

ДИСПЛАЗИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Проф. Ю. В. ВАСИЛЬЕВ

*Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва,
Российская Федерация*

Рассмотрены возможности прижизненного (дооперационного) изучения состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, дисплазия его эпителия как один из факторов риска возникновения злокачественного образования.

Ключевые слова: желудочно-кишечного тракт, дисплазия, диагностика, злокачественные опухоли.

Периодически возрастает интерес исследователей и врачей к изучению возможных факторов риска и их роли в развитии и прогрессировании патологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая пищевод, возможно, предшествующих появлению злокачественных поражений или непосредственно ускоряющих их развитие в различных органах ЖКТ. С внедрением в практику обследования больных современных гибких биопсийных эндоскопов с управляемым дистальным концом появилась возможность прицельного прижизненного (дооперационного) получения материала слизистой оболочки ЖКТ на цитологическое и гистологическое исследования с целью проведения диагностики и дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных поражений пищевода, желудка и кишечника, что существенно расширило возможности прижизненного изучения состояния слизистой оболочки этих органов (не только по данным визуального осмотра через эндоскоп слизистой оболочки ЖКТ, но и по данным гистологического изучения фрагментов множественных биопсий). Возможности визуального изучения состояния слизистой оболочки ЖКТ расширились и после появления эндоскопов с относительно большим увеличением (до $\times 200$ вместо $\times 12$)

Дисплазия. Еще с 60-х гг. XX в. при оценке состояния слизистой оболочки различных органов в медицинской литературе стал использоваться термин «дисплазия». В качестве заключения при оценке выявленных патологических изменений слизистой оболочки термин «дисплазия эпителия» был впервые описан в контексте язвенного колита. Позднее, с середины 70-х гг., он стал чаще использоваться при описании некоторых патологических изменений слизистой оболочки гортани, пищевода, желудка и кишечника. Была выделена дисплазия и других органов человека — бронхолегочная, вульвы (бронхоидный папулез), также дисплазия заднего прохода и шейки матки (остроконечная кондилома и папиллома) и дисплазия при пищеводе Барретта и ВИЧ-инфекции.

Несмотря на периодическое появление в литературе все большего количества сообщений,

в которых при описании поражений органов ЖКТ нередко упоминается дисплазия, что именно следует понимать под этим термином долго оставалось не совсем ясным. Согласно одной трактовке, дисплазия (интраэпителиальная неоплазия, клеточная атипия различной степени выраженности) рассматривается в качестве отчетливого неопластического изменения эпителия слизистой оболочки ЖКТ, для которого характерно отсутствие инвазивного роста. Иногда под термином «дисплазия» понимают регенераторные (восстановление тканей), воспалительные и реактивные (способность отвечать на воздействие извне) изменения слизистой оболочки ЖКТ, весьма похожие между собой. Дисплазия достаточно часто рассматривается в качестве одного из признаков предракового поражения, под которым подразумевается выявляемая при гистологическом исследовании «ненормальность», при которой злокачественное поражение слизистой оболочки ЖКТ встречается более часто, чем при нормальном ее состоянии. Разумеется, различная трактовка термина «дисплазия» нередко вводит в заблуждение не только патоморфологов, но прежде всего терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, онкологов и врачей-эндоскопистов, которым необходимо знать, насколько опасно для здоровья больных появление дисплазии эпителия ЖКТ и как быстро она приводит к развитию злокачественных поражений различных органов человека. Выяснение этих вопросов существенно важно в связи с тем, что дисплазия нередко рассматривается в качестве одного из важных маркеров предшествующего злокачественного поражения человека, т. е. одного из факторов риска.

Еще в 1959 г. была выделена дисплазия гортани с предвестниками, синхронно объединенными поражениями, и с маргинальными поражениями. Эта классификация, отражающая главные проблемы выявления дисплазии, в принципе применима и к дисплазии другой локализации. Однако при оценке этой классификации невольно возникают вопросы: является ли дисплазия маргинальной (близкой к раку) или это лишь предшественник злокачественного поражения в тех случаях, когда

даже макроскопически можно обнаружить органическое поражение, в частности полип? Остается не совсем ясной и проблема идентификации минимальных опухолевых изменений эпителия.

С 1987 г. неопластическую дисплазию стали отделять от неопластических эпителиальных поражений слизистой оболочки, оцениваемых в качестве поражений, симулирующих собственно дисплазию. Клинические последствия этих «поражений» в подобных случаях существенно различаются между собой. При этом сравнительно часто дисплазия рассматривается в качестве неопластического изменения эпителия без инвазивного роста, т. е. в качестве синонима термина «интраэпителиальная неоплазия». В этом же смысле иногда используется и термин «клеточная атипия» различной степени выраженности.

Наибольшее признание нашло выделение в дисплазии двух степеней: слабой (низкой) и выраженной (высокой), или, как это предложено в международных рекомендациях для хронических воспалительных заболеваний кишечника, трех стадий — слабой, средней и тяжелой (выраженной). При этом тяжелая стадия часто рассматривается как эквивалент сильно выраженной степени дисплазии, а слабая стадия — как аналогичная слабой и средней степени. Все же чаще, как показывают собственные наблюдения [1–3], патоморфологи выделяют дисплазию лишь двух степеней (низкой и высокой).

Диагностика дисплазии. Обычно мероприятия, способствующие предупреждению прогрессирования возможных предраковых поражений органов человека, направлены на удаление карциноидов, например в ЖКТ человека, эндоскопическим или хирургическим методами, т. е. своевременное проведение вторичной профилактики. В этом плане вполне оправдано раннее выявление предраковых поражений, в том числе дисплазии слизистой оболочки ЖКТ.

Прижизненное (дооперационное) выявление дисплазии возможно по данным эндоскопического исследования ЖКТ с гистологическим изучением материалов прицельных биопсий. Сравнительно часто очаги дисплазии имеют небольшие размеры, в ряде случаев могут сочетаться с раком, в том числе и локализующимся на некотором расстоянии от участков дисплазии, поэтому при их обнаружении необходимо продолжить обследование всего органа.

Большая часть выявляемой дисплазии ЖКТ человека — полиповидные образования слизистой оболочки. Согласно эндоскопическим заключениям, в ЖКТ можно условно различать дисплазию в форме плоских поражений слизистой оболочки и полиповидных образований. Эти образования при визуальном осмотре через эндоскоп по окраске и рельефу слизистой оболочки часто лишь незначительно отличаются друг от друга. Большинство дисплазий ЖКТ (более чем 60–70% случаев) выделяются как колоректальные аденомы.

По данным визуального осмотра через эндоскоп иногда образования плоской формы обнаружить не удастся либо не представляется возможным выявить или исключить их злокачественность, оценить их морфологическое состояние. В подобных случаях проведение дифференциальной диагностики возможно только при гистологическом исследовании биопсийного материала.

В зависимости от размеров собственно полипов и их «ножки», а также от состояния больных возможно удаление полипов путем проведения эндоскопической полипэктомии (электроэксцизии полипов) или посредством проведения хирургической «открытой» полипэктомии. Проведение полипэктомии больным, у которых обнаружена дисплазия (аденома без карциномы) с захватом краев здоровой ткани, — метод диагностики (уточнения диагноза) по данным гистологического (морфологического) исследования извлеченного полипа и лечения больных — получает все большее распространение.

После полипэктомии целесообразно проведение периодического динамического обследования, в том числе и обследования больных с «предраковыми» состояниями каждые 6–12 мес, если не получилось полностью удалить полип.

Заключение о наличии дисплазии целесообразно делать на основании признаков, к которым обычно относят цитологические: атипичные изменения и отклонения от нормы (на основании проведения дифференцировки между неизмененным эпителием и эпителием с дезорганизацией архитектоники). Обычно атипия такая же по виду, как и при инвазивной карциноме, при которой выявляются клеточный полиморфизм (различные по форме и размерам клетки), нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения, ядерный полиморфизм, гиперхроматизм, выделяющиеся ядрышки, увеличение митотического индекса и патологические митотические фигуры.

В своей практической работе гастроэнтеролог, терапевт или хирург ждут от патоморфолога не только формально представленное заключение, но и описание представленного ему биопсийного материала. Достоверный диагноз, в отличие от предполагаемого, нередко возможен лишь при полном удалении патологического очага с последующим морфологическим (гистологическим) изучением полученного материала. Только в этом случае можно будет достоверно судить о наличии или об отсутствии дисплазии в качестве предшественника карциномы (инвазивной карциномы).

Часто весьма трудно (иногда даже невозможно) и при гистологическом исследовании биопсийного материала провести дифференцирование неопластической дисплазии и, соответственно, сделать заключение о наличии (отсутствии) несомненных изменений слизистой оболочки ЖКТ.

Гистологический диагноз дисплазии достаточно труден при редких, плоских формах поражений слизистой оболочки. Известно, что

гистологические отклонения от нормы, обычно используемые патоморфологами при написании заключений о **наличии или отсутствии дисплазии**, по своему изложению нередко различаются между собой. С **увеличением отклонений в представляемых заключениях** возрастает риск ошибочной диагностики не только дисплазии, но и рака у конкретных больных, например в желудке при хроническом атрофическом гастрите или в **кишечнике** при хронических воспалительных заболеваниях этого органа. Все же для плоских участков слизистой оболочки, не выступающих в просвет органа, сравнительно часто дисплазия считается нехарактерной.

Признаки, отклоняющиеся от нормы, которые обнаружены при проведении дифференцировки, дезорганизации (нарушение порядка, разлаженность, развал) архитектоники различаются в зависимости от типа строения эпителия. В **многослойном** (сквамозном, чешуйчатом) плоском эпителии слизистой оболочки пищевода и анального канала обнаруживаются одинаковые изменения, а также одинаковые нарушения в **созревании и уменьшении гликолизации** (в ферментативном анаэробном расщеплении углеводов с образованием молочной кислоты), иногда гиперкератоз (чрезмерное развитие или недостаточное отшелушивание ороговевшего слоя эпителия), компрессия (сжатие) подлежащей стромы (основы, состоящей из не оформленной соединительной ткани, в которой находятся способные к размножению и развитию клетки, а также «**волокнистые**» структуры, обеспечивающие опорную функцию стромы); выявляется и индивидуальная клеточная кератонизация.

В **слизистых оболочках** желудка и кишечника отклонения от нормы дифференциации и дезорганизации архитектоники проявляются уменьшением секреции слизи, нарушениями расположения клеток, потерей поляризации (смещением) ядер, утолщением эпителия, напластованием, беспорядочными разветвлениями с **отпочкованием и образованием ситовидных областей** (железы в железах).

Создается впечатление, что при неопределенных (неясных) для патоморфологов изменениях слизистой оболочки ЖКТ они нередко, не давая какого-либо определенного заключения на полученный ими ранее биопсийный материал, просят повторить эндоскопическое исследование с **проведением множественных прицельных биопсий**. Следует заметить, что гистологические (морфологические) заключения, используемые разными патоморфологами в качестве свидетельствующих о наличии дисплазии, нередко изложены весьма вариативно, по ним нельзя судить, насколько прав тот или иной патоморфолог, который в части случаев отмечает пограничное состояние между дисплазией и раком. **В целом о возможности гипердиагностики дисплазии** необходимо помнить всегда, так как термин «дисплазия» при оценке гистологической картины исследуемого материала не

обязательно используется точно. Поэтому, прежде чем решить вопрос о **целесообразности хирургического** лечения конкретного больного по заключению патоморфолога о **наличии у больного дисплазии**, необходимо все же выяснить, что именно подразумевает патоморфолог под этим термином и действительно ли выявлены предшествующие неопластические эпителиальные повреждения. В **особо трудных случаях** (например, при выявлении дисплазии в крае язвы — при обострении язвенного колита) международной группой экспертов было рекомендовано перед хирургическим вмешательством провести «переподтверждение» диагноза (заключения). Это можно сделать, получив биопсийный материал на гистологическое исследование при повторном эндоскопическом исследовании, или ранее полученный материал проконсультировать у другого патоморфолога. В равной степени это относится и к выявлению дисплазии слизистой оболочки при пищеводе Барретта или при хроническом атрофическом гастрите, **а также у больных, перенесших резекцию** желудка.

При возникшем подозрении на наличие ранних форм злокачественного поражения ЖКТ целесообразно провести повторное обследование больных, если при первичном или последующем обследовании не удалось выявить злокачественное поражение ЖКТ (перерывы между периодическими обследованиями зависят от состояния больных — могут достигать 3–6 мес). При наличии у больных дисплазии кишечника следует придерживаться рекомендаций, предложенных международной группой по изучению хронических воспалительных заболеваний кишечника.

Дисплазия и хронический гастрит. Сведения о влиянии генетических факторов на возникновение и развитие дисплазии в основном базируются на таком принципе, как учет большей или меньшей встречаемости того или иного фактора. В частности, при хроническом хеликобактерном гастрите с участками метаплазии (превращение одной ткани в другую, отличную от первой по своему строению и функции, при сохранении ее основной функции) и дисплазии увеличивается количество клеток, содержащих ген p53. Согласно одной из гипотез все случаи тяжелой дисплазии возникают лишь при активном хроническом гастрите. Развитие дисплазии зависит от индекса пролиферации (уровня разрастания ткани посредством новообразования клеток), при этом предполагается, что эрадикация *Helicibacter pylori* (HP) существенно снижает экспрессию гена p53 в эпителиоцитах слизистой оболочки желудка.

По мере прогрессирования хронического хеликобактерного гастрита в атрофический гастрит уменьшается количество апоптозов (запрограммированной гибели клеток). Ген bcl-2, выявляемый в 91,3% случаев у больных с неполной кишечной метаплазией, несколько реже (81%) обнаруживается у **больных с дисплазией. При этом апоптоз-**

ный индекс в участках дисплазии желудка достоверно ниже у больных с наличием обсемененности НР слизистой оболочки желудка по сравнению с больными, у которых отсутствует НР (соответственно $2,31 \pm 1,10\%$ и $3,05 \pm 1,29\%$, $p < 0,01$). Однако индекс пролиферации (разрастание ткани путем деления) в этих группах оказался выше (соответственно $33,98 \pm 11,65\%$ и $22,02 \pm 80,18\%$, $p < 0,01$). Возможно, это обусловлено способностью НР защищать эпителиоциты, подвергшиеся дисплазии, от апоптоза и стимулировать их пролиферацию (непосредственно благодаря жизнеспособности самой бактерии), что подтверждается экспериментально на лабораторных животных.

Дисплазия и злокачественные опухоли.

На основании анализа клинических и патоморфологических наблюдений и экспериментальных данных онкологических исследований в виде гипотезы можно допустить, что с самых начальных стадий заболевания до смерти больных процесс появления первых признаков трансформации слизистой оболочки ЖКТ из нормальной ткани в злокачественную опухоль является хроническим, развивающимся на протяжении многих лет, т. е. с момента возникновения карциногенетических воздействий в организме человека здоровая клетка постепенно начинает превращаться в опухолевидную с частичным изменением ее нормальной функции, автономным ростом.

В основе генетической трансформации (преобразования) клетки, возможно, лежит мутация генома (совокупность генов, содержащихся в одинарном наборе хромосом клетки), приводящая к выделению онкогенов — канцерогенов из клеток опухолей или из клеток, возможно, связанных с вирусным поражением. Одной из мутаций (изменение наследственных структур, ответственных за хранение генетической информации и ее передачу от клетки к клетке и от предков к потомкам), делающих клетку злокачественной, является мутация гена *c-met*. Замечено, что она наблюдается существенно чаще у больных, инфицированных НР в дисплазированном эпителии слизистой оболочки желудка по сравнению с больными, у которых отсутствует обсемененность НР.

Для генетической трансформации дисплазии в рак, очевидно, необходимо не только развитие некоторых мутаций, делающих клетку злокачественной, но и ее длительное существование. В частности, предполагается, что еще до начала клинических проявлений заболевания проходит 10–20 и возможно более лет, после которых, по данным гистологических исследований, возможно развитие морфологически выявляемых предраковых состояний, включая дисплазию. Вероятно, эта стадия у части больных продолжается более 10 лет, в течение нее эпителиальные клетки постепенно превращаются в опухолевидные с изменением их нормальных функций.

По-видимому, лишь с момента проникновения злокачественных клеток через базальную мембрану

(с инвазивной стадией) можно определять, развилась (образовалась) ли злокачественная опухоль, которая в течение различных периодов времени, проникая в лимфатические и кровеносные сосуды, может распространяться и давать метастазы. В период возникновения и прогрессирования клинических проявлений заболевания возможно сочетание инвазии (проникновения) и диссеминации (распространения) опухоли желудка.

В принципе, дисплазия трансформируется в рак довольно редко, поэтому может рассцениваться лишь как возможная, но не обязательная стадия развития злокачественных опухолей органов ЖКТ, включая пищевод. Вполне возможно как исчезновение дисплазии, так и смерть больных от других заболеваний, в том числе связанных с травмами. Неопластическая трансформация может остановиться на фазе дифференциации и перейти в стадию инвазии.

Иногда НР рассматривается в качестве этиологического фактора, способствующего возникновению рака желудка, однако возникновение язвенной болезни и рака желудка возможно лишь в 10–15% случаев у больных, у которых имеется обсемененность НР слизистой оболочки желудка. Очевидно, необходимо воздействие и других факторов (комплекса факторов). Проведение эрадикации НР не предохраняет людей от возможности заболевания раком. В среднем через 6–7 лет в состоянии слизистой оболочки желудка уже отсутствуют существенные различия вне зависимости от того, проводилась ли ранее конкретным больным эрадикация НР или нет. У большинства больных реинфекция НР или рецидив НР возникают значительно чаще, причем определить, что это — рецидив или реинфекция — невозможно. В виде ошибочной гипотезы обычно предполагается следующее: выявлен тот же штамм НР — значит, рецидив; выявлен другой штамм НР — значит, реинфекция.

Дисплазия и хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Длительно существующие ВЗК нередко ассоциируются с повышенным риском развития колоректального рака. Дисплазия низкой степени может служить маркером злокачественной трансформации, а в ряде случаев иногда рассматривается как показание к проведению профилактической колэктомии. Однако, несмотря на то что дисплазия низкой степени может развиваться в отдельных участках толстой кишки и при динамической колоноскопии быть выявленной даже в 73% случаях, в течение 10 лет наблюдения может быть не обнаружено какой-либо прогрессии в сторону развития дисплазии высокой степени, за исключением незначительного числа случаев. По-видимому, вряд ли оправдано проведение колэктомии всем больным, у которых выявлена дисплазия слизистой оболочки низкой степени.

При хронических заболеваниях кишечника (прежде всего при язвенном колите, реже при болезни Крона и шистоматозе) рекомендуется

следующее: при отсутствии дисплазии ведение больных продолжается обычным образом; если же результаты биопсии окажутся неопределенными или будет выявлена низкая степень дисплазии в плоском участке слизистой оболочки, рекомендуется повторная колоноскопия с проведением прицельных биопсий через несколько недель/месяцев; при выявлении дисплазии низкой степени (на большом протяжении) или дисплазии высокой степени для подтверждения дисплазии больным показано проведение колоноскопии в динамике.

При 7–10-летнем существовании выраженного, тяжело протекающего язвенного колита (при вовлечении в патологический процесс от 1/2 до 2/3 толстой кишки) необходимо проведение ежегодных колоноскопий с множественными прицельными биопсиями всех участков слизистой оболочки, отличающихся от нормальной слизистой оболочки толстой кишки, таких как бляшки, узелки, места утолщений, необычные по форме, окраске и консистенции полипы, участки сужения. Выявление, кроме дисплазии эпителия, злокачественного поражения (карциномы) в материале, полученном в результате проведения больным эндоскопической полиэктомии, — показание к динамическому наблюдению за больными независимо от полного или не полного удаления очага поражения.

В некоторых случаях возможно появление дисплазии при аденоматозе кишечника, при котором в толстой кишке может быть от 100 до 500 и даже до 25 000 полипов, которые по данным гистологического исследования расцениваются как аденомы с различной степенью дисплазии. Наличие аденоматоза, как известно, — абсолютное показание к хирургическому лечению больных. Наличие аденом в двенадцатиперстной кишке увеличивает риск возникновения дуоденального и преампулярного рака.

Нередко отмечается, что дисплазия низкой степени предрасполагает к развитию колоректального рака, при этом в тех случаях, когда ее удастся выявить, можно избежать проведения проктоколотомии. Согласно другой точке зрения, обнаружение дисплазии низкой степени — недостаточно надежный факт для проведения профилактической колэктомии. Не исключена возможность успешного консервативного лечения больных с выявленной дисплазией низкой степени. Возникновение дисплазии эпителия слизистой оболочки возможно и при сочетанных заболеваниях органов ЖКТ. В частности, установлено, что у больных, страдающих неспецифическим язвенным колитом,

сочетающимся с первичным склерозирующим холангитом, отмечается повышение уровня «карциногенных» вторичных желчных кислот и высокая вероятность появления дисплазии эпителия толстой кишки и возникновения рака правой стороны ободочной кишки, где повышена концентрация вторичных желчных кислот.

Однако данные о риске развития колоректальной неоплазии у больных, страдающих язвенным колитом, сочетающимся с первичным склерозирующим холангитом или без него, весьма противоречивы. Согласно одной точке зрения, больные, которые страдали язвенным колитом, сочетающимся с первичным склерозирующим холангитом, имели более значительный риск развития колоректальной неоплазии по сравнению с больными, страдающими лишь язвенным колитом. Очевидно, что больным, страдающим язвенным колитом, сочетающимся с первичным склерозирующим холангитом, следует чаще проводить контрольные колоноскопические исследования. Лечение урсодезоксихолевой кислотой больных, страдающих язвенным колитом, сочетающимся с сопутствующим первичным склерозирующим холангитом и сопутствующим колоректальным раком, в основном, правосторонним, т. е. локализующимся там, где концентрация канцерогенных вторичных желчных кислот наиболее выражена, не уменьшает риск дальнейшего развития рака или дисплазии, но достоверно снижает смертность.

Очевидно, что мероприятия, способствующие предупреждению прогрессирования дисплазии в рак при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, должны быть направлены, прежде всего, на удаление карциноидов, например в желудочно-кишечном тракте человека, эндоскопическое или хирургическое удаление предраковых поражений.

Таким образом, в связи с увеличением числа ранних стадий злокачественных опухолей и предраковых состояний, выявляемых в настоящее время (прежде всего, благодаря совершенствованию методов диагностики), возрастает необходимость их дальнейшего дифференцирования. К сожалению, определение таких поражений ЖКТ, как ранний рак желудка или толстой кишки, все еще нередко представляет значительные трудности. Поэтому необходимы дальнейшие исследования по совершенствованию методов диагностики предраковых изменений слизистой оболочки ЖКТ и разработке критериев ранней диагностики злокачественных опухолей.

Список использованной литературы

1. Васильев Ю. В. Рак желудка и *Helicobacter pylori* / Ю. В. Васильев // Клинико-эпидемиологические и этиологические проблемы заболеваний органов пищеварения.— Красноярск, 2006.— С. 144–154.
2. Васильев Ю. В. Пищевод Барретта: этиопатогенез, диагностика, лечение больных / Ю. В. Васильев // Трудный пациент.— 2006.— Т. 4, № 7.— С. 29–37.
3. Васильев Ю. В. Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода / Ю. В. Васильев // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология.— 2007.— № 3. — С. 67–74.

ДИСПЛАЗІЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Ю. В. ВАСИЛЬЄВ

Розглянуто можливості прижиттєвого (доопераційного) вивчення стану слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, дисплазію його епітелію як один із факторів ризику виникнення злоякісного утворення.

Ключові слова: шлунково-кишковий тракт, дисплазія, діагностика, злоякісні пухлини.

DYSPLASIA OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Yu. V. VASILYEV

The capabilities of vital (preoperative) examination of the state of the gastrointestinal mucosa, epithelial dysplasia as one of the risk factors of malignancy were analyzed.

Key words: gastrointestinal tract, dysplasia, diagnosis, malignant tumors.

Поступила 30.11.2012