

Патологическая анатомия пищевода Барретта

По локализации и распространенности выделяют два типа цилиндроклеточной слизистой оболочки дистального отдела пищевода: очаговый (островковый) и циркулярный (круговой с разной длиной «языков» линейного распространения). Очаговый тип может прогрессировать в циркулярный, причем стриктуры и язвы пищевода выявляют обычно у больных с циркулярным типом. Несмотря на внедрение в практику новых методов эндоскопии (хромозендоскопия, электронная высокого разрешения, спектроскопия, оптическая когерентная томография, конфокальная микроэндоскопия и др.), гистологическое исследование биоптатов остается «золотым стандартом» диагностики пищевода Барретта.

Длинный сегмент пищевода Барретта чаще встречается у мужчин (соотношение мужчин и женщин — 4–8:1). По мере уменьшения длины сегмента пищевода Барретта соотношение мужчин и женщин выравнивается. Половые различия при пищеводе Барретта соответствуют гендерным особенностям аденокарциномы дистального отдела пищевода, которая будет преимущественно болезнью мужчин, по сравнению с аденокарциномой пищеводно-желудочного соединения, и особенно проксимального отдела желудка, частота которых у мужчин и женщин приблизительно одинакова.

Эндоскопические ошибки верификации пищеводно-желудочного соединения приводят к неверному выбору точек взятия биопсий и ошибочным гистологическим заключениям. Известные ориентиры пищеводно-желудочного соединения относительно или недоступны при рутинном эндоскопическом исследовании: дистальный край нижнего пищеводного сфинктера, дубликатура брюшины, точка прикрепления френоэзофагеальных связок, острый угол Гиса, проксимальный конец желудочных складок, дистальный край продольных вен подслизистого слоя пищевода, переход циркулярного и продольного мышечных слоев пищевода в мышечные слои стенки желудка, подслизистые эзофагеальные трубчато-альвеолярные железы.

Хотя наиболее серьезные анатомические аномалии дистального отдела пищевода наблюдаются при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, но и при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у большинства пациентов на 1–2 см и более расширяется дистальный отдел пищевода, имитируя кардиальный отдел желудка, укорачивается нижний эзофагеальный сфинктер, смещаются угол Гиса и края складок пищевода и желудка.

Место плоскоклеточно-цилиндроклеточного перехода (зубчатая, или Z-линия) не может служить критерием пищеводно-желудочного соединения. Z-линия часто не совпадает с пищеводно-желудочным соединением, а у большинства взрослых пациентов она располагается на 1–2 см проксимальнее его. Полагают, что такое смещение Z-линии с возрастом — результат цилиндроклеточной метаплазии поврежденного рефлюксом пищевода даже у пациентов без клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рутинное

эндоскопическое исследование, кроме того, не позволяет дифференцировать типы цилиндроклеточной слизистой оболочки.

Разная трактовка хирургами, анатомами, эндоскопистами и патологами таких терминов, как «кардия пищевода» и «кардия желудка» будет в последние годы причиной предложений ряда авторов отказаться от их употребления во избежание путаницы в определении локализации патологических изменений и места взятия биопсии. Анатомическое понятие «кардия» (кардиальный отдел желудка) не имеет отношения к гистологическому термину «слизистая оболочка кардиального типа» и обычно используется для обозначения неопределенной по протяженности (от 0,3 до 3 см) проксимальной части желудка, дистальнее пищеводно-желудочного соединения. Термин «кардия» в разное время обозначал различные анатомические структуры, что в настоящее время может привести к ошибкам в диагностике патологии дистального пищевода и проксимального отдела желудка (табл. 8, 9).

Таблица 8. Изменения в использовании термина «кардия»

Авторы	Использование термина «кардия»
Allison P.R., 1948	Синоним пищеводно-желудочного соединения
Barrett N.R., 1950, 1957	Синоним нижнего пищеводного сфинктера — «кардия пищевода»
Hayward J., 1961	Область нижнего пищеводного сфинктера — дистальные 2 см пищевода между пищеводно-желудочным соединением и местом прикрепления френо-эзофагеальной связки («кардия пищевода»)
Lagergren J. et al., 1999	Область, ограниченная проксимальными 2 см или дистальными 3 см от пищеводно-желудочного соединения (кардия пищевода и желудка)
Odze R.D., 2005	Менее 0,4 см между проксимальным краем желудочных складок и началом слизистой оболочки фундального типа («кардия желудка»)
Основное употребление в настоящее время	Неопределенная протяженность (0,2–3 см) проксимального отдела желудка, расположенного дистально по отношению к пищеводно-желудочному соединению («кардия» желудка)

Таблица 9. Термины, в настоящее время использующие понятие «кардия»

Термин	Локализация изменений
Ахалазия кардии	Ахалазия нижнего пищеводного сфинктера
Кардия желудка	Проксимальный отдел желудка (длиной от 0,4 до 3 см)
Рак кардии	Рак проксимального отдела желудка

Кишечная метаплазия кардии	Кишечная метаплазия проксимального отдела желудка
----------------------------	---

В отечественной анатомической литературе (см., например: Л.Л. Колесников, Д.Б. Никитюк и Ю.М. Селин, 1997) принято понятие «пищеводно-желудочный переход» или комплекс, который включает в себя наддиафрагмальный участок грудной части пищевода (3–4 см), пищевод в пределах пищеводного отверстия диафрагмы (1–1,5 см), брюшную часть пищевода (1–3 см, преддверие, физиологическая кардия, «кардиальная розетка») и кардию желудка. Таким образом, термин «кардия» одновременно используется для обозначения как брюшной части пищевода, так и проксимальной части желудка неопределенной длины.

Долгое время было принято считать, что слизистая оболочка кардиального типа в норме выстилает 1–3 см дистального пищевода и, по крайней мере, от 3 до 5 см кардиального отдела желудка. Современные исследования показали, что слизистая оболочка кардиального типа в норме может вообще отсутствовать не только в пищеводе, но и в кардиальном отделе желудка, причем имеется тенденция к ее появлению и/или увеличению длины с возрастом. При этом локализуется она чаще в кардиальном отделе желудка, причем обычно в пределах 0,2–0,3 см дистальнее пищеводно-желудочного соединения.

Таким образом, нельзя исключить, что слизистая оболочка кардиального типа не только в пищеводе, но и в области пищеводно-желудочного соединения с распространением на проксимальный отдел желудка будет не вариантом нормы, а патологическим процессом, метаплазией плоского эпителия пищевода в результате гастроэзофагеального рефлюкса. Предполагают, что ее присутствие даже в микроскопических количествах в области пищеводно-желудочного соединения свидетельствует о существовании такого рефлюкса, а распространенность и протяженность растут с возрастом, параллельно с частотой гастроэзофагеального рефлюкса. Некоторые авторы предлагают отказаться от использования термина «кардия», который вносит неоднозначность в результаты биопсийных исследований изменений слизистой оболочки в области пищеводно-желудочного соединения.

В настоящее время выделяют 4 основных гистологических типа цилиндроклеточной слизистой оболочки пищевода, обусловленной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью:

- кардиальный желудочный (только со слизью продуцирующими клетками);
- кардиальный кислотопродуцирующий желудочный (часто расценивается как вариант кардиального);
- фундальный желудочный;
- кишечная метаплазия (синоним — специализированный).

Один из синонимов слизистой оболочки пищевода кардиального типа — «переходная слизистая оболочка». Этот устаревший термин, предложенный впервые описавшим ее в 1961 г. *J. Hayward*, создает иллюзию, что слизистая

оболочка кардиального («переходного») типа резистентна к рефлюксу и предохраняет дистальные 1–2 см пищевода от воздействия желудочного сока. Однако позже было показано, что при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в ней неизменно развиваются воспаление, реактивная гиперплазия ямочной области с удлинением и растяжением слизистых клеток, пролиферация гладкомышечных клеток, коррелирующие с тяжестью рефлюкса. Обычно такая слизистая оболочка имеет ворсинчатую поверхность, часто отличается короткими ямочными углублениями без правильно сформированных желез (фовеолярный тип), хотя последние могут быть полностью сформированы (железистый тип), но представлены только слизь продуцирующими клетками (содержат в цитоплазме нейтральные муцины, окрашиваемые при ШИК-реакции). Железы слизистой оболочки кардиального типа никогда не содержат париетальных или бокаловидных клеток. В ней могут выявляться клетки Панета, нейроэндокринные и панкреатические клетки, что не имеет клинического значения.

Некоторые авторы рассматривают как варианты слизистой оболочки кардиального типа однослойный цилиндрический эпителий в фазе заживления эрозий и язв пищевода, а также многослойный цилиндрический, сходный с нецилиарным псевдомногослойным. В нем может наблюдаться примесь плоских неороговевающих или базалоидных (резервных) клеток с формированием смешанного плоского неороговевающе-кардиального эпителия.

Поверхностный эпителий слизистой оболочки кардиального типа в основном состоит из одного слоя цилиндрических клеток с апикальной локализацией нейтрального муцина, идентичного желудочному. Иногда поверхностный эпителий местами многослойный, представлен 4–7 слоями клеток и выглядит как псевдомногослойный нецилиарный цилиндрический эпителий в виде смеси базалоидных плоских неороговевающих клеток в нижней части и цилиндрических призматических клеток в поверхностном слое. Присутствие такого эпителия ассоциировано с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Другим типом метаплазированной слизистой оболочки пищевода будет кардиальная кислотопродуцирующая (часто расценивается как вариант кардиальной). Она диагностируется при выявлении желез, состоящих из смеси слизистых и париетальных (кислотопродуцирующих) клеток, при этом достаточно обнаружения в биоптате даже в одной железе одной париетальной клетки. Этот термин будет синонимом терминов «фундальный тип эпителия, определяемый в пищеводе», «смешанная железистая слизистая оболочка», «смешанная муцинозная/кислотопродуцирующая слизистая оболочка» и «переходный эпителий». Когда париетальных клеток много, а слизистые клетки единичны, она становится трудноразличимой с фундальной слизистой оболочкой желудка. В ней могут присутствовать клетки Панета, панкреатические, нейроэндокринные и даже главные (пепсиногенпродуцирующие) клетки, которые играют важную роль в генезе пептического повреждения пищевода.

Различия между кардиальным и кислотопродуцирующим кардиальным типами слизистой оболочками имеют фундаментальное значение. Появление

париетальных клеток обусловлено экспрессией *Sonic Hedgehog* гена, что препятствует дальнейшим генетическим изменениям, ведущим к развитию кишечной метаплазии и создающим риск малигнизации. Поэтому кишечная метаплазия возникает именно в слизистой оболочке кардиального типа и не описана в кислотопродуцирующей кардиальной или фундальной. Слизистая оболочка кардиального кислотопродуцирующего типа будет пищеводной по локализации и морфогенезу, выявляется в наиболее дистальной части цилиндроклеточного пищевода, обычно «вставлена» между кардиальной (проксимально) и фундальной (дистально). Она почти универсально представлена в области пищеводно-желудочного соединения и может встречаться без сочетания с кардиальной. Вероятно, ее, как и кардиальную, следует рассматривать как маркер вызванного рефлюксом повреждения дистального отдела пищевода. Полагают, что ее присутствие почти у каждого взрослого человека свидетельствует о вездесущности рефлюкса, аналогично, например, широкому распространению в популяции атеросклероза.

Кишечная метаплазия

Кишечную метаплазию цилиндроклеточного эпителия пищевода диагностируют при появлении бокаловидных клеток в поверхностном эпителии и/или в ямках и железах. Диагноз «кишечная метаплазия» ставится при выявлении хотя бы единственной бокаловидной клетки даже в одном из биоптатов пищевода.

Синонимы кишечной метаплазии — «специализированный эпителий» и «специализированная кишечная метаплазия». Иногда употребляемый термин «кишечная метаплазия кардии» не имеет смысла. При четкой эндоскопической диагностике локализации пищеводно-желудочного соединения «кишечная метаплазия кардии» разделяется на кишечную метаплазию пищевода (собственно пищевод Барретта) и проксимального отдела желудка.

Распространенность кишечной метаплазии растет по мере увеличения длины цилиндроклеточного сегмента пищевода. Кишечную метаплазию чаще выявляют в наиболее проксимальной части цилиндроклеточного пищевода, слизистую оболочку кардиального кислотопродуцирующего типа — в наиболее дистальной, а кардиального типа — между ними. Полагают, что присутствие кишечной метаплазии предотвращает дальнейшую цилиндроклеточную метаплазию плоского эпителия, а ее короткий сегмент с кишечной метаплазией не прогрессирует в длинный, и у больных с ультракоротким сегментом никогда не возникнет эндоскопически видимый пищевод Барретта.

Главным диагностическим признаком кишечной метаплазии будет появление бокаловидных клеток, встречающихся при всех ее типах, в то время как вид муцинов (нейтральные, кислые — сиаломуцины и сульфатированные — сульфомуцины), которые они секретируют, диагностического значения не имеет (хотя прогностически выявление сульфомуцинов считается наиболее неблагоприятным признаком в плане риска развития дисплазии и

аденокарциномы).

Бокаловидные клетки важно дифференцировать с вариантами псевдобокаловидных — слизьсодержащих эпителиоцитов с вакуолями муцинов. Такие вакуоли обычно множественные, с нечеткими границами, а не единичные и с четкими границами, как в истинных бокаловидных клетках. Важно, что псевдобокаловидные клетки, как и истинные, положительно окрашиваются альциановым синим при рН 2,5 (так называемые цилиндрические голубые клетки, содержащие кислые муцины — сиаломуцины) и при ШИК-реакции (при накоплении нейтральных муцинов). Поэтому применение этих дополнительных окрасок увеличивает вероятность ложноположительной диагностики кишечной метаплазии пищевода и не рекомендуется при диагностике пищевода Барретта. С практической точки зрения специфичность диагностики кишечной метаплазии важнее, чем ее чувствительность, так как диагноз пищевода Барретта с кишечной метаплазией — показание для пожизненного наблюдения за больным, которое требует значительных расходов, дискомфортно и поэтому должно быть ограничено теми пациентами, у которых он представляется точным.

Типы кишечной метаплазии классифицируют в зависимости от сходства клеточного состава с эпителием тонкой или толстой кишок, характера вырабатываемых цилиндрическими эпителиоцитами (но не бокаловидными клетками) муцинов и их фенотипа. Понятия «полная и неполная кишечная метаплазия» характеризуют полноту воспроизведения кишечного фенотипа клеток, а термины «тонко- и толстокишечная» отражают специализацию, хотя встречается и смешанный тип кишечной метаплазии.

Ранее предполагавшееся тождество понятий «тонкокишечная — полная» и «толстокишечная — неполная» оказалось несостоятельным. При полной метаплазии не обнаруживают весь спектр клеток, характерных для тонкой или толстой кишок, а их функциональная специализация неполноценна. При всех типах кишечной метаплазии пищевода в большинстве случаев диагностируют разнообразные молекулярно-биологические изменения, в части наблюдений — типичные для дисплазии (в том числе экспрессию p53). При неполной кишечной метаплазии более выражены признаки нарушения процессов дифференцировки клеток. Выявляется полиморфизм ядер, увеличение ядерно-цитоплазматических соотношения; поверхностные отделы желез практически не отличаются от глубоких, чаще отмечается экспрессия p53, что создает определенное сходство с дисплазией.

КЛАССИФИКАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МЕТАПАЗИИ

1. Полная (условно), или тип IA, или тонкокишечная. Цилиндрические клетки с эозинофильной цитоплазмой и ШИК-положительной щеточной каймой, сходные с энтероцитами, муцинов не содержат, продуцируют многие ферменты, типичные для тонкой кишки, и частично обладают функцией абсорбции, но их специализация неполноценна. Бокаловидные клетки распределены равномерно, мономорфны, секретируют в основном

сиаломуцины (кислые муцины), окрашиваемые альциановым синим при pH 2,5 в голубой цвет, но могут и нейтральные муцины (выявляются ШИК-реакцией). Характерна слабая экспрессия *MUC 2* («кишечный муцин») и отсутствие — *MUC 1*, *MUC5AC* («желудочные муцины»). В норме экспрессия *MUC 2* и *MUC5AC* в пищеводе отсутствует, а поверхностные 2/3 пласта плоского эпителия пищевода экспрессируют *MUC 1*, подслизистые пищеводные железы — *MUC5B*.

2. Полная (условно), или тип IB, или толстокишечная. Цилиндрические клетки с эозинофильной цитоплазмой без ШИК-положительной щеточной каймы, сходные с колоноцитами, муцинов не содержат, продуцируют многие ферменты, типичные для толстой кишки и частично обладают функцией абсорбции, но их специализация неполноценна. Бокаловидные клетки равномерно распределены, мономорфны, секретируют сиаломуцины (кислые муцины), окрашиваемые альциановым синим при pH 2,5 в голубой цвет и сульфомуцины (окрашиваются диамином железа). Характерны экспрессия *MUC 2* («кишечный муцин») и отсутствие — *MUC 1*, *MUC5AC* («желудочные муцины»), а также толстокишечного протеина *Das-1*. Последний в норме отсутствует в эпителии пищевода, выявляясь только в его подслизистых железах и их протоках.
3. Неполная тонкокишечная, или тип II. Цилиндрические клетки без щеточной каймы, не продуцируют пищеварительных ферментов, содержат сиаломуцины (кислые муцины), которые окрашиваются альциановым синим при pH 2,5 в голубой цвет. Бокаловидные клетки распространены неравномерно, полиморфны, секретируют в основном сиаломуцины. Типична экспрессия как *MUC 2*, так и *MUC 1* и *MUC5AC*, а также толстокишечного протеина *Das-1*.
4. Неполная толстокишечная, или тип III. Цилиндрические клетки без щеточной каймы, не продуцируют пищеварительных ферментов, накапливают сульфомуцины (сульфатированные муцины), которые окрашиваются диамином железа в коричневый цвет. Бокаловидные клетки распространены неравномерно, полиморфны. Характерна экспрессия как *MUC 2*, так и *MUC 1* и *MUC5AC*, а также *Das-1*.

Клетки Панета и различные эндокринные клетки могут выявляться в разном количестве при любом типе кишечной метаплазии, чаще при полном, что не влияет на ее классификацию.

Для пищевода Барретта характерно мозаичное сочетание разных типов кишечной метаплазии, причем значительно преобладает неполная типа III. Подтверждена возможность прогрессии полной кишечной метаплазии в варианты неполной. Поэтому для пищевода рекомендуется применять термин «кишечная метаплазия» без уточнения ее типа. Типы кишечной метаплазии представлены в табл. 10.

Таблица 10. Классификация типов кишечной метаплазии

Тип	Синоним	Описание
IA	«Полная», тонкокишечная	Цилиндрические клетки с ШИК-положительной щеточной каймой, муцинов не содержат. Характерна

		слабая экспрессия <i>MUC 2</i> («кишечный муцин») и отсутствие — <i>MUC 1, MUC5AC</i> («желудочные муцины»), толстокишечного протеина <i>Das-1</i>
IB	«Полная», толстокишечная	Цилиндрические клетки с эозинофильной цитоплазмой без ШИК-положительной щеточной каймы, муцинов не содержат. Характерна экспрессия <i>MUC 2</i> («кишечный муцин»), толстокишечного протеина <i>Das-1</i> и отсутствие — <i>MUC 1, MUC5AC</i> («желудочные муцины»)
II	Неполная, тонкокишечная	Цилиндрические клетки без щеточной каймы, содержат сиаломуцины (кислые муцины), окрашиваются альциановым синим при pH 2,5 в голубой цвет. Типична экспрессия как <i>MUC 2</i> , так и <i>MUC 1</i> и <i>MUC5AC</i>
III	Неполная, толстокишечная	Цилиндрические клетки без щеточной каймы, содержат сульфомуцины (сульфатированные муцины), которые окрашиваются диаминном железа в коричневый цвет. Характерна экспрессия как <i>MUC 2</i> , так и <i>MUC 1, MUC5AC</i> , а также <i>Das-1</i>

Примечание: Клетки Панета и различные эндокринные клетки могут выявляться в разном количестве при любом типе кишечной метаплазии, чаще при полном, что не влияет на ее классификацию.

Дисплазия при пищеводе Барретта

Для описания дисплазии при пищеводе Барретта используется модифицированная Венская «Согласованная классификация интраэпителиальных неоплазий органов пищеварительного тракта» (2000) и терминология, ранее рекомендованная для таких изменений толстой кишки при язвенном колите. Выделяют следующие варианты:

- отсутствие дисплазии;
- неопределенная дисплазия;
- наличие дисплазии низкой и высокой степени (пищеводной интраэпителиальной неоплазии низкой (PIN I) и высокой (PIN II) степени).

В основе морфологической диагностики дисплазии и ее степени лежат субъективные критерии, что приводит к низкой воспроизводимости этого диагноза, особенно дисплазии низкой степени и неопределенной дисплазии, поэтому корреляция с прогнозом в двух последних случаях остается неизвестной. Четких границ между дисплазией низкой и высокой степени, высокой степени и внутрислизистым раком нет. Рекомендуется исследование вначале при малом увеличении, что позволяет лучше увидеть гиперхромные ядра, типичную для дисплазии любой степени. По мере нарастания дисплазии в результате активного процесса ангиогенеза повышается объем микроциркуляторного русла в поверхностных слоях слизистой оболочки. Результаты проточной цитометрии выявляют анеуплоидию и тетраплоидию. Характерна потеря гетерозиготности p16 и p53, что повышает риск развития аденокарциномы в 16 раз. Выявление метилирования трех генов — RUNX3, HPP1, P16 в регионе их промоторов также достоверно при диагностике дисплазии. Однако единственный рекомендованный для рутинного применения биомаркер — это p53 (Британское общество гастроэнтерологов, 2013). Важно

отметить, что при иммуногистохимической реакции отрицательный результат не учитывается, так как мутация гена P53 не выявляется в 50–89% наблюдений дисплазии при пищеводе Барретта.

ДИСПЛАЗИЯ ОТСУТСТВУЕТ

Отсутствие скученности и других нарушений архитектоники желез и явной цитологической атипии (гиперхромии, полиморфизма и нарушения полярности ядер), размеры ядер эпителиоцитов не более чем в 1,5 раза превышают размеры ядер малых лимфоцитов, ядрышки не выявляются, цитоплазма эпителиоцитов обычно с обилием митохондрий.

При воспалении и/или изъязвлении могут наблюдаться дистрофические, реактивные и регенераторные изменения эпителия как в поверхностных, так и, особенно, в базальных отделах крипт: небольшое увеличение размеров ядер, их умеренный полиморфизм, слабо выраженная гиперхромия ядер, в некоторых клетках отчетливо видимые ядрышки, слабый полиморфизм и дистрофические изменения бокаловидных клеток.

НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Этот термин предложен для использования в случаях, когда невозможно отличить дисплазию низкой степени от полиморфизма эпителия при регенерации и воспалении, особенно при тяжелом и с изъязвлением. На практике также используется при наличии артефициальных изменений гистологических препаратов или неверной ориентировке биоптатов. В пользу дисплазии говорят заметная граница между железами с неизменным и атипичным эпителием, выраженный ядерный полиморфизм, утрата полярности ядер и атипичные митозы. Признак созревания эпителиальных клеток в поверхностном слое при наличии их умеренной атипии в глубоких отделах крипт более характерен для процессов регенерации (но необходимо дифференцировать с так называемой дисплазией в криптах). Рекомендуются иммуногистохимическое исследование, прежде всего с антителами к p53, а также выявление других биомаркеров и повторная биопсия после курса терапии. Типичны выраженная пролиферация (иммуногистохимическое исследование с антителами к Ki-67) и расширение в железах зоны пролиферации. Отрицательный результат также не учитывается. В гистологическом заключении необходимо указать причину диагноза неопределенной дисплазии.

ДИСПЛАЗИЯ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ

Архитектоника желез относительно сохранена (возможна их некоторая скученность), но имеется цитологическая атипия эпителия желез. Важный признак — отсутствие созревания в поверхностных отделах желез (хотя регенерирующий поверхностный эпителий при изъязвлении может имитировать такие изменения). Число бокаловидных клеток уменьшено, они

полиморфны, дистрофически изменены. Ранние изменения — нарушение экспрессии циклина D1 и мутации p16, позже — p53.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

Тип 1. Аденоматозный (интестинальный) тип (назван по аналогии с дисплазией в аденомах толстой кишки). Ядра вытянутой формы, немного увеличены (размеры в 2–3 раза больше ядер малых лимфоцитов), умеренно полиморфны и гиперхромны, ядрышки могут не определяться. Допустимы умеренная утрата полярности ядер и их скученность, а также стратификация ядер в пределах $\frac{3}{4}$ высоты клеток, но не достигающая апикального полюса эпителиоцитов. В цитоплазме эпителиоцитов может быть уменьшено содержание муцинов. Ближе к поверхности могут быть видны митозы и апоптотические тельца, но некротический детрит в просвете желез не выявляется. Характерны экспрессия *MUC 2*, *CDX2*, виллина и отсутствие экспрессии *MUC5AC*.

Тип 2. Неаденоматозный (фовеолярный или желудочный) тип. Встречается реже, чем тип 1. Характерны мелкие округлые эпителиоциты со скудной цитоплазмой и умеренно полиморфными и гиперхромными ядрами. Ядерно-цитоплазматический индекс составляет менее 50%. Типичны экспрессии *MUC5AC* и отсутствие экспрессии *MUC 2*, *CDX2* и виллина. Полагают, что это вариант неопластической трансформации без кишечной метаплазии (встречается в 20% наблюдений при аденокарциномах пищевода, особенно при сегменте железистой метаплазии длиной менее 1 см и в области иррегулярной Z-линии).

ДИСПЛАЗИЯ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ

Нарушение архитектоники желез с выраженной цитологической атипией. Могут формироваться поверхностные папиллярные или виллезные структуры (хотя они встречаются и при регенерации эпителия), ветвящиеся и кистозно расширенные крипты, клеточные мостики, папиллярные и крибриформные структуры, некротический детрит в просвете желез. Типичны скученность желез (их расположение «спина к спине»), утрата полярности ядер и муцина в цитоплазме эпителиоцитов (эозинофильная или светлая, онкоцитоподобная цитоплазма), атипичные митозы.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

Тип 1. Аденоматозный (интестинальный) тип. Ядра вытянутой формы, значительно увеличены в размерах (в 3–4 раза больше ядер малых лимфоцитов), гиперхромны, полиморфны, типичны их очаговая скученность и стратификация до уровня апикальных полюсов эпителиоцитов.

Тип 2. Неаденоматозный (фовеолярный или желудочный) тип. Ядра без стратификации, базальноориентированные, округлой или овальной формы, гиперхромны, значительно увеличены в размерах (высокий ядерно-цитоплазматический индекс), иррегулярной ядерной мембраной, отчетливо

видимыми и полиморфными ядрышками, но редко с выраженным полиморфизмом. Могут преобладать ядра округлой формы, менее гиперхромные (но с ядерно-цитоплазматическим индексом более 50%), с плохо различимыми ядрышками.

Выделяют также *смешанный (гибридный) тип дисплазии*, по своим признакам более близкий к аденоматозному (интестинальному). Для него характерна экспрессия *MUC5AC, MUC 2, CDX2* и виллина.

Редким типом будет *дисплазия в аденоме пищевода (полипоидная аденоматозная дисплазия)*, которая встречается в 2% наблюдений. Аденомы могут быть единичными или множественными, гистологически тубулярного, тубовиллезного или виллезного строения, как и в толстой кишке, с различной степенью дисплазии.

Дисплазия в криптах (рекомендуется относить к дисплазии низкой степени) – самостоятельный вариант, характерна выраженная клеточная атипия в базальных отделах крипт с созреванием клеток в поверхностных слоях (7% случаев пищевода Барретта). Ранее ее относили к регенераторным изменениям и называли «атипия, подобная дисплазии в базальных отделах крипт», в зоне регенерации («*baseline*» атипия). Но при иммуногистохимическом исследовании и генетическом анализе она соответствует дисплазии (гипеэкспрессия p53 в 80% наблюдений, наличие анеуплоидии и т.д.). По-видимому, это ранняя стадия развития дисплазии. Обычно встречается в виде очага среди неизмененных крипт, с разной степенью выраженности цитологической атипии. Только стратификация ядер или их гиперхромность без выраженного ядерного полиморфизма недостаточны для диагноза, т.к. такие изменения могут быть в регенерирующем эпителии.

При **внутрислизистой аденокарциноме** (*cancer in situ*) наблюдаются изменения, аналогичные дисплазии высокой степени, но с признаками инвазии в собственную и мышечную пластинку слизистой оболочки без проникновения опухоли в подслизистый слой. Выявляются отдельные опухолевые клетки, солидные тяжи или угловатой формы ответвления желез в собственной и мышечной пластинках. Могут быть более выражены нарушения архитектоники желез и цитологическая атипия, характерны атипичные митозы. Гистологическая диагностика интрамукозального рака субъективна и отличается низкой воспроизводимостью. В связи с наличием лимфатических капилляров в собственной пластинке слизистой оболочки пищевода даже при внутрислизистой аденокарциноме есть риск появления лимфогенных метастазов. При субмукозной инвазии аденокарциномы помимо ее прорастания в подслизистый слой характерна десмопластическая реакция стромы, что помогает в дифференциальной диагностике.

Классификация и критерии диагностики дисплазии при пищеводе Барретта представлены в табл. 11.

Таблица 11. Классификация и критерии диагностики дисплазии при пищеводе Барретта

Дисплазия	Отсутствие нарушения архитектоники желез и явной цитологической
-----------	---

отсутствует	<p>атипии (гиперхромии, полиморфизма и нарушения полярности ядер), размеры ядер эпителиоцитов не более чем в 1,5 раза превышают размеры ядер малых лимфоцитов, цитоплазма эпителиоцитов обычно с обилием муцинов.</p> <p>При воспалении и/или изъязвлении могут наблюдаться дистрофические, реактивные и регенераторные изменения эпителия как в поверхностных, так и, особенно, в базальных отделах крипт:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ небольшое увеличение размеров ядер, их умеренный полиморфизм ▪ слабо выраженная гиперхромия ядер. <p>В некоторых клетках отчетливо видимые ядрышки</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ слабый полиморфизм и дистрофические изменения бокаловидных клеток
Неопределенная дисплазия	<ul style="list-style-type: none"> ▪ невозможность различить изменения при регенерации и воспалении (особенно с изъязвлением) от дисплазии низкой степени ▪ наличие артефициальных изменений гистологических препаратов или неверной ориентировки биоптатов. <p>Признаки в пользу дисплазии:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ заметная граница между железами с неизменным и атипичным эпителием, выраженные нарушения архитектоники желез (скученность, утрата формы) и цитологическая атипия (утрата полярности ядер), атипичные митозы ▪ феномен созревания эпителиальных клеток в поверхностном слое при наличии их умеренной атипии в глубоких отделах крипт характерен для процессов регенерации, но его необходимо дифференцировать с более выраженными изменениями при «дисплазии в криптах». <p>Рекомендуется:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ иммуногистохимия (гиперэкспрессия p53, а также других биомаркеров) ▪ молекулярно-генетические исследования ▪ повторная биопсия (после терапии воспаления). <p>В гистологическом заключении необходимо указать причину диагноза неопределенной дисплазии</p>
Дисплазия низкой степени	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Архитектоника желез относительно сохранена, возможна некоторая скученность и нарушения формы желез ▪ Цитологическая атипия умеренно выражена ▪ Феномен отсутствия созревания эпителиальных клеток в поверхностных отделах желез (хотя регенерирующий поверхностный эпителий при изъязвлении может имитировать такие изменения) ▪ Бокаловидные клетки: уменьшение числа, неравномерность распределения, полиморфизм, дистрофические изменения.. <p>Ранние молекулярно-биологические изменения:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ генетические нарушения; ▪ нарушение экспрессии циклина D1, p53, p16 и др. <p>Морфологические типы (в зависимости от цитологических особенностей):</p> <p>Тип 1. Аденоматозный (интестинальный) — назван по аналогии с дисплазией в аденомах толстой кишки.</p> <p>Тип 2. Неаденоматозный (фовеолярный или желудочный)</p>
Дисплазия высокой степени	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Нарушение архитектоники желез — скученность желез (их расположение «спина к спине»), поверхностные папиллярные или villous структуры (хотя они встречаются и при регенерации эпителия), ветвящиеся и кистозно расширенные крипты, клеточные мостики, интралюминальные папиллярные и криворифформные структуры <p>выраженная цитологическая атипия — утрата полярности ядер и муцина в цитоплазме эпителиоцитов (эозинофильная или светлая, онкоцитоподобная цитоплазма) атипичные митозы.</p> <p>Морфологические типы (в зависимости от цитологических</p>

	особенностей): Тип 1. Аденоматозный (интестинальный) — назван по аналогии с дисплазией в аденомах толстой кишки. Тип 2. Неаденоматозный (фовеолярный или желудочный)
--	--

Список рекомендуемой литературы

1. *Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., Мовтаева П.П.* Патологическая анатомия пищевода Барретта. // Архив патологии. — 2011. — Т. 73. — Вып. 3. — С. 21–26.
2. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.* Пищевод Барретта. В двух томах. М.: Издательство «Шико», 2011.
3. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.*, и др. Пищевод Барретта. Клинические рекомендации. Профильная комиссия по специальности «Гастроэнтерология» Минздрава России, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2014.
4. *Старков Ю.Г., Соколов В.В., Абакумов М.М.* и др. Проект национальных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение пищевода Барретта», (Мультидисциплинарная согласительная конференция «Современные методы диагностики и лечения больных с пищеводом Барретта» и XVIII Съезд Общества Эндоскопических Хирургов России, 18.02.15, Москва), 2015 (<http://общество-хирургов.рф/upload/barret.doc>).
5. *Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А.* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — Том 16. — № 4. — С. 38–48.
6. *Brown I.*, et al., *Modern Pathology*. — 2010. — Vol. 23. — P. 834–843.
7. *Chandrasoma P.T., DeMeester T.R.* GERD. Reflux to Esophageal Adenocarcinoma. — Academic Press, 2006.
8. *Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K*, British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014 Jan. — Vol. 63. — N 1. — P. 7–42.
9. *Gastrointestinal Pathology. Atlas and Text.* / Ed. by *C.Fenoglio-Preiser* et al. — 3d ed. — Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2008.
10. *Goldblum J.R.*, *Mod Pathol* 2003. — Vol. 16. — N 4. — P. 316–324.
11. *Goldblum J.R.*, *USCAP Long Course Barrett's Esophagus*, 2014
12. *Konda V.*, et al., *Modern Pathology*. — 2013. — Vol. 26. — P. 125–130.
13. *Mahajan D.*, et al., *Modern Pathology*. — 2010. — Vol. 23. — P. 1–11.
14. *Pohl H, Welch H.G.* The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005. — Vol. 97. — P. 142–146.
15. *Shaheen N.J.* American Gastroenterological Association medical positionstatement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011 Mar. — Vol. 140. — N. 3. — P. 1084–1091.
16. *Sharma P, Dent J, Armstrong D* et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006. — Vol. 131. — P. 1392–1399.
17. *Spechler S.J, Sharma P, Souza R.F.*, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus // *Gastroenterology*. 2011 Mar. — Vol. 140. — N 31. — P. 1084–1091.
18. *Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y.*, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial

neoplasia. *Gut* 2000. — Vol. 47. — P. 251–255.

19. *Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P.* et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.