

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И МОРФОЛОГИИ РАКА ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Наумова Л.А., Осипова О.Н.

*Медицинский институт БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия (628412., г. Сургут, проспект Ленина, 1), e-mail: naumoval@yandex.ru*

Для выявления особенностей рака желудка (РЖ) у пациентов с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ) проведен сравнительный анализ клинических данных и морфологическое исследование операционного материала у 98 больных РЖ в возрасте 29-79 лет, из числа которых 56 (57,1%) больных с висцеральными признаками системной недифференцированной ДСТ составили первую, 42 больных без признаков ДСТ – 2-ю группу. Сравнительный статистический анализ с использованием  $\chi^2$ -критерия и точного критерия Фишера при  $p < 0,05$ . Среди стигм у больных 1-й группы преобладали стигматизация пищеварительной (46,4%) и мочеполовой систем (44,6%), по характеру стигм - кисты в различных органах (64,3%), но чаще в почках (39,3%). К особенностям РЖ в 1-й группе относились: высокая частота гастритического анамнеза (83,9 и 54,8%,  $p < 0,05$ ) и хронической язвы (44,6 и 21,4%,  $p < 0,05$ ), которая в 1-й группе чаще встречалась при кишечном (51,7%), в целом – при диффузном типе РЖ (44,4%); преобладающая локализация опухоли в теле (57,1%, во 2-й группе – 35,7%,  $p < 0,05$ ), во 2-й группе - в кардиальном отделе желудка (31,0, в первой – 8,9%,  $p < 0,05$ ); высокая частота сочетанного поражения слизистой оболочки желудка и других пограничных эпителиев, в частности слизистой мочевого пузыря (46,4, во второй 7,1%,  $p < 0,05$ ); высокая частота клинических маркеров гиперэстрогемии (по группам соответственно – 88,3 и 43,8%,  $p < 0,05$ ). Выявленные особенности (высокая частота стигматизации желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, феномена кистообразования в почках, гастритического и язвенного анамнеза, клинических маркеров гиперэстрогемии) могут быть маркерными у пациентов с ДСТ для включения в группу риска по развитию РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

## GASTRIC CANCER IN PATIENTS WITH SYSTEMIC NOT-DIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE: FEATURES OF CLINIC AND MORPHOLOGY

Naumova L.A., Osipova O.N.

*Medical Institute, Surgut State University of KHAMAO-Yugra, Surgut, Russia (628412. Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Yugra, Surgut, Lenin Avenue 1), e-mail: naumoval@yandex.ru*

To identify the features of gastric cancer (GC) at patients with systemic non-differentiated dysplasia of connective tissue (DCT) the analysis of the clinical data and morphological study of surgical specimens was performed in 98 patients with GC age 27-29 years. Among them 56 (57.1%) patients with visceral signs of DCT amounted group 1; 42 patients without signs of DCT formed group 2. Comparative statistical analysis was performed by  $\chi^2$ -criterion and Fisher's exact test at  $p < 0.05$ . The stigmatization of the gastrointestinal tract (46.4%) and the genitourinary system (44.6%) prevailed in group1 among stigma. The nature of stigma was cysts in different organs (64.3%), but mostly in kidneys (39.3%). Peculiarities of GC with DCT were as following: high frequency of gastric anamnesis (83.9 and 54.8% respectively,  $p < 0.05$ ) and chronic ulcers (44.6% and 21.4%,  $p < 0.05$ ) which prevailed in group 1 in IGC (51.7%), but in general – in DGC (44.4%); localization of the tumor in the body of stomach (57.1%, in group 2 – 35.7%,  $p < 0.05$ ), in group 2 – in cardia (31.0%, in group 1 – 8.9%,  $p < 0.05$ ); high frequency of combined lesion of gastric mucosa (GM) and other border epithelium – mucosa of urinary tract in particular (46.4%, in group 2 – 7.1%,  $p < 0.05$  and also high frequency of clinical markers of hyperestrogenemia were marked. The revealed features (stigmatization of gastrointestinal tract and urinary system, in particular cysts in kidneys, gastric anamnesis, chronic ulcers, of clinical markers of hyperestrogenemia) can have a marker value in patients with DCT for inclusion in group of risk of developing GC.

Keywords: gastric cancer, systemic not-differentiated dysplasia of connective tissue.

Актуальность проблемы рака желудка (РЖ) определяется высокой заболеваемостью (в структуре онкологической заболеваемости в мире - 4-е место) и смертностью от этого заболевания (2-е место), а также фатальностью течения обусловленной поздней диагностикой (в 70% случаев на III – IV стадии заболевания). В настоящее время РЖ характеризуется высокой одногодичной летальностью (более 50%), отсутствием (кроме Японии) «работающих» скрининговых программ, сложностью первичной профилактики вследствие отсутствия специфического причинного фактора (РЖ – мультифакториальное заболевание с множественными и гетерогенными молекулярно-генетическими нарушениями), увеличением доли агрессивных гистологических вариантов опухоли и их преобладанием у молодых пациентов (в структуре онкологической заболеваемости в России доля РЖ среди больных в возрасте от 15 до 35 лет составляет 6,5%), в отношении которых у врача нередко отсутствует онкологическая настороженность [1, 2, 3, 4, 6].

В этом контексте интерес может представлять, во-первых, рассмотрение желудочного канцерогенеза с позиций концепции пограничных эпителиев [5], согласно которой строение, функционирование и реагирование эпителиев базируется на эпителио-стромальных отношениях, в которых состояние системы соединительной ткани (СТ), обладающей пластической, морфогенетической и защитной функциями, играет определяющую роль; во-вторых – поиск клинических и структурно-функциональных маркеров опухолевого риска, например, при анализе особенностей коморбидного фона у больных РЖ.

Особое внимание при этом обращают на себя пациенты с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ), у которых в силу генетически детерминированной или врожденной аномалии структуры и функции СТ, изначально эпителиальные выстилки имеют иной характер «подложки». Так, хорошо известны высокая частота и особенности течения (разнообразные иммунные нарушения, склонность к эрозированию и язвообразованию, развитию фиброза и атрофии) заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с ДСТ [5]. С изменением стромального компартмента слизистой оболочки желудка (СОЖ) ассоциируется, в частности, патогенез (рис. 2) диффузного типа РЖ [7, 8].

#### **Цель исследования.**

Настоящее исследование проведено с целью выявления у пациентов с системной недифференцированной ДСТ особенностей РЖ, которые могли бы стать маркерными для формирования групп риска по развитию этого заболевания.

#### **Материал и методы исследования.**

Проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических данных и морфологическое исследование операционного материала у 98 больных РЖ в возрасте 29 - 79 лет, находившихся

на лечении в онкологическом отделении Сургутской окружной клинической больницы в 2011-2014 гг. Из их числа 56 (57,1%) больных (39 мужчин и 17 женщин, средний возраст  $56,6 \pm 3,7$  лет) с висцеральными признаками системной недифференцированной ДСТ составили 1-ю группу, 42 (26 мужчин и 16 женщин, средний возраст  $57,3 \pm 2,6$  лет) пациента без признаков ДСТ вошли во вторую группу. Во всех случаях получено добровольное информированное согласие больных на использование в работе результатов их обследования в клинике.

Так как по принципу формирования групп исследование было ретроспективным, а внешние фенотипические проявления ДСТ в историях болезни отмечены не всегда, при анализе признаков ДСТ учитывались, прежде всего, висцеральные признаки (табл.1), наличие которых было документировано данными инструментальных методов исследования. Стигматизация одной системы (при наличии нескольких стигм) у пациентов 1-й группы отмечена в 28 (50,0%) случаях, двух систем - в 19 (33,9%), относящаяся к генерализованным формам ДСТ стигматизация трех и более систем выявлена в 9 (16,1%) случаях.

Таблица 1. Частота основных висцеральных признаков системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов 1-й группы (%)

Висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани	1-я группа, n=56
Мочеполовая система, в том числе:	25 (44,6)
- кисты почек	22 (39,3)
- нефроптоз	1 (1,8)
- удвоение чашечно-лоханочной системы почек	1 (1,8)
- гипоплазия матки	1 (1,8)
Желудочно-кишечный тракт, в том числе:	26 (46,4)
- перегиб шейки желчного пузыря	9 (16,1)
- грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	8 (14,3)
- дивертикулы пищевода, 12-типерстной кишки	9 (16,1)
Сердечно-сосудистая система, в том числе:	21 (37,5)
- добавочная хорда	2 (3,6)
- врожденный порок, аневризма межпредсердной перегородки	2 (3,6)
- сосудистые аневризмы	1 (1,8)
- гемангиомы, ангиолипомы	10 (17,9)
- варикозное расширение вен	5 (8,9)
Феномен кистообразования (всего случаев), в том числе в:	36 (64,3)
- почках	22 (39,3)
- печени	6 (10,7)

- других органах (поджелудочная железа, селезенка и др.)	15 (26,8)
Множественные (2 и более) кисты различной органной локализации (количество случаев)	7 (12,5)
Грыжи различной локализации	10 (17,9)

Сравнительный статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft) – параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических методов ( $\chi^2$ -критерий, в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализируемые группы статистически значимо не различались по структуре гистотипов РЖ: кишечный рак желудка (КРЖ) был диагностирован в 1-й группе в 51,8%, во второй - в 45,2% случаев, диффузный (ДРЖ) - соответственно в 28,6 и 26,2% и смешанный рак (СРЖ) – в 19,6 и 28,6% случаев. Частота встречаемости висцеральных признаков системной недифференцированной ДСТ при различных гистотипах РЖ не имела статистически значимых различий: среди больных с КРЖ она составила 60,4%, с ДРЖ - 59,3% и среди больных с СРЖ - 47,8% случаев. Среди больных РЖ в целом почти треть составили пациенты в возрасте до 50 лет (27,6%), по группам соответственно – 26,8 и 28,6% случаев, с преобладанием у них диффузного типа РЖ (суммарно ДРЖ и СРЖ составили 74,0% случаев). Обращают на себя внимание особенности локализации опухолевого процесса – в 1-й группе его преобладание в теле, во второй - в кардиальном отделе желудка (табл. 2).

Таблица 2. Особенности локализации опухолевого процесса у больных раком желудка (%)

Локализация процесса	1-я группа, n=56	2-я группа, n=42	p <sub>1-2</sub>
Кардиальный отдел желудка	5 (8,9)	13 (31,0)*	0,0078
Тело желудка	32 (57,1)*	15 (35,7)	0,0356
Пилороантральный отдел	14 (25,0)	11 (26,2)	0,8936
Субтотальное поражение желудка	5 (8,9)	3 (7,1)	1,0000

Примечание: \* - различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы (p<0,05).

По частоте признаков ДСТ (табл. 1) у пациентов 1-й группы преобладали стигматизация мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта, по характеру стигм – кистообразование в различных органах, но чаще в почках – 39,3% случаев, из числа которых у 3-х больных в анамнезе имели место метакронные опухоли почек.

Интересно, что характер стигм у больных РЖ и признаками ДСТ (1-я группа), по результатам наших собственных исследований [5], отличался от такового у больных с атрофией

СОЖ (хроническим атрофическим гастритом и атрофической гастропатией), ассоциированной с ДСТ. Для последних также были характерны высокая частота стигматизации желудочно-кишечного тракта (79,6%) и мочеполовой системы (55,1%), среди стигм которой преобладал нефроптоз (43,5%), кисты в почках были выявлены лишь в 6,5% случаях. Феномен кистообразования обращает на себя особое внимание как, безусловно, маркерный. Он может быть как стигмой дизэмбриогенеза и относиться к проявлениям врожденной ДСТ, так и отражать развитие приобретенной дисплазии СТ, когда кистозная трансформация органа становится закономерным исходом хронического процесса (чаще воспаления). Органные закономерности кистообразования сходны и ассоциируются с нарушением эпителио-стромальных отношений, соотношения процессов пролиферации и апоптоза, клеточной полярности, увеличением содержания в базальной мембране ламинина, фибронектина, коллагена IV типа, гепаран сульфата и другими нарушениями; многофункциональные цитокины, вырабатываемые в кистах, могут стимулировать рост новых кист и ангиогенез; кистообразование, в частности поликистоз почек, нередко сочетается с полиорганной патологией и в целом – с повышенным риском развития рака [9, 10].

При сравнительном анализе групп (табл. 3) среди особенностей отмечены также высокая частота гастритического и язвенного анамнеза у больных 1-й группы.

Таблица 3. Характер и частота сопутствующей патологии у больных раком желудка

Характер сопутствующей патологии	1-я группа, n=56	2-я группа, n=42	В целом, n=98	P <sub>1-2</sub>
Гастритический и язвенный анамнез, в том числе:	47 (83,9)*	23 (54,8)	70 (71,4)	0,0033
- язвенная болезнь	25 (44,6)*	9 (21,4)	34 (34,7)	0,0195
- полипы желудка	6 (10,7)	4 (9,5)	10 (10,2)	0,5622
Хроническая патология гепато-панкреато-дуоденальной зоны, в том числе:	35 (62,5)	30 (71,4)	65 (66,3)	0,4780
- ЖКБ	8 (13,2)	11 (27,5)	19 (19,4)	0,1968
Системность поражения пограничных эпителиев, в том числе:	42 (75,0)	13 (31,0)	55 (56,1)	0,0000
- СОЖ и толстой кишки (колиты, полипы, КРР)	12 (21,4)	5 (11,9)	17 (17,3)	0,0949
- СОЖ и мочевыделительного тракта (тубулоинтерстициальные заболевания, кисты)	26 (46,4)*	3 (7,1)	29 (29,6)	0,0000
- СОЖ и респираторного тракта (ХОБ, БА, кисты, РЛ)	11 (19,6)	7 (16,7)	18 (18,3)	0,9101
Мочекаменная болезнь	7 (13,2)	3 (7,5)	10 (10,2)	0,3027
Клинические маркеры гиперэстрогемии (женщины)	15 (88,3)* (n=17)	7 (43,8) (n=16)	22 (66,7) (n=33)	0,0004
Заболевания сердечно-сосудистой системы	33 (58,9)	25 (59,5)	58 (59,2)	0,8821
Полинеоплазии	10 (17,9)	5 (11,9)	15 (15,3)	0,5727

Примечание: \* - различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ); ЖКБ – желчнокаменная болезнь, КРР – колоректальный рак, ХОБ – хронический обструктивный бронхит, БА – бронхиальная астма, РЛ – рак легких.

В целом язвенная болезнь чаще встречалась в анамнезе больных с ДРЖ - 44,4% случаев, при КРЖ и ДРЖ она имела место соответственно у 37,5% и 21,7% больных, но в 1-ой группе язвенная болезнь чаще отмечена у больных с КРЖ – 51,7%, в этой же группе при ДРЖ и СРЖ она была соответственно у 37,5 и 36,4% пациентов. Во второй группе язвенная болезнь преобладала в анамнезе больных с ДРЖ (54,5% случаев), у пациентов с КРЖ она отмечена лишь в 15,8% случаев.

Среди сопутствующей патологии у больных 1-й группы преобладали хронические заболевания мочевыделительной системы. Высокая частота сочетанного поражения органов желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы отмечается многими авторами и может объясняться общностью происхождения, закономерностей строения и функционирования эпителиальных выстилок и, в частности, особенностями «подложки» у пациентов с ДСТ. В этом контексте особое внимание обращает на себя системность патологии, которой представлен коморбидный фон у пациентов 1-й группы. Это уже отмеченная высокая частота сочетанного поражения СОЖ и мочевыделительного тракта; СОЖ и слизистой оболочки толстой кишки (атрофические колиты, аденоматозные полипы, в двух случаях – мета- и синхронный колоректальный рак) - по группам соответственно 21,4 и 11,9% случаев, то есть в 1,8 раза чаще у больных 1-й группы.

Особое внимание обращает на себя высокая частота встречаемости среди женщин 1-й группы клинических маркеров гиперэстрогемии (пролиферативные процессы в эндо- и миометрии, фиброзно-кистозная мастопатия и др.), среди женщин больных РЖ в целом она составила 66,7%, по группам соответственно – 88,3 и 43,8% (то есть в 2 раза выше в 1-й группе). Митогенетический и генотоксический эффекты эстрогенов хорошо известны.

Среди морфологических особенностей РЖ необходимо отметить выраженный полиморфизм фоновых изменений, при котором отчетливо прослеживались две тенденции – к атрофии (уменьшение толщины СОЖ и плотности желез, их кистозная трансформация) и очаговой гиперплазии (железистая гиперплазия, формирование полипов). Важнейшие феномены, относящиеся к предопухолевым изменениям СОЖ – кишечная метаплазия и дисплазия эпителия, чаще встречались при КРЖ – соответственно в 70,0% (при СРЖ - 38,1%,  $p = 0,0329$ ) и 55,0% случаев (при ДРЖ - 21,1%, СРЖ - 28,6%, в обоих случаях  $p < 0,05$ ). Важно, что кишечная метаплазия, обычно описываемая как малохарактерный признак для ДРЖ, нами выявлена при этом гистотипе в 42,1% случаев, вместе с тем отмечена невысокая частота выявления дисплазии эпителия при ДРЖ в целом – 21,1%, при этом только за счет случаев 1-й

группы, где она составила 30,0% (во второй – не выявлена). Такие «находки» поднимают вопрос, прежде всего, о необходимости многофокусной биопсии СОЖ у пациентов группы риска, а также, вероятно, использовании других диагностических методов (если иметь в виду раннее выявление диффузного типа РЖ), позволяющих оценивать толщину СОЖ в динамике наблюдения – в частности, УЗИ стенки желудка.

**Заключение.** Таким образом, сравнительный анализ двух рассматриваемых групп позволил выделить следующие особенности РЖ у пациентов с системной недифференцированной ДСТ: преобладание среди проявлений ДСТ стигматизации желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы; высокая частота ассоциированности РЖ с феноменом кистообразования различной органной локализации, но чаще кистами почек (что заслуживает особого внимания, так как является, на наш взгляд, одним из важных клинических маркеров нарушения эпителио-стромальных отношений); высокая частота гастритического и язвенного анамнеза, сопутствующей патологии мочевыделительной системы и клинических маркеров гиперэстрогемии у женщин. Выявленные особенности, вероятно, могут иметь маркерное значение для включения пациентов с ДСТ в группу риска по развитию РЖ.

Учитывая пластическую, морфогенетическую и защитную функции СТ в норме, особенности эпителио-стромальных отношений, местного иммунитета и репаративных процессов в СОЖ при ДСТ, теоретически, нельзя исключить влияния последней на желудочный канцерогенез, что требует продолжения исследования.

### Список литературы

1. Жарков В.В., Михайлов И.В. Факторы прогноза при раке желудка // Медицинские новости. – 2005.– № 9. – С. 17-21.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – 250 с.
3. Кибарова Г.Р., Камари З.П., Анкудинова С.А., Заречнова Н.Н. Клинические особенности и морфофункциональные изменения непораженных участков слизистой оболочки при раке желудка у лиц молодого возраста // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55. № 6. – С. 775-779.
4. Мерабишвили В.М. Аналитическая эпидемиология рака желудка // Вопросы онкологии. – 2013. – №5. – С. 565-570.
5. Наумова Л.А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. – М.: Издательский Дом

«Высшее Образование и Наука», 2013. – 176 с.

6. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Предоперационная химиолучевая терапия рака желудка // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56. № 2. – С. 226 - 233.
7. Coradini D., Casarsa C., Oriana S. Epithelial cell polarity and tumorigenesis: new perspectives for cancer detection and treatment // Acta Pharmacologica Sinica. – 2011. – Т. 32, № 5. – С. 552-564.
8. Forster S., Gretschel S., Jons T., Yashiro M., Kemmner W. THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling // Modern Pathology. – 2011. – Vol. 24, № 10. – P. 1390-1403.
9. Joly D., Morel V., Hummel A., Ruello A., Nusbaum P., Patey N.  $\alpha 4$  Integrin and laminin 5 are aberrantly expressed in polycystic kidney disease. Role in increased cell adhesion and migration // Am. J. Pathol. – 2003. – Vol. 163. – P. 1791-1800.
10. Onorib P., Franchitto A., Mancinella R., Carpinio G., Alvarof D., Francisc H. et al. Polycystic liver diseases // Digestive and Liver Disease. – 2010. – Vol. 42. – P. 261-271.

**Рецензенты:**

Парсаданян А.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии по курсу «онкология» медицинского института Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный университет», главный внештатный специалист по онкологии Бюджетного учреждения ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», врач-онколог, г. Сургут;

Попова М.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского института Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут.

