



Оригинальная статья

Клинико-морфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии

Михалева Л.М.^{1,2} • Войтковская К.С.² • Федоров Е.Д.^{2,3} • Бирюков А.Е.^{1,2} • Грачева Н.А.² • Щеголева Н.Н.² • Чиграй Л.В.² • Шидии-Закруа А.В.³

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, профессор, директор¹; заведующая патологоанатомическим отделением²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

✉ 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 621 44 57. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Войтковская Ксения Сергеевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Федоров Евгений Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии²; гл. науч. сотр., научно-исследовательская лаборатория хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Бирюков Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической морфологии¹; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Грачева Наталия Александровна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7286-6629>

Щеголева Наталья Николаевна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения²

Чиграй Людмила Витальевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения²

Шидии-Закруа Альбина Владимировна – аспирант лечебного факультета кафедры госпитальной хирургии № 2³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9067-2641>

Актуальность. Пищевод Барретта (ПБ) – облигатное предраковое заболевание пищевода. Риск развития аденокарциномы пищевода у пациентов с ПБ повышается с увеличением длины сегмента метаплазии и при наличии дисплазии. При цилиндроклеточной метаплазии (ЦМ) пищевода также может развиваться дисплазия и аденокарцинома, однако риск у таких пациентов меньше. **Цель** – провести клинико-морфологический анализ у пациентов с ПБ и ЦМ пищевода в зависимости от наличия / отсутствия дисплазии. **Материал и методы.** В проспективное клинико-морфологическое исследование вошли 78 пациентов с определением сегментов метаплазии дистального отдела пищевода при эзофагогастродуоденоскопии, в том числе 20 пациентов с длинным сегментом и 58 – с коротким. Биопсированные фрагменты из сегментов ЦМ дистального отдела пищевода окрашивали гематоксилином и эозином, проводили ШИК-реакцию в сочетании с альциановым синим по стандартной методике. У 49 пациентов при патоморфологическом исследовании обнаружили ПБ, у 29 – ЦМ пищевода. При ПБ проводили морфометрический анализ плотности бокаловидных клеток (БК), во фрагментах с наличием дисплазии подсчитывали количество вовлеченных крипт. **Результаты.** При коротком сегменте метаплазии дистального отдела пищевода соотношение мужчин и женщин составило $\approx 1:1,1$, ЦМ обнаруживалась в 53% случаев (27 из 58 пациентов), а ПБ – в 57% (31 из 58 пациентов). При длинном сегменте метаплазии соотношение мужчин и женщин было 2,3:1, значительно преобладали случаи ПБ (18 из 20 пациентов, 90%) с высокой плотностью БК (11 из 18 пациентов, 61%). Частота обнаружения БК возрастала с увеличением длины метаплазированного сегмента

пищевода ($p < 0,05$), относительная плотность БК при длинном сегменте ПБ также была значительно выше, чем при коротком ($p < 0,001$). При коротком сегменте выраженная воспалительная инфильтрация наблюдалась в 22 случаях из 58 (38%), а при длинном – у 13 из 20 пациентов (65%, $p = 0,012$); при длинном сегменте эрозии выявлены в 1,62 раза чаще, а участки изъязвления – в 3,87 раза чаще ($p = 0,014$). У 10 из 20 (50%) пациентов с длинным и у 2 из 58 (3,4%) с коротким сегментом метаплазии пищевода обнаружена дисплазия пищевода. В 10 из 12 случаев (83,3%) дисплазия носила мультифокальный характер и занимала от 2 до 10 крипт, суммарно – до 25 крипт. **Заключение.** При длинном сегменте метаплазии возрастала частота активного хронического эзофагита, а также частота обнаружения БК и их плотность. Дисплазия выявлена у 10 пациентов с наличием 3 и более факторов риска прогрессии (мужской пол, длинный сегмент метаплазии, наличие хиатальной грыжи и др.). В большинстве наблюдений в биоптатах определялись множественные фокусы дисплазии.

Ключевые слова: цилиндроклеточная метаплазия пищевода, пищевод Барретта, low-grade и high-grade дисплазия, канцерогенез

Для цитирования: Михалева ЛМ, Войтковская КС, Федоров ЕД, Бирюков АЕ, Грачева НА, Щеголева НН, Чиграй ЛВ, Шидии-Закруа АВ. Клинико-морфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):94–101. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-011.

Поступила 10.01.2020; доработана 24.02.2020; принята к публикации 26.02.2020; опубликована онлайн 23.03.2020

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы»; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



Пищевод Барретта (ПБ) – облигатное предраковое заболевание дистального отдела пищевода. ПБ развивается как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), как правило, при длительности рефлюксных жалоб более 5 лет, но у части пациентов может протекать бессимптомно. В настоящее время международным консенсусом BOV SAT (Benign Barrett's and CAncer Taskforce, 2015) ПБ определен как любой тип цилиндрической метаплазии (ЦМ) дистального отдела пищевода выше 1 см от гастроэзофагеального перехода (ГЭП) при типичной эндоскопической картине циркулярного участка ярко-красного цвета с наличием «языков пламени», с обязательным указанием в гистологическом заключении типа метаплазии [1]. Согласно рекомендациям Российского общества патологоанатомов 2015 г., для диагностики ПБ необходимо морфологическое подтверждение наличия кишечной метаплазии пищевода выше 1 см от ГЭП [2].

В дистальном отделе пищевода наблюдается ЦМ трех типов: кардиальная, фундальная и кишечная. Кардиальная метаплазия чаще встречается в коротком сегменте ПБ и представляет собой наиболее раннее метапластическое изменение пищевода в условиях ГЭРБ. Эпителий при кардиальной метаплазии обладает гистологическими и иммуногистохимическими свойствами фовеолярного эпителия. При фундальной метаплазии определяются железы, характерные для слизистой тела желудка, построенные из главных и париетальных клеток. При кишечной метаплазии бокаловидные клетки (БК) в железах чередуются с клетками фовеолярного типа. Иногда в биоптатах ПБ можно найти клетки Панета и нейроэндокринные клетки [3].

У одного пациента в биоптатах пищевода могут встречаться различные типы ЦМ, мозаично сочетающиеся друг с другом на разных отрезках сегмента ПБ. Как правило, кишечная метаплазия располагается более проксимально – в сегменте ПБ, а кардиальная и фундальная метаплазия локализуются ближе к ГЭП. В исследовании R. Harrison и соавт. показано, что кишечная метаплазия встречается вдвое чаще в биопсиях из проксимальных отделов ПБ по сравнению с биопсиями, взятыми ближе к ГЭП [4].

В условиях нарушенной регенерации при длительном повторяющемся воздействии агрессивной среды рефлюктата в сегменте ЦМ и ПБ иногда возникает дисплазия легкой степени (low-grade), которая может с течением времени переходить в тяжелую дисплазию (high-grade) и в конечном

итоге подвергаться малигнизации с возникновением аденокарциномы пищевода. При наличии дисплазии риск развития аденокарциномы пищевода увеличивается. Частота вновь обнаруженных случаев аденокарциномы при ПБ составляет 0,12–0,38% в год [5], тогда как при наличии low-grade дисплазии частота выявления аденокарциномы находится в интервале от 6 до 40% в год [6, 7], а при high-grade дисплазии достигает 60% в год [8]. Частота дисплазии и малигнизации по типу аденокарциномы у пациентов с ЦМ кардиального типа несколько ниже, чем у пациентов с ПБ, но выше, чем в общей популяции [9].

Риск возникновения аденокарциномы пищевода выше у пациентов с длительностью ГЭРБ более 10 лет, длинным сегментом ПБ, наличием хитальной грыжи и тяжелого эзофагита [6, 10–12]. Данный риск также повышается в случае наличия визуально определяемых очагов при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), которые могут иметь вид узелков, экзофитных, зубчатых или плоских полипов либо изъязвленных участков [13–16].

На риск малигнизации влияют наличие и протяженность участков дисплазии при гистологическом исследовании: чем больше протяженность очагов low-grade и high-grade дисплазии, тем выше риск [13, 17]. Диффузное распространение high-grade дисплазии в биоптате (охват > 5 крипт) и выявление high-grade дисплазии более чем в 1 фрагменте связаны с развитием аденокарциномы [13, 18].

Целью нашего исследования был клинико-морфологический анализ данных пациентов с ПБ и ЦМ дистального отдела пищевода в зависимости от наличия/отсутствия дисплазии.

Материал и методы

Проспективное клинико-морфологическое исследование проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ» в период с 1 января 2018 по 20 декабря 2019 г. В исследование включены пациенты, проходившие лечение в ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ», у которых при выполнении ЭГДС выявлены ярко-красные очаги ЦМ протяженностью 1 см от уровня ГЭП и более, большинство – с формированием циркулярного сегмента и наличием «языков пламени» различной длины. Протяженность метаплазированного сегмента дистального отдела пищевода при ЭГДС по Пражской классификации составила от C0M1 до C13M14. За время проведения исследования выполнено 16 064 ЭГДС, в 85 наблюдениях (5,3%) у 78 пациентов зарегистрирована ЦМ дистального отдела пищевода протяженностью > 1 см от ГЭП.

Пациенты жаловались на изжогу (50 человек), боли, жжение и дискомфорт в эпигастриальной

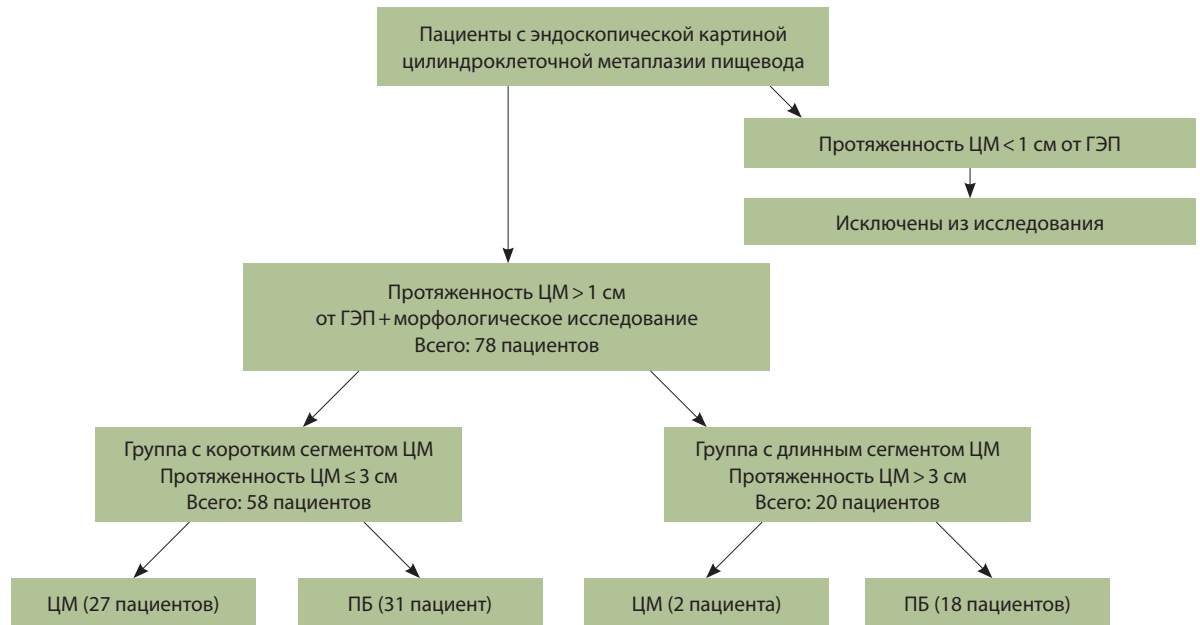


Рис. 1. Дизайн исследования; ГЭП – гастроэзофагеальный переход, ПБ – пищевод Барретта, ЦМ – цилиндроклеточная метаплазия

области (12), гиперсаливацию (10). У 25 пациентов отмечено бессимптомное течение заболевания. Длительность рефлюксных жалоб составила от 1 года до 50 лет. Наличие и продолжительность жалоб не были связаны с длиной сегмента метаплазии пищевода и наличием дисплазии.

В зависимости от длины сегмента метаплазии пациенты разделены на 2 группы. Пятьдесят восемь пациентов с длиной сегмента ≤ 3 см составили группу с коротким сегментом метаплазии пищевода, 20 больных с длиной сегмента > 3 см – группу с длинным сегментом метаплазии. У 37 (63,7%) пациентов с коротким сегментом метаплазии пищевода при ЭГДС диагностировали аксиальную хиатальную грыжу, у 9 (15,5%) – только недостаточность кардии. У 17 (85%) пациентов с длинным сегментом метаплазии пищевода выявили аксиальную хиатальную грыжу в сочетании с недостаточностью кардии, у 1 (5%) – только недостаточность кардии. У 1 пациента при ЭГДС обнаружены 2 эпителиальных новообразования пищевода (при морфологической верификации – участки high-grade дисплазии), у остальных пациентов с дисплазией эндоскопическая картина ничем не выделялась из общей группы.

В группу с коротким сегментом метаплазии пищевода вошли 27 мужчин и 31 женщина, соотношение мужчин и женщин было 1:1,1. Возраст пациентов в этой группе составил от 18 до 94 лет (средний возраст – $54,8 \pm 18,7$ года). В группу с длинным сегментом метаплазии пищевода

вошли 14 мужчин и 6 женщин, соотношение мужчин и женщин – 2,3:1. Возраст пациентов в группе с длинным сегментом метаплазии варьировал от 35 до 90 лет (средний возраст – $64,7 \pm 11,2$ года). Возраст пациентов с длинным сегментом метаплазии был статистически значимо больше, чем с коротким ($p = 0,028$, U-критерий Манна – Уитни). Кроме того, возраст пациентов с кишечной метаплазией был статистически значимо выше, чем у пациентов с кардиальной метаплазией ($p < 0,01$).

У всех пациентов взята биопсия из очагов метаплазии дистального отдела пищевода (от 1 до 12 кусочков). Мы использовали определение ПБ, данное Российским обществом патологоанатомов [2]. Критерием включения в исследование была морфологически подтвержденная ЦМ (кардиальная или фундальная) или морфологически подтвержденный ПБ. В группу с коротким сегментом метаплазии дистального отдела пищевода вошли 27 пациентов с ЦМ пищевода и 31 – с ПБ. Группу с длинным сегментом метаплазии дистального отдела пищевода составили 2 пациента с ЦМ пищевода и 18 – с ПБ. Дизайн исследования приведен на рис. 1.

Биопсированные фрагменты окрашивали гематоксилином и эозином, также проводили ШИК-реакцию в сочетании с альциановым синим для достоверного выявления БК.

У всех пациентов с ПБ выполняли морфометрический подсчет плотности БК в железах: при



Факторы риска у пациентов с дисплазией метаплазированного сегмента дистального отдела пищевода

№ п/п	Пол	Возраст, годы	Длина сегмента метаплазии	Прочие находки при ЭГДС	Выраженность эзофагита	Протяженность участков дисплазии (количество крипт)
1	М*	56	С7М8*	Большая аксиальная хиатальная грыжа*	Активный эзофагит с изъязвлениями и грануляциями*	12*
2	М*	69	С13М14*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Активный эзофагит с наличием эрозий*	18*
3	Ж	68	С10М12*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Активный эзофагит с наличием эрозий*	4
4	М*	70	С6М7*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием изъязвления*	15*
5	М*	69	С1М4*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием эрозии*	16*
6	М*	67	С2М4*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием эрозий*	25*
7	Ж	68	С2М5*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием эрозий*	7*
8	М*	71	С7М8*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический эзофагит	7*
9	М*	48	С13М13*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием эрозий, наличие эпителиального образования*	25*
10	М*	56	С2М5*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический эзофагит	10*
11	М*	40	С0М3	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием эрозий*	5
12	М*	76	С0М1	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический эзофагит	12*

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

*Наличие фактора риска

наличии БК, занимающих менее 10% от количества всех клеток в железах, пациентов относили к подгруппе с единичными БК, при наличии БК, занимающих от 10 до 50% от количества клеток в железах, – к подгруппе с низкой плотностью БК; в случаях, когда БК занимали более 50% клеток в железах, пациентов относили к подгруппе с высокой плотностью БК. У пациентов с дисплазией измеряли количество крипт с диспластическими изменениями по методике, приведенной в статье A. Srivastava и соавт. [17].

При патоморфологическом исследовании у 12 пациентов обнаружили признаки дисплазии (таблица): у 10 – low-grade дисплазия, у 2 – high-grade дисплазия. Возраст пациентов с дисплазией метаплазированного сегмента пищевода составил от 40 до 76 лет (средний возраст – $63,17 \pm 10,75$ года), у 7 из 10 пациентов возраст находился в интервале от 60 до 74 лет. У пациентов с дисплазией пищевода средний возраст был несколько больше, чем в группах с коротким и длинным сегментом метаплазии, однако статистически значимые различия не выявлены.

Этическая экспертиза. Работа обсуждена на заседании локального этического комитета ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ» (протокол № 03-19 от 06.12.2019). Учитывая, что работа носит наблюдательный характер, проводится в рамках рутинной клинической практики и не предполагает внесения изменений в утвержденный медикоэкономическими стандартами комплекс обследования и лечения пациентов с ПБ, а использованные их личные данные полностью деперсонифицированы, в данном случае получения отдельного информированного согласия пациента не требовалось. Информированное согласие на проведение ЭГДС с взятием биопсии было подписано всеми больными. Возможность публикации результатов исследования без раскрытия персональных данных субъектов была одобрена этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ» (протокол № 03-19 от 06.12.2019).

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Статистически значимые различия между группами оценивали при помощи непараметриче-

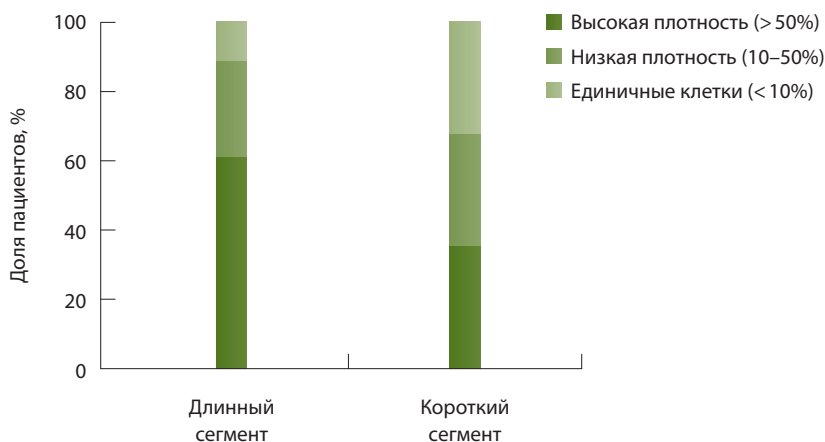


Рис. 2. Плотность бокаловидных клеток при коротком и длинном сегменте пищевода Барретта

ского U-критерия Манна – Уитни. Количественные данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У 49 пациентов с ПБ исследовано 178 биопсированных фрагментов (в среднем 3,6 фрагмента от одного пациента), у 29 пациентов с ЦМ дистального отдела пищевода – 84 биопсированных фрагмента (в среднем 2,9 фрагмента от одного пациента). При статистическом анализе частота выявления БК не зависела от количества фрагментов взятого для анализа материала ($p = 0,16$).

В группу с коротким сегментом метаплазии дистального отдела пищевода (от C0M1 до C2M3) вошли 27 пациентов с ЦМ пищевода (12 с кардиальной метаплазией и 15 с фундальной) и 31 пациент с ПБ, из них у 11 наблюдали высокую плотность БК в биопсированных фрагментах, у 10 – низкую плотность и еще у 10 – единичные БК, то есть разная плотность БК во фрагментах встречалась при коротком сегменте ПБ одинаково часто (рис. 2).

В группу с длинным сегментом метаплазии дистального отдела пищевода вошли 2 пациента с ЦМ кардиального типа (протяженность сегментов C1M4 и C7M8) и 18 – с ПБ. Из 18 пациентов с ПБ (от C0M4 до C13M14) у 11 наблюдали высокую плотность БК, у 5 – низкую плотность и у 2 – единичные БК (см. рис. 2).

Таким образом, при длинном сегменте ПБ высокая плотность БК встречается значительно (в 1,7 раза) чаще, чем при коротком сегменте ($p < 0,001$). Кроме того, при объединении групп с коротким и длинным сегментом метаплазии пищевода у мужчин обнаруживалась более высокая плотность БК, чем у женщин ($p < 0,0005$).

При коротком сегменте выраженная воспалительная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими с примесью переменного числа сегментоядерных лейкоцитов наблюдалась в 22 (38%) случаях, при длинном сегменте метаплазии выраженная воспалительная инфильтрация была обнаружена в биоптатах у 13 (65%) пациентов, то есть в 1,7 раза чаще ($p = 0,012$). При коротком сегменте метаплазии эрозии отмечены в 25 (43,1%) наблюдениях, еще в 3 (5,17%) выявлены язвенные дефекты с грануляционной тканью; при длинном сегменте метаплазии эрозии обнаружены в 14 (70%) наблюдениях, язвенные дефекты с грануляционной тканью – в 4 (20%) ($p = 0,014$). Таким образом, при длинном сегменте метаплазии эрозии встречаются в 1,62 раза чаще, а участки изъязвления – в 3,87 раза чаще, чем при коротком, что говорит о более агрессивном воздействии рефлюксного содержимого при длинном сегменте метаплазии пищевода.

У 12 пациентов с дисплазией исследовано 67 биопсированных фрагментов (по 5,9 фрагмента на одного пациента), из которых участки дисплазии найдены в 29 фрагментах.

Дисплазия обнаружена у 10 пациентов с длинным сегментом ЦМ (у 9 пациентов с ПБ и у 1 с ЦМ) и у 2 с коротким сегментом ПБ. Среди пациентов с дисплазией было 10 мужчин и 2 женщины. В наблюдениях ПБ с дисплазией у 5 (45,4%) пациентов выявлена высокая плотность БК, у 3 (27,3%) – низкая плотность и еще у 3 (27,3%) – единичные БК.

Low-grade дисплазию диагностировали при наличии тесно расположенных желез округлой и угловатой формы с легким увеличением ядер, гиперхромией части ядер, наличием единичных митозов; поверхностный эпителий, как правило, в процесс не вовлекался. High-grade дисплазию идентифицировали при регистрации участков скученных желез неправильной формы с наличием сосочковых и крибриформных структур; железы выстланы многорядным эпителием со стратификацией и увеличением ядер, занимают $> 1/2$ объема клеток, встречаются митозы (рис. 3).

Выявлено 2 случая high-grade дисплазии, один из которых – в биопсийном фрагменте с ЦМ кардиального типа, второй – во фрагментах ПБ с высокой плотностью БК, в остальных 10 случаях обнаружена low-grade дисплазия. В 2 (16,6%) наблюдениях определяли участки изъязвления с грануляциями вне участков дисплазии, в 7 (58,3%) случаях – эрозии, в 2 язвенные дефекты и эрозии отсутствовали. У пациентов с дисплазией было отмечено от 3 до 5 факторов риска (см. таблицу).



Чаще всего (в 10 случаях) в материале находили множественные фокусы дисплазии (2–5 фокусов в разных фрагментах) с вовлечением от 2 до 10 крипт, суммарно – до 25 крипт. В 2 наблюдениях обнаружены единичные очаги дисплазии, занимавшие 4 и 5 крипт.

Обсуждение

При проведении сравнительного клинко-морфологического анализа обнаружено, что в случае наличия длинного сегмента метаплазии пищевода гораздо чаще встречается выраженная воспалительная инфильтрация, участки изъязвления с грануляционной тканью и эрозии, что указывает на более агрессивное воздействие рефлюксного содержимого на слизистую оболочку пищевода при длинном сегменте метаплазии. Частота обнаружения БК возрастает с увеличением длины метаплазированного сегмента пищевода ($p < 0,05$), относительная плотность БК при длинном сегменте ПБ также значительно выше, чем при коротком ($p < 0,001$). Кроме того, БК и их высокая плотность чаще выявляются у мужчин, чем у женщин ($p < 0,0005$). Полученные результаты совпадают с данными исследования, проведенного R. Harrison и соавт. [4], которые выяснили, что БК чаще выявляются у мужчин и частота их обнаружения повышается с увеличением длины метаплазированного сегмента пищевода. В приведенном исследовании показано, что частота обнаружения БК повышается также с увеличением количества биопсированных фрагментов. Для повышения качества патоморфологической диагностики ПБ авторами рекомендовано исследовать не менее 8 фрагментов дистального отдела пищевода с целью выявления БК. В нашей работе у каждого пациента было исследовано от 1 до 12 биоптатов слизистой дистального отдела пищевода, при этом частота выявления БК не зависела от количества фрагментов взятого для анализа материала.

Ряд авторов указывают на адаптивное значение БК при ПБ: именно БК оказываются более приспособленными к выживанию в условиях агрессивной среды при постоянном воздействии рефлюктата.

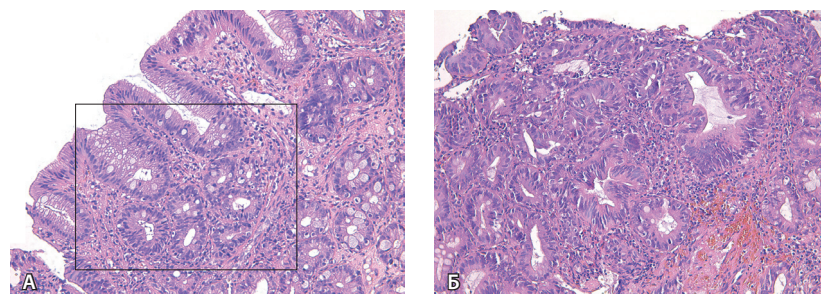


Рис. 3. Low-grade дисплазия (А) и high-grade дисплазия (Б) при пищеводе Барретта. Окраска гематоксилином и эозином (× 200)

Предполагается даже, что высокая плотность БК может иметь протективное значение: при высокой плотности БК дисплазия встречается реже [19, 20]. В нашей выборке дисплазия выявлена в 4 из 9 случаев ПБ при высокой плотности БК в прилежащей слизистой пищевода. Таким образом, адаптационных возможностей БК при хроническом воздействии рефлюктата оказывается недостаточно, что приводит к появлению low-grade дисплазии, а значит, и к запуску последовательных событий канцерогенеза в ряду «low-grade дисплазия – high-grade дисплазия – аденокарцинома пищевода». У пациентов с дисплазией метаплазированного сегмента, как правило, обнаруживается сразу несколько факторов риска прогрессии.

Заключение

В нашем исследовании дисплазия в метаплазированном сегменте дистального отдела пищевода выявлена преимущественно у мужчин с длинным сегментом ПБ и аксиальной хиатальной грыжей. В большинстве наблюдений в биоптатах отмечены множественные фокусы дисплазии, что связано с большим риском опухолевой прогрессии и служит косвенным свидетельством мультицентрического характера канцерогенеза в дистальном отделе пищевода. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Л.М. Михалева – концепция и дизайн исследования, предоставление материально-технической базы для проведения исследования, анализ результатов; К.С. Войтковская – анализ литературы, сбор данных,

анализ и статистическая обработка результатов, написание текста статьи, подготовка рисунков и микрофотографий, редактирование рукописи; Е.Д. Федоров – клиническое обследование пациентов, выполнение эзофагогастродуоденоскопии со взятием биопсийного материала, анализ и обобщение полученных данных; А.Е. Бирюков, Н.А. Грачева, Н.Н. Щеголева, Л.В. Чиграй – исследование и анализ биопсийного материала; А.В. Шидии-Закруа – клиническое обследование пациентов, выполнение эзофагогастродуоденоскопии со взятием биопсийного материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



Литература / References

1. Bennett C, Moayyedi P, Corley DA, DeCaestecker J, Falck-Ytter Y, Falk G, Vakili N, Sanders S, Vieth M, Inadomi J, Aldulaimi D, Ho KY, Odze R, Meltzer SJ, Quigley E, Gittens S, Watson P, Zaninotto G, Iyer PG, Alexandre L, Ang Y, Callaghan J, Harrison R, Singh R, Bhandari P, Bisschops R, Geramizadeh B, Kaye P, Krishnadath S, Fennerty MB, Manner H, Nason KS, Pech O, Konda V, Ragnunath K, Rahman I, Romero Y, Sampliner R, Siersema PD, Tack J, Tham TC, Trudgill N, Weinberg DS, Wang J, Wang K, Wong JY, Attwood S, Malfertheiner P, MacDonald D, Barr H, Ferguson MK, Jankowski J; BOB CAT Consortium. BOB CAT: A Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):662–82; quiz 683. doi: 10.1038/ajg.2015.55. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):943.
2. Зайратьянц ОВ, Кононова АВ, ред. Питание Барретта: клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов [Интернет]. 2016. Доступно на: <http://www.patolog.ru/news/utverzhdennye-rop-klinicheskie-rekomendacii-po-morfologicheskoy-diagnostike-zabolevaniy>. [Zayrat'yants OV, Kononov AV, editors. [Barrett's Esophagus: Clinical Recommendations of Russian Society of Pathologists] [Internet]. 2016. Available from: <http://www.patolog.ru/news/utverzhdennye-rop-klinicheskie-rekomendacii-po-morfologicheskoy-diagnostike-zabolevaniy>. Russian.]
3. Biswas S, Quante M, Leedham S, Jansen M. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus. *Virchows Arch.* 2018;472(1):43–54. doi: 10.1007/s00428-018-2317-1.
4. Harrison R, Perry I, Haddadin W, McDonald S, Bryan R, Abrams K, Sampliner R, Talley NJ, Moayyedi P, Jankowski JA. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(6):1154–61. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01230.x.
5. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(13):1049–57. doi: 10.1093/jnci/djr203. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):581.
6. Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, Kerkhof M, Kastelein F, van Dekken H, van Vuuren AJ, Bode WA, van der Valk H, Ouwendijk RJ, Giard R, Lesterhuis W, Heinhuis R, Klinkenberg EC, Meijer GA, ter Borg F, Arends JW, Kolkman JJ, van Baarlen J, de Vries RA, Mulder AH, van Tilburg AJ, Offerhaus GJ, ten Kate FJ, Kusters JG, Kuipers EJ, Siersema PD. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's Esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1231–8. doi: 10.1038/ajg.2011.153.
7. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Ten Kate FJ, Meijer GA, Seldenrijk CA, Offerhaus GJ, Vissers M, Meijer SL, Krishnadath KK, Tijssen JG, Mallant-Hent RC, Bergman JJ. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut.* 2015;64(5):700–6. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307278.
8. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Washington K, Zahurak ML, Hart J. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol.* 2001;32(4):379–88. doi: 10.1053/hupa.2001.23511.
9. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(11):1271–4. doi: 10.1080/00365520701420735.
10. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):1930–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05902.x.
11. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Clukey J, Perla S, Howden CW. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut.* 2012;61(7):970–6. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300730.
12. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, Alsop BR, Gupta N, Higbee AD, Wani SB, Singh M, Rastogi A, Bansal A, Cash BD, Young PE, Lieberman DA, Falk GW, Vargo JJ, Thota P, Sampliner RE, Sharma P. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(11):1430–6. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.007.
13. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, Anderson MA, Peterson TM, Burgart LJ. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2001;120(7):1630–9. doi: 10.1053/gast.2001.25111.
14. Thurberg BL, Duray PH, Odze RD. Polypoid dysplasia in Barrett's esophagus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of five cases. *Hum Pathol.* 1999;30(7):745–52. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90134-x.
15. Montgomery E, Bronner MP, Greenson JK, Haber MM, Hart J, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Washington K, Goldblum JR. Are ulcers a marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus? Data from a diagnostic variability study with clinical follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(1):27–31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05420.x.
16. Weston AP, Sharma P, Mathur S, Banerjee S, Jafri AK, Cherian R, McGregor D, Hassanein RS, Hall M. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(9):1657–66. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30426.x.
17. Srivastava A, Hornick JL, Li X, Blount PL, Sanchez CA, Cowan DS, Ayub K, Maley CC, Reid BJ, Odze RD. Extent of low-grade dysplasia is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):483–93; quiz 694. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01073.x.
18. Dar MS, Goldblum JR, Rice TW, Falk GW. Can extent of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus predict the presence of adenocarcinoma at oesophagectomy? *Gut.* 2003;52(4):486–9. doi: 10.1136/gut.52.4.486.
19. Schellnegger R, Quante A, Rospleszcz S, Schernhammer M, Höhl B, Tobiasch M, Pastula A, Brandtner A, Abrams JA, Strauch K, Schmid RM, Vieth M, Wang TC, Quante M. Goblet Cell Ratio in Combination with Differentiation and Stem Cell Markers in Barrett Esophagus Allow Distinction of Patients with and without Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(1):55–66. doi: 10.1158/1940-6207.
20. Srivastava A, Golden KL, Sanchez CA, Liu K, Fong PY, Li X, Cowan DS, Rabinovitch PS, Reid BJ, Blount PL, Odze RD. High Goblet Cell Count Is Inversely Associated with Ploidy Abnormalities and Risk of Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133403. doi: 10.1371/journal.pone.0133403.



Clinical and morphological analysis of dysplasia in Barrett's esophagus and columnar-lined esophagus

L.M. Mikhaleva^{1,2} • K.S. Voytkovskaya² • E.D. Fedorov^{2,3} •
A.E. Birukov^{1,2} • N.A. Gracheva² • N.N. Shegoleva² • L.V. Chigrai² •
A.V. Shidii-Zakrua³

Background: Barrett's esophagus (BE) is a precancerous disease of the esophagus. The risk of adenocarcinoma in BE patients increases with the extension of segment length and with the presence of dysplasia. Columnar-lined esophagus (CLE) devoid goblet cells is also associated with dysplasia and adenocarcinoma, however, with a lower risk. **Aim:** To perform clinical and morphological analysis of patients with BE with goblet cells and CLE devoid goblet cells on the presence or absence of dysplasia. **Materials and methods:** This prospective clinical morphological study included 78 patients with columnar-lined esophagus at EGDS, among them 20 patients with a long segment, 58 patients with a short segment. Biopsy specimens from the CLE area of the distal part of the esophagus were stained by hematoxylin and eosin and standard PAS-reaction with Alcian blue. Histological examination showed BE with goblet cells in 49 patients and CLE devoid goblet cells in 29 patients. In those with BE, the morphometric analysis of the goblet cells density was performed and the number of the affected crypts was counted in dysplastic fragments. **Results:** In the short segment group, the male to female ratio was $\approx 1:1.1$, and CLE devoid goblet cells was found in 53% of cases (27/58 patients), and BE with goblet cells in 57% of cases (31/58 patients). In the long segment group, the male to female ratio was $\approx 2.3:1$, along with predominance of BE with goblet cells cases (18/20 patients, 90%) and high density of goblet cells (11/18 patients, 61%). The rates of goblet cells detection increased with the extension of the

segment length ($p < 0.05$). The relative goblet cells density in the patients with the long BE segment was also significantly higher than in the short segment group ($p < 0.001$). Advanced inflammatory infiltration was found in 22 of 58 (38%) cases with the short segment and in 13 of 20 patients with the long one (65%, $p = 0.012$). The rates of erosion in the long segment group were 1.62-fold higher and ulcerations 3.87-fold higher ($p = 0.014$). Esophageal dysplasia was identified in 10 of 20 cases (50%) with the long segment and in 2 of 58 cases (3.4%) with the short segment. In 10 of 12 cases (83.3%) dysplasia was multifocal and involved from 2 to 10 crypts (in total, up to 25 crypts). **Conclusion:** The long segment of metaplasia was associated with higher rates of active chronic esophagitis, higher presence of goblet cells and their higher density. Dysplasia was found in 10 patients with three and more risk factors of progression (male gender, long segment, hiatal hernia, etc.). In most cases, the biopsy samples showed multiple foci of dysplasia.

For citation: Mikhaleva LM, Voytkovskaya KS, Fedorov ED, Birukov AE, Gracheva NA, Shegoleva NN, Chigrai LV, Shidii-Zakrua AV. Clinical and morphological analysis of dysplasia in Barrett's esophagus and columnar-lined esophagus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):94–101. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-011.

Received 10 January 2020; revised 24 February 2020; accepted 26 February 2020; published online 23 March 2020

Liudmila M. Mikhaleva – MD, PhD, Professor, Director¹; Head of Pathology Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>
✉ 3 Tsyurupy ul., Moscow, 117418, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 621 44 57. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Ksenia S. Voytkovskaya – MD, Pathologist, Pathology Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Evgeny D. Fedorov – MD, PhD, Professor, Clinical Director of the Department of Endoscopy and Endoscopic Surgery²; Chief Research Fellow, Scientific and Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Andrei E. Birukov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Morphology¹; Pathologist, Pathology Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Natalia A. Gracheva – MD, PhD, Pathologist, Pathology Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7286-6629>

Natal'ya N. Shegoleva – MD, PhD, Pathologist, Pathology Department²

Lyudmila V. Chigrai – MD, Pathologist, Pathology Department²

Albina V. Shidii-Zakrua – MD, Postgraduate Student, Faculty of General Medicine, Chair of Hospital Surgery No. 2³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9067-2641>

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

L.M. Mikhaleva, the study concept and design, technical facilities for the study, analysis of the results; K.S. Voytkovskaya, analysis of the literature, data collection, management and statistical analysis, text writing, preparation of figures and microphotographs, editing of the text; E.D. Fedorov, clinical assessment of the patients, esophagogastroduodenoscopy with biopsy, analysis and interpretation of the results; A.E. Birukov, N.S. Gracheva, N.N. Shegoleva, L.V. Chigrai, assessment and analysis of the biopsy samples; A.V. Shidii-Zakrua, clinical assessment of the patients, esophagogastroduodenoscopy with biopsy. All the authors have made their significant contributions to the study performance and preparation of the paper, have read and approved its final version before submission.

¹ Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy ul., Moscow, 117418, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 31 of Moscow Healthcare Department; 42 Lobachevskogo ul., Moscow, 119415, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation