

УДК. 616.33/34:616-003.972

Е.А. ИЗАТУЛЛАЕВ, З.В. ТАХАЕВ, М.Р. РЫСУЛЫ

Институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы, Казахстан

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА: ОТ ЖЕЛУДОЧНОЙ ДО КИШЕЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ

Пищевод Барретта – в настоящее время большое внимание уделяется изучению природы и механизма возникновения данной патологии. Нами были изучены образцы ткани нижней трети пищевода, полученные при эндоскопическом исследовании, для выявления основных гистологических критериев данной патологии. Установлено, что с пациенты с диагнозом: Пищевод Барретта микроскопически имеют как минимум два гистогенетических подтипа. Первый – собственно интестинальную метаплазию, второй – желудочную метаплазию, замещение эпителия пищевода фовеолярным эпителием кардиального типа.

Ключевые слова: пищевод Барретта, интестинальная метаплазия, желудочная метаплазия.

В настоящее время пристальное внимание уделяется диагностике заболеваний с высоким риском малигнизации [4, 6]. Пищевод Барретта является патологией, связанной с замещением эпителия эктодермального происхождения на эпителий энтодермального и в процессе трансформации риск возникновения неопластических клонов клеток остается высоким [3, 5]. Пациенты с диагнозом: Пищевод Барретта имеют 30-40-кратный риск развития аденокарциномы по сравнению с обычной популяцией без патологии [8]. Число больных в Республике Казахстан с впервые в жизни установленным диагнозом: Рак пищевода в 2011 году составило 2677 человек, или 16,2 на 100000 населения, среди заболевших летальность составляет 30,5% [4]. Согласно данным Американской ассоциации гастроэнтерологов и нутрициологов (AGA) частота встречаемости пищевода Барретта колеблется от 8 до 12 на 100000 населения [8].

Цель исследования – выявление очагов интестинальной метаплазии в биоптатах слизистой оболочки нижней трети пищевода.

Материал и методы

Нами проанализированы гистологические заключения биоптатов слизистой оболочки нижней трети пищевода, пересмотрены гистологические срезы 69 пациентов с диагнозом: Пищевод Барретта за 2010-2012 годы. Для исследования отобраны парафиновые блоки 51 пациента, с парафиновых блоков приготовлены гистологические срезы на предметные стекла Superfrost® Plus Menzel-Glaser для проведения дополнительных исследований. Полученные при биопсии фрагменты слизистой оболочки фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине (pH 7,2 – 7,4) в течение 12 – 24 часов, заключали в парафин по общепринятой методике. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали

гематоксилином и эозином. Для определения профиля муцинов и типирования очагов кишечной метаплазии в клетках слизистой оболочки пищевода использовались реакции с 1%-ным альтиановым синим при pH=3,1, ШИК реакция на основе стандартной методики с основным фуксином, а также комбинация методов: альтиановый синий (pH=2,5) + ШИК, MUC5AC, MUC2, MUC1, клетки в митотическом цикле выявлялись антителами к Ki67. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось по общепринятому протоколу, после депарафинации и регидратации срезов, восстановление антигена выполнялось в соответствии с рекомендациями к моноклональному антителу. Визуализацию реакции проводили вторичными безбиотиновыми антителами и системой Reveal Biotin Free Polyvalent DAB, “SpringBio”, США (табл.1).

Результаты исследования

При исследовании гистологических препаратов в нижнем сегменте пищевода в результате патологических процессов выявлена метапластическая трансформация двух типов: тип 1 – замещение многослойного плоского неороговевающего эпителия эпителием желудочного, фовеолярного типа, секретирующим нейтральный муцин; тип 2 – эпителием кишечного типа с включением бокаловидных клеток, секретирующих кислый муцин.

Метаплазия эпителия слизистой нижней трети пищевода 1 типа наблюдалась среди 37 пациентов – слизистая оболочка с пролиферацией эпителия фовеолярного типа: склероз собственной пластинки, клетки воспаления и капилляры грануляционной ткани; ворсинки слизистой оболочки, поверхностные желудочные ямки и собственные железы. Относительное соотношение сосочков и желудочных ямок, собственных желез – 1:2; покровно-ямочный эпителий представлен высоким

Таблица 1 – Панель гистохимических окрасок и моноклональных антител, использованных в работе

Антитело, окраска	Природа, биологическая роль, функции, интерпретация
MUC5AC ¹ (клон 45M1)	Нейтральный муцин поверхностных отделов слизистой оболочки желудка, протективная роль
MUC1/EMA (клон SPM492) ²	Гликозилированный трансмембранный белок секреторного эпителия
MUC2 ¹	Кислый муцин кишечного типа
Ki-67 (клон SP6) ¹	Антиген пролиферации
Альтиановый синий pH 3,1	Кислые мукополисахариды; способен образовывать ионные связи с полианионами кислых мукополисахаридов с формированием нерастворимого синего пигмента Монастрала
ШИК реакция (PAS)	Нейтральные мукополисахариды и углеводы; выявление нормальных и патологически измененных тканевых компонентов, содержащих в своем составе близкорасположенных гликолевых или аминоксидных групп.
Примечания: ¹ – “SpringBiogening”, США, ² – “Genova”, ЕС	

призматическим эпителием с компактными ядрами, расположенными парабазально и широкой светлой цитоплазмой – фовеолярного типа и светлыми кардиальными железами. В эпителиальном пласте определяются крупные клетки с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, широкая бесцветная цитоплазма и компактные ядра, смещенные к краю цитоплазмы – клетки имеют вид бокаловидных клеток. Клетки с морфологией бокаловидных клеток расположены в ряд, на отдельных участках по одной клетке, как бы выскальзывающих из эпителиального ряда. Покровно-ямочный эпителий имеет позитивное PAS-окрашивание с визуализацией нейтральных мукополисахаридов, кислый фуксин окрашивает в красный цвет клетки фовеолярного эпителия и клетки с морфологией бокаловидных клеток. Отмечается отсутствие гистохимической реакции с кислыми муцинами – альциановым синим. Иммуногистохимическая реакция – интенсивная реакция покровно-ямочного эпителия с антителами к нейтральным муцинам MUC5AC, отчетливая реакция с антителом к эпителию собственных желез MUC1; отсутствует экспрессия с антителами к кислым муцинам кишечного типа MUC2. Крупные баллонообразные клетки с бокаловидной морфологией секреторируют нейтральный муцин MUC5AC, отсутствует реакция с кислыми муцинами MUC2. В исследуемой

группе пациентов антиген пролиферации Ki67 обнаружен в ядрах единичных клеток.

В эпителии слизистой оболочки нижней трети пищевода тип II установлен у 14 пациентов: наблюдалось пролиферация фовеолярного эпителия желудочного типа с высоким призматическим эпителием, включение энтероцитов – высокий призматический каемчатый эпителий; слизистая оболочка с ворсинчатым строением и соотношением ворсинок к железам 1:1. Цитоплазма клеток характеризуется эозинофилией, на апикальной поверхности можно видеть светло-розовую каемку, особенно отчетливо при опущенном конденсоре микроскопа. Среди эпителиального ряда встречаются клетки с широкой оптически пустой цитоплазмой и компактными ядрами, расположенными базально: имеют буквально округлую форму – бокаловидные клетки, ядра большинства клеток имеют полулунную морфологию, распластаны по базальному краю цитоплазматической мембраны. При гистохимической реакции определяется мозаичное окрашивание реактивом ШИФФа, кислый фуксин окрашивает нейтральный муцин желудочного эпителия. Островки метапластического эпителия кишечного типа с продукцией кислых муцинов выявляются альциановым синим pH 2.5, pH 3.1, преимущественно в бокаловидных клетках с выпадением нерастворимого пигмента Монастраля (рис. 1б). В двух случаях в биоптатах слизистой оболочки определяется пролиферация клеток с крупными вытянутыми ядрами на разных уровнях клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением – дисплазия низкой степени. Иммуногистохимическое исследование показывает мозаичный рисунок экспрессии MUC5AC в желудочном эпителии (рис. 1а) и его отсутствие в метапластическом эпителии кишечного типа. Позитивная реакция MUC1 отмечена в цитоплазме единичных клеток желез. Эпителий кишечного типа метапластической слизистой оболочки интенсивно экспрессирует MUC2. Антиген пролиферации Ki67 выявлен в одном случае на участке дисплазии низкой степени, количество ядер экспрессирующих антиген пролиферации – 15-20%.

Обсуждение

Пищеводно-желудочное соединение является точкой приложения экзогенных факторов внешней среды: механические раздражители, химические реагенты, микробная и вирусная контаминация и эндогенных: гормональный фон, стрессовые факторы, фоновые заболевания, аутоиммунная агрессия. Граница многослойного плоского эпителия пищевода и желудочного фовеолярного эпителия кардиальной розетки может смещаться в проксимальном направлении. По аналогии с зоной трансформации шейки матки (Т-зона) этот процесс носит обратимый характер по мере исключения химического раздражения и воспаления. Но как в любом правиле имеются исключения, так и в описываемом состоянии возможны исключения – метаплазия эпителия по кишечному типу «пищевод Барретта», которая требует к себе отдельного внимания и подходов к терапии [8]. В процессе эмбриогенеза наиболее дифференцированным эпителием является многослойный плоский эпителий эктодермы, и требуется много факторов микроокружения для завершённой дифференцировки всех его слоев. В условиях патологического состояния пролиферация тканевых стволовых клеток может приводить к формированию автономных клонов клеток неоплазии [1,7]. Согласно руководству Американской ассоциации Гастроэнтерологов (AGA) пищевод Барретта в современном представлении определен как «изменение эпителия пищевода любой длины, которое выявляется при эндоскопическом исследовании и под-

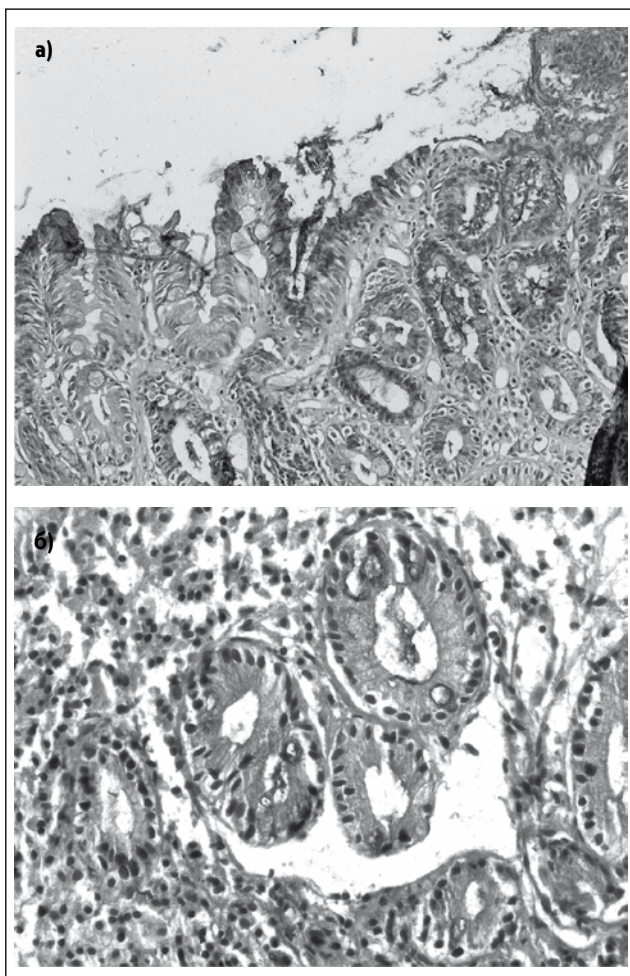


Рисунок 1 – а) пищевод Барретта, интестинальная метаплазия, ИГХ с антителами к MUC5AC, ув.100; б) деталь предыдущего снимка, включения бокаловидных клеток.

Окраска гематоксилином и эозином с докраской альциановым синим pH3,1 ув. 400;

тверждается гистологически выявлением интестинальной метаплазии при биопсии» [8]. В настоящее время доказано развитие большинства аденокарцином пищевода из клеточных клонов интестинальной метаплазии пищевода Барретта [2, 5].

Полученные результаты показывают, что выявление очагов интестинальной метаплазии при рутинном гистологическом исследовании затруднено схожестью микроскопической картины цветущей фовеолярной гиперплазии эпителия и интестинальной метаплазии [1, 8]. Для уточнения диагноза: Пищевод Барретта рекомендовано использование методов иммуногистохимии с антителами к MUC2, методов гистохимии с PAS – альциановый синий, альциановый синий pH 3,1

Выводы

Выявления эпителия фовеолярного типа и интестинальной метаплазии в нижнем сегменте пищевода являются разными гранями одного процесса. Соответственно, насколько можно относить сдвиг эпителия кардиального отдела желудка в нижнюю треть пищевода дефиницией «пищевод Барретта» или нет, вопрос к настоящему времени остается открытым. Эндоскопическое исследование и гистологический контроль по биоптатам является «золотым стандартом» диагностики пищевода Барретта и динамического контроля с целью раннего выявления малигнизации. В рутинной работе врачу- патоморфологу целесообразнее использовать недорогой и наименее трудозатратный, быстрый метод выявления интестинальной метаплазии. И таким методом, на наш взгляд, является окраска гематоксилин-эозином с докраской альциановым синим pH 3,1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Изатуллаев Е.А., Рысулы М. Клиническая патология желудка: между западом и востоком // Consilium. – 2011. – №5(35). – С. 25-28
- 2 Рысулы М., Тахаев З.В. Диспластические поражения желудка // Consilium. – 2011. – №5(35). – С. 44-45
- 3 Рысулы М., Тахаев З.В. Кишечная метаплазия и дисплазия при атрофическом гастрите // Consilium. – 2011. – №5 (35). – С. 113-114
- 4 Нургазиев К.Ш. с соавт. Ежегодный статистический вестник по онкологии. – 2011.
- 5 Odze R.D. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus // J Clin. Pathol. – 2006. – V. 59. – P. 1029–1038
- 6 Odze R.D. Update on the diagnosis and treatment of Barrett's esophagus and related neoplastic precursor lesions // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2008. – V. 132. – P. 1577–1585.

7 Brown J., Whiteman D., Jauwers G. Foveolar type dysplasia in Barrett's esophagus // Modern Pathology. – 2010. – V. 23. – P. 834–843

8 American College of Gastroenterology guidelines <http://www.barrettsinfo.com>

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Е.А. ИЗАТУЛЛАЕВ, З.В. ТАХАЕВ, М.Р. РЫСУЛЫ

ҚР ДСМ Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ,

Алматы қ.

БАРЕТТА ӨҢЕШІ: АСҚАЗАН МЕТАПЛАЗИЯСЫНАН ІШЕК МЕТАПЛАЗИЯСЫНА ДЕЙІН

Биопсиялар бойынша өңеш ауруларына гистологиялық диагностика жасау Барретта өңешіне диагностика жасау алгоритмінің алтын стандартына қосылды. Барретта өңеші осы ағзаның обыр ауруларының асқынуындағы факультативтік жағдай болып табылады. Түрлі жағдайлардың, ішектік метаплазиясы, асқазан метаплазиясы, эпителия дисплазиясы сияқты жағдайлардың превентивті диагностикасы обыр ауруларын ерте кезеңде анықтау және ескерту ретінде бірінші орында тұр. Мақалада аурулардың пайда болуы және диагностикалауындағы гистологиялық, гистохимиялық, иммуногистохимиялық ерекшеліктері қарастырылады, авторлық әдістемелер ұсынылады, медициналық аудиторияда талдауға арналған сұрақтар беріледі. Мақала ауқымды медициналық аудиторияға арналған.

Негізгі сөздер: *Баретта өңеші, ішек метаплазиясы, асқазан метаплазиясы.*

SUMMARY

E.A. IZATULLAEV, Z.V. TAHAEV, M.R. RYSULY

Institute of Cardiology and Internal Diseases of the Health Ministry of Kazakhstan, Almaty c.

BARRETT'S ESOPHAGUS: FROM THE GASTRIC TO THE INTESTINAL METAPLASIA.

The histological diagnosis of the esophagus diseases by biopsies is included in the gold standard diagnostic algorithm of the Barrett's esophagus. The Barrett's esophagus is an optional condition in the development of the cancers of this organ. The preventive diagnosis of the various conditions, such as intestinal metaplasia, gastric metaplasia, dysplasia of the epithelium is in the first place of the early detection and prevention of the cancer. In this article are considered the histological, histochemical and immunohistochemical features of the manifestation and the diagnosis of diseases, are included the author's techniques, the questions for the discussion of medical audience are submitted. This article is intended for the general medical audience.

Key words: *Barrett's esophagus, intestinal metaplasia, gastric.*