

6. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C. et al. (2002) SEER cancer statistics review, 1973-1999. [NEJM Esophageal Cancer Bethesda, National Cancer Institute]. [http://seer.cancer.gov/csr/1973\\_1999/esoph.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/esoph.pdf)
7. Ивашкин В.Т., Труханов А.С. (2000) Болезни пищевода. (Москва). "Триала-Х". 180 с.
8. Lee S.H. (2001) Significance of esophageal stenting in the palliation treatment of strictures. Brit. J. Radiology. 74: 891-900
9. Enzinger P.C., Mayer R.J. (2003) Esophageal Cancer. N. Engl. J. Med. Vol. 349; 23: 2241-2252
10. Былинский Б.Т., Лукавицкий Н.А. (2004) Проблемы хирургии рака кардиоэзофагальной зоны. Междунар. мед. журн. 1: 124-126
11. Галлигер Ю.И., Годжелло Э.А. (2001) Эндоскопические методы лечения при раке пищевода. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 6: 75-78
12. Adam A., Morgan R., Ellul J., Mason R.C. (1998) A new design of the esophageal wallstent endoprosthesis resistant to distal migration. AJR. 170: 1477-1481

13. Gevers A.M., Macken E., Hiele M., Rutgeerts P.A. (1998) A comparison of laser therapy, plastic stents and expandable metal stents for palliation of malignant dysphagia in patients without a fistula. Gastrointest. Endosc. 48: 383-388
14. Wolf M., Zimper K. (1974) Die sorge für den Krebspatienten in der "genesendenfürsorge und in der praxis vom stadtputz des krankenhauses. Mittel. 75: 109-112
15. Wolf M., Ransberger K. (1972) Enzymetherapy. New-York Biol. Res. Inst. 232 p.
16. Ransberger K. (1992) Enzyme in der behandlung maligner tumore. (Jahrbuch). "Heilpraktiker". pp 65-77
17. Фанта И. (1994) История проблемы — системная энзимотерапия, исследования и клиническая практика. (Мюнхен-Прага). 84 с.
18. Wrbn H. (1992) Krebsstherapie mit proteolytischen enzymen. In: kombinierte tumorthherapie. (Stuttgart). "Hippokrates". pp 248-263

## КОЙЛОЦИТАРНА ДИСПЛАЗІЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ

Гомоляк І.В.

Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова НАМН України, Київ

Високий рівень захворюваності на рак шлунка робить проблему своєчасного виявлення передракових станів надзвичайно актуальною і важливою. До передракових станів слизової оболонки шлунку (СОШ) відносять декілька морфологічних феноменів, відомих як кишкова метаплазія (КМ) та дисплазія. Слід відзначити, що КМ і дисплазія можуть виявлятися за наявності ендоскопічно інтактної слизової оболонки.

Кишкова метаплазія розглядається як результат трансформації клітин шлункового епітелію, які мають секреторні властивості, в епітеліальні клітини, які мають абсорбційні властивості. Появу нової якості епітеліальних клітин пов'язують із змінами у функціонуванні стовбурових клітин внаслідок мутацій їх генома, що веде до суттєвих змін їх метаболізму [2,12]. На відміну від нормальної слизової оболонки кишки метаболізована СОШ є неоднорідною, мозаїчною щодо свого клітинного складу та біохімічних характеристик. Дослідження структури КМ, спектра ферментів та муцинів дозволили виділити три види кишкової метаплазії. [10,16]. Тонкокишкова метаплазія (повна, зріла, І тип КМ) нагадує за своєю структурою тонку кишку і є формою пристосованої перебудови. Епітелій продукує типові для тонкої кишки сіаломуцини, але ворсинки такої слизової відзначаються вагіральністю довжини та нерідко зовнішньої форми. Тонкокишкову метаплазію слід відрізнити від шлункової метаплазії (аденоматозна або поліпозна трансформація), яка спостерігається в гіперплазованій слизовій оболонці в умовах рефлексу або в прилеглих до виразки ділянках. Такі зміни СОШ є зворотним процесом, не розглядаються як передраковий стан і також є формою пристосовано-захисної перебудови.

Товстокишкова метаплазія (неповна, незріла) спостерігається у двох формах: товстокишкова метаплазія II типу (гібридна, змішана, перехідна) та товстокишкова метаплазія III типу. Цей тип КМ характеризується нестабільністю клітинного генома, продукцією сульфомуцинів і саме він тісно пов'язаний з раком шлунку [5,6,11,16]. Водночас, товстокишкова метаплазія не є маркером прогнозу розвитку раку шлунку. Так, II і III типи КМ можуть спостерігатися в ділянках СОШ, прилеглих до виразки шлунку, супроводжувати репаративний процес і зникати при відновленні СОШ. Маркером прогнозу розвитку раку шлунку є однією з найбільш ранніх ознак ракової перебудови є виявлення в епітелії нетипових для товстої кишки сіаломуцинів (інверсія слизоутворення) при II та III типах кишкової метаплазії. Інверсія слизоутворення є відображенням трансформації слизоутворення в фетальний тип. Іншим важливим раннім критерієм виявлення малигнізації є виявлення в СОШ лактоферитину, який приймає участь в обміні заліза [16].

Другою формою передракового стану СОШ є дисплазія. Дисплазія характеризується наявністю неоплазованого епітелію, який залишається в межах епітеліального пласта. Загальними ознаками дисплазії є поліморфізм клітин і ядер за розмірами, формою та щільністю, гіперхромність ядер, збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, збільшення кількості мітозів та прогресуюча втрата подібності до нормальної тканини. Дисплазія є зворотним процесом, але в той же час розглядається як передраковий стан [9]. Дисплазія може спостерігатися на фоні КМ і на фоні незміненої СОШ.

Диференціальна діагностика важкої дисплазії і ранньої малигнізації має велике клінічне і біологічне значення. Однак, морфологічна діагностика шлункової епітеліальної дисплазії (ШЕД) є досить складною, оскільки зміни ядер епітеліальних клітин при дисплазії досить подібні до змін при регенераторних процесах та при гіперплазії, а також при карциномах *in situ*. Існує декілька підходів до оцінки ШЕД. В клінічній практиці більш уживаними є зручні і прості класифікації дисплазії з виділенням двох її ступенів — низького та високого [7] або трьох — слабкої, помірної та важкої дисплазії [3]. Консенсус з класифікації пухлин шлунково-кишкового тракту відомий як Віденська класифікація шлунково-кишкової епітеліальної неоплазії (1998) [6,14,15] представляє всі передракові стани і ракові захворювання як категорії єдиного патологічного процесу, як певний гістологічний континуум. За цією класифікацією категорія 1 визначає відсутність дисплазії/неоплазії; категорія 2 — невизначеність відносно неоплазії/дисплазії; категорія 3 — неінвазивна неоплазія низького ступеню (аденома/дисплазія низького ступеню); категорія 4 — неінвазивна неоплазія високого ступеню (категорія 4.1 — високий ступінь аденоми/дисплазії; категорія 4.2 — неінвазивний рак (карцинома *in situ*); категорія 4.3 — підозра на інвазивний рак); категорія 5 — інвазивна неоплазія (категорія 5.1 — внутрішньослизовий рак; категорія 5.2 — рак із розповсюдженням на підслизовий шар або глибше).

Послідовність розвитку диспластичних змін в СОШ, відображена в класифікації, дозволяє виявити найбільш складні для діагностики категорії. На етапі диференціальної діагностики змін СОШ 1 та 2 категорії виникають складності, обумовлені значною подібністю диспластичних і регенераторних та гіперпластичних змін. Останні супроводжуються появою таких ознак як збільшення розмірів та гіперхромності ядер, збільшення ядерно-цитоплазматичного відношення, помірний анізуклеоз, втрата полярності клітин. Але при цьому зберігається архітектоніка СОШ, а також є можливість уточнення природи ушкодження.

Найбільш складною для гістологічної діагностики є категорія 4. Розподіл неінвазивних передракових змін на високий ступінь аденоми/дисплазії та карциному *in situ* передбачає існування між ними відмінностей, які можливо диференціювати при гістологічному дослідженні. Але на практиці відмінності між високим ступенем аденоми/дисплазії (важкою дисплазією) та карциною *in situ* в СОШ дуже незначні. Зміни, які спостерігаються в епітелії за наявності цих двох процесів дуже близькі між собою, в обох випадках має місце проліферація аномальних клітин, які містять анеуплоїдну ядерну ДНК, збільшення ядерно-цитоплазматичного відношення, анізуклеоз, втрата полярності клітин. Якщо дисплазія спостерігається на фоні КМ II-III типів слід мати на увазі, що при слабких проявах дисплазії архітектоніка передслизової слизової збережена або мають місце незначні порушення; порушення полярності, гіперхромність ядер, збільшення розмірів ядер поміри, кількість мітозів незначна. Характерною є наявність дистрофічних келиховидних клітин, в яких краплини слизу не мають сполучення з люмінальною поверхнею. У випадках важкої дисплазії на фоні КМ можна бачити тісне прилягання залоз, появу внутрішньозалозових епітеліальних містків, значну варіабельність ядер та порушення співвідношення між базальною мембраною та довгою віссю ядра. Знижується кількість келиховидних клітин та циліндричних епітеліальних клітин. Характерним є також збільшення кількості ядер і їх напластування.

Важливе значення для встановлення діагнозу карцинома *in situ* мають такі ознаки, як відсутність чітких границь епітеліальних клітин, тьмяність малюнку, збільшення кількості мітозів та поява атипичних мітозів. Неоплазія епітелію супроводжується значними порушеннями проліферативних процесів, які можуть бути виявлені за допомогою таких проліферативно-асоційованих антитіл як Ki-67 та PCNA [13]. В ряді не змінена слизова оболонка товстої кишки — легка дисплазія — помірна дисплазія — виражена дисплазія отримано достовірні відмінності в кількості і площі, а між вираженою дисплазією і високодиференційованою АДК — в індексі площі Ag-YOP-білків в ядрах клітин. Цей метод діагностики пропонується як об'єктивний для диференційної діагностики вираженої дисплазії та карциноми [2,3].

Весь перерахований діапазон ознак свідчить про відсутність на сьогоднішній день чітких морфологічних критеріїв, які б дозволили однозначно інтерпретувати та диференціювати передракові стани та карциному *in situ*. Тим більше, що високий ступінь аденоми/дисплазії (важка дисплазія), який розглядається як облігатний передраковий стан не завжди переходить в карциному *in situ*. Нерідко спостерігається або спонтанна регресія цих змін або їх регресія як результат лікування. Відсутність даних про природу дисплазії також є суттєвою завадою на шляху диференційної діагностики дисплазії та карциноми *in situ*.

Деякі перспективи щодо більш чіткої діагностики важкої дисплазії з'явилися у зв'язку з дослідженнями останніх років, які свідчать про роль вірусу папіломи людини (ВПЛ) в патогенезі рака. Найбільш дослідженими та систематизованими є дані про зв'язок з ВПЛ і раку шийки матки [1].

Продуктивна ВПЛ-інфекція гістологічно характеризується мультинуклеацією, проліферацією атипичних клітин та високим ядерно-цитоплазматичним відношенням, варіабельністю розмірів ядра (анізуклеозом). Однак, характерною особливістю ВПЛ уражені епітеліальні клітини є койлоцитоз. Койлоцитозом (койлоцитарною атипією) називають комбінацію аномалій ядра та характерну вакуолізацію цитоплазми епітеліоцитів у вигляді гало навколо ядра.

Дослідження СОШ з огляду на наявність койлоцитарної атипії показали, що за останні 7 років кількість випадків ураження СОШ типовим для ВПЛ-інфекції видом дисплазії збільшилась в 10 разів — від 2% до 20%. Характерними гістологічними ознаками поряд із койлоцитозом є наявність в СОШ "штампованих" залоз, різка мономорфність клітин залозового епітелію та їх ядер. Клітини і ядра набувають характерної вигнуту форму, орієнтовані вертикально відносно базальної мембрани з типовою вакуолізацією цитоплазми навколо ядра. Завдяки характерній морфології за наявності даного виду дисплазії можливості диференційної діагностики дисплазії та карциноми *in situ* дещо більші, оскільки відмінності між ступенями дисплазії і раком є більш чіткими.

Співставлення результатів гістологічних досліджень гастробіопатій та СОШ після резекції шлунка виявило, що ановані гістологічний континуум представлений у Віденській класифікації за наявності койлоцитарної дисплазії в біопатії простежується в слизовій оболонці оперованого шлунка. Як показали дослідження в межах невеликої ділянки СОШ, ураженої койлоцитарною дисплазією можуть спостерігатися всі послідовні стадії трансформації слизової оболонки до карциноми *in situ*. Це дає підставу вважати, що койлоцитарний вид дисплазії навіть за наявності неінвазивної неоплазії низького ступеню в гастробіопатії має привертати особливу увагу. Додільним є виділення койлоцитарної дисплазії в окремий вид дисплазії, який потребує тривалого спостереження та додаткових гістологічних досліджень та пошуку ефективних методів лікування.

### Література

1. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г. (2010) Предраковые изменения шейки матки: терминология и принципы дифференциальной диагностики. Архив патологии. 4: 12-16
2. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. (1999) Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. (Москва). "Триала-Х". 255 с.
3. Лазарев А.Ф., Кобяков Д.С., Климачев В.В. и соавт. (2010) Аргирофильные белки районов ядрышковых организаторов в аденомах с различной степенью дисплазии и аденокарциноме толстой кишки. Арх. патол. 4: 16-20
4. Лазарев А.Ф., Кобяков Д.С., Климачев В.В. (2006) Количественный анализ аргирофильных белков районов ядрышковых организаторов в аденомах толстой кишки и морфологические критерии риска малигнизации. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 5: 31-37
5. Маев И.В., Заиратянц О.В., Кучерявый Ю.А. (2000) Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 4: 38-48
6. Мосийчук Л.Н., Зак М.Ю. (2010) Хронический гастрит: современный взгляд на проблему. Новости медицины и фармации. 21; 349: 12-15
7. Островский О.С., Мосийчук Л.М., Зак М.Ю., Гайдар Ю.А. (2009) Особенности морфологических та гистотопографических змін у слизовій оболонці шлунка у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом при хелікобактерній інфекції. Гастроентерологія. 42: 232-241
8. Ambros R.A., Kurman R.J. (1990) Current concepts in the relationship of human papillomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix. Semin. Diagn. Pathol. 7: 3: 158-172
9. Correa P. (1992) Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process — first american cancer society award lecture on gastric epidemiology and prevention. Cancer. Res. 52: 6735-6740
10. Filipe I.M., Munoz N., Matko I. et al. (1994) Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int. J. Cancer. 57: 324-329
11. Genta R.M. (1995) Helicobacter pylori as a promoter of intestinal metaplasia and gastric cancer: an alluring hypothesis in search of evidence. Eur. J. Gastroenterol., Hepatol. 7: 1: 245-254
12. Ramel S. (2003) Barrett's esophagus: model of neoplastic progression. World J. Surgery. 27: 1009-1013
13. Rugge M., Correa P., Dixon M.F. (2000) Gastric dysplasia. The Padova international classification. Am. J. Surg. Pathol. 24: 2: 251-255
14. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y. (2000) The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut. 47: 251-255
15. Stemmermann G.N. (2007) Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. Cancer. 74: 556-564
16. Torisu T., Matsumoto T., Takata Y. (2008) Atrophic gastritis, but not antibody to Helicobacter pylori, is associated with body mass index in a Japanese population. J. Gastroenterol. 43; 10: 762-766