

## ДИАГНОСТИКА ТИПОВ МЕТАПЛАЗИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ МЕТАПЛАСТИЧЕСКОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ПИЩЕВОДЕ БАРРЕТТА

М.А. Корниенко, О.В. Каленская, Е.Г. Курик

**Резюме.** Пищевод Барретта (ПБ) определяется как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. ПБ ассоциируется с повышенным риском развития аденокарциномы. Проведен ретроспективный анализ диагностики случаев ПБ по данным протоколов морфологического исследования. ПБ был диагностирован в 841 (36,8%) случаях (95% – относительный интервал 36,02–39,76) из 2405 случаев проведенной эзофагогастродуоденоскопии (100%). Гистологически-кардиальная метаплазия была обнаружена у 48 (5,71%) пациентов с 841, фундальная метаплазия – в 136 (16,19%) случаях; специализированная кишечная метаплазия – в 625 (72,28%), смешанная метаплазия – у 32 (3,80%) пациентов. В 32 (3,81%) случаях установлен диагноз дисплазии высокой и низкой степени (95% – доверительный интервал (ДИ) 2,04–4,62). В 24 из 32 (75,0%) пациентов диагностирована дисплазия низкой степени, у 8 (25,0%) – дисплазия высокой степени. Аденокарцинома обнаружена у 4 (0,47%) пациентов (95% ДИ от 0,20–1,36).

Проведено иммуногистохимическое определение маркера пролиферативной активности Ki-67 (DAKO, SP6). Уровень экспрессии Ki-67 в участках желудочной метаплазии составил  $16,85 \pm 2,6\%$ . В участках специализированной кишечной метаплазии при ПБ уровень экспрессии Ki-67 составил  $27,96 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ). В 5 случаях дисплазии специализированного кишечного эпителия уровень экспрессии Ki-67 составил  $42,84 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** метаплазия, пищевод Барретта, эндоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, диагностика.

**Актуальность.** ПБ определяется как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и проявляется метаплазией эпителия пищевода в ответ на действие химически агрессивного желудочного или дуоденального рефлюктата. Метаплазия – это замещение нормального эпителия, в данном случае плоского неороговевающего эпителия пищевода, цилиндрическим желудочным или кишечным эпителием. Основным методом диагностики ПБ является эндоскопия – видеоэзофагогастроскопия в белом свете, в узкополосном спектре, увеличивающая эндоскопия, хромоэндоскопия с обязательной прицельной политопной биопсией [1]. ПБ ассоциируется с повышенным риском развития аденокарциномы, по данным различных авторов, наблюдается в 0,5–1% случаев [7]. Современные эндоскопические исследования позволяют диагностировать метаплазию, а также выявить бесструктурные участки эпителия, которые указывают на наличие дисплазии или опухолевого процесса [4]. При ПБ гистологически определя-

ют три типа метапластического эпителия: кардиальный, фундальный и специализированный столбчатый кишечный эпителий, который наиболее склонен к малигнизации [3].

До недавнего времени первые два типа метаплазии не относились к предраковым состояниям, однако сейчас считают, что они являются переходной фазой к специализированному кишечному эпителию, а в дальнейшем к дисплазии и раку. При переходе желудочного эпителия в кишечный возникает нарушение процессов дифференцировки тканей, что приводит к развитию диспластических изменений, которые повышают риск развития рака [1]. Изучение показателей пролиферативной активности эпителия с метаплазией и дисплазией является актуальным в плане прогнозирования риска малигнизации эпителия при ПБ [5, 6].

**Цель работы** – определение типов метаплазии эпителия и уровня экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в метапластическом эпителии при ПБ.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ случаев ПБ по данным 2045 протоколов эндоскопического и морфологического исследования с 2012–2014 годов на базе Медицинского центра Универсальная клиника «Обериг», г. Киев. В препаратах биопсий слизистой оболочки 20-ти пациентов со специализированной кишечной метаплазией, 10-ти пациентов с дисплазией на фоне этой метаплазии и 15-ти пациентов с желудочной метаплазией при ПБ проведено иммуногистохимическое определение маркера пролиферативной активности Ki-67 (DAKO, SP6). Для оценки экспрессии Ki-67 определяли количество иммунопозитивных ядер от общего количества ядер в препарате в %.

**Результаты и их обсуждение.** ПБ был диагностирован в 889 (36,96 %) случаях (95% – ДИ 35,06–39,91) с 2405 случаев (100%). Наблюдали пять подтипов эндоскопической картины слизистой оболочки дистальной части пищевода при ПБ: 1) круглые ямки, регулярная микроваскуляризация; 2) овальные ямки, регулярная микроваскуляризация; 3) ворсинчатые/сморщенные (мозговидные) ямки, регулярная микроваскуляризация; 4) отсутствие ямок, регулярная микроваскуляризация; 5) разрушены ямки, нерегулярная микроваскуляризация. Эндоскопическая картина 1 типа соответствовала фундальному типу эпителия при гистологическом исследовании, 2 – кардиальному, 3 – специализированной кишечной метаплазии, 4 и 5 типы соответствовали дисплазии эпителия дис-

тальной части пищевода. Гистологически-кардиальная метаплазия была обнаружена у 50 (5,63%) пациентов из 889; фундальная метаплазия (рис. 1) – в 151 (16,97%) случае; специализированная кишечная метаплазия (рис. 2) – в 622 (69,97%), смешанная метаплазия – у 35 (3,94%) пациентов.

В 27 (3,04%) случаях установлен диагноз дисплазии высокой и низкой степени (95% – ДИ 2,08–4,40). В 21 из 27 (77,8%) пациентов диагностирована дисплазия низкой степени (рис. 3), и только у 6 (22,2%) – дисплазия высокой степени. Аденокарцинома обнаружена у 4 (0,45%) пациентов (95% – ДИ 0,20–1,35). Хотя многие исследователи считают, что малигнизации подлежат низкодифференцированные клетки типа цилиндрических, собственные на-

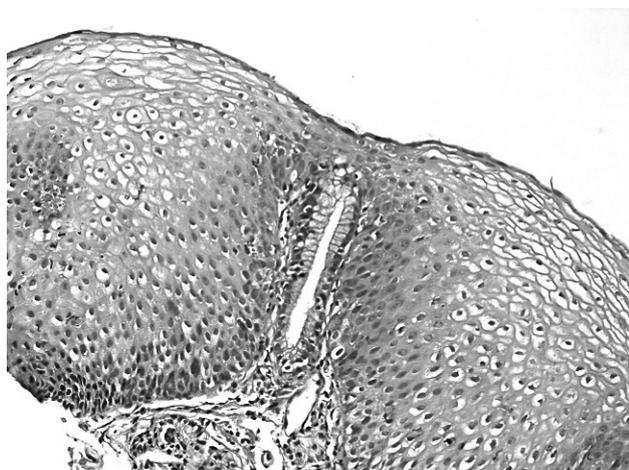


Рис. 1. Фундальный тип метаплазии эпителия пищевода. Окраска гематоксилином-эозином. ×200

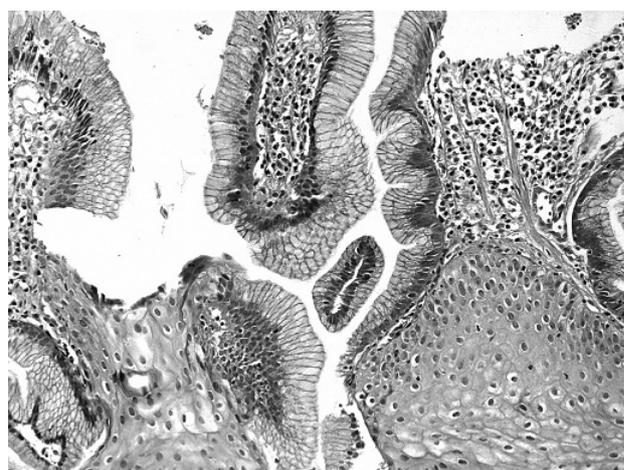


Рис. 2. Специализированная столбчатая кишечная метаплазия эпителия пищевода. Окраска гематоксилином-эозином. ×200

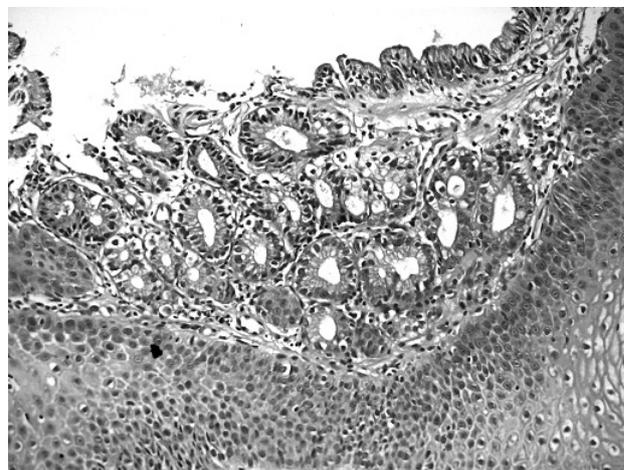


Рис. 3. Дисплазия низкой степени при пищеводе Барретта. Окраска гематоксилином-эозином. ×200

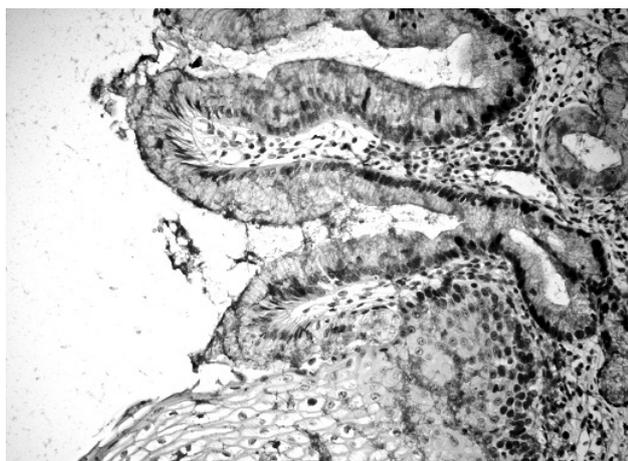


Рис. 4. Экспрессия ядрами эпителиальных клеток белка Ki-67. Иммуногистохимическое исследование

блюдения подтверждают, что аденокарцинома пищевода формируется именно из специализированного кишечного эпителия.

При определении пролиферативной активности метапластического эпителия уровень экспрессии Ki-67 в участках желудочной метаплаэ

зии составил  $16,85 \pm 2,6\%$ . В участках специализированной кишечной метаплазии при ПБ уровень экспрессии Ki-67 составил  $27,96 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). В случаях дисплазии специализированного кишечного эпителия уровень экспрессии Ki-67 достигал  $42,84 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** 1. Основным методом диагностики ПБ является эндоскопия с использованием современных методов эндоскопического исследования с прицельной политопной биопсией, а основным объективным критерием верификации ПБ является морфологическое подтверждение. 2. Дисплазия эпителия не является частой патологией ПБ, а аденокарцинома встречается только в 0,45% на фоне ПБ. Аденокарцинома при ПБ развивается из клеток специализированного кишечного эпителия. 3. Повышение пролиферативной активности и в специализированном кишечном эпителии указывает на высокий риск малигнизации на фоне дисплазии при ПБ.

### Список использованных источников

1. Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия пищевода Барретта / О.В. Зайратьянц, И.В. Маев, В.А. Смольяникова, П.Р. Мовтаева // Архив патологии. – 2011. – № 3. – С. 21–26.
2. 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.
3. Мельченко Д.С. Пищевод Барретта: клинико-морфологические сопоставления / Д.С. Мельченко, В.Г. Белоева // Мед. визуализация. – 2006. – № 5. – С. 74–82.
4. 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.
5. Sikkema M. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study / M. Sikkema, C.W.N. Looman, E.W. Steyerberg [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2–11. – Vol. 106, № 7. – P. 1231–1238.
6. Volkweis B.S. Ki-67 Antigen Overexpression Is Associated with the Metaplasia-Adenocarcinoma Sequence in Barrett's Esophagus / B.S. Volkweis, R.R. Gurski, L. Meurer [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. Volume 2012 (2012), Article ID 639748, 8 pages.
7. Wani S. How to Manage a Barrett's Esophagus Patient With Low-Grade Dysplasia / S. Wani // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7. – P. 27–32.

### ДІАГНОСТИКА ТИПІВ МЕТАПЛАЗІЇ І ВИЗНАЧЕННЯ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ МЕТАПЛАСТИЧНОГО ЕПІТЕЛІУ ПРИ СТРАВОХОДІ БАРРЕТТА

М.А. Корниенко, О.В. Каленська, О.Г. Курик

**Резюме.** Стравохід Барретта (СБ) визначається як ускладнення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. СБ асоціюється з підвищеним ризиком розвитку аденокарциноми. Проведено ретроспективний аналіз діагностики випадків СБ за даними протоколів морфологічного дослідження. СБ був діагностований у 841 (36,8%) випадку (95% – відносний інтервал 36,02–39,76) з 2405 випадків проведеної езофагогастродуоденоскопії (100%). Гістологічно-кардіальну метаплазію було виявлено у 48 (5,71%) пацієнтів з 841, фундаль-

ну метаплазію – в 136 (16,19%) випадках; спеціалізовану кишкову метаплазію – у 625 (72,28%), змішану метаплазію – у 32 (3,80%) пацієнтів. У 32 (3,81%) випадках встановлено діагноз дисплазії високого і низького ступенів (95% – довірчий інтервал 2,04–4,62). У 24 з 32 (75,0%) пацієнтів діагностовано дисплазію низького ступеня, у 8 (25,0%) – дисплазію високого ступеня. Аденокарциному виявлено у 4 (0,47%) пацієнтів (95% – довірчий інтервал 0,20–1,36).

Проведено імуногістохімічне визначення маркера проліферативної активності Ki-67 (DAKO, SP6). Рівень експресії Ki-67 у ділянках шлункової метаплазії становив  $16,85 \pm 2,6\%$ . В ділянках спеціалізованої кишкової метаплазії СБ рівень експресії Ki-67 становив  $27,96 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ). У 5 випадках дисплазії спеціалізованого кишкового епітелію рівень експресії Ki-67 становив  $42,84 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** метаплазія, стравохід Барретта, ендоскопія, езофагогастроуденоскопія, діагностика.

## DIAGNOSTIC THE TYPES OF METAPLASIA AND DETERMINATION THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF METAPLASTIC EPITHELIUM BARRETT'S ESOPHAGUS

**M. Korniienko, O. Kalenska, O. Kuryk**

**Summary.** Barrett's esophagus is a serious complication of gastroesophageal reflux disease. Barrett's esophagus is associated with an increased risk of developing esophageal cancer. It was studied 886 cases of Barrett's esophagus. The biopsy material was taken according to the sampling protocol and morphological examination. Also, it was determined immunohistochemically the expression of proliferative activity marker Ki-67 (DAKO, SP6) in 20 cases with specialized intestinal metaplasia, 10 cases with dysplasia and 15 cases with gastric metaplasia. Histologically, cardiac metaplasia was detected in 81 (9%) patients, fundic metaplasia – in 87 (10%). Specialized intestinal metaplasia was found in 629 (71 %) patients and mixed metaplasia – in 64 (7%) patients. In 25 (2,7%) cases, low and high grade dysplasia were diagnosed. Adenocarcinoma was revealed in 4 (0,3 %) patients.

Immunohistochemically, in mucosa with gastric metaplasia the percentage of Ki-67 cells expressing was  $16,85 \pm 2,6\%$ ; in mucosa with specialized intestine metaplasia –  $27,96 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ), and in mucosa with dysplasia –  $42,84 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Keywords:** metaplasia, Barrett's esophagus, endoscopy, ezofahogastroduodenoskopyya, diagnostics.