и лечебной эндоскопии.*— Тверь, 2001.— С. 34–40.
6. *Васильев Ю. В.* Пищевод Барретта / Ю. В. Васильев // *Болезни органов пищеварения. Блокаторы* H₂-рецепторов гистамина.— М.: Дубль Фрейг, 2002.— С. 36–40.
7. *Васильев Ю. В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Ю. В. Васильев // *Избранные главы клинической гастроэнтерологии.*— М.: Анахарсис, 2005.— С. 7–30.
8. *Васильев Ю. В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Ю. В. Васильев, К. К. Носкова // *Гастро-бюллетень.*— 2001.— № 2–3.— С. 20.
9. *Васильев Ю. В.* Рефлюкс-эзофагит (принципы консервативного лечения больных) / Ю. В. Васильев, К. К. Носкова // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 1997.— Т. 7, № 5.— С. 3–4.
10. *Васильев Ю. В.* Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода / Ю. В. Васильев // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.*— 2007.— № 2.— С. 65–73.
11. *Hansson L.-E.* Increasing incidence of carcinoma of the gastric cardia in Sweden from 1970 to 1985 / L.-E. Hansson, P. Sparen, O. Nyren // *Br. J. Surg.*— 1993.— Vol. 80.— P. 374–377.

**ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА
ТА АДЕНОКАРЦИНОМА СТРАВХІДНО-ШЛУНКОВОГО З'ЄДНАННЯ**

Ю. В. ВАСИЛЬЄВ

Подано різні гіпотези щодо етіології розвитку раку стравохідно-шлункового з'єднання, його зв'язку з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, дуоденогастроэзофагеальний рефлюкс, аденокарцинома, стравохідно-шлункове з'єднання, етіологія.

**GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE
AND ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION ADENOCARCINOMA**

Yu. V. VASILYEV

Various hypotheses about the etiology of cancer of esophagogastric junction, its relationship with gastroesophageal reflux disease are presented.

Key words: gastroesophageal reflux disease, duodenogastroesophageal reflux, adenocarcinoma, esophagogastric junction, etiology.

Поступила 23.12.2013