

С.В.Вітковська

Державний патологоанатомічний Центр України, Хмельницький

Ключові слова: стравохід Барретта, спеціалізована кишкова метаплазія, дисплазія метапластичного епітелію.

Надійшла: 18.05.2012

Прийнята: 12.06.2012

УДК 616.329 – 007.21

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАПЛАСТИЧНИХ ТА ДИСПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ СТРАВОХОДІ БАРРЕТТА

Резюме. У статті наведені морфологічні прояви типів метаплазії та диспластичного ураження метапластичного епітелію при стравоході Барретта. Показана роль достатньої біопсії і результатів морфологічного дослідження у діагностиці і лікуванні стравоходу Барретта.

Морфологія. – 2012. – Т. VI, № 2. – С. 9-13.

© С.В.Вітковська, 2012

Vitkovska S.V. Morphological features of metaplasia and dysplasia of epithelium in Barret's esophagus.

Abstract. The article presents the morphological features of metaplasia and dysplasia of epithelium in Barret's esophagus. The role of biopsy in the diagnostic of Barret's esophagus and results of morphological research in the choice of follow-up and treatment of patients is shown.

Key words: Barret's esophagus, specialized intestine metaplasia, dysplasia of epithelium.

На сьогодні під терміном «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)» розуміють комплекс клініко-морфологічних симптомів з наявністю запальних змін дистальної частини стравоходу внаслідок шлунково-кишкового рефлюкса.

Актуальність проблеми ГЕРХ визначається її значною поширеністю – до 30-40% серед дорослого населення, наявністю важких, резистентних до терапії форм, наявністю широкого спектра ускладнень та позастравохідних проявів, розвитком передракового стану – стравоходу Барретта (СБ) (Бабак О.Я., Фадеєнко Г.Д., 2000; Івашкин В.Т., Трухманов А.С., 2000; Старостин Б.Д., 2003; Соловьева Г.А. и соавт., 2009.). СБ розвивається у 1-20% пацієнтів з езофагітом, аденокарцинома у 0,5% пацієнтів зі СБ в рік при низькому ступені дисплазії епітелію та у 6% в рік – при дисплазії важкого ступеня (Cameron A.J., 2002; Jankowski J. et al., 2002; Spechler S., 2005).

Основним фактором, що призводить до пошкодження епітелію нижньої третини стравоходу і викликає розвиток метаплазії, є соляна кислота та пепсин, а також жовчні кислоти, трипсин та лізолецин як компоненти дуоденального вмісту. Альтеративний вплив останніх можливий лише за умови кислого рН (жовчні кислоти при рН від 3-6 знаходяться в іонізованому стані і здатні проникати крізь цитолему епітеліоцитів, спричиняючи токсичну дію на органели), тому поєднання дуоденогастрального та кислого гастроезофагального рефлюкса призводять до розвитку морфологічного еквівалента СБ. Метаплазія плоского незроговілого епітелію стравоходу клі-

тинами шлункового або кишкового епітелію, які є більш стійкими до пошкоджуючої дії кислого або лужного рефлюктата, розцінюється як захисна реакція організму (Фомин П.Д. и соавт., 2008). Важливу роль у розвитку диспластичних процесів у метаплазованому епітелії ряд авторів відводить *Helicobacter pylori* (Buttar N.S. et al., 2001; Wang K.K., 2008).

Сьогодні об'єктивним критерієм верифікації СБ є морфологічне вивчення біоптатів слизової оболонки дистального відділу стравоходу, взятих при ендоскопічному дослідженні (Титгат Г., 2004; Takao E. et al., 2005; Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., 2006; Canto M.I., Ralloo A., 2006; Белова Г.В. и соавт., 2008; Лукина А.С., Неустроев В.Г., 2008; Чернеховская Н.Е. и соавт., 2008; Курик О.Г., Андреев М.Д., 2009).

Слід зауважити, що для розуміння прогностичного значення СБ важливим є не лише факт метаплазії слизової стравоходу, але й поширеність даних змін. Так, на основі праць J. Hayward, який в 1961 році описав наявність вогнищ епітелію кардіального типу на 2см вище від Z – лінії, були визначені клініко-морфологічні критерії діагностики з виділенням СБ коротким (до 3см) та довгим (більше 3см) сегментами. Короткий сегмент змін епітелію стравоходу тривалий час розцінювався як фізіологічний варіант, однак при більш ретельному аналізі морфологічного матеріалу була доведена висока вірогідність виникнення кишкової метаплазії з подальшою дисплазією (Белоус Т.А., 2002; Cadot G., 2003; Лукина А.С., Неустроев В.Г., 2008), а також встановлено, що вірогідність розвитку дисплас-

тичних порушень і малігнізації прогресивно зростає із збільшенням сумарної площі зони метаплазії, тобто необхідно оцінювати зміни епітелію не лише у вертикальному, але й у поперечному напрямку. Ця концепція стала основою створення ендоскопічної класифікації С&М (Прага, 2004) (Sharma P. et al., 2006). Ця класифікація враховує: критерій С – довжина (вертикальна) кругового сегмента метаплазії (см); критерій М – довжина максимального вертикального сегмента метаплазії (см).

Тому на сьогоднішній день в залежності від зміщення Z-лінії відносно стравохідно-шлункового переходу виділяють ультракороткий сегмент СБ (до 0,5 см), короткий сегмент (до 3 см) і довгий сегмент СБ (більше 3 см).

Гістологічно виділяють декілька типів залозистого епітелію, що може проліферувати в зоні СБ. Загальноприйнятою є класифікація А. Paull, 1976:

I – кардіальний тип епітелію – має фовеоларну поверхню з наявністю муцин-продукуючих клітин;

II – фундальний тип – окрім муцин-продукуючих клітин наявні специфічні головні та обкладочні клітини;

III – циліндроклітинний тип – муцин-продукуючі клітини утворюють ворсинчасті складки з включенням келихоподібних клітин – спеціалізована стовпчаста кишкова метаплазія.

Кардіальний та фундальний типи шлункової метаплазії ряд авторів не вважають передраковими, однак, в останні роки в літературі з'явилися повідомлення, що перші два типи метаплазії стравоходу є перехідною фазою до спеціалізованого циліндричного епітелію (рис. 1). При наявності шлункової метаплазії в стравоході існує вірогідність повної і неповної кишкової метаплазії цих шлункових залоз (рис. 2), а в подальшому і дисплазії (Белоус Т.А., 2002; Курик О.Г. и соавт., 2010).

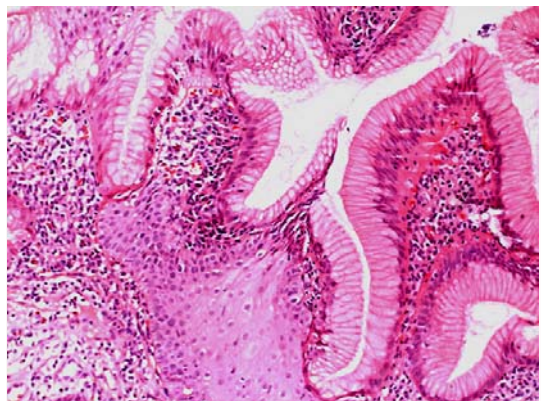


Рис. 1. Стравохід Барретта – спеціалізований циліндричний епітелій. Забарвлення гематоксиліном-еозином. ×200.

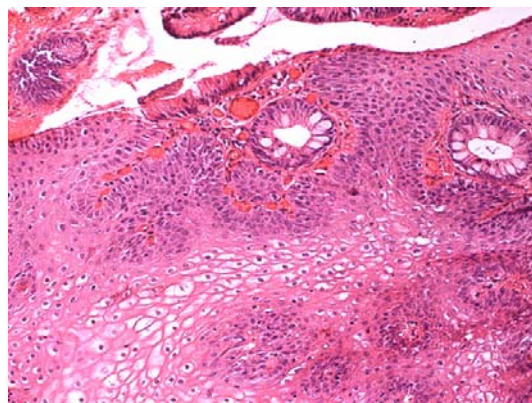


Рис. 2. Стравохід Барретта – шлункові залози з кишковою метаплазією. Забарвлення гематоксиліном-еозином. ×200.

Для кишкової метаплазії в зоні СБ характерним є варіабельність поширеності ураження – кишковий епітелій може заміщувати окремі шлункові залози, частини залози, їх ямки або валики, великі групи залоз. Повна метаплазія характеризується наявністю всіх клітин, що вистилають тубулярні структури тонкої кишки. Наявність клітин Панета є найбільш важливою ознакою повної кишкової метаплазії; мають трапецевидну форму з великими еозинофільними гранулами в апікальній частині. Келихоподібні клітини чергуються з кайомчастими ентероцитами, які не секретують слиз. Глибокі відділи ямок вислані безкайомчастим базофільним епітелієм (рис. 3).

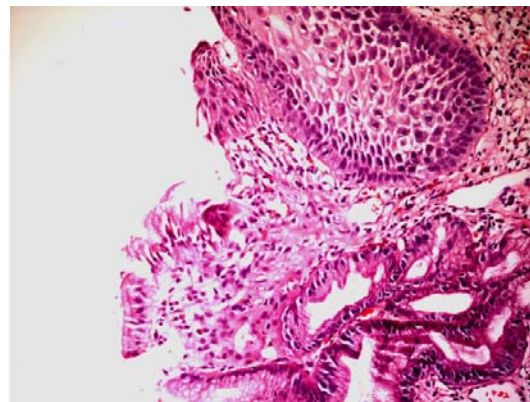


Рис. 3. Стравохід Барретта – наявність залоз з базофільним епітелієм. Забарвлення гематоксиліном-еозином. ×200.

Ділянки повної кишкової метаплазії не містять шлункового мукоїда, не забарвлюються карміном Беста. В келихоподібних клітинах виявляється сіаломуцин, якого немає в шлунковому епітелії. В метапластичному каємчастому епітелії фіксується висока активність гідролітичних ферментів, яка забезпечена змінами ультраструктурних компонентів епітеліоцитів і є морфологічними субстратом для абсорбції та мембранного

травлення (Аруин Л.И. и соавт., 1998).

При неповній кишковій метаплазії клітини Панета не виявляються. Келихоподібні клітини розміщені серед високих призматичних клітин (рис. 4). Поверхневі відділи залоз мало відрізняються від глибоких, що свідчить про порушення дозрівання та аберрантну диференціацію. Має місце поліморфізм ядер, значне збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення. При забарвленні альціановим синім призматичний епітелій при неповній кишковій метаплазії, на відміну від шлункового епітелію та кайомчастого і безкайомчастого епітелію повної кишкової метаплазії, забарвлюється та дає яскраву метакромазію з толуїдиновим синім, що свідчить про наявність сульфомуцинів.

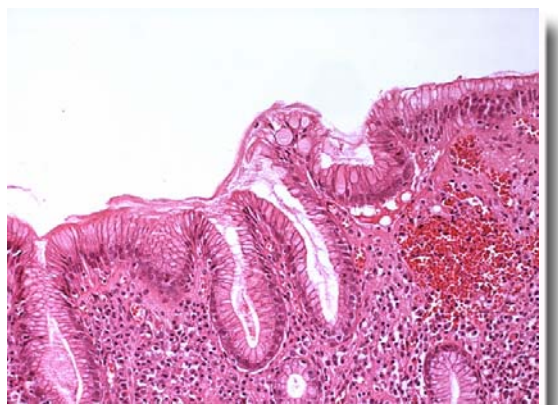


Рис. 4. Стравохід Барретта – наявність келихоподібних клітин серед високих призматичних. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$.

В останні роки неповна кишкова метаплазія вважається передраковим станом; її ділянки, що містять сульфомуцини, розцінюють як маркери високого ризику малігнізації (Amano Y., 2006). Разом з тим, ряд авторів вважають, що роль кишкової метаплазії в канцерогенезі визначається не її типом, а диспластичними змінами метаплазованого епітелія (Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., 2006; Amano Y., 2006).

Дисплазія – діагноз морфологічний. Не дивлячись на широке застосування нових діагностичних методів, добре виконана діагностична біопсія з наступним забарвленням гематоксиліном та еозином – найбільш ефективний шлях для діагностики дисплазій (Аруин Л.И. и соавт., 1998; Василевский Д.И. и соавт., 2009). Залежно від вираженості структурних змін в метапластичному епітелії виділяють 3 ступені дисплазії. Слабку дисплазію ряд авторів пов'язують з запальними та гіперпластичними процесами, які супроводжуються підсиленням клітинним оновленням. Морфологічно дана стадія характеризується збільшенням діаметру та гіперхроматозом ядер, збільшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення, видовженням ямок, залози вистеля-

ються аденоматозним епітелієм. Помірна дисплазія характеризується поглибленням вищеписаних змін. Слабку і помірну дисплазію останнім часом відносять до низького ступеня дисплазії.

Найбільш важливе клінічне значення має важка дисплазія, або дисплазія високого ступеня (Buttar N.S. et al., 2001; Мельченко Д.С., Белова В.Г., 2006). Характерною ознакою її є чергування фокусів, де залози розміщені щільно, вистелені базофільними клітинами з видовженими ядрами, з домішками келихоподібних клітин, папіломатозним розростанням епітелію та ділянок слизової, де наявні пілоричні залози та кишкові крипоти. Епітеліоцити з ознаками клітинної атипії, анізокаріозом, гіперхроматозом ядер, різким збільшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення, псевдостратифікацією (рис. 5). Ряд авторів стверджують, що середній вміст ДНК та число клітин в фазі синтезу ДНК різко підвищені, тоді як диплоїдних клітин мало. За даними авторадіографії виявляються мічені клітини в верхній третині залоз. В зв'язку з цим, висунуте припущення про те, що клітини, які утворюються в ділянці шийок накопичуються в верхній третині ямок, тобто, формується аберантне вогнище проліферації, з якого шляхом брунькування відбувається ріст епітелію (Аруин Л.И. и соавт., 1998).

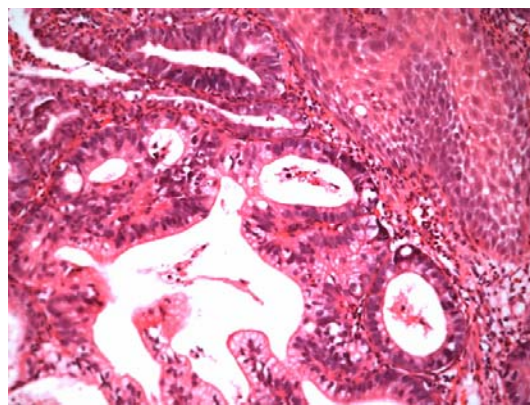


Рис. 5. Стравохід Барретта з дисплазією залоз високого ступеня. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$.

Поняття «дисплазія» було запропоноване для позначення передракових змін, формування груп ризику та для превентивного лікування.

Про роль метаплазії та дисплазії метаплазованого епітелію як передракового стану можна говорити при динамічному спостереженні за хворими. Однак, морфологічний метод дослідження стикається на цьому шляху зі значними труднощами, оскільки оцінити подальший перебіг тієї чи іншої стадії дисплазії, яку морфолог бачить в препараті, надзвичайно важко, практично не можливо через ряд причин. По-перше то-

му, що фрагмент слизової, в якому була дисплазія, вже видалений з стравоходу, крім того, важко отримати при повторній біопсії матеріал з місця попередньої біопсії і навіть з найближчих від нього зон (Аруин Л.И. и соавт., 1998; Курик О.Г., Андреев М.Д., 2009). Як бачимо, діагностика СБ потребує систематичної біопсії зміненої слизової оболонки для підтвердження метаплазії і дисплазії. Взяття матеріалу необхідно здійснювати згідно прийнятим на сьогоднішній день протоколам, а саме прицільно з усіх підозрілих на метаплазію ділянок і чотирьох квадрантів стінки стравоходу через кожні 2 см вздовж всього сегмента метаплазії (Мельченко Д.С., Белова В.Г., 2006).

Перед контрольною біопсією пацієнту із СБ повинна бути проведена протизапальна терапія, оскільки, як стверджують окремі автори, гостре запалення може спричинити клітинну атипію і можливість морфологічної помилки (Василевский Д.И. и соавт., 2009).

Результати гістологічного дослідження біоптатів при СБ визначають подальшу тактику ведення хворих. Згідно алгоритму ведення пацієнтів із СБ (Белова Г.В. и соавт., 2008; Фомин П.Д. и соавт., 2008) ЕГДС з чотирьох-квадрантною біопсією через кожні 2 см при відсутності дисп-

лазії проводиться 1 раз у 2-3 роки; при дисплазії низького ступеня – 1 раз на рік; при дисплазії високого ступеня – 1 раз у 3-6 місяців.

В залежності від морфологічної картини при СБ обирають і тактику ендоскопічного лікування. При відсутності дисплазії епітелію стравоходу використовують аргонплазменну коагуляцію, фотодинамічну терапію, лазерну деструкцію (Keltz C.J. et al., 2004; Johnson D.A., 2007; Virender K. et al. 2008). При наявності дисплазії епітелія застосовують ендоскопічну резекцію і диссекцію в підслизовому шарі (Pouw R.E. et al., 2008; Wani S., 2009). В комбінованому лікуванні з інгібіторами протонної помпи ці ендоскопічні технології забезпечують реепітелізацію слизової стравоходу плоским епітелієм (Василевский Д.И. и соавт., 2009).

Отже, не дивлячись на цілу низку об'єктивних труднощів в процесі діагностики типу метаплазії та важкості диспластичних змін метapластичного епітелію, які мають місце при СБ, морфологічне заключення на сьогоднішній день є основним об'єктивним критерієм верифікації СБ, має важливе значення у виборі тактики лікування і певне значення у визначенні прогнозу захворювання.

Літературні джерела

Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – М. : Трида Х, 1998. – 483 с.

Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеев – К. : Интерфарма, 2000. – 175 с.

Белова Г. В. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с пищеводом Барретта / Г. В. Белова, В. В. Соколов, А. А. Будзинский, Д. С. Мельченко // Клиническая эндоскопия. – 2008. – № 1. – С. 33-39.

Белоус Т. А. Пищевод Барретта: морфологические основы развития / Т. А. Белоус // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 63-66.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Комбинированные малоинвазивные хирургические технологии в лечении пищевода Барретта у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы / Д. И. Василевский, А. В. Луфт, С. Л. Воробьев [и др.] // Клиническая эндоскопия. – 2009. – № 1 (18). – С. 2-19.

Ивашкин В. Т. Болезни пищевода: патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов. – М. : Трида Х, 2000. – 180 с.

Курик О. Г. Морфология гастроэзофагеаль-

ной рефлюксной болезни / О. Г. Курик, Г. А. Соловйова, В. О. Яковенко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (52). – С. 27-32.

Курик О. Г. Стравохід Барретта: сучасні морфологічні аспекти / О. Г. Курик, М. Д. Андреев // Хірургія України. – 2009. – № 4 (32). – С. 105-108.

Лукина А. С. Эндоскопическая диагностика и классификация пищевода Барретта. Современное состояние и история вопроса / А. С. Лукина, В. Г. Неустроев // Клин. эндоскопия. – 2008. – № 3 (16). – С. 28-37.

Мельченко Д. С. Пищевод Барретта: клинико-морфологические сопоставления / Д. С. Мельченко, В. Г. Белова // Мед. визуализация. – 2006. – № 5. – С. 74-82.

Соловьева Г. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта в клинической практике / Г. А. Соловьева, В. А. Яковенко, Е. Г. Курик // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 88-95.

Старостин Б. Д. Пищевод Барретта: выявление, мониторинг, лечение / Б. Д. Старостин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 3. – С. 74-91.

Титгат Г. Эндоскопическое исследование при ГЕРБ / Г. Титгат // Клиническая и экспериментальная гастроентерологія. – 2004. – № 5. –

С. 12-13.

Ткач С. М. Современные подходы к диагностике, классификации, лечению и профилактике пищевода Барретта / С. М. Ткач, Ю. Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 1-4.

Фомин П. Д. Неопухолевые заболевания пищевода / П. Д. Фомин, В. В. Грубник, В. И. Никишаев, А. В. Малиновский. – К. : ООО «Бизнес-Интеллект», 2008. – 304 с.

Чернеховская Н. Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки / Н. Е. Чернеховская, В. Г. Андреев, Д. П. Черепянецов, А. В. Поваляев. – М. : «МЕД-пресс-информ», 2008. – 192 с.

Amano Y. Primary antibiotic resistance for cellular proliferation and apoptosis in Barrett's esophagus with different mucin phenotypes / Y. Amano, D. Chinuki, T. Yuki // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24. – P. 41-48.

Cadiot G. Endoscopy and surveillance of Barrett's esophagus / G. Cadiot // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2003. – Vol. 27, № 8-9. – P. 689-691.

Cameron A. J. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma / A. J. Cameron // Dis. Esophagus. – 2002. – Vol. 5, № 2. – P. 106-108.

Canto M. I. Chromoendoscopy for Barrett's esophagus in twenty-first century: to stain or not to stain / M. I. Canto, A. Ralloo // Gastrointest. Endosc. – 2006. – Vol. 64, № 2. – P. 200-205.

Eradication of Barrett Esophagus with Early Neoplasia by Radiofrequency Ablation, with or without Endoscopic Resection / R. E. Pouw, J. J. Gondrie, C. M. Sondermeijer [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2008. – Vol. 12. – P. 1627-1637.

Extent of high grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma / N. S. Buttar, K. K. Wang, T. J. Sebo [et al.] // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 1630-1639.

Jankowski J. Oesophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the West / J. Jankowski, D. Provenzale, P. Moayyedi // Gastroenterol. – 2002. – Vol. 122. – P. 588-590.

Johnson D. A. Ablative Reversal of Barrett Esophagus to Reduce Cancer Risk / D. A. Johnson // J. Watch Gastroenterol. – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 1.

Kelty C. J. Endoscopic Ablation of Barrett's Esophagus: A Randomized-Controlled Trial of Photodynamic Therapy vs. Argon Plasma Coagulation / C. J. Kelty, R. Ackroyd, N. J. Brown // Aliment. Pharmacol. Therap. – 2004. – № 20 (11). – P. 245-52.

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 // Gastroenterol. – 2006. – Vol. 131, № 5. – P. 1392-1399.

Spechler S. Barrett's esophagus and cancer of gastrointestinal junction / S. Spechler // Esophagus. – 2005. – Vol. 2, № 4. – P. 169-173.

Takao E. Diagnosis of Barrett's esophagus using NBI / E. Takao, Y. Kentaro, S. Yasuhisa // Jap. J. Clin. Med. – 2005. – Vol. 63, № 8. – P. 1405-1410.

Virender K. Circumferential and Focal Ablation of Barrett's Esophagus Containing Dysplasia / K. Virender, M. D. Sharma, H. J. Kim [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 104. – P. 310-317.

Wang K. K. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus / K. K. Wang, R. E. Sampliner // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, № 3. – P. 788-797.

Wani S. How to Manage a Barrett's Esophagus Patient With Low-Grade Dysplasia / S. Wani, S. Mathu, P. Sharma // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7. – P. 27-32.

Витковская С.В. Морфологическая характеристика метапластических и диспластических процессов при пищеводе Барретта.

Резюме. В статье представлены морфологические проявления типов метаплазии и диспластического поражения метапластического эпителия при пищеводе Барретта. Показана роль достаточной биопсии и результатов морфологического исследования в диагностике и лечении пищевода Барретта.

Ключевые слова: пищевод Барретта, специализированная кишечная метаплазия, дисплазия метапластического эпителия.