



УДК 611.018+616.31-07/616.33.002

DOI: 10.37621/JNAMSU-2020-1-2-5

«Журнал НАМН України» | 2020 | т. 26 | № 1–2 | С. 38–45

Гістологічні критерії диференційної діагностики передракових змін слизової оболонки шлунка

Ю. М. Степанов, Л. М. Мосійчук,
О. П. Петішко 

Державна установа «Інститут
гастроентерології НАМН України»,
просп. Слобожанський, 96, Дніпро 49074,
Україна

Мета дослідження: проаналізувати імуногістохімічні та морфометричні ознаки кишкової метаплазії, інтраепітеліальної неоплазії та невизначеної інтраепітеліальної неоплазії шлунка.

Матеріали і методи дослідження. Під час відеогастроскопії за допомогою відеоендоскопічної системи EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія) отримано біоптати 40 пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом. Імуногістохімічне дослідження дозволило сформувати групи: кишкова метаплазія (проліферація клітин виключно в зоні росту кишкової метаплазії), невизначена інтраепітеліальна неоплазія (поодинокі клітини в стані проліферації у фовеоларній зоні залоз) та інтраепітеліальна неоплазія (виражена активація проліферації, зниження апоптотичної активності в зоні росту кишкової метаплазії). Також розраховували такі морфометричні показники, як ядерно-цитоплазматичне співвідношення та коефіцієнт еліптичності ядер.

Результати дослідження. Встановлено, що при кишковій метаплазії співвідношення Caspase-3 позитивних клітин до Ki-67 позитивних клітин наближається до 1 в усіх зонах, при цьому ядерно-цитоплазматичне співвідношення достовірно збільшується, а коефіцієнт еліптичності ядер зменшується. У випадках невизначеної інтраепітеліальної неоплазії індекс проліферації/апоптозу суттєво підвищується в поверхнево-фовеоларній зоні та зоні прилеглих залоз, проте зменшується в зоні росту кишкової метаплазії, що свідчить про активацію захисних механізмів за межами метапластичних зон. Аналогічні зміни, але більш виражені, мали місце при інтраепітеліальній неоплазії. Плеоморфізм ядер, який є ознакою більш тяж-

Histological criteria of differential diagnostics of pre-cancer changes in the gastric mucosa

Yuriy M. Stepanov, Lidiya M. Mosijchuk,
Oksana P. Petishko 

State Institution "Institute of Gastroenterology
of the National Academy of Medical Sciences
of Ukraine", 96 Slobozhansky Ave., Dnipro 49074,
Ukraine

Objective: to analyze the immunohistochemical and morphometric features of intestinal metaplasia, intraepithelial neoplasia and undefined gastric intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. During video gastroscopy using the video endoscopic system EVIS EXERA III with an Olympus 190 gastroscope (Japan), biopsy specimens of 40 patients with chronic atrophic gastritis were obtained. Immunohistochemical studies allowed the formation of groups: intestinal metaplasia (cell proliferation exclusively in the intestinal metaplasia growth zone), indefinite intraepithelial neoplasia (single cells in a state of proliferation in the foveolar zone of glands) and intraepithelial neoplasia (pronounced activation of proliferation, decreased apoptotic activity in the intestinal metaplasia growth zone). Morphometric indicators such as the nuclear-cytoplasmic ratio and nuclear ellipticity coefficient were also calculated.

Results. It was found that in intestinal metaplasia, the ratio of Caspase-3 positive cells to Ki-67 positive cells approaches 1 in all zones, while the nuclear-cytoplasmic ratio significantly increases, and the ellipticity coefficient of the nuclei decreases. In cases of undetermined intraepithelial neoplasia, the proliferation / apoptosis index increases significantly in the surface-foveolar zone and the adjacent glands, but decreases in the growth zone of intestinal metaplasia, which indicates the activation of protective mechanisms outside the metaplastic zones. Similar changes, but more pronounced, took place with intraepithelial neoplasia. Nuclei pleomorphism, which is a sign of more severe structural changes in

ких структурних змін слизової оболонки шлунка, характеризувався зменшеною кількістю келихоподібних клітин в осередках кишкової метаплазії, помітними коливаннями середнього відхилення діаметру та площі ядер епітеліальних клітин. Мононуклеарна інфільтрація власної пластинки частіше за все супроводжувала невизначену інтраепітеліальну неоплазію і лише зрідка – кишкову метаплазію.

Висновки. Поєднане застосування імуногістохімічного та морфометричного методів дослідження дозволило розробити гістологічні критерії диференційної діагностики передракових змін слизової оболонки шлунка, що сприятиме адекватному моніторингу пацієнтів з атрофічним гастритом.

Ключові слова: диференційна діагностика, кишкова метаплазія, невизначена інтраепітеліальна неоплазія шлунка, імуногістохімія, морфометрія, ядерно-цитоплазматичне співвідношення, коефіцієнт еліптичності ядер.

Для цитування: Степанов ЮМ, Мосійчук ЛМ, Петішко ОП. Гістологічні критерії диференційної діагностики передракових змін слизової оболонки шлунка. Журнал Національної академії медичних наук України. 2020;26(1-2):38–45. DOI: 10.37621/JNAMSU-2020-1-2-5.

Стаття надійшла до редакції 20.02.2019
Направлена на рецензування 27.11.2019
Прийнята до друку 03.12.2019

the gastric mucosa, was characterized by a reduced number of goblet cells in the foci of intestinal metaplasia, noticeable fluctuations in the average deviation of the diameter and area of the nuclei of epithelial cells. Mononuclear infiltration of the lamina propria was least likely to accompany intestinal metaplasia and, most often, vague intraepithelial neoplasia.

Conclusions. The combined use of immunohistochemical and morphometric methods of research allowed us to develop histological criteria for the differential diagnosis of precancerous changes in the gastric mucosa, which will contribute to adequate monitoring of patients with atrophic gastritis.

Key words: differential diagnosis, intestinal metaplasia, undefined intraepithelial neoplasia of the gastric mucosa, immunohistochemistry, morphometry, nuclear-cytoplasmic ratio, nuclear ellipticity coefficient.

For citation: Stepanov YM, Mosijchuk LM, Petishko OP. Histological criteria of differential diagnostics of pre-cancer changes in the gastric mucosa. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2020;26(1-2):38–45. DOI: 10.37621/JNAMSU-2020-1-2-5.

The article was received 20.02.2019
For review, 27.11.2019
Accepted for publication on 03.12.2019



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Степанов Юрій Миронович – д. м. н., проф., директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, ORCID: 0000-0002-6721-2468;

Мосійчук Лідія Миколаївна – д. м. н., ст. наук. співр., завідувач відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології та лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, ORCID: 0000-0001-9296-9473;

Петішко Оксана Павлівна – науковий співробітник, відділ науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, ORCID: 0000-0002-4559-4055.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yurij M. Stepanov – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Director of the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro, ORCID: 0000-0002-6721-2468;

Lidiya M. Mosijchuk – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Department of the Diseases of Stomach and Duodenum, Dietetics and Clinical Nutrition, State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro, ORCID: 0000-0001-9296-9473;

Oksana P. Petishko – Researcher of the Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro, ORCID: 0000-0002-4559-4055.

Oksana P. Petishko

ORCID 0000-0002-4559-4055

Petishko_oksana@i.ua



ВСТУП

Атрофічний гастрит, кишкова метаплазія (КМ) і дисплазія є визнаними факторами ризику розвитку раку шлунка [1–5]. Широкомасштабне дослідження показало: щорічно ризик розвитку раку шлунка становив 0,1 % для пацієнтів з атрофічним гастритом, 0,25 % – для КМ, 0,6 % – для дисплазії низького ступеня і 6 % – для дисплазії високого ступеня, що набагато вище, ніж у пацієнтів без вищеперелічених змін [6]. До того ж відомо, що зростання проліферативної активності в осередках КМ підвищує ризик розвитку передракових уражень шлунка [7, 8].

Згідно з сучасними уявленнями, під атрофією слизової оболонки шлунка розуміють втрату відповідної будови шлункових залоз. Це визначення охоплює як втрату нативних залоз (фіброзування), так і метапластичні зміни відповідних (нативних) залоз, внаслідок чого вони набувають характерної будови і втрачають здатність виконувати свої функції [5, 9].

Термін «дисплазія» визначає ділянки епітелію з вираженими клітинними та структурними аномаліями. Всесвітня організація охорони здоров'я нещодавно визначила дисплазію як інтраепітеліальну (тобто неінвазивну) неоплазію (ІЕН), і це узгоджується з визначенням, запропонованим міжнародною падуїською класифікацією передракових уражень шлунка [7]. Як і в інших епітеліальних ділянках, клітини ІЕН шлунка за формальними ознаками багато в чому схожі на клітини інвазивної неоплазії, але без доказів розповсюдження (росту) в навколишню строму [7].

Як Всесвітня організація охорони здоров'я, так і падуїська класифікація, виділяють також фенотипові зміни, в яких неможливо чітко розрізнити метапластичні, гіперпластичні та істинні передракові зміни епітелію; для подібних випадків запропоновано назву «невизначена інтраепітеліальна неоплазія» (НІН) [7, 10]. Згідно з даними ВООЗ, саме НІН охоплює сіру зону фенотипових змін, де відсутні визначені гістологічні особливості, необхідні для впевненого діагнозу ІЕН або дисплазії. Гістологічна подібність між НІН та ІЕН низького ступеня веде до відсутності узгодженого діагнозу між незалежними патологами, що може призвести до невідповідних рекомендацій щодо проведення клініко-ендоскопічного спостереження пацієнта [7, 10].

Зміни при НІН складаються зі структурних аномалій – фовеолярної гіперплазії та гіперпроліферативної кишкової метаплазії, які, як правило, зменшуються від основи залоз до їхньої поверхневої частини і можуть співіснувати з вираженим запаленням [11]. Фовеолярна гіперплазія розвивається в нативних шлункових залозах і нерідко – на тлі ерозії/виразки (частіше зустрічається як знахідка під час рутинного діагностичного дослідження); гіперпроліферативна КМ представляє собою осередки щільно розташованих кишкових залоз з середньою або високою мітотичною активністю.

Довготривалі дослідження показали, що НІН досить рідко прогресує до більш серйозних уражень, однак через відсутність відповідних критеріїв гістологічного розрізнення НІН та ІЕН низького ступеня часто спостерігаються та лікуються за аналогічним принципом [12, 13]. Тому

їх своєчасна гістологічна диференціація залишається актуальним питанням сучасної гастроентерології.

Відомі молекулярні маркери, доступні для диференційної діагностики, включають збільшення обороту епітеліальних клітин, дедиференціацію клітин, дерегуляцію апоптозу при ІЕН. Імуногістохімічні (ІГХ) маркери доступні для характеристики кожного з вищезазначених біологічних процесів і підтверджені багаторічними клінічними дослідженнями [14–16]. Підвищення відносної чутливості імуногістохімічних маркерів апоптозу і проліферації у диференційній діагностиці НІН та ІЕН низького ступеня шлункових залоз можливе за допомогою додаткового морфометричного аналізу [17].

Таким чином, **метою нашого дослідження** було проаналізувати імуногістохімічні та морфометричні ознаки кишкової метаплазії, дисплазії та невизначеної інтраепітеліальної неоплазії шлунка.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом для вивчення структурних змін у слизовій оболонці (СО) шлунка стали гастробіоптати, отримані під час відеогастроскопії від 40 хворих із хронічним атрофічним гастритом (з тіла шлунка та антрального відділу шлунка по два біоптати з малої й великої кривизни та по одному біоптату з перехідної зони).

Для імуногістохімічного дослідження на депарафіновані гістологічні зрізи товщиною 3–5 мкм наносили моноклональні мишачі антитіла до маркера проліферації Ki-67 і маркера апоптозу Caspase-3 (Chemicon, USA) та вторинні антитіла, мічені пероксидазою хрому.

Імуногістохімічні препарати послідовно оцінювали у трьох різних зонах: осередки кишкової метаплазії (зона 3), прилеглі зони (зона 2), поверхнево-фовеолярна зона (зона 1). У кожній зоні частку клітин, які прореагували позитивно, розраховували у відсотковому співвідношенні на 300 клітин: 0 – відсутність реакції; 1 – позитивне забарвлення до 30 % клітин; 2 – позитивне забарвлення 31–60 % клітин; 3 – позитивне забарвлення понад 60 % клітин. Імуногістохімічне дослідження дозволило сформувати групи КМ: проліферація клітин виключно в зоні росту КМ; НІН – одиничні клітини у стані проліферації в фовеолярній зоні залоз; та ІЕН – виражена активація проліферації, зниження апоптотичної активності в зоні росту КМ.

З метою підвищення точності гістологічного дослідження, на мікрофотографіях, отриманих за допомогою імерсійного об'єктива зі збільшенням $\times 1000$, розраховували такі морфометричні показники: ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) і коефіцієнт еліптичності ядер (КЕЯ). З огляду на структурні відмінності між нативними клітинами залоз шлунка та кишечника, зазначені показники розраховували окремо для метапластичних клітин в осередках КМ і для нативних клітин в зонах, що межують з КМ.

При аналізі результатів використовували методи варіаційної статистики, реалізовані за допомогою стандартного пакету прикладних програм SPSS 16.0 for Windows: розраховували середнє значення і стандартну помилку ($M \pm m$). Статистичну значущість різниці оцінювали за

допомогою U-критерію Мана-Уїтні на рівні, не нижчому 95,0 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Поверхнево-фовеолярна зона залозистого епітелію шлунка в нормі та при КМ характеризувалася відсутністю проліферуючих клітин і поодинокими клітинами в стані апоптозу, обумовленого фізіологічним процесом оновлення клітин (рис. 1). Розвиток КМ супроводжувався відносним зменшенням щільності залоз цієї зони та збільшенням площі поверхні однієї ямки, у тому числі часто за рахунок гіперплазії ямок.

Зона росту залоз в нормі, при КМ, НІН та ІЕН характеризувалася збільшенням проліферативної активності. Водночас у зоні прилеглих залоз могли відмічатися гіперплазія покривно-ямкового епітелію залоз, порушення регулярної ямкової будови, явища атрофії та накопичення клітин запалення.

Розвиток КМ супроводжувався підвищенням проапоптотичної активності в осередках КМ (майже всі клітини осередку КМ експресують Caspase-3), спрямованої на стабілізацію проліферації. З іншого боку, експресія маркера проліферації Ki-67 зосереджена виключно в зоні проліферації залоз (рис. 2).

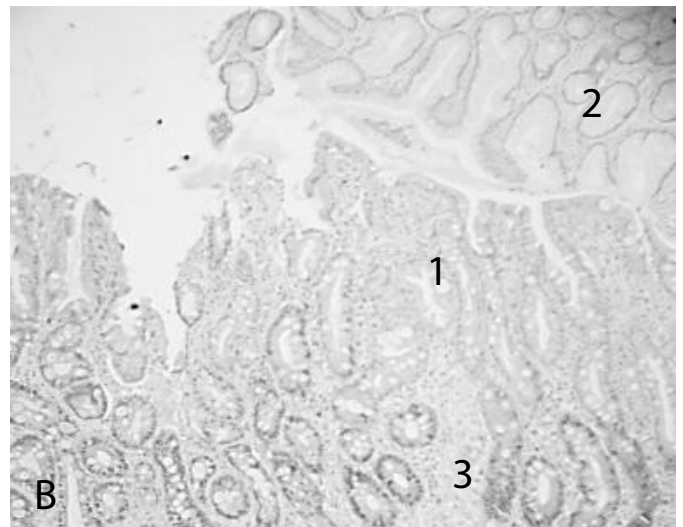
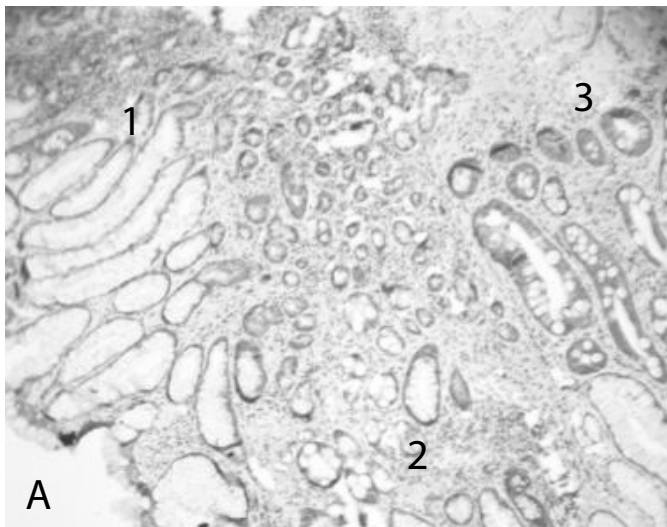


Рис. 1 / Fig. 1. Структурні зони СО шлунка при розвитку кишкової метаблазії: незначна апоптотична активність у поверхнево-фовеолярній зоні (1), зона росту КМ (3), підвищена апоптотична активність у зоні прилеглих залоз (2). Імуногістохімічне виявлення Caspase-3 (А) та Ki-67 (Б), з подальшим дофарбуванням гематоксилином. 36. × 100 / Structural zones of the mucous membrane in the case of of intestinal metaplasia: slight apoptotic activity in the superficial foveolarity zone (1), the intestinal metaplasia growth zone (3), increased apoptotic activity in the adjacent zone (2). Immunohistochemical detection of Caspase-3 (A) and Ki-67 (B), followed by fine-tuning with hematoxylin. Magnification × 100.

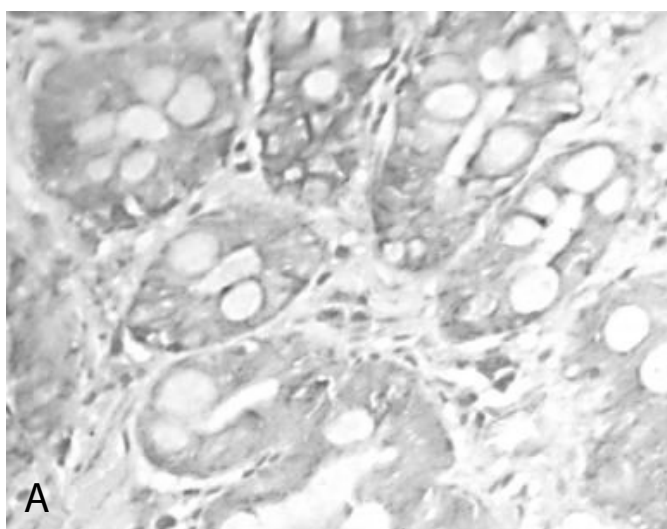


Рис. 2 / Fig. 2. Імуногістохімічна та морфометрична характеристика КМ: А) підвищена проапоптотична активність в осередках КМ; Б) проліферація клітин виключно в зоні росту КМ, зменшення КЕЯ. Імуногістохімічне виявлення Caspase-3 (А) та Ki-67 (Б), з подальшим дофарбуванням гематоксилином. 36. × 100 / Immunohistochemical and morphometric characteristics of the intestinal metaplasia: A) increased pro-apoptotic activity in the intestinal metaplasia; B) cellular proliferation exclusively in the zone of growth of intestinal metaplasia, decreased number of nuclei. Immunohistochemical detection of Caspase-3 (A) and Ki-67 (B), followed by fine-tuning with hematoxylin. Magnification × 100.

Розрахунок співвідношення Caspase-3 позитивних клітин до Ki-67 позитивних клітин (апоптозно-проліферативний індекс (АПІ)) показав, що цей показник наближається до 1 у всіх зонах, що свідчить про адекватність механізмів захисту СО.

Зміни ЯЦС належать до перших і найбільш точних ознак розвитку метаплазії та дисплазії клітин СО шлунка. Морфометричний розрахунок ЯЦС та КЕЯ в осередках КМ показав достовірне збільшення ЯЦС до $(0,33 \pm 0,03) \%$ ($p < 0,05$), порівняно з прилеглими незміненими залозами СО шлунка – $(0,18 \pm 0,02) \%$ та зменшення КЕЯ. Важливо також зазначити, що збільшення ЯЦС у метапластичних клітинах частіше за все супроводжувалося його зменшенням у прилеглих ділянках.

Розвиток НІН супроводжується загальним підвищенням проапоптотичної активності, але відносним зниженням цієї активності в осередках КМ (лише близько половини клітин з осередку КМ експресують Caspase-3). Відмічалось достовірне підвищення індексу апоптозу лише в поверхнево-фовеолярній зоні та зоні прилеглих залоз ($p < 0,01$), але не в зоні росту КМ. У той же час, експресія маркера проліферації Ki-67 була виявлена в одиничних клітинах у фовеолярній зоні залоз (рис. 3).

Розрахунок АПІ показав, що співвідношення Caspase-3 позитивних клітин до Ki-67 позитивних клітин було значно збільшеним у поверхнево-фовеолярній зоні та зоні прилеглих залоз, але зменшеним до 0,73 в зоні росту КМ, що свідчить про активацію захисних механізмів за межами осередків КМ.

Морфометричний розрахунок визначив, що при НІН КЕЯ клітин у зоні прилеглих залоз зменшувався ще більше – $(0,65 \pm 0,11) \%$ проти $(0,76 \pm 0,04) \%$, тоді як збільшення ЯЦС було дещо менш вираженим у порівнянні з КМ.

Для розвитку ІЕН характерне значне достовірне підвищення проапоптотичної активності в усіх зонах

($p < 0,01$). Розширення зони проліферації залоз повністю охоплювало поверхнево-фовеолярну зону, в якій також значно підвищеною була експресія Caspase-3, а АПІ складало 1,375. Нехарактерна проліферація і активація апоптозу в цій зоні призвели до значної деформації залоз. Відмічалось також достовірне підвищення АІ в зоні прилеглих залоз, але воно не компенсувало підвищення проліферативної активності (рис. 4). Розрахунок АПІ показав, що співвідношення Caspase-3 позитивних клітин до Ki-67 позитивних клітин було збільшеним у поверхнево-фовеолярній зоні та зменшувалося до 0,86 в зоні прилеглих залоз і до 0,63 – в зоні росту КМ.

КЕЯ клітин в зоні прилеглих залоз зменшувався до $(0,41 \pm 0,12) \%$, а плеоморфізм ядер, який є ознакою більш тяжких структурних змін СО шлунка, характеризувався зменшеною кількістю келихоподібних клітин в осередках КМ, помітними коливаннями середнього відхилення діаметру та площі ядер епітеліальних клітин. КЕЯ клітин складав від $(0,66 \pm 0,01) \%$ до $(0,89 \pm 0,09) \%$ і також значно коливався в межах одного біоптату.

При порівнянні досліджуваних груп, було також виявлено що мононуклеарна (але не гранулоцитарна) інфільтрація власної пластинки частіше за все супроводжувала НІН і лише зрідка КМ, при цьому щільність інфільтрації також істотно відрізнялася, коли порівнювали КМ з НІН та НІН з ІЕН ($p < 0,001$ та $p < 0,05$, відповідно).

Імуногістохімічне дослідження показало, що осередки виразного накопичення клітин запалення характеризуються підвищенням апоптотичної активності, з експресією Caspase-3 не тільки в епітеліальних клітинах, але й в мононуклеарах (рис. 5).

Для групи випадків НІН, яка характеризувалася більш виразною мононуклеарною інфільтрацією, також було характерним підвищення апоптотичної активності в цих зонах (з АПІ > 1) (табл.), що може свідчити про позитив-

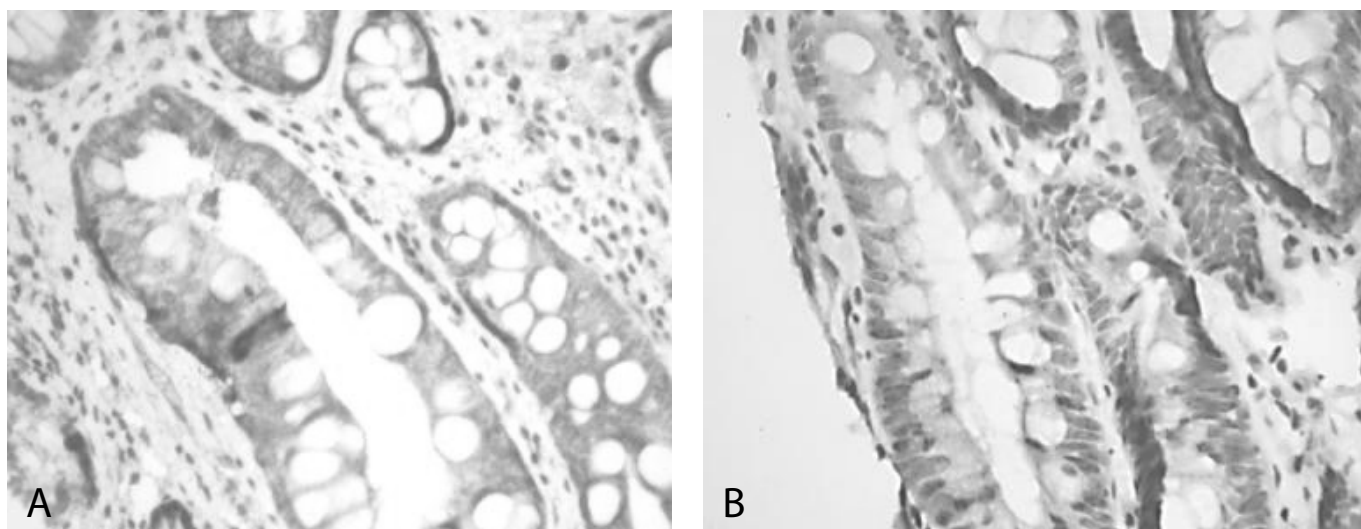


Рис. 3 / Fig. 3. Імуногістохімічна та морфометрична характеристика НІН: А) зниження апоптотичної активності в осередках КМ, збільшення ЯЦС; Б) одиничні клітини в стані проліферації зустрічаються у фовеолярній зоні залоз. Імуногістохімічне виявлення Caspase-3 (А) та Ki-67 (Б), з подальшим дофарбуванням гематоксилином. 36×100 / Immunohistochemical and morphometric characteristics of undefined intraepithelial neoplasia: A) reduced apoptotic activity in the middle of intestinal metaplasia, increased nuclear-cytoplasmic ratio; B) single cells in proliferation phase are located in the foveolar zone. Immunohistochemical detection of Caspase-3 (A) and Ki-67 (B), followed by fine-tuning with hematoxylin. Magnification $\times 100$.

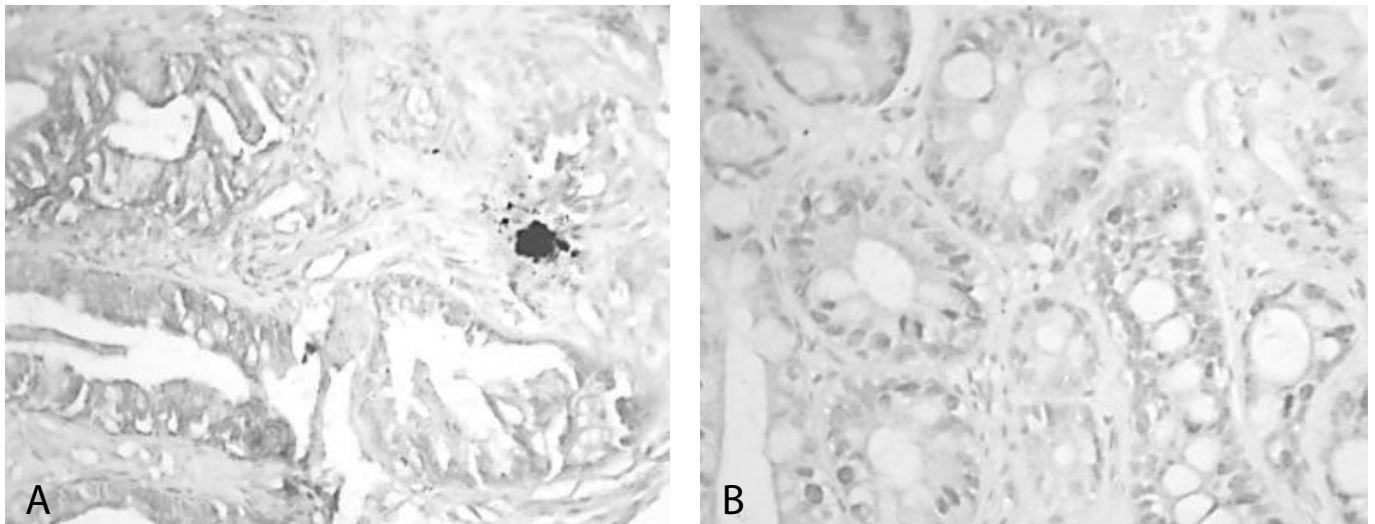


Рис. 4 / Fig. 4. Імуногістохімічна та морфометрична характеристика ІЕН: А) зниження апоптотичної активності в зоні росту, помітне колювання середнього відхилення діаметру ядер та КЕЯ; Б) виражена активація проліферації. Імуногістохімічне виявлення Caspase-3 (А) та Ki-67 (Б), з подальшим дофарбуванням гематоксилином. Зб. $\times 200$ / Immunohistochemical and morphometric characteristics of undefined intraepithelial neoplasia: A) decreased apoptotic activity in the growth zone, a noticeable fluctuation in the average deviation of the core diameter and the core ellipticity coefficient; B) activation of proliferation is violated. Immunohistochemical detection of Caspase-3 (A) and Ki-67 (B), followed by fine-tuning with hematoxylin. Magnification $\times 200$.

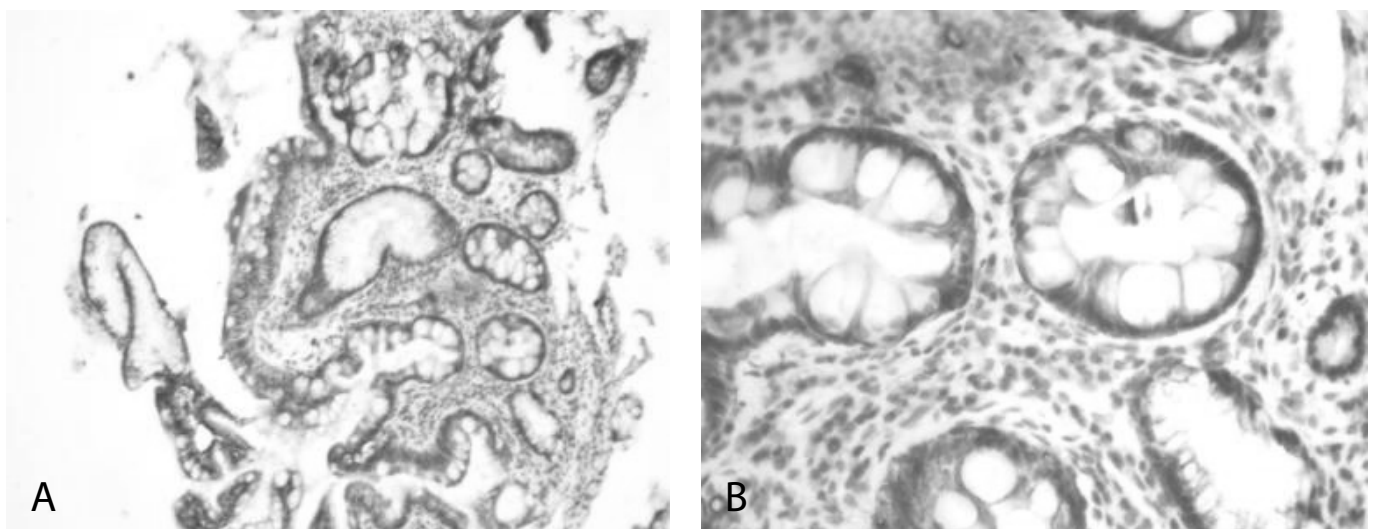


Рис. 5 / Fig. 5. Підвищення апоптотичної активності в осередках вираженого накопичення клітин запалення. Експресія Caspase-3 в епітеліальних клітинах і мононуклеарах. Імуногістохімічне виявлення Caspase-3, з подальшим дофарбуванням гематоксилином. Зб. $\times 100$ (А) та $\times 400$ (Б) / Increased apoptotic activity in cells of marked accumulation of inflammatory cells. Expression of Caspase-3 in epithelial cells and mononuclear cells. Immunohistochemical detection of Caspase-3, followed by fine-tuning with hematoxylin. Magnification $\times 100$ (A) and $\times 400$ (B).

ну участь мононуклеарної інфільтрації в активації захисних процесів в СО шлунка.

Таким чином, в роботі обґрунтована необхідність морфометричного та імуногістохімічного дослідження різних гістологічних зон СО шлунка з метою покращення діагностики її передракових змін.

ВИСНОВКИ

1 Встановлено, що розвиток КМ супроводжується достовірним збільшенням ЯЦС до $(0,33 \pm 0,03)$ % та зменшен-

ням КЕЯ в зоні росту КМ. При НІН КЕЯ клітин в зоні прилеглих залоз зменшується до $(0,65 \pm 0,11)$ %, а при ІЕН – до $(0,41 \pm 0,12)$ %. Співвідношення Caspase-3 позитивних клітин до Ki-67 позитивних клітин при КМ наближається до 1 в усіх зонах, що свідчить про адекватність механізмів захисту СО; при НІН це співвідношення значно збільшене у поверхнево-фовеолярній зоні та зоні прилеглих залоз, але зменшене до 0,73 в зоні росту КМ, що свідчить про активацію захисних механізмів за межами осередків КМ; при ІЕН – збільшене у поверхнево-фовеолярній зоні і зменшене до 0,86 в зоні прилеглих залоз та до 0,63 в зоні росту КМ.

ТАБЛИЦЯ / TABLE

ГІСТОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗМІН СО ШЛУНКА / HISTOLOGICAL CRITERIA FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS CHANGES IN THE GASTRIC MUCOSA

Зона дослідження / Study area	Кишкова метаплазія / Intestinal metaplasia	Невизначена інтраепітеліальна неоплазія / Undefined intraepithelial neoplasia	Інтраепітеліальна неоплазія / Intraepithelial neoplasia
Поверхнево-фовеолярна зона / Surface foveolar area		АПІ / API ↑↑↑	АПІ / API ↑
Зона прилеглих залоз / Area of adjacent glands	ЯЦС / NCR ↑	КЕЯ / CEC ↓ АПІ / API ↑	КЕЯ / CEC ↓↓ АПІ / API ↓
Зона росту КМ / Intestinal metaplasia growth zone		АПІ / API ↓	АПІ / API ↓↓

Примітки / Note: ЯЦС – ядерно-цитоплазматичне співвідношення; АПІ – апоптотично-проліферативний індекс; КЕЯ – коефіцієнт еліптичності ядра / NCR – nuclear-cytoplasmic ratio; API – apoptotic-proliferative index; CEC – core ellipticity coefficient.

2 При порівнянні досліджуваних груп, було виявлено, що мононуклеарна інфільтрація власної пластинки рідше за все супроводжувала КМ і частіше за все НІН, при цьому щільність інфільтрації також істотно відрізнялася, якщо порівнювати КМ з НІН та НІН з ІЕН ($p < 0,001$ та $p < 0,05$, відповідно). Для групи випадків

НІН, яка характеризувалася більш вираженою мононуклеарною інфільтрацією, також було характерним підвищення апоптотичної активності в цих зонах (з АПІ > 1), що може свідчити про позитивну участь мононуклеарної інфільтрації в активації захисних процесів у СО шлунка.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

- Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365-88. DOI:10.1055/a-0859-1883.
- Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):201-9. DOI: 10.3904/kjim.2016.021.
- Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, Sahara S, Otsuka T, Inatomi O et al. Efficacy of the Kyoto Classification of Gastritis in identifying patients at high risk for gastric cancer. *Internal Medicine*. 2017;56(6):579-86. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7775.
- Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *Journal of Cancer Prevention*. 2015;20(1):25-40. DOI: 10.15430/jcp.2015.20.1.25.
- Joo YE, Park HK, Myung DS, Baik GH, Shin JE, Seo GS et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *Gut Liver*. 2013 May;7(3):303-10. DOI: 10.5009/gnl.2013.7.3.303.
- Lee SY. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and Helicobacter pylori infection. *Korean J Intern Med*. 2016;31(5):835-44. DOI: 10.3904/kjim.2016.166
- Cassaro M, Rugge M, Tieppo C, Giacomelli L, Velo D, Nitti D et al. Indefinite for non-invasive neoplasia lesions in gastric intestinal metaplasia: the immunophenotype. *J Clin Pathol*. 2007;60(6):615-21. DOI: 10.1136/jcp.2006.040386.
- Lazăr D, Tăban S, Sporea I, Demă A, Cornianu M, Lazăr E et al. Ki-67 expression in gastric cancer. Results from a prospective study with long-term follow-up. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51(4):655-61.
- Chiba T, Kato K, Masuda T, Ohara S, Iwama N, Shimada T, Shibuya D. Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell predominant type) by retrospective and prospective analyses of endoscopic findings. *Dig Endosc*. 2016;28(7):722-30. DOI: 10.1111/den.12676.
- Lapina TL, Tertychnyj AS, Pirogov SS, Sokolov VV, Kartavenko IM, Nasretdinova ER et al. [Dysplasia of the epithelium of the gastric mucosa in patients with chronic H. pylori-associated gastritis: is everything so simple?]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(3):90-101. Russian.
- Strehl JD, Hoegel J, Hornicek I, Hartmann A, Riener MO. Immunohistochemical expression of IMP3 and p53 in inflammatory lesions and neoplastic lesions of the gastric mucosa. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(5):2091-101.
- Czukanov VV, Amel' chugova OS, Vasyutin AV, Butorin NN. [Management tactics for patients with precancerous changes in the stomach]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;23(3):4-8. Russian.
- Baek DH, Kim GH, Park DY, Lee BE, Jeon HK, Lim W et al. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:17. DOI: 10.1186/s12876-015-0249-7.
- Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(8):e20-34. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000240.
- Sâmpălean DȘ, Turcu M, Fetykó A, Bartha JR, Bătagă SM, Turdean SG. Immunohistochemical expression of Ki-67 and p53 along with their digitalized evaluation in the discriminatory analysis of reactive atypia and dysplastic lesions in gastrointestinal biopsies of the stomach. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(1):139-44.
- Vo DT, Nakayama T, Yamamoto H, Mukaisho K, Hattori T, Sugihara H. Progression risk assessments of individual non-invasive gastric neoplasms by genomic copy-number profile and mucin phenotype. *BMC Med Genomics*. 2015;8:6. DOI: 10.1186/s12920-015-0080-6.
- Fulawka L, Halon A. Proliferation index evaluation in breastcancer using ImageJ and ImmunoRatio applications. *Anti-Cancer Res*. 2016;36(8):3965-72.



РЕЗЮМЕ

Гистологические критерии дифференциальной диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка

Ю. М. Степанов, Л. Н. Мосийчук, О. П. Петишко 

Государственное учреждение «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», просп. Слобожанский, 96, Днепр 49074, Украина

Цель исследования: проанализировать иммуногистохимические и морфометрические признаки кишечной метаплазии, интраэпителиальной неоплазии и неопределенной интраэпителиальной неоплазии желудка.

Материалы и методы. Во время видеогастроскопии с помощью видеоэндоскопической системы EVIS EXERA III с гастроскопом Olympus 190 (Япония) получены биоптаты 40 пациентов с хроническим атрофическим гастритом. Иммуногистохимическое исследование позволило сформировать группы: кишечная метаплазия (пролиферация клеток исключительно в зоне роста кишечной метаплазии), неопределенная интраэпителиальная неоплазия (единичные клетки в состоянии пролиферации в фовеолярной зоне желез) и интраэпителиальная неоплазия (выраженная активация пролиферации, снижение апоптотической активности в зоне роста кишечной метаплазии). Также рассчитывались такие морфометрические показатели, как ядерно-цитоплазматического соотношения и коэффициент эллиптичности ядер.

Результаты. Установлено, что при кишечной метаплазии соотношение Caspase-3 положительных клеток к Ki-67 положительных клеток приближается к 1 во всех зонах, при этом ядерно-цитоплазматическое соотношение достоверно увеличивается, а коэффициент эллиптичности ядер уменьшается. В случаях неопреде-

ленной интраэпителиальной неоплазии индекс пролиферации/апоптоза существенно повышается в поверхностно-фовеолярной зоне и зоне прилегающих желез, но уменьшается в зоне роста кишечной метаплазии, что свидетельствует об активации защитных механизмов за пределами метапластических зон. Аналогичные изменения, но более выраженные имели место при интраэпителиальной неоплазии. Плеоморфизм ядер, который является признаком более тяжелых структурных изменений слизистой оболочки желудка, характеризовался уменьшенным количеством бокаловидных клеток в очагах кишечной метаплазии, заметными колебаниями среднего отклонения диаметра и площади ядер эпителиальных клеток. Мононуклеарная инфильтрация собственной пластинки чаще всего сопровождала неопределенную интраэпителиальную неоплазию и реже – кишечную метаплазию.

Выводы. Сочетанное применение иммуногистохимического и морфометрического методов исследования позволило разработать гистологические критерии дифференциальной диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка, что будет способствовать адекватному мониторингу пациентов с атрофическим гастритом.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, кишечная метаплазия, неопределенная интраэпителиальная неоплазия желудка, иммуногистохимия, морфометрия, ядерно-цитоплазматическое соотношение, коэффициент эллиптичности ядер.

Для цитирования: Степанов ЮМ, Мосийчук ЛН, Петишко ОП. Гистологические критерии дифференциальной диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка. Журнал Национальной академии медицинских наук Украины. 2020;26(1-2):38–45. DOI: 10.37621/JNAMSU-2020-1-2-5.

Статья поступила в редакцию 20.02.2019 | Направлена на рецензирование 27.11.2019 | Принята в печать 03.12.2019