

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТКОВ МЕТАПЛАЗИИ ПИЩЕВОДА
БАРРЕТТА И ЖЕЛУДКА****Г. М. Могильная, В. Л. Могильная, В. М. Дурлештер, Л. Г. Дряева***Кубанский государственный медицинский университет,
Городская больница № 2, г. Краснодар*

Настоящее исследование посвящено сравнительной характеристике метапластических зон пищевода Барретта и желудка. В работе использованы гистохимические и иммуногистохимические методы выявления секреторных муцинов (MUC 5 AC и MUC 2), продуцируемых эпителиоцитами метапластических зон.

Ключевые слова: пищевод Барретта, метаплазия желудка, муцины, завершенная метаплазия, незавершенная метаплазия.

**COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF AREAS OF METAPLASIA
OF BARRETT'S ESOPHAGUS AND STOMACH****G. M. Mogilnaja, V. L. Mogilnaja, V. M. Durlshter, L. G. Drjaeva**

The present research is devoted to a comparative characteristic of metaplastic zones of Barretts esophagus and stomach. We used histochemical and immunohistochemical methods of detecting secretory mucins (MUC 5 AC and MUC 2) produced by epitheliocytes of metaplastic zones.

Key words: Barretts esophagus, metaplasia of stomach, mucins, complete and the incomplete metaplasia.

По данным статистики, последние десятилетия характеризуются резким увеличением частоты новообразований, встречающихся в органах желудочно-кишечного тракта [4, 6, 8]. Большим шагом в аспекте ранней диагностики этих заболеваний следует считать разработанные в Падуе (Падуанская, 1998) и в Вене (Венская, 2000) классификации эпителиальных неоплазий пищеварительного тракта от предопухолевых изменений до инвазивных карцином.

Согласно упомянутым классификациям, одной из начальных форм нарушения дифференцировки эпителия пищеварительного тракта в ответ на повреждение следует считать кишечную метаплазию, которая оценивается как «изменения слизистой оболочки, не относящиеся к дисплазии». Вместе с тем, накопленный в литературе материал свидетельствует, что кишечная метаплазия часто трансформируется в дисплазию и рак. Так, для пищевода известна следующая схема такой трансформации: кишечная метаплазия — дисплазия — аденокарцинома [8], а в случае желудка: хронический гастрит — кишечная метаплазия — атрофия и рак. Как в первом, так и во втором случаях в схему злокачественной трансформации входит кишечная метаплазия, которая как бы «запускает» этот процесс. Одной из характерных особенностей метаплазированных зон и в пищеводе, и в желудке является присутствие в их составе эпителиоцитов, с высоким темпом синтеза секреторных муцинов [1, 3]. При этом муцины — это макромолекулярные белки, гликозилированные большим числом олигосахаридов, они формируют селективный барьер на поверхности эпителия, а также обеспечивают для них морфогенетический сигнал трансдукции. В условиях патологии экспрессия муцинов влияет на рост клеток, дифференцировку и трансформацию, а сте-

пень их гликозилирования имеет прямое отношение к канцерогенезу. Наличие однотипных в морфологическом аспекте метапластических участков в пищеводе и желудке, то есть в органах с различными гистогенетическими потенциями делают правомерным вопрос об общности и различиях секретируемых этими эпителиоцитами муцинов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительная характеристика гистохимических и иммуногистохимических свойств муцинов, продуцируемых эпителиоцитами пищевода Барретта (ПБ) и эпителиоцитами желудка на участках метаплазии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили биопсии, полученные от 58 больных с ПБ, а также от 18 пациентов с хронической язвой желудка, обследованных в МУЗ ГБ№ 2 г. Краснодара в 2006—2010 годах. В работу включен материал при гистологическом исследовании которого, установлен факт наличия метаплазии эпителия. При этом у 17 пациентов с ПБ (29 %) обнаружен желудочный тип эпителия, а у 5 пациентов (9 %) — кишечный. Сочетание этих двух типов эпителия на участках метаплазии выявлено у 33 пациентов (57 %), а у 3 — была диагностирована аденокарцинома. При обследовании пациентов с хронической язвенной болезнью в зоне слизистой оболочки желудка (СОЖ) выявлены участки кишечной метаплазии завершенного типа (интестинальная метаплазия), она была диагностирована у 66,6 % (12 человек) пациентов. Неполная кишечная метаплазия наблюдалась у 4, при этом у 2 больных имело место сочетание полной и неполной метаплазии. Полученные срезы окрашивали с помощью комплекса

гистохимических методов, принятых для выявления муцинов, а также с использованием сочетанных реакций: альциановый синий pH 2,5 ШИК-реакция и ШИК-реакция — основной коричневый при pH 1,0. Для иммуногистохимического изучения муцинов использовали моноклональные антитела к MUC 5 AC («Vector», клон C LH, 1: 75) и к MUC 2 («Vector», клон Cep 58, 1:100), а также систему детекции «Novolink» (Leica).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистохимическое изучение участков желудочной метаплазии в зоне ПБ показало, что она характеризуется наличием клеток двух гистохимических типов: одни из них — это эпителиоциты, содержащие в составе секрета только нейтральные муцины, и этот тип дифференцировки соответствует покровному эпителию нормального желудка, другие — эпителиоциты, сочетающие в составе секрета нейтральные муцины и сиаломуцины. Топография этих веществ особенно наглядно прослеживается в случае использования сочетанной гистохимической реакции альциановый синий pH 2,5 — ШИК-реакция. С учетом роли сиаломуцинов в обеспечении резистентности слизистой желудка, такие преобразования могут быть истолкованы как адаптивная перестройка желудочного эпителия зоны ПБ по пути увеличения механизма цитопротекции.

С появлением в зоне ПБ очагов кишечинальной метаплазии, морфологически типизируемой по наличию бокаловидных клеток, мы провели сравнительную характеристику с однотипными зонами метаплазии в желудке. С этой целью мы воспользовались классификацией, впервые введенной Jass. Согласно этой классификации различают три типа метаплазии: метаплазия I типа, или завершенная, характеризуется наличием бокаловидных клеток с кислыми несulfатированными муцинами и каемчатых энтероцитов с ШИК-реактивной и альцианофильной каемкой. Незавершенная метаплазия дифференцируется по двум следующим видам: второй тип — это зона с наличием цилиндрических слизистых клеток, секретирующих нейтральные и сиаломуцины и бокаловидные клетки с кислыми несulfатированными муцинами. И, наконец, незавершенная кишечинальная метаплазия III типа — это наличие в цилиндрических и бокаловидных клетках наряду с нейтральными и сиаломуцинами и сульфомуцинов.

Оказалось, что завершенный тип метаплазии в зоне ПБ характеризуется наличием бокаловидных клеток (БК), содержащих нейтральные муцины и сиаломуцины и каемчатые энтероциты с наличием типичной каемки, обнаруживающей присутствие тех же веществ, что и секрет БК. При иммуногистохимическом выявлении MUC 5 AC положительную реакцию при метаплазии завершенного типа обнаруживают сохранившиеся поверхностные эпителиоциты — интенсивность реакции достаточно высокая, продукт реакции имеет вид гранул, а также отдельные эпителиоциты кардиальных

желез — интенсивность реакции слабая, диффузная. В цитоплазме БК выявляется секрет, обнаруживающий присутствие MUC 2.

Изучение метапластических участков СОЖ показало, что здесь преобладает завершенный тип кишечинальной метаплазии, гистохимически он характеризуется наличием каемчатых энтероцитов с четкой апикально локализованной каемкой, содержащей нейтральные и сиаломуцины, а также присутствием бокаловидных клеток, содержащих эти же муцины, но с высоким темпом их синтеза. При иммуногистохимическом исследовании в зоне СОЖ на участке с кишечинальной метаплазией завершенного типа обнаружено присутствие MUC 5 AC, это сохранившиеся поверхностные клетки. В появившихся БК, в составе секрета, выявляется небольшое количество MUC2. Тип такой дифференцировки интерпретируется как завершенный.

Типируемая гистологическая картина слизистой оболочки ПБ при кишечинальной метаплазии незавершенного типа — это смесь бокаловидных и цилиндрических клеток, по гистохимическим свойствам не соответствующих желудочным, поскольку они содержат в составе секрета сиаломуцины. В случае использования сочетанных окрасок среди БК типизируется два вида клеток: клетки, в составе секрета которых выявляются нейтральные муцины и сиаломуцины, и клетки, которые содержат только сиаломуцины. Единичные цилиндрические клетки обнаруживают присутствие и сульфомуцинов. При избирательном выявлении MUC 5 AC положительную реакцию обнаруживают сохранившиеся желудочные эпителиоциты и БК. MUC 2 экспрессируется бокаловидными и цилиндрическими клетками. Здесь встречаются БК, не обнаруживающие реакции на MUC 2.

При наличии участков кишечинальной метаплазии в зоне СОЖ в зависимости от гистохимических свойств секрета различают кишечинальную метаплазию II и III типа. Описанные типы метаплазии встречаются у нас в 33,4 % случаев. При чем это была кишечинальная метаплазия II гистохимического типа. В условиях молекулярного типирования муцинов оказалось, что появившиеся цилиндрические клетки экспрессируют MUC 5 AC (67 %), выявляется он и в бокаловидных клетках. MUC 2 выявлялся в БК и в процентном отношении, число этих MUC 2-положительных клеток составило около 50 %. Третий тип кишечинальной метаплазии у наших пациентов обнаружен не был.

Итак, результаты сравнительного изучения метапластических зон слизистой пищевода и желудка показывают, что первым этапом метапластических преобразований для пищевода следует считать появление в нем на фоне многослойного плоского эпителия участков, выстланных однослойным цилиндрическим эпителием, такой тип метаплазии интерпретируется как «желудочный», меткой его являются нейтральные муцины и положительная реакция на MUC 5 AC. Последний известен в литературе под условным названием «желудочный муцин». На вопрос о том, можно ли счи-

тать пищевод патологическим при наличии лишь желудочной метаплазии и при отсутствии бокаловидных клеток, ответ — однозначно да, поскольку здесь речь идет о появлении фенотипически иного эпителия. Этот последний следует расценивать как первый адаптивный шаг в ответ на гастроэзофагеальную болезнь (ГЭРБ).

При этом высокая частота встречаемости желудочной метаплазии в случае ПБ подтверждается многими авторами. Так, Van de Bovenkamp, et al. [10] пишут, что у 71 пациента с ПБ очаги желудочной метаплазии определялись у всех больных, а интестинальная — лишь у 68 % пациентов. Однако нами установлено, что желудочная метаплазия зон ПБ отличается от покровного эпителия нормального желудка наличием эпителиоцитов, содержащих в составе секрета и сиаломуцинов.

С появлением в пищеводе и в зоне СОЖ участков кишечной метаплазии прежде всего диагностируется ее тип, то есть завершенная или незавершенная форма. Так, оказалось, что в случае ПБ завершенная форма метаплазии как один тип или в сочетании встречалась в 36,4 % случаев, а незавершенная — в 63,6 %. В случае желудка завершенный тип метаплазии был у 67 % пациентов, а незавершенный — у 33 %.

При наличии интестинальной метаплазии завершенного типа в зоне ПБ появляются БК, содержащие большое количество нейтральных и сиаломуцинов. Однако здесь выявляются БК, содержащие только сиаломуцины. MUC 5 AC экспрессируется сохранившимися желудочными эпителиоцитами, секрет БК содержит MUC 2. В то же время в зоне желудка участки с интестинальной метаплазией завершенного типа характеризуются снижением или даже отсутствием экспрессии MUC 5 AC. Интересно отметить появление его в случае незавершенной формы интестинальной метаплазии (II и III типа) в желудке. Причем MUC 5 AC выявляется здесь как в бокаловидных клетках, так и в цилиндрических клетках [7]. По данным С. Reis, et al., (1999) упомянутые клетки содержат в составе своего секрета и MUC 2, то есть для этого типа метаплазии характерно отклонение от программы дифференцировки по завершенному желудочному или кишечному типам. Эти клетки характеризуются или смесью фенотипов, или дедифференцировкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обзор литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют, что кишечная метаплазия как стадия преканцерогенеза мо-

жет иметь место и в пищеводе, и в желудке. Для прогноза исхода метаплазии предлагают учитывать площадь незавершенного типа кишечной метаплазии [4]. Кроме того, отмечают, что иммунореактивность MUC 2 и MUC 5 AC значительно выше в пищеводе Барретта, чем при метаплазии желудка. При этом в последнем случае наличие MUC 5 AC ограничено участками только с незавершенным типом метаплазии. В случае незавершенной интестинальной метаплазии в слизистой желудка изменение характера муцинов, секретируемых эпителиоцитами этих метаплазированных зон, могут быть результатом изменения гликозилирования белкового кода муцинов [2]. Для метаплазии незавершенного типа СОЖ возможны два исхода: трансформация в завершенный интестинальный тип метаплазии с утратой экспрессии «желудочного» MUC 5 AC, или же переход в стадию метаплазии III типа, но уже с полной дерегуляцией гликозилирования муцина и активацией в нем процесса сульфатирования. Такой исход может интерпретироваться уже как неопластическая трансформация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arul G., Moorgh M., Myerscough N., et al. // Gut. — 2000. — Vol. 47. — P. 753—761.
2. Carneiro F., Seixas M., Sobrinho-Simoes M. // Pathol. Res. Pract. — 1995. — Vol. 191. — P. 571—584.
3. Guillemin P., Billeret V., Buisine M., et al. // Int. J. Cancer. — 2000. — Vol. 88. — P. 856—861.
4. McDonald S., Greaves L., Gutierrez-Gonzalez L., et al. // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 500—510.
5. Piazuelo M., Haque S., Delgado A., et al. // Modern Pathology. — 2004. — Vol. 17. — P. 62—74.
6. Pohl H., Welch H. // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 142—146.
7. Reis C., David L., Correa P., et al. // Cancer Res. — 1999. — Vol. 59. — P. 1003—1007.
8. Sharma P., McQuoid K., Dent J., et al. // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127. — P. 310—330.
9. Spechler S. // Med. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 86. — P. 1423—1445.
10. Van de Bovenkamp J., Porteland-Van Male A., Warson C., et al. // Histopathology. — 2003. — Vol. 42. — P. 86—102.

Контактная информация

Дряева Людмила Геннадиевна — зав. отделением МУЗ ГБУ № 2 «КМЛДО», г. Краснодар, e-mail: luda_dom@mail.ru