

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

На правах рукописи

Шушвал Михаил Сергеевич

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФОНОВЫХ И
ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ КАРЦИНОМАХ ЖЕЛУДКА**

3.3.2 – Патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Лариса Владимировна Волкова

Калининград – 2022

Содержание

Список условных сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	16
1.1 Рак как одна из главных проблем человечества	16
1.2 Региональные особенности рака желудка в России и в мире	20
1.3 Основные положения канцерогенеза рака желудка	21
1.4 Молекулярно-генетические исследования при раке желудка	23
1.5 Роль инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в развитии рака желудка	27
1.6 Фоновые патологические процессы при развитии карцином желудка	29
1.6.1 Хронический гастрит	30
1.6.2 Атрофические изменения в слизистой оболочке желудка	31
1.6.3 Кишечная метаплазия	33
1.7 Предопухолевые патологические процессы - дисплазии, как этапы желудочного канцерогенеза	37
1.7.1 Степени и виды диспластических процессов в эпителии желудка	39
1.7.2 Актуальные аспекты исследований дисплазий	44
1.8 Карцинома <i>in situ</i> и внутрислизистый ранний рак желудка	45
1.9 Иммуногистохимические маркеры при неоплазиях желудка	46
1.10 Заключение	48
Глава 2. Материалы и методы	50
2.1. Клиническая характеристика материала. Объект исследования	50
2.2. Предмет исследования	54
2.3 Гистологические и гистохимические методы исследования	57
2.4 Морфометрические методы исследования	58
2.5. Иммуногистохимические методы исследования	60
2.6. Статистические методы исследования	62
Глава 3. Результаты собственных исследований	63

3.1. Клинико-морфологическая характеристика и особенности строения карцином желудка у пациентов после выполнения гастрэктомий и резекций желудка _____	63
3.2. Морфологическая характеристика фоновых патологических процессов в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу _____	70
3.2.1. Эпителиальная гиперплазия в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу _____	71
3.2.2. Кишечная метаплазия в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу _____	76
3.2.3. Воспалительные изменения в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу _____	81
3.2.4. Оценка инфицированности <i>Helicobacter Pylori</i> в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу _____	87
3.2.5. Атрофические изменения в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу _____	89
3.2.6. Количественная оценка коррелируемости признаков, характеризующих фоновые патологические процессы в слизистой оболочке при удалении от опухолевого узла _____	92
3.3 Морфологическая характеристика дисплазий низкой и высокой степени в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу _____	95
3.4. Иммуногистохимическая характеристика предопухолевых патологических процессов при раке желудка кишечного типа _____	103
4.0. Морфологическое исследование материала желудка, полученного методом эндоскопической подслизистой диссекции (ЭДПО) и резекции слизистой оболочки (ЭРСО) _____	109
Обсуждение результатов _____	114
Выводы _____	130
Практические рекомендации _____	131
Список литературы _____	132

Список сокращений

РЖ – рак желудка

РРЖ – ранний рак желудка

АК – аденокарцинома

КМ – кишечная метаплазия

ГП – гиперпластический полип

НР – *Helicobacter pylori*

ГЭ – гиперплазия эпителия

ХГ – хронический гастрит

IARS – International Agency for Research on Cancer

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СОЖ – слизистая оболочка желудка

МН – микросателлитная нестабильность

ХН – хромосомная нестабильность

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment

ЭДПО – эндоскопическая диссекция подслизистой оболочки

ЭРСО – эндоскопическая резекция слизистой оболочки

АТ – антитела

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Одной из глобальных проблем человечества, актуальных направлений фундаментальной и практической медицины, в том числе и современной патологической анатомии, являются онкологические заболевания. Рак желудка входит в группу самых распространенных злокачественных новообразований, за последние два десятилетия XX века увеличение его частоты превышает рост встречаемости других онкологических заболеваний практически в 3 раза. Согласно современным данным и по прогнозам специалистов, злокачественные новообразования органов ЖКТ в XXI веке будут занимать первые места по заболеваемости и смертности (de Martel et al., 2012; Burkitt et al., 2017), а согласно оценкам GLOBOCAN, рак желудка стал причиной более 1 000 000 новых случаев рака и 783 000 смертей в 2018 году (Одинцова И.Н. и соавт., 2015; Михалева Л.М. и соавт. 2017; Bray F. et al., 2018).

В настоящее время общеизвестной концепцией, характеризующей этапы канцерогенеза в слизистой оболочке желудка (СОЖ), включающие как фоновые, так и предопухолевые патологические изменения при развитии рака желудка (РЖ) кишечного типа является каскад Коррея (Нее К. et al., 2017). Схема развития указанных карцином включает основные этапы: а) инфицирование *Helicobacter Pylori*; б) атрофический гастрит; в) кишечную метаплазию; г) дисплазию. Риск развития рака желудка увеличивается при наличии фоновых и предопухолевых патологических процессов, хронического гастрита, кишечной метаплазии, атрофии, полипов фундальных желез и гиперпластических полипов, где следующим этапом прогрессирования являются интраэпителиальная неоплазия без признаков стромальной инвазии - дисплазия низкой (слабой) и высокой (тяжелой) степеней (Михалева Л.М и соавт., 2017). До настоящего времени многие вопросы, связанные с фоновыми и предопухолевыми патологическими процессами в желудке, остаются недостаточно изученными. До сих пор не ясно, является ли метаплазия предшественником рака желудка или маркером высокого риска малигнизации. Морфофункциональные, молекулярные и генетические особенности так называемой

слизистой оболочки желудка, прилегающей к опухоли, являются предметом ряда современных исследований. Так при плоскоклеточном раке полости рта, переходноклеточной карциноме мочевого пузыря и раке толстой кишки особое внимание уделяется исследованию слизистой оболочки, прилежащей к опухолевому узлу. Во многих публикациях при изучении карцином желудка в качестве контроля используется «гистологически нормальная ткань, прилегающая к опухоли» - Normal Adjacent Mucosa или Gastric Normal Adjacent Mucosa, т.е. NAT и gNAT, соответственно. Тем не менее, имеются факты, подтверждающие уникальные характеристики NAT при различных типах опухолей (Akbari M. et al., 2019). При изучении карциномы молочной железы в NAT выявлены такие молекулярные отличия от нормальной ткани, как аллельный дисбаланс, длина теломер, транскриптомные и эпигенетические aberrации. Есть мнение, что ткань NAT может считаться промежуточным, морфологически нормальным, но молекулярно измененным предопухолевым состоянием, указанные отклонения определяются на расстоянии до 1 см от края опухоли (Akbari M. et al., 2019). Транскриптомный анализ рака простаты (Bray F. et al., 2019, Chandran U.R. et al., 2019), толстой кишки (Sanz-Ramplona R. et al., 2014) выявил уникальные профили экспрессии генов для NAT, возникающие в результате взаимодействия между опухолью и прилегающей тканью, что, по-видимому, опосредуется цитокинами и другими факторами, секретлируемыми опухолью. Таким образом, при сравнении опухоли и прилегающей ткани, обычно рассматриваемой в качестве нормального контрольного образца, многие потенциальные биомаркеры рака могут быть оценены неадекватно. При изучении молекулярных характеристик gNAT желудка установили, что прилегающая к опухоли слизистая оболочка отличается как от нормальной, так и от опухолевой ткани и представляет собой промежуточное состояние (Russi S. et al., 2019). Не только генетические и молекулярные особенности gNAT находятся на стадии начальных разработок, но и морфологические изменения в настоящее время изучены недостаточно. Для понимания механизмов желудочного канцерогенеза, морфологических, генетических, молекулярных особенностей слизистой оболочки при раке желудка необходимо дальнейшее изучение не только фоновых и

предопухолевых процессов до момента малигнизации на начальных этапах желудочного канцерогенеза, но и патологических изменений в слизистой оболочке желудка на различном расстоянии от опухолевого узла.

При РЖ имеются регионарные особенности заболеваемости и смертности, наибольшие показатели заболеваемости выявлены в Восточной и Западной Азии (до 32 случаев на 100 000), зонами низкой заболеваемости (меньше 7 случаев на 100 000) являются Северная Америка, Северная Европа и большинство регионов Африки (Bray F. et al., 2018). В Корее показатели заболеваемости РЖ на 100 000 мужчин составляют 65,9 против 3,3 в Египте, а отдельные популяции коренных народов – инуиты (в приполярном регионе) и маори (в Новой Зеландии) характеризуются высокими показателями заболеваемости РЖ. В Италии по последним данным ISTAT РЖ является второй причиной смерти (29%) после сердечно–сосудистых заболеваний (37%), в 2018 году зарегистрировано 9 457 смертей, вызванных этим заболеванием (Bray F. et al., 2018). Данные, предоставленные Регистром Итальянской ассоциации опухолей (AIRTUM) в 2018 году, показали, что РЖ занимает восьмое место по частоте встречаемости как у мужчин, так и у женщин старше 70 лет (Gullo I. et al., 2018). Дисплазия слизистой желудка составляет около 6% у мужчин в возрасте от 50 до 69 лет; у женщин данная патология встречается в 7% в возрасте старше 70 лет.

Высокие показатели смертности и неудовлетворительные результаты лечения подтверждают, что диагностика РЖ соответствует III–IV клиническим стадиям (Ferlay J. et al., 2015). В России доля РЖ, выявленного на IV стадии заболевания, составляет 39,3%, на ранних стадиях – 29,6% от всех зарегистрированных случаев, показатели смертности на первом году после постановки диагноза достигают 48,9% (Михалева Л.М. и соавт., 2015). Япония является единственной страной, где выживаемость при РЖ составляет 50%. Данный успех объясним массовой диспансеризацией и скринингом населения, в ходе которого активно выявляются случаи интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести и раннего рака желудка, при этом особое внимание уделяется и фоновым процессам. Указанный подход помогает не только предотвратить развитие инвазивной карциномы, но и

значительно снизить смертность данной группы пациентов ввиду снижения риска лимфо- и гематогенного метастазирования, рецидива рака и возможности проведения органосохраняющих операций методами эндоскопической хирургии.

Клиническое течение РЖ во многом зависит от различных клинικο-морфологических характеристик злокачественного процесса. Наиболее важным морфологическим критерием является тип РЖ, согласно классификации Laurén выделяется 2 типа карцином: 1) аденокарцинома (АК) кишечного типа; 2) диффузный рак. В последние годы с помощью молекулярно-генетических методов получены данные, позволившие предложить новые классификации, учитывающие изменения генома опухолевых клеток. TCGA (The Cancer Genome Atlas) и ACRG (Asian Cancer Research Group) предложили выделять 4 подтипа рака желудка: 1) EBV-позитивный; 2) подтип с микросателлитной нестабильностью; 3) геномно-стабильный; 4) хромосомно-нестабильный. Следует отметить, что некоторые подтипы, выделенные TCGA, имеют аналоги в молекулярных классификациях опухолей других локализаций, например, при колоректальном раке (Guinney J. et al., 2015). Установлено, что РЖ кишечного и диффузного типа отличаются друг от друга на молекулярном уровне, наиболее разнообразный молекулярный профиль имеет кишечный тип АК по сравнению с диффузным раком. В настоящее время проводятся исследования по типированию АК желудка на наличие маркеров вируса Эпштейна-Барр (EBV), микросателлитной нестабильности (MSI) и других генетических изменений. Наряду с этим большое количество работ посвящено изучению иммуногистохимических маркеров неопластических процессов в эпителии желудка. Для иммуногистохимического исследования рекомендованы маркеры, характеризующие отдельные этапы канцерогенеза, структурные и молекулярные особенности опухолевых клеток. Очевидно, что при лечении и прогнозе АК желудка следует учитывать гетерогенность этих опухолей по патоморфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим особенностям. В настоящее время в клинической практике используется определение иммуногистохимической экспрессии и амплификации гена HER2/neu в опухолевых клетках при назначении таргетной терапии пациентам с РЖ. Вероятно, что при развитии опухолей желудка,

отличающихся по морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим характеристикам, имеют место различные фоновые и предопухолевые изменения, многие аспекты данной проблемы исследованы недостаточно. В настоящее время одним из важных направлений является ранняя диагностика как фоновых и предопухолевых патологических процессов, так и внутрислизистого рака на материале, полученном методами эндоскопической хирургии ЭДПО/ЭРСО.

В связи с этим актуальной задачей настоящей работы является анализ клинικο-морфологических особенностей аденокарцином желудка у пациентов Калининградской области, детальное исследование параметров гисто- и цитоархитектоники различных участков аденокарцином кишечного типа, а также патоморфологических характеристик фоновых и предопухолевых патологических процессов в слизистой оболочке желудка на различном удалении от опухолевого узла с целью изучения механизмов желудочного канцерогенеза.

Степень разработанности темы исследования

Карциномы желудка – это гетерогенная группа неоплазий, в развитии которых играют роль различные факторы (Михалёва Л.М. и соавт., 2019; Oh J.H. et al., 2019; Praud D. et al., 2019). У большого числа пациентов во многих странах мира рак желудка диагностируется на 3-ей и 4-ой клинических стадиях, что определяет неблагоприятный прогноз болезни и подчеркивает необходимость ранней своевременной диагностики (Амельчугова О.С. и соавт., 2013; Альпер Г.А. и соавт., 2018). Современные данные о предопухолевых процессах в желудке свидетельствуют о том, что многие стороны данной проблемы исследованы недостаточно. Это касается как теоретических аспектов этиопатогенеза, так и практической морфологической и иммуногистохимической диагностики, градирования и интерпретации пре- и неопластических изменений в СОЖ. Отсутствие четких морфологических и иммуногистохимических критериев для дифференциальной диагностики различных степеней интраэпителиальной неоплазии и внутрислизистого рака желудка указывает на необходимость дальнейшего поиска адекватных биомаркеров. В настоящее время продолжается активное исследование механизмов отдельных этапов желудочного канцерогенеза и молекулярно-

генетических вариантов карцином желудка с применением различных методических подходов и иммуногистохимических маркеров (Михалева Л.М. и соавт., 2017). Эти исследования откроют новые диагностические возможности и способы воздействия на опухолевый процесс, создадут предпосылки к изменению тактики ведения оперированных по поводу рака желудка больных (Akbari M. et al., 2019).

Цель исследования

Установить клинико–морфологические особенности аденокарцином желудка кишечного типа, фоновых и предопухолевых патологических процессов в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухоли, на различном расстоянии от опухолевого узла.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клинико–морфологические особенности аденокарцином кишечного типа у пациентов г. Калининграда и Калининградской области.
2. Описать морфологическое строение различных отделов аденокарцином кишечного типа по параметрам гисто– и цитоархитектоники в соответствии с разработанным алгоритмом.
3. Выполнить морфологическое исследование слизистой оболочки, прилежащей к узлу аденокарциномы, с целью выявления фоновых патологических процессов.
4. Изучить дисплазию низкой и высокой степени в слизистой оболочке желудка, прилежащей к узлу аденокарциномы.
5. Исследовать экспрессию иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза Ki–67 и p53 при нарастании тяжести неопластического процесса в участках дисплазии низкой, высокой степени и аденокарциномы.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – операционный материал в группе пациентов после операций гастрэктомии и резекции желудка при раке желудка, после эндоскопических операций ЭРСО/ЭДПО. Предмет исследования – тканевые фрагменты центральных и периферических отделов АК желудка кишечного типа, слизистой оболочки на расстоянии 1 и 2 см от опухолевого узла, проксимальной и дистальной линий резекции.

Теоретическая и методологическая база исследования

Теоретической и методологической базой диссертации являются научные работы и методические разработки отечественных и зарубежных авторов в области фоновых и предраковых, неопластических процессов в слизистой оболочке желудка за период 2010 – 2021 гг.

Информационная база исследования

Информационной базой исследования являются научные статьи в рецензируемых журналах, монографии, материалы конференций по соответствующей научной тематике.

Паспорт научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2 – Патологическая анатомия.

Научная новизна исследования

1. Впервые с помощью разработанного алгоритма выявлена гетерогенность строения различных отделов аденокарцином кишечного типа по ряду параметров гисто– и цитоархитектоники.
2. Впервые при аденокарциномах кишечного типа в слизистой оболочке на различном расстоянии от опухоли описаны и количественно охарактеризованы фоновые патологические процессы – эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия, атрофические и воспалительные изменения, частота и выраженность которых снижалась по мере удаления от опухолевого узла.
3. Впервые при исследовании морфологических изменений в слизистой оболочке желудка на расстоянии от узла аденокарцином желудка кишечного типа в 78,0 % случаев выявлены дисплазии низкой и высокой степени, количество дисплазий достоверно снижалось при удалении от опухоли.
4. Впервые при исследовании иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 в участках дисплазии низкой и высокой степени в слизистой оболочке, прилегающей к узлу аденокарциномы, установлено усиление экспрессии при нарастании тяжести неопластического процесса.

Теоретическая и практическая значимость работы

Морфофункциональные изменения в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла, характеризующиеся высокими показателями частоты и выраженности фоновых и предопухолевых патологических процессов, экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki-67 и p53 при дисплазии низкой и высокой степени углубляют имеющиеся представления об этапах морфогенеза рака желудка кишечного типа, о возможной роли атрофических, метапластических, гиперпластических и воспалительных изменений слизистой оболочки желудка в развитии карцином.

При определении степени злокачественности аденокарциномы кишечного типа и дифференциальной диагностике степеней злокачественности следует учитывать выявленную в настоящей работе гетерогенность опухоли в различных ее участках по ряду параметров гисто– цитоархитектоники.

В связи с высокой частотой фоновых патологических процессов – эпителиальной гиперплазии, кишечной метаплазии и атрофии в слизистой оболочке желудка на расстоянии от первичного опухолевого узла можно рекомендовать динамическое наблюдение за пациентами при наличии указанных морфологических изменений в СОЖ.

При раке желудка кишечного типа в слизистой оболочке желудка, прилежащей к опухоли, выявлена дисплазия низкой и высокой степени в сочетании с фоновыми изменениями эпителия желудка; случаи дисплазии, локализованной в области линии резекции, указывают на необходимость учета данного факта при определении хирургической линии резекции.

Результаты исследования могут быть использованы в патологоанатомической практике для проведения дифференциальной диагностики дисплазий низкой, высокой степени и аденокарцином кишечного типа G1 с помощью разработанного алгоритма количественной оценки гисто– и цитоархитектоники слизистой оболочки желудка в сочетании с количественной оценкой иммуногистохимических маркеров Ki-67 и p53.

Методология и методы исследования

В работе были изучены 134 клинические наблюдения, из них исследовано 50 случаев злокачественных новообразований желудка (всего- 700 тканевых образцов), 84 других эпителиальных новообразования, а именно 62 случая ЭРСО и 22 случая ЭДПО (всего – 252 тканевых образцов). Материал для исследования (всего 134 наблюдения) был собран в течение 2019–2021 гг. и включал следующие 3 группы:

- I группа – 50 больных с клиническим диагнозом РЖ, госпитализированных в течение 2019–2021 года для выполнения гастрэктомий и резекций желудка с регионарной лимфодиссекцией;
- II группа – 22 пациента, которым была выполнена ЭДПО по поводу эпителиальных образований СОЖ;
- III группа – 62 случая с экзофитными образованиями желудка, при этом была проведена ЭРСО.

Методологически работа построена на принципах комплексного морфологического и системного анализа полученных данных. Для решения поставленных задач использованы современные подходы и методы морфологического исследования: клинико–морфологическая оценка изученных наблюдений, гистологические, гистохимические, иммуногистохимические методы, морфометрическое исследование. Полученные в настоящей работе цифровые данные обработаны с помощью методов параметрической и непараметрической статистики с применением статистической программы IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Excel 2010.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Аденокарциномы кишечного типа характеризуются гетерогенностью строения различных отделов опухоли по ряду параметров гисто– и цитоархитектоники и выраженной экспрессией маркеров пролиферации и апоптоза Ki–67 и p53. Алгоритм патолого–анатомического исследования для диагностики аденокарцином кишечного типа, фоновых и предопухолевых процессов включает морфометрическую оценку ряда параметров гисто– и цитоархитектоники.

2. В слизистой оболочке желудка при аденокарциномах кишечного типа на

расстоянии от опухолевого узла выявлены фоновые патологические процессы – эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия, атрофические и воспалительные изменения, частота и выраженность которых снижается по мере удаления от опухолевого узла.

3. При раке желудка кишечного типа в слизистой оболочке желудка, прилежащей к опухоли, выявлены предопухолевые процессы – дисплазия низкой и высокой степени в сочетании с фоновыми изменениями эпителия желудка. В участках дисплазии низкой и высокой степени в слизистой оболочке, прилегающей к узлу аденокарциномы, имеет место усиление экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 при нарастании тяжести неопластического процесса.

Степень достоверности и апробация работы

Результаты исследования получены при изучении достаточного объема материала, были изучены 134 клинических наблюдения, общее количество тканевых образцов составило 952. Для решения поставленных задач автором использован комплекс современных методов исследования: клинико–морфологический, морфометрический и иммуногистохимический с последующим статистическим анализом цифровых данных в сопоставлении с актуальными литературными данными.

Основные положения диссертационного исследования представлены на 30–м, 31–м и 32–м Европейском конгрессах патологов (2018 г., 2019 г., 2020 г.); II международной морфологической научно–практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. А. Самотейкина (Новосибирск, 2017 г.); III всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80–летию профессора Владимира Леонтьевича Коваленко (Челябинск, 2018 г.); III международной морфологической научно-практической конкурс–конференции студентов и молодых ученых "Морфологические науки - фундаментальная основа медицины" (Новосибирск, 2018 г.); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы колопроктологии на стыке трех специальностей» (Калининград, 2019 г.).

Личное участие автора

Личное участие автора заключалось в сборе, вырезке, патолого–анатомической и иммуногистохимической оценке материала исследования, анализе и интерпретации полученных данных, формулировке научных положений и выводов, подготовке и публикации статей по результатам исследования, выступлении на научных конференциях.

Публикации

Опубликовано 13 научных работ по теме диссертации, в том числе 4 – в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 9 публикаций – в материалах конференций и съездов.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ "Областная клиническая больница Калининградской области" города Калининграда, используются в учебном процессе при преподавании патологической анатомии, патологической физиологии и биопсийно – секционного курса, на курсах ДПО в Медицинском институте ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста. Включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и выводы, практические рекомендации, список сокращений, 42 рисунка, 17 таблиц, список литературы, включающий 205 источников, из них российских - 84, зарубежных – 121.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Рак как одна из главных проблем человечества

Одна из важнейших проблем нашего столетия – это онкологические заболевания, число которых неуклонно увеличивается как в России, так и во всем мире. В настоящее время имеет место неуклонный рост онкопатологии, приводящей к инвалидизации и смерти больных. По данным ВОЗ в 2012 г. зарегистрировано около 14 млн. новых случаев онкологических заболеваний, а в 2015 г. данная патология стала причиной смерти 8,8 миллионов человек. Одним из часто встречающихся онкологических заболеваний является рак желудка, который стал причиной смерти 754 000 больных в 2015 г. [1,49,127,186]. Ежегодно во всем мире диагностируется около 990 000 новых впервые выявленных случаев РЖ, из которых примерно 738 000 – со смертельным исходом, а по последним данным РЖ занимает четвертое место среди всех выявленных злокачественных новообразований и второе - по показателям смертности в мире (International Agency for Research on Cancer, 2019; Wu R. et al., 2020). По прогнозам специалистов, злокачественные новообразования органов ЖКТ, включая РЖ, в XXI веке будут занимать первые места по заболеваемости и смертности (de Martel et al. 2012; Burkitt et al., 2017). Согласно оценкам GLOBOCAN, касающимся онкологических заболеваний, рак желудка стал причиной более 1 000 000 новых случаев рака и 783 000 смертей в 2018 году (Bray F. et al., 2018). Статистические показатели подтверждают, что, несмотря на высокую частоту РЖ, в целом заболеваемость РЖ за последние несколько десятилетий в большинстве стран мира несколько уменьшается [19], имеется тенденция к снижению частоты карцином кишечного типа и увеличению числа случаев диффузного рака [16,21]. Описаны данные, указывающие на то, что частота проксимального РЖ выше по сравнению с дистальным. Данную тенденцию связывают с высокими стандартами гигиены, улучшением хранения пищевых продуктов, высоким потреблением свежих фруктов и овощей и ликвидацией *Helicobacter pylori* [22]. Следует отметить, что, несмотря на то, что в настоящее время заболеваемость РЖ в большинстве стран мира снижается, имеется важная особенность - неизменность или увеличение показателей частоты РЖ, развившегося

в кардии [130,131,168,178]. Есть мнение, что кардиальный РЖ и карциномы других топографических зон желудка имеют разную этиологию. Например, ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), по-видимому, являются факторами риска только для РЖ, локализованного в кардии, что является важным значимым фактом, так как количество случаев с ожирением прогрессивно увеличивается, а ГЭРБ становится все более распространенной патологией.

Несмотря на то, что в онкологической практике повышается уровень ранней диагностики и ведения данной группы пациентов, РЖ остается серьезной, неразрешенной клинической проблемой, так как выявляется на поздних стадиях заболевания [2,3]. Указанные статистические показатели в настоящее время не только остаются на высоком уровне, но и имеют тенденцию к росту, что обуславливает необходимость разработки новых эффективных методов раннего выявления РЖ, которые в дальнейшем станут основой для проведения своевременной диагностики данного заболевания [1, 3, 23, 30, 34, 37, 49, 67, 74, 80, 111].

В 1957 г. было положено начало исследованиям патологических изменений в СОЖ, играющих вероятную роль в развитии опухолевого процесса, тогда в литературе впервые появились описания полипов, обнаруженных при аутопсии. Известно много экзогенных и эндогенных факторов, играющих роль в развитии РЖ. Некоторые из них являются постоянными и не могут измениться, их нельзя предотвратить, это – пожилой возраст, мужской пол [200], этническая принадлежность и генетические факторы. Питание, различные пагубные привычки, такие как курение сигарет, употребление алкоголя, инфекция *Helicobacter pylori* [147, 173, 186, 199, 201] тоже могут способствовать развитию рака желудка, но в значительной степени поддаются изменению и профилактике, поэтому их можно учитывать при разработке эффективных профилактических программ. При развитии и совершенствовании программ скрининга для раннего выявления и лечения рака, необходимо изучение различных патологических изменений в слизистой желудка и их взаимосвязь с различными факторами риска.

В течение последних 60 лет клинико–морфологические исследования позволили выявить удивительное разнообразие патологических изменений СОЖ, прямо или косвенно ассоциированных с канцерогенезом. В настоящее время к таким изменениям относят фоновые и предопухолевые патологические процессы в желудке. Наличие предопухоловой патологии в СОЖ влияет на выбор тактики ведения данной группы пациентов, то есть последовательности применения специальных методов диагностики и лечения с последующим выполнением органосохраняющих операций, которые являются основой для оценки распространенности опухолевого процесса [23, 49, 123, 152], определяющей дальнейший прогноз [30]. Фоновые патологические процессы выявляются на различных этапах желудочного канцерогенеза, и в настоящее время не совсем понятно, какую тактику и подход выбирать при их обнаружении.

В настоящее время общеизвестной концепцией, характеризующей этапы канцерогенеза в слизистой оболочке желудка, включающие как фоновые, так и предраковые изменения при развитии рака кишечного типа, является каскад Коррея [161]. Значительные успехи в изучении и понимании механизмов развития РЖ – одной из самых часто встречаемых злокачественных эпителиальных опухолей как в России [3, 30, 34, 37, 40, 46, 49, 67, 79, 96, 100, 111, 116, 178, 205], так и во всем мире, были достигнуты Б. Маршаллом и Р. Уорреном после открытия и описания в 1984 г. роли бактерии *Helicobacter pylori* (HP) в патологии, после отнесения данного микроорганизма Международным Агентством по исследованию рака к канцерогенам I типа [128, 165, 221]. Тем не менее, до настоящего времени многие вопросы, связанные с фоновыми, предопухолевыми и интраэпителиальными неопластическими изменениями в желудке остаются недостаточно изученными. Так до сих пор не ясно, является ли метаплазия предшественником рака желудка или просто маркером высокого риска малигнизации. Механизмы развития полной и неполной кишечной метаплазии, их взаимосвязь и возможность взаимной трансформации, роль в развитии дисплазии и рака, клональность предопухолевых изменений, роль стволовых клеток в развитии кишечной метаплазии, дисплазии и карцином желудка до настоящего времени окончательно не ясны [119].

Морфофункциональные, молекулярные и генетические особенности слизистой оболочки желудка, прилегающей к уже имеющейся опухоли, являются предметом ряда современных исследований [121, 195]. Во многих публикациях при изучении карцином желудка в качестве контроля используется «гистологически нормальная ткань, прилегающая к опухоли» – Normal Adjacent Mucosa или Gastric Normal Adjacent Mucosa - NAT и gNAT, соответственно. Тем не менее, имеются факты, подтверждающие уникальные характеристики NAT при различных типах опухолей [121, 195, 201]. При изучении карциномы молочной железы в NAT выявлены такие молекулярные отличия от нормальной ткани, как аллельный дисбаланс, длина теломер, транскриптомные и эпигенетические aberrации. Есть мнение, что ткань NAT может считаться промежуточным, морфологически нормальным, но молекулярно измененным предопухолевым состоянием, указанные отклонения определяются на расстоянии до 1 см от края опухоли [123]. Транскриптомный анализ рака простаты [130], толстой кишки [196] выявил уникальные профили экспрессии генов для NAT, возникающие в результате взаимодействия между опухолью и прилегающей тканью, что, по-видимому, опосредуется цитокинами и другими факторами, секретлируемыми опухолью. Таким образом, при сравнении опухоли и прилегающей ткани, обычно рассматриваемой в качестве нормального контрольного образца, многие потенциальные биомаркеры рака могут быть оценены неадекватно. При изучении молекулярных характеристик gNAT желудка установили, что прилегающая к опухоли слизистая оболочка отличается как от нормальной, так и от опухолевой ткани и представляет собой промежуточное состояние [121]. Не только генетические и молекулярные особенности gNAT находятся на стадии начальных разработок, но и морфологические изменения в настоящее время изучены недостаточно. Для понимания механизмов желудочного канцерогенеза, морфологических, генетических, молекулярных особенностей слизистой оболочки при раке желудка необходимо дальнейшее изучение не только фоновых и предраковых процессов до момента малигнизации, но и патологических изменений в слизистой оболочке желудка на различном расстоянии от опухолевого узла.

1.2 Региональные особенности рака желудка в России и в мире

В настоящее время установлено, что имеются значительные различия в разных странах и их регионах по распространенности, клинико-морфологическим особенностям РЖ – частоте заболеваемости и выявляемости на различных стадиях развития болезни, показателям выживаемости и смертности. Наибольшее число выявленных больных с данным онкологическим заболеванием отмечается в Японии, России и Китае (40% всех случаев). В США и Австралии на долю карцином желудка приходится 21% [50]. По последним данным Япония занимает 1 место по выживаемости данной группы больных (53 %), что связано с выявлением злокачественных новообразований желудка на ранних стадиях, тогда как в других странах этот показатель не превышает 15–20 % [15, 30, 62, 111]. В России количество РЖ, выявленного на IV стадии заболевания, составляет 39,3% от общего числа зарегистрированных случаев, а на ранних стадиях – только 29,6%, показатели же смертности на первом году после постановки диагноза достигают 48,9% [178]. В настоящее время число случаев заболевания РЖ в России, диагностированных на ранних стадиях, увеличивается [22, 23, 54, 63]. Согласно Bray F. et al. (2018) показатели заболеваемости являются высокими (до 32 случаев на 100 000) в Восточной и Западной Азии, Восточной Европе и Южной Америке, зонами низкой заболеваемости (меньше 7 случаев на 100 000) являются Северная Америка, Северная Европа и большинство регионов Африки [205]. Показатели заболеваемости РЖ на 100 000 мужчин составляют 65,9 в Корее и 3,3 в Египте [130], а популяции отдельных коренных народов, таких как инуиты (в приполярном регионе) и маори (в Новой Зеландии), характеризуются высокими показателями частоты РЖ [205]. В Италии по последним данным ISTAT (Высший институт здравоохранения) РЖ является второй причиной смерти (29%) после сердечно-сосудистых заболеваний (37%). В 2018 году (Bray F. et al., 2018) зарегистрировано 9 457 смертей, вызванных этим заболеванием (60% умерших - мужчины), 5-летняя выживаемость в Италии при РЖ имеет среднее значение 31,8% с очевидными различиями между молодыми людьми (39,8%) и пациентами старше 75 лет (21,6%). Данные, предоставленные Регистром Итальянской ассоциации опухолей (AIRTUM) в 2018 году,

свидетельствуют о том, что РЖ занимает восьмое место по частоте встречаемости как у мужчин, так и у женщин старше 70 лет (Gullo I. et al. 2018). Дисплазия слизистой желудка составляет около 6% у мужчин в возрасте от 50 до 69 лет; у женщин данная патология встречается в 7% старше 70 лет [194]. Согласно данным AIRTUM (Associazione Italiana registri tumori) в Италии распространенность РЖ прямо пропорционально зависит от регионарных особенностей и различается в зависимости от Южной (70 случаев на 100 000 человек), Северной и Центральной части страны (137 случаев на 100 000 человек).

Несмотря на постоянный инновационный прогресс в медицине, рост диагностических возможностей, оснащение медицинских учреждений оборудованием с высокой разрешающей способностью, развитием и внедрением в повседневную практику новых методик диагностики и лечения, процентное соотношение выявленных случаев с заболеваниями, диагностированных на ранних стадиях опухолевого процесса во многих странах и регионах, остается достаточно низким [11, 42, 49, 62, 109].

1.3 Основные положения канцерогенеза рака желудка

Исследование механизмов желудочного канцерогенеза – это актуальная задача современной медицины. Данный процесс является сложным и многоступенчатым, сопровождается выраженными генетическими и морфологическими изменениями в СОЖ, которые возникают при ряде фоновых и предопухолевых патологических процессов и заболеваний. Понимание и оценка роли факторов риска развития РЖ, их значения в канцерогенезе, выявление фоновых патологических изменений и предраковых состояний и заболеваний, прогнозирование течения метапластических и диспластических в СОЖ являются необходимыми при скрининге, для своевременной ранней диагностики, являющейся основой для оперативного лечения карцином. Согласно имеющимся в настоящее время данным, следует учитывать и разные эпидемиологические закономерности, этиологические факторы, характерные для АК, возникших в кардиальном и не кардиальных отделах желудка [131].

В целом в развитии неопластических процессов в эпителии желудка выделяют следующие основные этиопатогенетические факторы [33]:

- 1) генетические;
- 2) наличие НР;
- 3) экзогенные повреждающие факторы.

Этапы канцерогенеза согласно каскаду Коррея в слизистой оболочке желудка при развитии карцином кишечного типа включают ряд стадий, фоновых и предраковых изменений: а) инфицирование *Helicobacter Pylori*; б) атрофический гастрит; в) кишечную метаплазию; г) дисплазию [76]. Риск развития рака желудка увеличивается при наличии фоновых и предраковых процессов и/или заболеваний - хронического гастрита, кишечной метаплазии, атрофии, полипов фундальных желез и гиперпластических полипов, а следующим этапом прогрессирования являются интраэпителиальные неоплазии без признаков стромальной инвазии - дисплазия низкой (слабой) и высокой (тяжелой) степеней [76, 119, 200].

На протяжении многих лет выполнено значительное количество исследований патологических процессов, играющих прямую или косвенную роль на различных этапах желудочного канцерогенеза, тем не менее, значение различных фоновых и предопухолевых процессов на отдельных стадиях развития неоплазий до настоящего времени окончательно не определено. Согласно последней актуальной классификации ВОЗ (2019 WHO classification of gastric epithelial tumors, 5th edition, 2019) к фоновым патологическим процессам относят хронический гастрит, атрофию и кишечную метаплазию желез желудка, полипы фундальных желез и гиперпластические полипы желудка (Данилова Н. В и соавт., 2020), а дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка является основным предраковым изменением [175].

Возможности и задачи морфологической диагностики предраковых заболеваний до настоящего времени окончательно не определены и во многом остаются дискуссионными проблемами. По-видимому, во многом это связано с тем, что понятие предрака является прогностическим, а постановка подобного диагноза конкретному пациенту может повлечь за собой лечебные мероприятия, оправданность которых должна быть полностью аргументирована. Тем не менее, предупредить опухолевую прогрессию можно только при раннем выявлении

злокачественного новообразования или своевременном лечении предопухолевых заболеваний, поэтому особенно важная роль должна отводиться рациональному формированию групп онкологического риска. Статистические данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и своевременного выявления фоновых и предопухолевых процессов в СОЖ, а применение высокоэффективных методов ранней диагностики и лечения онкологических больных с карциномами желудка поможет улучшить прогноз в данной группе пациентов [23, 30, 45, 49, 157].

1.4 Молекулярно–генетические исследования при раке желудка

Отягощенный онкологический семейный анамнез, при котором генетический фактор играет ключевую роль в развитии карцином желудка, имеет место только у 10% пациентов, страдающих РЖ [201]. В настоящее время опубликовано значительное число исследований, посвященных изучению роли генетического фактора в развитии РЖ. Установлено, что генетические нарушения в значительной мере ассоциированы с повышением риска развития РЖ, выявлены различные генетические изменения при многочисленных исследованиях канцерогенеза в эпителии желудка [49, 61, 62, 71, 84, 107, 145]. Описанные в настоящее время данные соответствуют гипотезе о том, что РЖ, вероятнее всего, является результатом повышенной генетической нестабильности стволовых клеток желудка, а не прямого перехода от метаплазии к раку. В 1998 г. выявлен ген, кодирующий молекулу белка Е-кадгерина (CDH1), мутации в котором ассоциированы с развитием диффузного РЖ [143]. Применение секвенирования нового поколения позволило идентифицировать частые соматические мутации в гене ARID1A при РЖ [178, 205]. Многие генетические нарушения, которые обнаруживаются в других опухолях человека, выявлены и при РЖ, т.е. являются неспецифическими. Тем не менее, гены K-sam, CDH1 часто упоминаются в контексте многоступенчатого процесса канцерогенеза в эпителии желудка.

Традиционно АК желудка подразделяются на кишечный и диффузный подтипы. Установлено, что опухоли кишечного и диффузного типов в желудке отличаются по клиническим, гистологическим особенностям, а также и на молекулярно-

генетическом уровне. В связи с возможностью генетических изменений, обусловленных вирусом Эпштейна-Барр, микросателлитной и хромосомной нестабильностью, а также – эпигенетическими изменениями в настоящее время выделяются и исследуются различные молекулярные варианты карцином желудка. Установлено, что молекулярно-генетические аномалии в интестинальных и диффузных опухолях имеют различный спектр. Так, при развитии рака кишечного типа в процесс малигнизации от предраковых изменений до развития карциномы вовлечена мутация p53, описаны уменьшение экспрессии p27, экспрессии циклина E и 6.0-kb транскрипты c-met гена. При развитии диффузных форм РЖ выявлены потеря гетерозиготности в хромосоме 17p, мутация или потеря гетерозиготности p53, а также мутация или потеря экспрессии CDH1 [129, 138, 142, 143, 153, 163, 185, 198, 203, 204, 205]. Установлено, что оба типа РЖ ассоциированы с инфекцией НР, при этом только определённые штаммы микроорганизма могут играть важную роль на начальных этапах канцерогенеза РЖ. Данные штаммы НР, а также - генетические факторы могут быть вовлечены в два различных генетических механизма развития РЖ – при формировании фенотипа, ассоциированного с микросателлитной нестабильностью, и фенотипа, связанного с хромосомной нестабильностью. Указанные фенотипы не являются независимыми и, в некоторых случаях могут сочетаться. Особенностью механизма, обусловленного микросателлитной нестабильностью, является высокий уровень индивидуальных вариаций, причиной которых являются мутации с наличием делеций и инсерций [25, 28, 46, 98, 115, 178, 201]. Хромосомная нестабильность характерна для большинства опухолей, в том числе и для карцином желудка, она наиболее часто связана с изменением количества копий хромосом, потерей гетерозиготности, делециями или дупликациями генов. Данный механизм приводит к активации онкогенов и/или инактивации генов-супрессоров опухолей [206]. Таким образом, при РЖ выявлены различные варианты генетических нарушений, что обуславливает его генетическую гетерогенность. Результаты молекулярно-генетических исследований дают более широкое представление об этапах и механизмах инициации и прогрессирования РЖ, а

практическая диагностика наследственной предрасположенности к РЖ во многом зависит от понимания мутационного процесса в разных популяциях.

Описан механизм развития РЖ, ассоциированный с ВЭБ. Изучение клинко-морфологических особенностей и поиск маркеров ВЭБ-ассоциированных форм РЖ имеют большую диагностическую и прогностическую значимость. Установлено, что в группах пациентов с хроническими и злокачественными заболеваниями желудка присутствует высокий уровень антител к антигенам ВЭБ, который значительно превышает аналогичные показатели у здоровых лиц. У больных РЖ имеет место высокая активность гуморального ответа на белки ВЭБ, что в большинстве случаев коррелирует с присутствием генетического материала вируса в опухолевых клетках [23, 26, 157]. Тем не менее, механизм развития ВЭБ-ассоциированных заболеваний остается во многом неясным вследствие наличия различных генетических вариантов ВЭБ. Известно, что только отдельные гены ВЭБ, а именно ген LMP-1 (latent membrane protein-1), связаны с трансформацией В-лимфоцитов. Имеется вариант указанного гена, обладающий повышенным трансформирующим потенциалом, который обусловлен, вероятнее всего, мутационной перестройкой, выявленной при секвенировании. В связи с этим, предполагается возможность вовлечения в развитие ВЭБ-ассоциированных форм РЖ модифицированных подобным образом генов LMP-1. Полученные результаты в совокупности с доказанной моноклональностью клеток, несущих геном ВЭБ, являются серьезной заявкой на этиологическую роль ВЭБ в развитии отдельных случаев РЖ, а вопрос о значении обнаруженных мутационных перестроек требует дальнейшего изучения [201].

На основании полученных результатов исследований в 2019 году была предложена молекулярная классификация рака желудка: в TCGA (The Cancer Genome Atlas) и ACRG (Asian Cancer Research Group). Согласно TCGA предложено выделять 4 подтипа рака желудка (Cancer Genome Atlas Research Network): 1) EBV-позитивный (Epstein-Barr virus positive, EBV); 2) подтип с микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability, MSI); 3) геномно-стабильный (genomic stability, GS); 4) хромосомно-нестабильный (chromosome instability, CIN). Однако, с точки зрения предиктивной ценности и общей выживаемости, различий между

указанными подтипами выявлено не было. Следует отметить, что некоторые подтипы, выделенные TCGA, имеют аналоги в молекулярных классификациях опухолей других локализаций (MSI- и CIN- подтипы колоректального рака, по Guinney J. et al., 2015) [157, 206].

В ряде исследований продемонстрирована возможная роль эпигенетических факторов в развитии РЖ, метилирование некоторых промоторов может влиять на экспрессию и активность генов-супрессоров опухоли. Продемонстрировано, что эрадикация HP значительно уменьшала метилирование CDH1, p16, и APC и полностью подавляла метилирование CDX2 [17,223]. Согласно данным Arai T. et al. (2013) и Yamada T. et al. (2016) большинство случаев EBV- позитивных опухолей характеризовались плотной лимфоидной инфильтрацией стромы, а в лимфоэпителиомаподобных карциномах продемонстрированы мутации PIK3CA и ARID1A, высокий уровень гиперметилирования генома, амплификация гена CD274 (PD-L1) [195]. Подтип с микросателлитной нестабильностью характеризовался мутациями или метилированием промоторов генов мисматч-репарации, таких как MLH1, и общим высоким уровнем гиперметилирования генома. Геномно-стабильный подтип включал в себя раки преимущественно с морфологией рака диффузного типа и характеризовался низкой частотой генетических повреждений. Чаще всего в этом подтипе выявлялись мутации гена RHOA или формирование химерных генов, включающих гены семейства RHO [37]. К хромосомно-нестабильному подтипу принадлежат преимущественно раки кишечного типа с амплификацией генов рецепторов тирозинкиназ (ERBB2, EGFR, MET, FGFR2), выраженной анеуплоидией, высокой долей мутаций гена TP53 [26, 28]. В исследовании ACRG предложена альтернативная молекулярная классификация рака желудка [Cristescu R. et al., 2015]: 1) MSI- подтип; 2) микросателлитно-стабильный подтип с признаками эпителиально-мезенхимной трансформации (MSS/ EMT- подтип); 3) микросателлитно-стабильный подтип TP53+ (MSS/ TP53+); 4) микросателлитно-стабильный подтип TP53- (MSS/ TP53).

Таким образом, в многочисленных публикациях последних лет продемонстрирована молекулярно-генетическая гетерогенность карцином желудка,

данная проблема находится в стадии интенсивной разработки, а многие вопросы этиопатогенеза РЖ остаются неясными и требуют дальнейших исследований.

1.5 Роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии рака желудка

Инфекция НР, а также воздействие определенных экзогенных факторов, могут быть ассоциированы с инициацией нарушений клеточного цикла и патологией клеточной дифференцировки, нарушениями процессов репарации ДНК и апоптоза, что может приводить к развитию карциномы желудка [29, 33, 82, 113, 159, 171, 197, 213, 214, 229]. Последние исследования показали, что инфекция НР вызывает не только воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка, но является пусковым моментом для ряда поражений других органов. Описано, что в данный процесс может быть вовлечена поджелудочная железа, где частота обсемененности НР у группы пациентов с хроническим панкреатитом составляла 86,5% в сочетании с воспалительными и эрозивно-язвенными поражениями, преимущественно гастродуоденальной зоны. Предполагают, что ключевую роль при данной инфекции играет аммиак, который способствует повышению базальной панкреатической секреции на фоне увеличенного выделения гастрина [155]. Несмотря на то, что патологические изменения в СОЖ, участвующие в канцерогенезе на фоне инфицирования различными штаммами НР описаны достаточно полно, требуется более детальное и глубокое изучение местных и системных изменений при данной инфекции ЖКТ. В России инфицирование НР остается на достаточно высоком уровне, в разных регионах страны у взрослого населения показатели инфицирования достигают 60–90% [16, 61, 205], а у детей в возрасте от 7 до 10 лет составляют 10–30%. Наличие возбудителя инфекции НР не является причиной развития РЖ, но в связи с особенностями питания, образа жизни, при сочетании определенных факторов риска и наличии патологических изменений в слизистой оболочке риск развития данного заболевания повышается [4, 6, 8, 10, 20, 57, 60, 85, 137, 188, 205]. Согласно современным представлениям, сочетание хронического гастрита с инфицированием наиболее патогенными штаммами НР является пусковым моментом в развитии РЖ. В большинстве случаев хронический активный гастрит развивается на фоне данной инфекции, а при хронизации процесса и его прогрессировании

наблюдается развитие фоновых и предраковых процессов – атрофии желез СОЖ, кишечной метаплазии, дисплазии, а затем и рака желудка. Данные этапы канцерогенеза и морфогенеза получили названия «каскада Correa» [3, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 44, 55, 98, 109, 111, 112, 135, 137, 204, 205].

Факторы патогенности и вирулентности НР достаточно хорошо исследованы и описаны, тем не менее, некоторые из них и в настоящее время продолжают активно изучаться [3, 19, 34, 111]. Установлено, что в повышении активности антрального гастрита ключевую роль играет *СagA* – цитотоксин НР, который принимает участие в язвообразовании и ангиогенезе с последующим развитием атрофии желез, проявляющейся в виде разрушения межклеточного матрикса и его базальной мембраны. Уреаза обеспечивает длительное персистирование НР в СОЖ, обусловленное наличием семи генов, выявленных при его исследовании. Было установлено, что *ure A*, *ure B* участвуют в кодировке структурных субъединиц уреазы, тогда как *ure E*, *ure F*, *ure G*, *ure H* кодируют дополнительные белки, которые необходимы для сборки и включения ионов Na^{2+} , а *ure I* кодирует каналы уреазы для H^+ [41, 87, 99, 114].

НР имеет собственную капсулу, в состав которой входят липополисахариды и белки, необходимые для адгезии микроорганизмов на поверхности эпителиоцитов, что влияет на продолжительность и степень воспалительного процесса в собственной слизистой желудка [6, 14, 31, 35, 41, 87, 107, 156]. Безусловно, персистенция в слизистой оболочке желудка НР определяет степень выраженности воспалительного процесса с переходом на собственную мышечную пластинку. В состав воспалительного инфильтрата входят лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты, макрофаги и плазматические клетки, возможно формирование лимфоидных скоплений и узелков. В дальнейшем наблюдается повреждение выстилающего эпителия с последующим развитием атрофических изменений, формированием кишечной метаплазии, интраэпителиальной неоплазии и, как следствие – рака желудка [3, 9, 10, 33, 45, 56, 67, 72, 78, 88, 107, 159, 164].

Помимо инфицирования НР установлена неоспоримая связь формирования карцином желудка с наличием атрофии и кишечной метаплазии [164]. В настоящее

время доказано, что указанный инфекционный процесс лежит в основе морфогенеза атрофии. Данная закономерность была сформулирована еще Р. Correa, согласно которой различные взаимосвязанные патологические процессы в СОЖ приводили к развитию карцином желудка. Каскад Correa включает в себя хронический гастрит с атрофией желез, кишечную метаплазию и дисплазию, которые входят в группу фоновых и предопухолевых процессов [20, 34, 35, 37, 40, 41, 57, 61, 78, 79, 137, 160, 161]. Таким образом, высокий риск развития РЖ определяется наличием хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией НР [142]. В качестве скрининга атрофического гастрита по последним Европейским рекомендациям и консенсусу Маастрихта IV рекомендуют серологический метод с определением пепсиногенов [7, 140, 167, 169, 199].

В настоящее время в ведущих зарубежных странах в качестве одной из главных скрининговых программ для диагностики патологии желудка применяют определение пепсиногенов и антител к НР в сыворотке крови [173]. В России для скрининга рака желудка также стали проводить серологические исследования [17], но адекватность данных видов исследований оценивается неоднозначно.

1.6 Фоновые патологические процессы при развитии карцином желудка

Клинико-морфологические особенности фоновых и предопухолевых процессов, их значение в канцерогенезе при развитии карцином желудка далеки от своей окончательной ясности. Согласно современным представлениям к фоновым патологическим процессам относят воспалительные изменения при хроническом гастрите, атрофию и кишечную метаплазию эпителия желудка, гиперпластические изменения [120, 161]. Важной задачей современной патологии является выявление и характеристика морфологических, молекулярно-генетических особенностей наиболее распространенных патологических процессов и предопухолевых поражений в слизистой желудка, таких как хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия слизистой оболочки, поиск адекватных биомаркеров для оценки динамики развития и прогрессии пре- и неопластических изменений. Это имеет несомненное значение не только для проведения адекватной

терапии, но и для профилактики последующего развития на их фоне карциномы и инвазивного рака желудка [120, 121, 146, 166, 179, 199, 204].

1.6.1 Хронический гастрит

Хронический атрофический гастрит в группе различных форм гастрита, ассоциированных с НР, рассматривается как фоновый процесс в слизистой оболочке желудка при развитии карцином. Согласно Л.И. Аруину и соавт. (2009), ХГ – это исход хронического воспаления, а хронический атрофический гастрит – это заболевание, которое предшествует развитию рака желудка кишечного типа [9]. Особенности хронического атрофического гастрита является его распространенность в большом возрастном диапазоне, а также тенденция к «омоложению» данной группы пациентов. Хронический атрофический гастрит - это широко распространенная патология, которая встречается как в детском возрасте [93, 103], так и с высокой частотой диагностируется у взрослой категории пациентов, особенно – у больных с карциномой желудка [48, 85, 118, 155, 200]. В 95 % случаев при хроническом атрофическом гастрите с сохраненной, или, в большинстве случаев, с повышенной секреторной функцией желез выявляется НР. Имеет место гиперпепсиногенемия–1, нормопепсиногенемия–1, нормогастринемия или гипогастринемия, развивающаяся при нормальном числе или при гипоплазии антральных G-клеток, которая зависит от степени выраженности атрофии, аутоантитела типа IgG к G-клеткам обнаруживаются в 10–15% случаев [164, 205, 203]. Помимо этого РЖ может развиваться на фоне секреторной недостаточности антральных G – клеток, которая проявляется гипопепсиногенемией и нормопепсиногенемией при различных формах ХГ в сочетании с атрофией желез и кишечной метаплазией [2, 19, 85, 102, 105, 108, 177].

В настоящее время выделены четкие морфологические критерии, необходимые не только для диагностики ХГ, но и для определения прогностической оценки риска развития РЖ, учитывающие степень активности воспаления, выраженности фиброза и распространенности атрофических изменений в СОЖ [47, 191, 199]. Используемый интегральный показатель различных морфологических изменений в новой международной классификации носит название системы OLGA [128, 205]. Для

удобства практического применения и большей воспроизводимости результатов оценки атрофических изменений в желудке в соответствии с Российским пересмотром классификации OLGA предложена визуально-аналоговая шкала с пиктограммами, отображающими патологические процессы в СОЖ, соответствующими баллам оригинальной классификации [12, 13, 14, 66, 78, 87, 117, 128, 149, 152, 191, 199, 203].

Для хронического атрофического гастрита характерным морфологическим проявлением является сплошной воспалительный инфильтрат различной степени выраженности в слизистой оболочке желудка, который может сочетаться, как с атрофией желез, так и с дистрофическими изменениями и дисрегуляторной перестройкой клеток поверхностного эпителия. Выделяют 3 основных варианта хронического атрофического гастрита в зависимости от степени атрофии и её локализации: мультифокальный атрофический гастрит, атрофический пангастрит и атрофический антрум-гастрит. Особенно важно выделение умеренной и выраженной степени атрофии, степень выраженности процесса зависит от уменьшения количества желез в собственной пластинке СОЖ. В большинстве случаев при хроническом атрофическом гастрите наблюдается сочетание «структурной перестройки» СОЖ с кишечной, пилорической, ворсинчатой, панкреатической метаплазией и неоплазией эпителия [2, 19, 102, 105, 108, 119, 149].

1.6.2 Атрофические изменения в слизистой оболочке желудка

При ХГ, ассоциированном с инфекцией НР, описано развитие так называемой ложной и истинной атрофии, при этом истинная атрофия рассматривается в качестве предракового состояния [2, 19, 102, 105, 108].

Вне зависимости от механизмов повреждения слизистая оболочка желудка может регенерировать и восстанавливать свою первоначальную структуру или подвергаться адаптивным регенераторным изменениям. Если повреждённые железы не могут регенерировать, их место занимает так называемый экстрацеллюлярный матрикс или фибробласты. Подобные картины необратимой утраты функциональных структур представляют собой истинную атрофию.

Ложная атрофия характеризуется неравномерным сближением деформированных желез, которые не разделяются соединительнотканной прослойкой и отсутствием пролиферации фибробластов.

Характерной особенностью при развитии истинной атрофии является замена специализированных клеточных элементов метапластическим эпителием. Таким образом, необратимая утрата желез, замещение специализированных клеточных элементов метаплазированным эпителием или фиброзной тканью, может считаться атрофией [2, 19, 66, 102, 105, 108, 149]. Сочетание истинной атрофии и ХГ увеличивает риск развития РЖ. Данный патологический процесс имеет важнейшее клиническое значение с позиций вторичной профилактики РЖ. В настоящее время, в зависимости от сочетания процессов атрофии с метапластическими изменениями эпителия выделяют ее различные варианты.

При антральном гастрите имеет место убыль эпителия желез, что проявляется в виде снижения общего количества функциональных элементов и уменьшения числа желез в СОЖ, что может сочетаться с КМ. При данном виде атрофии встречаются бокаловидные, цилиндрические каемчатые и клетки Панета, Ki-67 позитивные эпителиоциты.

Недавно, после проведенного исследования атрофического мультифокального гастрита был описан патологический процесс, получивший название гиперпролиферативная метапластическая атрофия [139, 149]. Особенностью данного процесса является наличие как полной, так и неполной КМ с выраженной пролиферацией эпителия. Суть указанного явления состоит в сочетании патологических изменений, а именно, гиперпролиферации и атрофии, при котором пролиферирует метаплазированный эпителий, являющийся особенностью данного процесса. При этом имеет место интенсивная экспрессия Ki-67 в цилиндрических клетках, а также экспрессия CDX-2 в каемчатых и бокаловидных клетках в зоне метаплазии при полной КМ [134, 153, 154]

При атрофическом пангастрите характерным морфологическим проявлением является сочетание абсолютной атрофии желез и кишечной метаплазии с гиперпролиферацией эпителия. Данный вид гастрита, по всей видимости, является

финалом предыдущих форм, и начальным этапом для формирования предпосылок к развитию дисплазий, он напрямую зависит от возраста пациента и выраженности неполной КМ [153, 154, 160]. На основе полученных данных можно предположить, что гиперпролиферативная метапластическая атрофия, развивающаяся на фоне пангастрита, является начальным или пусковым механизмом развития РЖ.

Ранее считалось, что все атрофические процессы развиваются только при ХГ ассоциированном с инфекцией с НР, но в результате Хьюстонского пересмотра Сиднейской системы [60, 136, 160] были предложены новые классификационные дополнения, согласно которым некоторые другие заболевания также могут приводить к атрофии желез и обширной кишечной метаплазии. Данный процесс наблюдается при аутоиммунном ХГ, который является одним из начальных этапов развития РЖ диффузного типа, обусловленного наличием канцерогенов первого порядка и формирующимся на фоне гипергастринемии, секреторной недостаточности, заселении кишечными бактериями [2, 13, 18, 19, 99, 102, 104, 149, 177, 181, 199, 200].

Таким образом, атрофические процессы в желудке характеризуются значительной гетерогенностью. При истинной атрофии диагностируются различные степени активности процесса – умеренная и выраженная, помимо этого возможно сочетание атрофии с различными патологическими процессами – с наличием гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии, что увеличивает потенциальный риск малигнизации и может быть связано с инициацией начальных этапов канцерогенеза.

1.6.3 Кишечная метаплазия

Многочисленные исследования слизистой оболочки желудка при предопухолевых процессах, карциномах за период более 70 лет продемонстрировали, что желудочный канцерогенез является многоступенчатым, многофакторным сложным процессом, при развитии карцином кишечного типа носящим название каскада Корреа [21, 172, 174, 176, 192]. В качестве одного из этапов канцерогенеза, предопухолевого процесса и непосредственной причиной развития РЖ ранее рассматривался патологический процесс, называемый кишечной метаплазией [153, 192, 171]. В настоящее время установлено, что в результате развития и прогрессии

нередко сочетающихся фоновых патологических процессов, таких как хронический гастрит, атрофия и кишечная метаплазия желез развиваются предраковые изменения эпителия желудка, к которым относят дисплазию СОЖ. В пользу данного утверждения свидетельствуют результаты 10 когортных исследований, опубликованных в *American Gastroenterological Association Technical Review*. В настоящее время проводится большое количество научных исследований, посвященных проблемам диагностики и лечения РЖ [150, 153, 154, 171, 172, 176, 178, 185, 193, 194, 201, 203, 205], а *American Gastrointestinal Institute* объявил, что вскоре опубликует новый технический обзор по диагностике кишечной метаплазии желудка.

Кишечная метаплазия (КМ) – это сложный процесс изменения клеточного фенотипа эпителиоцитов под действием факторов внешней среды, локализованный преимущественно в ЖКТ, чаще в пищеводе и желудке, играющий важную роль в процессах канцерогенеза [123, 133, 146, 153, 154, 171, 176, 185, 200, 205]. КМ в слизистой желудка – это перестройка эпителия желудочного типа в эпителий кишечного типа, что рассматривается как реактивное изменение в ответ на хроническое повреждение. Инфекция *H. pylori* приводит к развитию хронической воспалительной инфильтрации с последующим повреждением слизистой оболочки, воспаление и иммунно-опосредованное повреждение, нередко в сочетании с другими фоновыми процессами может приводить к появлению слизь-продуцирующих клеток и формированию кишечной метаплазии. Перепрограммирование различных дифференцированных эпителиальных клеток желудка является причиной развития метапластических изменений в СОЖ (Nam et al., 2010; Leushacke et al., 2017). Кишечная метаплазия характеризуется перестройкой нормальной слизистой оболочки желудка по толстокишечному типу с повышенной секрецией слизи (Petersen et al., 2017). Впервые ассоциация КМ с раком желудка кишечного типа описана Коррея, но в недавних исследованиях был обнаружен еще один метапластический процесс, СПЕМ (spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia), представляющий собой разновидность физиологического процесса, связанного с острым или хроническим (стойким) повреждением (травмой), наличием

воспалительного процесса. SPEM является моделью перепрограммирования с возможным появлением метаплазии, которая так же является фактором риска развития РЖ и характеризуется экспрессией Мис 6 [174, 176]. Недавние исследования подтверждают, что SPEM появляются в большинстве случаев в краях заживающих язв и непосредственно влияют на регенерацию прилежащей слизистой оболочки (Engevik et al., 2016). Тем не менее, все больше данных свидетельствуют о том, что наличие метаплазии при хроническом воспалении и, возможно, прогрессирование SPEM до кишечной метаплазии может стать причиной развития дисплазии слизистой оболочки желудка (Schmidt et al., 1999; Halldórsdóttir et al., 2003; Zhang et al., 2017).

Выделяют различные варианты кишечной метаплазии. Выявлены два основных морфологических типа КМ – тонко– и толстокишечная метаплазия, последняя форма подразделяется на полную и неполную. Полная и неполная метаплазии характеризуются степенью завершенности воспроизведения кишечного фенотипа клеток, а выделение тонко – и толстокишечной метаплазии характеризует специализацию кишечного эпителия [30, 34, 35, 37, 79, 80, 117, 123, 176]. При КМ риск развития РЖ увеличивается, тем не менее, не все варианты КМ являются ступенью к развитию рака. Взаимосвязь с РЖ описана для толстокишечного варианта неполной кишечной метаплазии [70]. Ранее считали, что понятия «тонкокишечная – полная» и «толстокишечная - неполная» метаплазия являются состоятельными, но в последнее время мнения по данному вопросу несколько изменились [80]. Об этом свидетельствует морфологическое исследование, продемонстрировавшее, что при полной КМ не обнаруживается весь спектр клеток, характерных для тонкой кишки. Помимо этого, описана смешанная форма КМ [11, 34, 35, 58, 165, 170, 171, 176, 180, 181, 191, 193, 195, 201, 200, 205].

Морфологические изменения при КМ характеризуются наличием бокаловидных клеток, которые встречаются при всех видах КМ и являются одним из основных её критериев [7, 30, 34, 37, 79]. Важными диагностическими проявлениями являются также наличие цилиндрических клеток, присутствие в них выраженной щеточной каймы и образование муцинов разных типов. На основе этих показателей выделяют 3

типа кишечной метаплазии со следующими иммуногистохимическими фенотипами [35, 70, 117, 123, 176, 188, 196, 203, 204]:

I – полная тонкокишечная: отмечается наличие различного количества бокаловидных клеток, продуцирующих сиаломуцины, имеются цилиндрические энтероциты с щеточной каемкой и экспрессией кишечного муцина (Muc 2), клетки Панета, метаплазия характеризуется отсутствием маркеров желудочного муцина-Muc 1, Muc 5 AC, Muc 6 и наличием маркера кишечного муцина – Muc 2, общего для тонкой и толстой кишки;

II – неполная тонкокишечная: характерно наличие бокаловидных клеток, содержащие сиало– или сульфомуцины, более высоких цилиндрических клеток, продуцирующих, главным образом, нейтральные и реже – сиаломуцины, клеток с плохо контурируемой щеточной каемкой и отсутствие клеток Панета, имеет место смешанный гастроинтестинальный тип с экспрессией желудочных (Muc 1, Muc 5 AC, Muc 6) и кишечных маркеров (Muc 2);

III – неполная толстокишечная: выявляется наличие бокаловидных клеток, продуцирующих сиало– или сульфомуцины и цилиндрических клеток, вырабатывающих преимущественно сульфомуцины, отсутствие каемчатых клеток и клеток Панета. При данном типе метаплазии установлено, что наибольшую прогностическую и диагностическую ценность имеют маркеры – транскрипционный фактор кишечной дифференциации (CD X2), цитокератин 7 (СК 7), муцин (Muc 5 AC), маркер пролиферативной активности Ki-67;

IV – В некоторых случаях встречаются так называемые «смешанные» варианты КМ.

Морфологические изменения, обнаруженные при полной тонкокишечной метаплазии, не позволяют относить данный вид к предраковым изменениям. Для РЖ наиболее характерна неполная толстокишечная метаплазия [30, 37, 70, 79, 117, 148, 170, 204], при которой важное значение имеет площадь поражения с возможностью последующей генетической альтерации, развития дисплазии, а в последующем и рака желудка. Таким образом, согласно современному пониманию, при развитии РЖ имеет значение не только тип кишечной метаплазии, но и площадь замещенного

желудочного эпителия, а согласно последним рекомендациям в качестве маркера высокого риска развития РЖ следует рассматривать только обширную КМ слизистой оболочки [58, 70, 104, 143, 148, 150, 155, 169, 177, 180, 191, 201].

Таким образом, кишечная метаплазия сопровождается заменой нормального эпителия слизистой оболочки желудка и перестройкой эпителия с появлением клеток-Панета, бокаловидных и клеток с щеточной каемкой. КМ является одним из ведущих звеньев в развитии РЖ, а региональная распространенность указанного патологического изменения слизистой желудка тесно коррелирует с данным заболеванием [176, 203]. В медицинской практике кишечной метаплазии отводится большое значение. Это привело к одной из проблем, с которыми сталкиваются гастроэнтерологи: что говорить пациентам и что следует делать, когда при биопсии желудка в заключении морфологов отмечается наличие кишечной метаплазии.

Таким образом, кишечная метаплазия является гетерогенным фоновым патологическим процессом, в настоящее время КМ рассматривается как потенциально обратимое повреждение, которое напрямую не связано с развитием РЖ, но имеет несомненное значение на различных этапах развития желудочного канцерогенеза [176, 205]. В настоящее время сложно предсказать, как именно влияет КМ на СОЖ, и в каких случаях развивается РЖ. Поэтому исследования КМ в эпителии желудка при различных патологических состояниях и заболеваниях являются крайне актуальными, необходимы дальнейшие целенаправленные усилия по выявлению роли и значения кишечной метаплазии при различной патологии желудка, и, особенно, при неопластических процессах.

1.7 Предопухолевые патологические процессы - дисплазии, как этапы желудочного канцерогенеза

Формирование РЖ – это результат сложного взаимодействия между эндогенными генетическими и экзогенными факторами окружающей среды. Диагностика и исследование предопухолевых процессов в слизистой оболочке желудка являются актуальными проблемами при разработке различных программ скрининга и лечения данной группы пациентов. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования предраковых процессов, к которым относятся

диспластические изменения в эпителии желудка на различных этапах формирования карциномы, в том числе и в слизистой оболочке, прилегающей к уже сформированной опухоли [120, 121, 122, 123, 124, 125, 142, 153]. Желудочный канцерогенез – это многоступенчатый процесс, который характеризуется изменением нормальной слизистой оболочки в результате хронического гастрита (хроническое воспаление слизистой оболочки желудка), атрофии желез, кишечной метаплазии по толстокишечному типу (с замещением эпителия желудка кишечным эпителием) и дисплазии различной степени, которая в настоящее время рассматривается как интраэпителиальная железистая неоплазия (дисплазия, ICD–O–code: 8148). Указанная последовательность (каскад Коррея) при развитии карцином кишечного типа отображает взаимосвязь различных патологических процессов, которые могут длиться на протяжении нескольких лет до момента малигнизации. Дисплазия в слизистой оболочке желудка является важнейшим этапом канцерогенеза при формировании карцином кишечного типа [120, 123, 125, 126, 129, 141, 142, 151, 162, 166, 177, 181, 182, 189, 200]. Согласно WHO Classification of Tumours (5th edition, 2019) при прогрессировании таких патологических процессов как хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия, развиваются интраэпителиальные неопластические процессы, к которым относятся дисплазия низкой (low grade) и высокой (high grade) степени [142, 151, 175, 189, 200], морфофункциональные характеристики и значение которых в желудочном канцерогенезе еще предстоит окончательно определить. Более того, в эпителии желудка выделяют 2 типа дисплазии – кишечного и фовеолярного (желудочного), а согласно новой классификации среди дисплазий желудка выделяют также зубчатую дисплазию высокой степени и низкой степени, дисплазию желудочных ямок/крипт [144, 196]. Таким образом, многие теоретические и практические аспекты диспластических изменений в слизистой оболочке желудка до настоящего времени разработаны недостаточно, а новые сведения, касающиеся данной проблемы, регулярно освещаются в современных публикациях.

Дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) – это структурные и клеточные нарушения дифференцировки эпителия, являющиеся ступенью в развитии

аденокарциномы желудка. В основе дисплазии лежит патологическая пролиферация камбиальных клеток с развитием клеточной атипии и структурных изменений эпителия в виде нарушения стратификации [25, 26, 45, 157, 180]. Дисплазия – это отклонение клеток и всего тканевого комплекса от нормальной структуры в направлении развития неопластического процесса [26,45]. Дисплазия, как правило, развивается на фоне существующей гиперплазии в результате хронического воспаления и нарушения процессов регенерации. Экспертная комиссия ВОЗ охарактеризовала неопластические изменения слизистой желудка следующими тремя признаками [129, 142, 151, 162, 166, 168, 175, 177, 181, 182, 189]: 1) клеточной атипией; 2) нарушением дифференцировки клеток; 3) дезорганизацией структуры слизистой оболочки. Клеточная атипия проявляется увеличением размеров ядер, вследствие чего возрастает ядерно-цитоплазматическое отношение, а также – полиморфизмом и гиперхромией ядер, расположением ядер на различных уровнях (псевдостратификацией), нарастанием базофилии цитоплазмы клетки, появлением патологических митозов. Нарушения клеточной дифференцировки характеризуются расширением генеративной зоны, снижением количества секреторных гранул покровно- ямочного эпителия, исчезновением зрелых секреторирующих слизь клеток. Дезорганизация структуры СОЖ проявляется нерегулярностью расположения желудочных ямок с почковидными разрастаниями эпителия, смещением атрофированных желез в подслизистый слой, разрастанием гладкомышечного слоя собственной пластинки слизистой оболочки и фиброзом. Все три указанных признака очень важны в определении степени тяжести неопластических изменений, ведущее значение при этом отводится клеточной атипии [36, 129].

1.7.1 Степени и виды диспластических процессов в эпителии желудка

Большинство исследователей выделяют три степени выраженности дисплазии в СОЖ: низкую, умеренную и высокую (дисплазию I, II и III степени). Особенный интерес представляет интраэпителиальная неоплазия II–III степени, которая считается предраковым изменением, так как вероятность малигнизации при данной патологии резко увеличивается. В 80% случаев дисплазии высокой степени и в 36% наблюдений умеренной степени выявляются фокусы высокодифференцированной

АК, что говорит о необходимости ведения больных с данными типами неоплазии согласно принципам для больных с ранним опухолевым процессом [37]. Ранние неопластические поражения определяются как «гистологически однозначно опухолевый эпителий без признаков инвазии» [127]. Дисплазия СОЖ проявляется нарушением дифференцировки эпителия, на что указывают изменения срока жизни клеток и уменьшение секреции муцина. Основой пристеночного слизистого слоя являются полимеризованные гликопротеины слизи, биохимические изменения которой отражают патологическое состояние слизистой оболочки. При дисплазии эпителия не выявлено изменений в содержании белковой части гликопротеина, но при этом уменьшается количество гексозаминов и увеличивается содержание сиаловых кислот – в 3 раза, нуклеиновых кислот – в 5 раз, а также бикарбонатов, по сравнению со здоровыми людьми [126, 207]. Данные нарушения состава пристеночной слизи помогают выявить начальный этап опухолевого процесса. НР обнаруживается с частотой 88,9 - 94,4% у больных с дисплазией I - III степени и кишечной метаплазией, что превышает аналогичный показатель при хроническом атрофическом гастрите без кишечной метаплазии [38]. Наличие у больных умеренной, и, особенно, тяжелой степени дисплазии является не только маркером повышенного риска развития РЖ, но и этапом морфогенеза рака.

В настоящее время описаны различные степени интраэпителиальных изменений СОЖ, тем не менее, отдельные моменты понимаются неоднозначно и охарактеризованы не полностью. В соответствии с различными морфологическими проявлениями выделяют 2 системы градирования степени интраэпителиальной неоплазии [43]. Наиболее общепринятой является 3-х ступенчатая (трехуровневая) система, которая подразделяет дисплазии на легкую, умеренную и тяжелую. Тем не менее, известные качественные показатели могут оцениваться субъективно, а объективные количественные морфологические критерии для точной дифференциальной диагностики между I-II-III степенью дисплазии и РРЖ, до настоящего времени полностью не разработаны. В связи с этим при клинической диагностике степени дисплазии имеется ряд проблем. Так, слабо выраженную дисплазию трудно отличить от дисрегенераторных изменений слизистой желудка

при воспалительном процессе. В некоторых случаях в ограниченном объеме диагностического материала гастробиопсий нередко сложно провести дифференциальную диагностику между дисплазией I и II степени, III степени и высокодифференцированной аденокарциномой. Диагноз во многом зависит от высокого профессионализма и опыта врача-морфолога. Помимо этого, в настоящее время термины «аденома» и «дисплазия» желудка понимаются неоднозначно [25, 47, 73, 75, 76, 86, 95, 97, 129, 142].

В связи с этим было предложено ввести 2-х ступенчатую (двухуровневую) систему (ВОЗ, 2019) при которой выделяют дисплазию низкой (low-grade) и высокой степени (high-grade), дисплазии high-grade соответствуют тяжелые и умеренные диспластические изменения согласно описанной выше трехступенчатой системе градирования [17, 86, 129]. Вне зависимости от системы для диагностики степени дисплазии применяются следующие основные морфологические критерии.

Для низкой степени дисплазии (low-grade) характерны следующие признаки:

- 1) форма клеток округлая, некоторые клетки вытянутые, одинакового размера;
- 2) ядра эпителиоцитов округлые, ядрышки не просматриваются, некоторые клетки полихромны, нередко с вытянутым гиперхромным ядром, располагающимся базально со светлой цитоплазмой;
- 3) железы правильные, округлые, равномерно расположенные в строме;
- 4) митотическая активность, гиперхроматоз, лимфоцитарная инфильтрация отсутствуют.

Таким образом, при дисплазии низкой степени гистоархитектоника железистого эпителия относительно не изменена, клеточный плеоморфизм выражен слабо или отсутствует, ядра сохраняют базальную полярность, а митотическая активность заметно не повышена [161]. Практически во многих случаях затруднительно выявить достоверные морфологические отличия между реактивными/регенеративными изменениями и истинной дисплазией, особенно при небольших объемах тканевых образцов и технических артефактах. В таких случаях некоторые авторы рекомендуют применение термина «дисплазия с неопределенным потенциалом злокачественности» [126, 129, 142, 175, 182, 189, 197, 202].

При высокой степени дисплазии (high-grade) наблюдаются следующие морфологические изменения [129, 161]: 1) дезорганизация структур слизистой оболочки, десмоплазия стромы; 2) клетки цилиндрической или неправильной формы, несколько увеличены и различных размеров, могут располагаться хаотично, группами, в просвете желез могут формироваться сосочковидные скопления; 3) клетки полихромны, могут приобретать сходство с бокаловидными, нередко с вытянутым гиперхромным ядром, располагающимся базально, и светлой цитоплазмой, в некоторых - ядра более крупные и смещаются в центральные отделы клеток; 4) наличие от 2 и более ядрышек, высокое ядерно – цитоплазматическое отношение, ядра могут располагаться беспорядочно; 5) форма желез переменна, количество их увеличено, они расположены тесно по отношению друг к другу («спинка к спинке», эффект «железа в железе»), строма скудная, присутствуют кистозно-измененные и кривбриформные железы, в просвете некоторых – некротический детрит; отмечается выраженная многорядность, гиперхроматоз, фокусы мелких атипичных сливающихся желез, просвет у некоторых железистых структур отсутствует; б) характерно наличие многочисленных, в том числе и патологических митозов, выраженный гиперхроматоз и лимфоцитарная инфильтрация. В целом, при диспластических изменениях высокой степени признаки нарушений гисто- и цитархитектоники эпителия более выражены, а именно нарушено соотношение стромального и железистого компонента, определяется значительная цитологическая атипия с наличием увеличенных размеров ядер и выступающих ядрышек, с потерей полярности клеток и частыми митотическими фигурами. В литературе очень много различной информации об особенностях дисплазии низкой и высокой степени.

Диспластические изменения высокой степени (high-grade, 2–3 степень дисплазии согласно трехступенчатой системе) являются последним этапом в развитии РЖ, а низкая степень дисплазии (low-grade, 1 степень дисплазии) нередко выявляется при дисрегенераторных процессах на фоне воспаления [180]. Дисплазия проявляется неопластическими изменениями в покровном эпителии желудка без наличия инвазивного роста в прилежащие слои и характеризуется наличием

клеточной и ядерной атипии различной степени выраженности, признаков аномальной дифференцировки, дезорганизации архитектоники, повышения митотической активностью. При этом имеются различные макроскопические изменения в виде плоских, экзофитных или эндофитных изменений, которые могут возникнуть *de novo* или на фоне доброкачественных образований – аденом и аденоматозных полипов [120, 121, 129, 142, 144, 168, 181, 200, 201].

Исследованию изменений гисто– и цитоархитектоники слизистой оболочки желудка при дисплазиях различной степени выраженности посвящено значительное количество публикаций. За последние несколько лет переработана классификация дисплазий, несколько изменены подходы к диагностике данного процесса и, конечно же, к выбору тактики лечения данной группы пациентов. Следует отметить, что при дифференциальной диагностике дисплазии высокой степени и внутрислизистой аденокарциномы кишечного типа также могут возникать определенные затруднения, особенно при исследовании небольших образцов биопсийного материала, а также в связи с различием диагностических подходов и отсутствием четких морфологических критериев. Для аденокарцином более характерно преобладание паренхиматозного компонента над стромальным (последний практически отсутствует), более значительные изменения формы желез, наличие картины в виде «колыбели», ветвления, почкования, отдельно рассеянных клеток или их кластеров, а также внутрижелезистого гнойно–некротического детрита [163].

В статье Даниловой Н.В и соавт. (2019), рассматриваются актуальные типы диспластических процессов в желудке согласно новой классификации ВОЗ [43]. Так дисплазию (ICD-O-code: 8148) делят на два основных типа – кишечную и фовеолярную [43]. Кишечный тип дисплазии по гистологической структуре схож с эпителием толстой кишки и характеризуется формированием трубчатых желез, выстланных столбчатыми клетками, перекрывающимися, псевдостратифицированными и округленными ядрами, которые могут быть гиперхромными или плеоморфными в сочетании с бокаловидными клетками и уменьшением или исчезновением клеток Панета. Дисплазия кишечного типа проявляет иммунореактивность в отношении Muc 2, CD10 и CDX2 22 [43].

Фовеолярный (желудочный) фенотип дисплазии характеризуется кубовидными или низкими столбчатыми клетками, напоминающими фовеолярные клетки желудка, с округлыми или овальными ядрами и прозрачной или эозинофильной цитоплазмой. Дисплазия фовеолярного типа характеризуется экспрессией маркеров Muc 5 AC и MUC 6 [141, 142, 151, 162, 177, 196]. В современной классификации помимо данных основных типов дисплазии [43] рассматриваются такие подтипы, как дисплазия желудочных ямок/крипт (ICD-O-code : 8144) и зубчатая аденома (ICD-O-code: 8213).

1.7.2 Актуальные аспекты исследований дисплазий

Таким образом, интраэпителиальные неопластические изменения, проблема трансформации дисплазии низкой степени в дисплазию высокой степени, взаимосвязи указанных процессов, вероятность их обратимости, взаимоотношения с такими фоновыми патологическими процессами в слизистой желудка, как метаплазия и гиперплазия эпителия, до настоящего времени изучены недостаточно. Распространенность и биологические характеристики дисплазии ямочного эпителия исследованы не полно, при изучении прилежащей к опухоли слизистой оболочки желудка установлено, что в 21% карцином имела место дисплазия ямочного эпителия, сопровождавшаяся усилением экспрессии p53 и Ki-67 [142, 199, 202]. У некоторых пациентов с хроническим гастритом описана атипия, подобная дисплазии (DLA), ограниченная ямочным эпителием без вовлечения поверхностного эпителия. DLA была выявлена в 49% случаев в участках слизистой оболочки, прилегающей к обычной дисплазии или карциноме, в участках с DLA показатели Ki-67 были выше, чем в фокусах кишечной метаплазии, авторы рассматривают DLA как важное предопухоловое неопластическое поражение в желудочном канцерогенезе [142, 151, 162]. Далек от окончательной ясности и феномен полей канцеризации, описанный Slaughter D. P. et al. (1953) для объяснения возникновения первично множественных опухолей, локальных рецидивов, аномалий ткани, окружающей карциномы, мультифокальной области предраковых изменений [120, 121, 122, 125, 129, 151, 166, 168]. Суть феномена заключается в том, что в областях, окружающих опухоль, гистологически имеющих вид нормальной ткани, имеются генетические и/или эпигенетические изменения, предрасполагающие к развитию опухоли или местного

рецидива. Указанный феномен описан при различных типах рака, в ряде публикаций рассматривается как важный компонент канцерогенеза [189, 196, 197]. При исследовании полей канцеризации при карциномах желудка идентифицированы многочисленные молекулярные, генетические, эпигенетические и хромосомные нарушения [126, 142, 144, 162, 175, 189, 201, 204].

Таким образом, очевидно, что для понимания механизмов желудочного канцерогенеза необходимо дальнейшее изучение не только фоновых, но и предраковых диспластических изменений - этапов развития интраэпителиальных неоплазий, предшествующих развитию карцином, на различных моделях опухолевого процесса, в том числе и в слизистой оболочке, прилежащей к уже сформированному опухолевому узлу.

1.8 Карцинома *in situ* и внутрислизистый ранний рак желудка

В результате многоступенчатого процесса желудочного канцерогенеза наступает этап малигнизации и развивается рак *in situ* и затем и внутрислизистый ранний рак желудка, а именно инвазивная аденокарцинома слизистой оболочки с максимальным уровнем инвазии до подслизистого слоя, с наличием или отсутствием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [129, 130, 131, 197].

Рак *in situ* является одним из видов интраэпителиальных неопластических процессов в слизистой оболочке желудка. В Японии основным показателем при диагностике данной формы РЖ является наличие клеточной атипии в glanduloцитах желез, тогда как в западных странах диагноз «ранняя АК» правомочен при одновременном наличии изменений в строме и базальной мембране железистых структур.

Ранний рак желудка (РРЖ) - это злокачественная эпителиальная опухоль, ограниченная слизистой оболочкой или слизистой оболочкой и подслизистой основой, независимо от вовлечения регионарных лимфатических узлов [86, 107]. Общее количество выявляемых случаев с ранним РЖ небольшое, локализуются опухоли преимущественно по малой кривизне в углу желудка, обладают мультифокальным типом роста, что является неблагоприятным прогнозом для

данной группы пациентов. По макроскопической картине данный вид РЖ подразделяют на несколько типов [43]:

- тип I – экзофитный тип роста
- тип II – латерально распространяющийся или поверхностный рост
- тип III – эндофитный тип роста
- тип IV – инфильтрирующий рост с боковым распространением

В ряде случаев РРЖ, диагностированный японскими исследователями, западными специалистами может быть оценен как дисплазия эпителия [31, 57, 79, 92, 10, 129]. В настоящее время тактика ведения больных с интраэпителиальной неоплазией высокой степени (в заключениях отечественных специалистов встречается термин *carcinoma in situ*) и РРЖ имеет одинаковые принципы [81, 94, 129]. По мнению F. Farinati et al. [157], более чем в 80 % случаев интраэпителиальной неоплазии высокой степени и в 36 % наблюдений умеренной дисплазии эпителия при детальном морфологическом исследовании обнаруживаются фокусы высокодифференцированной аденокарциномы [155]. В Парижской эндоскопической классификации поверхностных неоплазий (2002 г.) утверждается, что к РРЖ необходимо относить также случаи интраэпителиальной неоплазии высокой степени эпителия СОЖ. Это обосновано тем, что морфологическая дифференциальная диагностика между дисплазией желудка высокой степени и ранней инвазивной карциномой в части случаев затруднительна. Помимо этого, диагностика в значительной степени зависит от опыта и уровня подготовки патоморфолога, проводившего исследование [57, 129, 157]. В связи с этим, участники согласительной Парижской конференции и большинство японских и корейских ученых предлагают расценивать интраэпителиальную неоплазию высокой степени как неинвазивный рак (*carcinoma in situ*) и применять такую же лечебную тактику, как и при РРЖ с инвазией в пределах слизистой оболочки [119, 129].

1.9 Иммуногистохимические маркеры при неоплазиях желудка

В настоящее время ведется активный поиск эффективных биомаркеров для диагностики различных этапов канцерогенеза при многих опухолях, в том числе и в эпителии желудка. Известны многочисленные публикации, направленные на

выявление различных типов диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров – серологических, биохимических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических. Наряду с современными молекулярно-генетическими исследованиями большое количество работ посвящено изучению иммуногистохимических маркеров неопластических процессов в эпителии желудка. Для иммуногистохимического исследования неопластических процессов рекомендованы маркеры, характеризующие отдельные этапы канцерогенеза, структурные и молекулярные особенности опухолевых клеток, а именно - антитела к p53, p63, Ki-67, CDX-2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, SOX-2, к отдельным видам цитокератинов – high-molecular-weight cytokeratins (HMWCRs), CK7 и CK20, муцинам ЖКТ – Muc 1 Muc 2, Muc 5 AC, Muc 6, а также - к HER2, CDH-1 и некоторым другим факторам [44].

Определение экспрессии маркеров фаз клеточного цикла, пролиферативной активности имеет важное значение для диагностики и прогноза многих типов опухолей. Усиление клеточного деления при различных патологических процессах в желудке может быть одним из первых индикаторов возможной опухолевой трансформации. В настоящее время при исследовании хронического атрофического гастрита применяются антитела для выявления маркеров Ki-67, CDX-2 [43]. Для верификации толсто- и тонкокишечной метаплазии используются антитела к отдельным видам нормальных и неопластических клеток ЖКТ: Muc1 (энтероциты и кишечные бокаловидные клетки), Muc 2 (кишечные бокаловидные клетки), Muc 5 AC (фовеолярные клетки желудка и неопластические бокаловидные клетки), Muc 6 (клетки антрального и фундального отделов желудка). При иммуногистохимической диагностике неопластических процессов в желудке важное диагностическое и прогностическое значение имеют следующие маркеры: Muc 2 – кишечный муцин; CDX-2 – транскрипционный фактор кишечной дифференциации; цитокератин-7 (CK7); муцин (Muc 5 AC); Ki-67 – маркер пролиферативной активности.

При изучении СОЖ продемонстрированы особенности экспрессии CK7, 8/18, Muc 1, Muc 2, Muc 5 AC, p53 при раке желудка и в очагах тяжелой дисплазии [39]. В ряде случаев иммуногистохимические исследования позволяют значительно

улучшить дифференциальную диагностику указанных состояний. Антитела к CK8/18 применяются для оценки архитектоники опухолевой ткани, нарастание интенсивности и распространенности экспрессии p53 и снижение интенсивности и распространенности экспрессии Muc 5 AC имеет место при раке желудка по сравнению с диспластическими изменениями. Использование антител к Muc 2 достоверно выявляет фокусы толстокишечной метаплазии в СОЖ [39, 46, 47]. Молекулярные и иммуногистохимические методы применяются для выявления различных субтипов рака желудка - EBER-гибридизация *in situ*, диагностика aberrаций TP53, микросателлитной нестабильности.

1.10 Заключение

Таким образом, карциномы желудка – это гетерогенная группа неоплазий, в развитии которых играют роль различные факторы. У большого числа пациентов во многих странах мира РЖ диагностируется на 4-ой клинической стадии, что определяет неблагоприятный прогноз болезни и подчеркивает необходимость ранней своевременной диагностики. Современные данные о предопухолевых процессах в желудке свидетельствуют о том, что многие стороны данной проблемы исследованы недостаточно. Это касается как теоретических аспектов этиопатогенеза, так и практической морфологической и иммуногистохимической диагностики, градирования и интерпретации пре- и неопластических изменений в слизистой оболочке желудка. Отсутствие четких морфологических и иммуногистохимических критериев для дифференциальной диагностики различных степеней интраэпителиальной неоплазии и РЖ указывает на необходимость дальнейшего поиска адекватных биомаркеров. В настоящее время продолжается активное исследование механизмов канцерогенеза и молекулярно-генетических вариантов карцином желудка с применением различных методических подходов и иммуногистохимических маркеров. Возможно, эти исследования откроют новые диагностические возможности, позволят создать способы воздействия на опухолевый процесс и предпосылки к изменению тактики ведения оперированных по поводу рака желудка больных.

В связи с этим крайне актуальной задачей является более детальное исследование фоновых и предопухолевых процессов, уже сформированных карцином на различных моделях канцерогенеза рака желудка с помощью морфологических и иммуногистохимических методов, мультидисциплинарных подходов к решению научно-исследовательских задач. Для более детального понимания механизмов желудочного канцерогенеза в настоящей работе проведено как традиционное морфологическое, так и морфометрическое и иммуногистохимическое исследование ряда параметров гисто- и цитоархитектоники, гетерогенности аденокарцином кишечного типа, основных фоновых и предопухолевых патологических процессов в прилежащей к уже сформированной карциноме слизистой оболочке на различном расстоянии от опухолевого узла на операционном материале после резекций и гастрэктомий желудка, разработаны алгоритмы для решения ряда диагностических задач.

В современной медицине одним из главных направлений является ранняя диагностика как фоновых, предопухолевых патологических процессов, так и внутрислизистого рака, путем выполнения органосохраняющих операций на основе гистологического заключения исследования биопсийного материала. В связи с этим в задачи настоящего исследования входило применение и оценка эффективности разработанных алгоритмов исследования фоновых и неопластических процессов в слизистой оболочке желудка, на материале, полученном после органосохраняющих операций ЕРСО и ЭДПО.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика материала. Объект исследования

Материалом для решения поставленных задач послужили фрагменты доброкачественных и злокачественных эпителиальных опухолей, и прилежащей слизистой оболочки на различном расстоянии от карцином желудка, удаленные у пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ "Областная клиническая больница Калининградской области" г. Калининграда в период с 2019 по 2021 годы. Всего для исследования отобрали 952 образца от 134 пациентов в возрасте от 32 до 89 лет с эпителиальными опухолевыми поражениями желудка. Операционный материал, полученный после гастрэктомии и резекции желудка, составил 50 случаев (I группа), в 22 и 62 наблюдениях ткани желудка были удалены методами эндоскопической подслизистой диссекции (II группа – ЭДПО) и эндоскопической резекции слизистой (III группа – ЭРСО). Распределение по полу количества случаев в исследованных группах с эпителиальными образованиями желудка представлено в таблице № 1.

Таблица №1

Распределение по полу количества случаев в исследованных группах с эпителиальными образованиями желудка

	Пол		Всего
	Мужчины	Женщины	
I группа	27	23	50
II группа	10	12	22
III группа	10	52	62
Всего	47	87	134

Вырезка материала, полученного после гастрэктомий и резекций желудка проводилась поэтапно, определялись максимальные границы опухоли и слизистая оболочка на расстоянии 1 см и 2 см с дальнейшей маркировкой цветными клипсами. Далее выполнялась вырезка материала при различных макроскопических типах карцином согласно установленным маркерам (Рис.1, Рис.2) и в материале ЭРСО/ЭДПО (Рис.3. Рис.4).

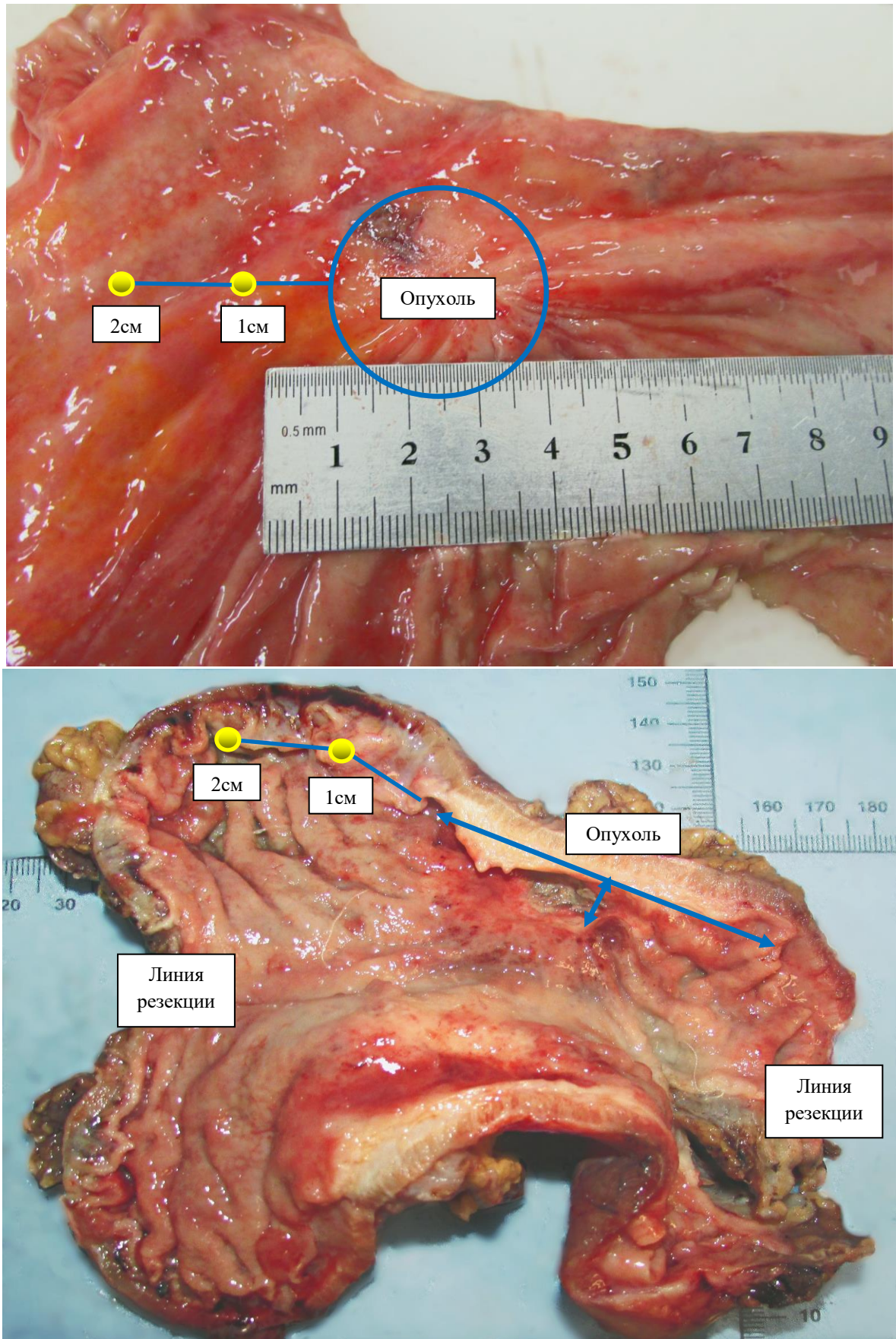


Рис.1. Особенности вырезки карцином желудка при гастрэктомии и резекции: определение максимальных границ опухоли и прилежащей слизистой оболочке на расстоянии 1 и 2 см.

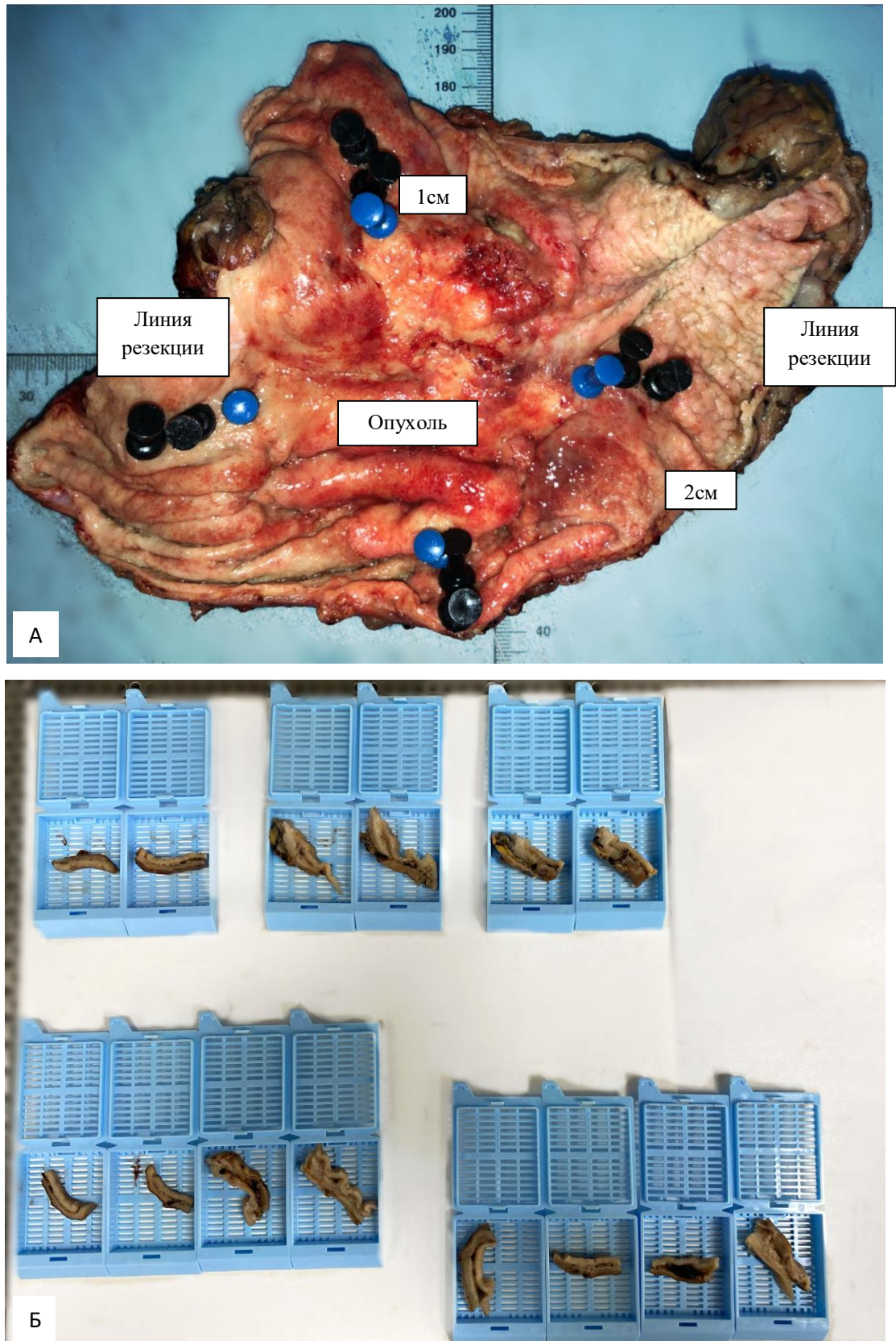


Рис.2. Особенности вырезки операционного материала при гастрэктомиях и резекциях желудка у пациентов с инвазивными карциномами желудка.
 А. Операционный материал с карциномой желудка, маркировка слизистой оболочки желудка на различном расстоянии от опухолевого узла (1 см и 2 см). Б. Укладка материала в гистологические кассеты.

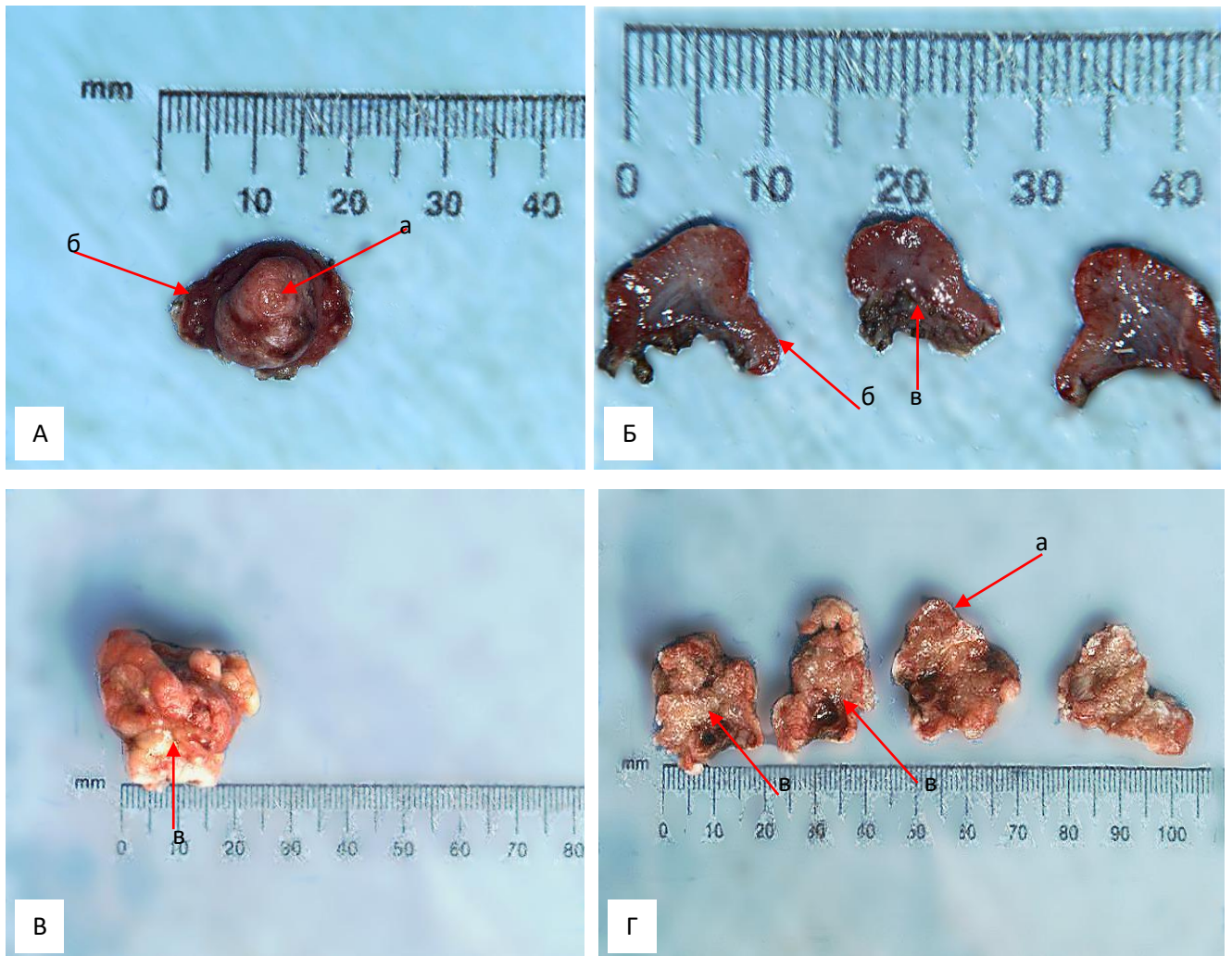


Рис. 3. Особенности вырезки эпителиальных образований слизистой оболочки желудка, удаленных методами ЭРСО/ЭДПО (А-Г).

Исследование эпителиальных образований и прилежащей слизистой оболочки желудка с последующей вырезкой шагом в 2 мм сразу после операции с забором наиболее важных элементов: а- экзофитный компонент опухоли, б- прилежащая слизистая (при возможности), в, г- основание или сосудистая ножка эпителиальной опухоли.

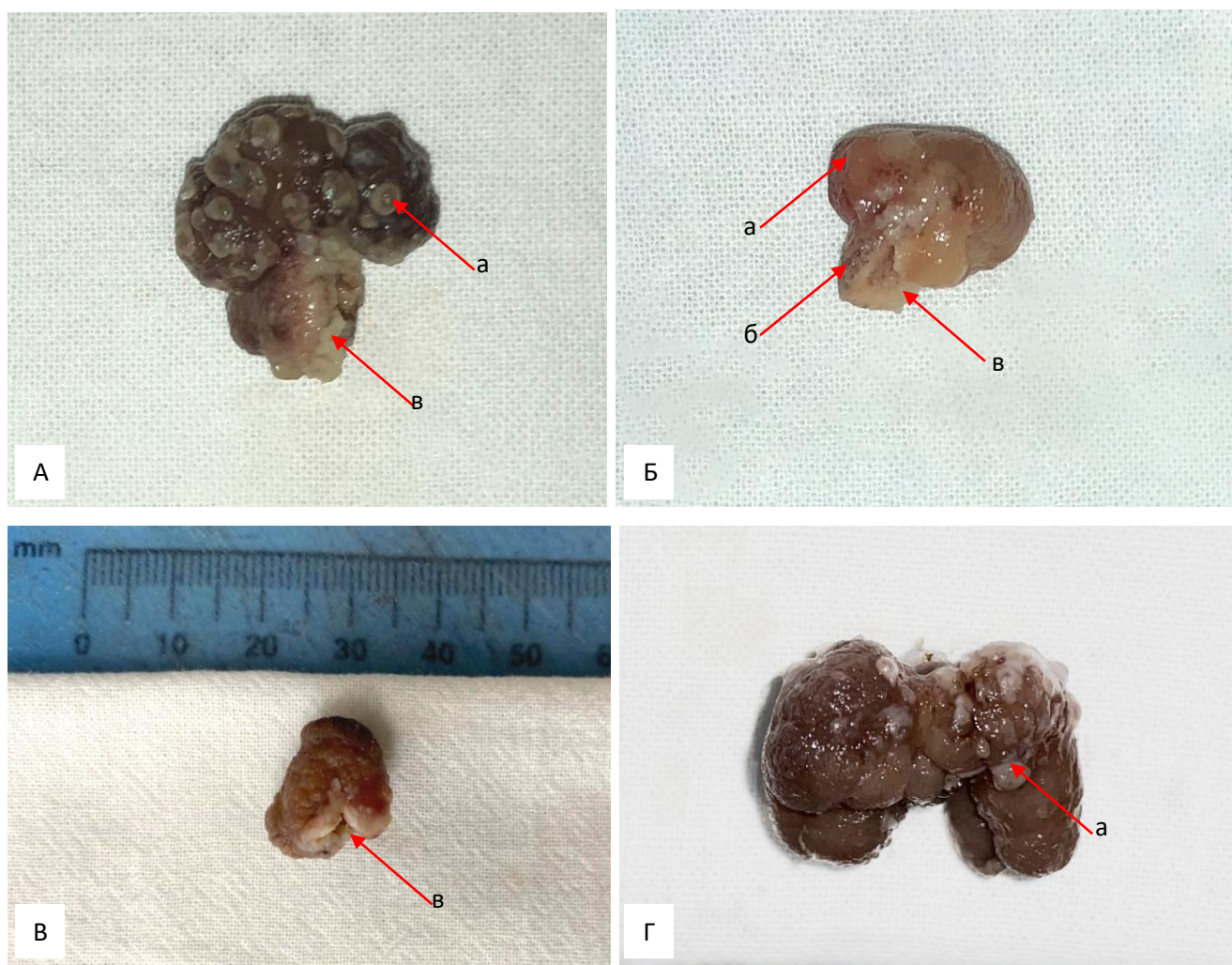


Рис. 4. Варианты эпителиальных образований слизистой оболочки желудка с указанием наиболее значимых фрагментов для исследования (А-Г).

а-экзофитный компонент опухоли, б-прилежащая слизистая (при возможности), в-основание или сосудистая ножка эпителиальной опухоли.

2.2 Предмет исследования

Материал для исследования (134 наблюдения) был собран в течение 2019–2021 гг. и разделен на следующие 3 группы:

- I группа – 50 больных с клиническим диагнозом РЖ, госпитализированных в течение 2019–2021 года для выполнения гастрэктомий и резекций желудка с регионарной лимфодиссекцией;
- II группа – 22 пациента, которым была выполнена ЭДПО по поводу эпителиальных образований СОЖ;
- III группа – 62 случая с экзофитными образованиями желудка, при этом была проведена ЭРСО.

I группа была основной в данной научно–исследовательской работе для исследования не только инвазивных аденокарцином желудка кишечного типа, но и для изучения прилежащей слизистой оболочки на различном расстоянии от опухолевого узла для выявления фоновых и предопухолевых патологических процессов, которые прямо или косвенно участвуют в различных этапах желудочного канцерогенеза.

С учетом того, что одним из ведущих направлений современной медицины является ранняя диагностика фоновых и предопухолевых патологических процессов, доброкачественных и злокачественных новообразований, было решено включить в исследование группы пациентов II и III, которым были выполнены органосохраняющие операции на слизистой оболочке желудка методами ЭРСО/ЭДПО.

Дизайн диссертационной работы (Рис.5) включал изучение особенностей гисто– и цитоархитектоники различных отделов первичного опухолевого узла и прилежащей слизистой оболочки с целью выявления фоновых и предопухолевых патологических процессов. С учетом данных, опубликованных в современной научной литературе в качестве фоновых процессов исследовали такие патологические изменения в слизистой оболочке, как гиперплазия, метаплазия, воспаление, атрофия, к предопухолевым процессам относили интраэпителиальные неоплазии – дисплазию низкой степени (low grade) и высокой степени (high grade).

Гисто– и цитологические параметры СОЖ изучали с помощью традиционных гистологических, морфометрических, гистохимических и иммуногистохимических методов с обязательным исследованием следующих областей операционного материала после гастрэктомий и резекций желудка (группа I):

- 1) центральные отделы опухоли;
- 2) периферические отделы опухоли;
- 3) СОЖ на расстоянии 1 см от опухолевого узла;
- 4) СОЖ на расстоянии 2 см от опухолевого узла;
- 5) проксимальная линия резекции;
- 6) дистальная линия резекции.

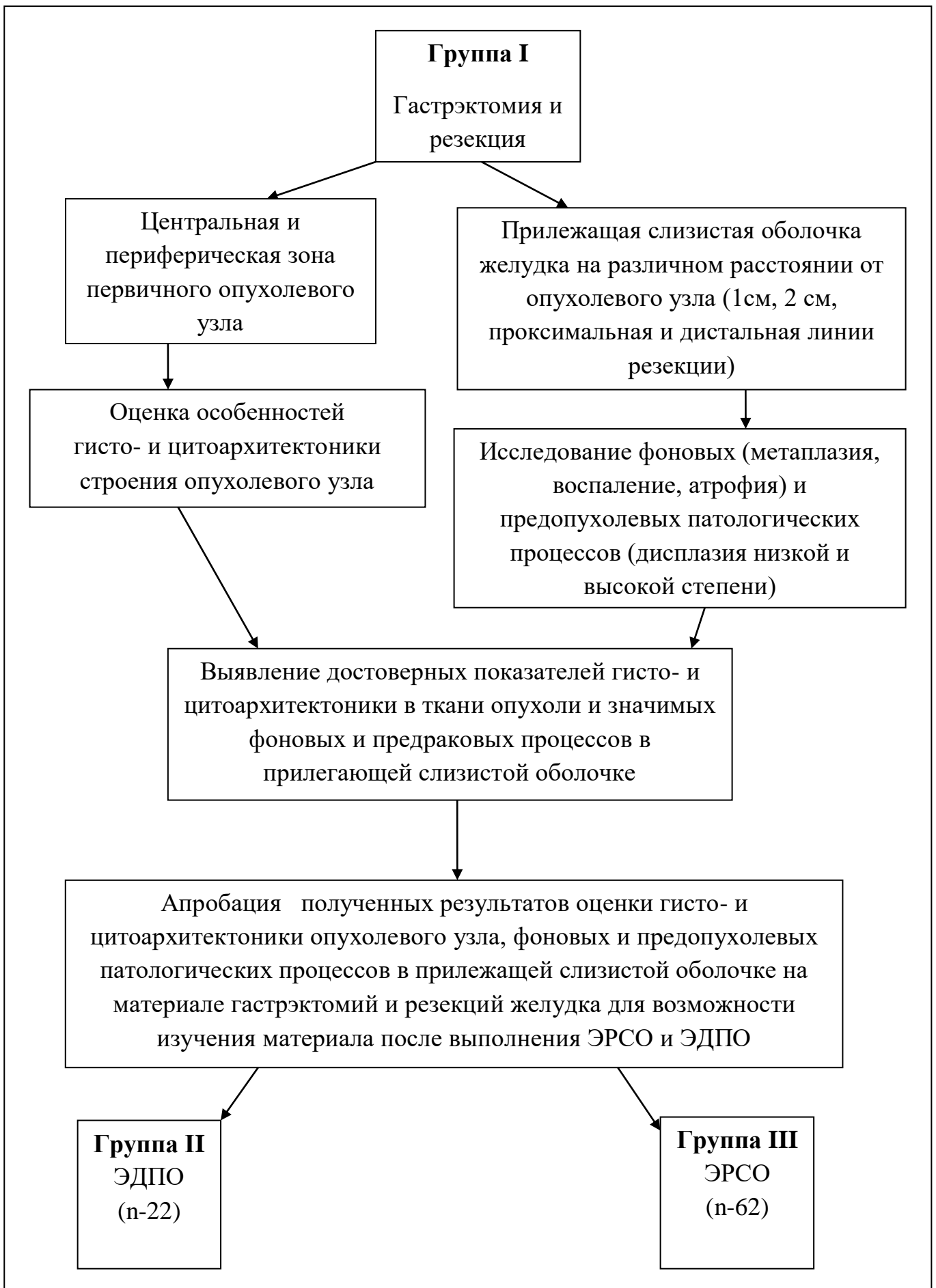


Рис.5. Дизайн диссертационного исследования.

Критерии включения в исследование:

- Подписанное письменное информированное согласие на участие в наблюдении.
- Лица в возрасте 50–70 лет, включительно.
- Патолого–анатомический диагноз – аденокарцинома желудка кишечного типа (ICD–0–code: 8140/3) различных степеней злокачественности (G1, G2 и G3).
- Отсутствие хронических воспалительных, язвенных, пролиферативных и других опухолевых заболеваний желудка, злокачественных опухолей другой локализации.

Основная группы I: пациенты с аденокарциномами желудка кишечного типа в возрасте от 50 до 70 лет, оперированные по поводу рака желудка, исключены другие хронические воспалительные, язвенные, пролиферативные и другие опухолевые заболевания желудка, злокачественные опухоли другой локализации.

Критерии исключения пациентов из исследования:

После получения результатов гистологического исследования из наблюдения были выведены случаи с несоответствием хотя одного критерия включения/невключения.

Помимо этого диссертационное исследование включает результаты изучения материала после выполнения ЭРСО и ЭДПО (полипы, аденомы и др.) в следующих участках гистологических срезов:

- 1) центральные и периферические отделы образования;
- 2) прилежащая к эпителиальному образованию слизистая оболочка.

2.3 Гистологические и гистохимические методы исследования

Фрагменты желудка после удаления сразу же были помещены в 10 % забуференный раствор формалина, после фиксации в течение 24 часов выполнялась вырезка и проводка по стандартной методике с последующей заливкой в парафин, гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При исследовании слизистой оболочки желудка на различном расстоянии от опухолевого узла использовали комбинированную ШИК–реакцию в сочетании с альциановым синим (для выявления нейтральных муцинов и высоко сульфатированных муцинов), при необходимости срезы окрашивали пикрофуксином по ван Гизон, проводили дополнительное окрашивание срезов по Романовскому–Гимза для выявления *Helicobacter Pylori*.

Морфологическая оценка материала проведена согласно рекомендациям ВОЗ (2019 г.) и на основе Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA, 2008 г.). Препараты изучались при помощи светового микроскопа «Leica DMLB» со стандартным набором оптики. Микрофотографирование производилось на микроскопе биологическом универсальном Leica DM 1000 с цветной цифровой камерой Leica ICC50 HD Camera при помощи стандартного программного средства Leica Application Suite v. 3.7.0.

2.4 Морфометрические методы исследования

Современные подходы для диагностики эпителиальных опухолей основаны на применении различных алгоритмов, которые касаются отдельных видов опухолей и их характеристик, например, определения степени злокачественности молочной и предстательной желез. Общепринятые алгоритмы, рекомендуемые ВОЗ, для исследования опухолей ЖКТ в настоящее время не разработаны. Тем не менее, для практической медицины РФ адаптированы алгоритмы для диагностики хронического гастрита и определения его стадии – визуально-аналоговая шкала системы OLGA – 2008 (по Аруину Л.И., Кононову А.В., Мозговому С.И. Новая Классификация хронического гастрита, 2009). В связи с этим в настоящей работе для объективизации морфологических данных разработали алгоритм полуколичественного морфометрического исследования в виде специальной карты – схемы, учитывающей ряд параметров гисто- и цитоархитектоники аденокарцином кишечного типа, выраженность фоновых и предопухолевых патологических процессов в слизистой оболочке желудка.

Алгоритм исследования центральных и периферических отделов аденокарцином включал в себя оценку параметров гисто– и цитоархитектоники, а так же наличие и выраженность воспалительного инфильтрата в опухоли, указанные показатели варьировали в интервале от 0 до 3 баллов.

Параметры гистоархитектоники включали:

- 1) Соотношение количества желез и стромы;
- 2) Форма желез;
- 3) Воспалительный инфильтрат;

Параметры гистоархитектоники включали:

- 1) Клеточный полиморфизм (размеры, форма);
- 2) Увеличение ядра (размер);
- 3) Полиморфизм ядра (степень выраженности);
- 4) Митозы (количество);
- 5) Ядрышки (количество);
- 6) Гиперхромия ядра (степень выраженности).

Исследование фоновых и предопухолевых процессов, а именно – гиперплазии, метаплазии, воспалительных изменений, атрофии, дисплазии низкой и высокой степени выполняли с помощью аналогичной балльной системы оценки выраженности патологических изменений, варьирующей в интервале от 0 до 3 баллов. При отсутствии указанных патологических процессов – оценка соответствовала 0, а при их выявлении и в зависимости от степени выраженности оценивалась как 1, 2 или 3 балла - при максимально выраженных изменениях. Указанные патологические процессы оценивали полуколичественно при изучении 10 полей зрения (x400) в слизистой оболочке желудка на различном расстоянии от опухолевого узла при аденокарциномах желудка кишечного типа.

При оценке гиперплазии учитывали изменения покровно-ямочного и фовеолярного эпителия, при кишечной метаплазии, выявленной в единичных железах, балльная оценка соответствовала 1, в 5 – 10 железах – 2, при диффузном поражении более 10 желез – 3 баллам. Выраженность воспалительного инфильтрата составляла 1-3 балла в зависимости от его плотности и распространения в собственную мышечную пластинку с помощью полуколичественной оценки, основанной на визуально-аналоговой шкале системы OLGA – 2008 (по Аруину Л.И., Кононову А.В., Мозговому С.И. Новая Классификация хронического гастрита, 2009). Атрофические изменения оценивали с учетом количества патологически измененных желез: при атрофии, выявленной в единичных железах, балльная оценка соответствовала 1, в 5 – 10 железах – 2, при диффузном поражении более 10 желез – 3 баллам. Результаты полуколичественной морфометрической оценки обрабатывали статистически с применением параметрических и непараметрических критериев с

использованием статистических программ IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Excel 2010.

2.5. Иммуногистохимические методы исследования

В современной онкоморфологии ведется поиск критериев, позволяющих верифицировать степень гистологической и биологической злокачественности опухолей, а также объективизировать оценку наличия и степени выраженности предраковых процессов различной локализации. В настоящей работе количественно оценивали экспрессию маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 при предопухолевых процессах в желудке.

Ядерный антиген Ki-67 впервые описан Gerdes и соавторами в 1983 году, он состоит из двух полипептидных цепей с молекулярной массой 345 и 395 кДа. Ki-67–димерная молекула, имеющая тесную связь с 10-й хромосомой, конкретная роль этого протеина в процессе клеточного деления до сих пор точно не выяснена. Экспрессия Ki-67 позволяет выявить клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всём его протяжении (G1–, S–, G2– и M-фазы) кроме G0-периода. Начиная с середины фазы G1 уровень его экспрессии увеличивается и достигает пика в фазе митоза. Индекс Ki-67, т. е. процентное содержание позитивно окрашенных клеток в ткани, указывает на степень выраженности пролиферативных процессов, как в нормальных, так и в опухолевых тканях. Проллиферативная активность является прогностическим фактором для оценки биологического поведения опухолей. Это одна из наиболее важных характеристик, в значительной степени ассоциированная со скоростью роста новообразования, риском метастазирования, потенциальным ответом на лечебные мероприятия и исходом. Индекс пролиферативной активности имеет разные значения, опухоли с менее агрессивным поведением, как правило, имеют индекс пролиферации Ki-67 менее 15%.

В настоящей работе иммуногистохимическое окрашивание образцов ткани с использованием антител Ki67 (MIB 1, Dako) и p53 (клон DO-7) проводили на иммуногистостейнере Bond Max в соответствии со стандартными протоколами. Экспрессию Ki-67 оценивали количественно с помощью индекса (%) в расчете на 100

ядер клеток, а экспрессию p53 с помощью показателя HistoScore при подсчете 100–200 клеток в репрезентативных полях зрения при увеличении $\times 400$. Индекс пролиферативной активности $I_{па}$ определяли с помощью подсчета процентного соотношения окрашенных ядер клеток с признаками неопластических изменений.

Ген p53 – это ген–супрессор опухолей, расположенный на коротком плече 17 хромосомы (17p13.1), участвует в регуляции клеточного цикла, апоптоза и в ряде других процессов. Белок p53 экспрессируется в ядрах всех нормальных клеток, но обычно не определяется иммуногистохимически из-за очень короткого периода его полураспада. Связываясь с ДНК, нормальный p53 отрицательно регулирует рост и деление клеток, а в случае повреждения ДНК p53 останавливает клеточный цикл до тех пор, пока не произойдет восстановление. В случае, если восстановление невозможно, p53 вызывает апоптоз. При позитивной экспрессии p53, превышающей 20–50%, как правило, имеет место мутация гена p53. При многих типах опухолей p53, по-видимому, имеет не только важное прогностическое значение, но может быть полезен для дифференциации определенных реактивных и опухолевых поражений. При аденокарциномах желудка мутации в гене онкосупрессоре p53 являются наиболее общими генетическими изменениями и обнаруживаются у 60 % больных.

В иммуногистохимической оценке экспрессии p53 использовали антитела к p53 (клон DO–7). Оценка экспрессии p53 проводилась путем подсчета процента позитивных опухолевых клеток на 100–200 клеток: подсчитывали количество клеток с отрицательной ядерной экспрессией, со слабой интенсивностью экспрессии (1+), средней интенсивностью (2+) и высоким уровнем экспрессии (3+). Вычисляли сумму произведений полуколичественной оценки (1,2,3) на % клеток: (1 x % клеток с реакцией (1+) + 2 x % клеток с реакцией (2+) + 3 x % клеток с экспрессией (3+).

Материалом для иммуногистохимического исследования послужили тканевые образцы операционного материала после выполнения операций гастрэктомии и резекции желудка (группа I). Исследованный материал включал по 5 случаев в следующих подгруппах:

- 1) Подгруппа № 1– образцы с дисплазией низкой степени (low grade);
- 2) Подгруппа № 2– образцы с дисплазией высокой степени (high grade);

3) Подгруппа № 3– образцы с аденокарциномой кишечного типа.

Количественную оценку экспрессии иммуногистохимических маркеров проводили на указанных выше фрагментах ткани, показатели подсчитывали в каждом образце в 12 полях зрения (x 400). Таким образом, в настоящей работе для системного морфологического исследования использовали метод многоэтапной гнездовой выборки по Автандилову Г.Г (1990), статистическая обработка количественных данных каждой подгруппы проведена на основе количественных данных, полученных при оценке 60 полей зрения, в каждом поле зрения подсчет проводился на основе оценки экспрессии в 100 ядрах клеток в очагах дисплазии низкой и высокой степени, в фокусах аденокарциномы, а также с оценкой различия средних показателей в каждом объекте с использованием непараметрического критерия U–Манна–Уитни.

2.6. Статистические методы исследования

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Excel 2010. Применяли методы определения среднего и оценок среднего, построения доверительного интервала для математического ожидания, определения ошибки среднего, t-критерий Стьюдента, другие параметрические и непараметрические статистические критерии. Для оценки достоверных взаимосвязей исследованных морфологических показателей гисто– и цитоархитектоники в пределах опухолевого узла, а также на расстоянии 1 см и 2 см, в области линий резекции применяли многомерный корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (r). Исследовали количество и степень выраженности взаимосвязей между показателями из различных областей, характеризующих автономность или взаимосвязь отдельных целостных структур. Высокий ранг показателя указывает на возможность его важного функционального значения. В настоящей работе учитывали достоверные ($p < 0,05$; $p < 0,01$) корреляционные зависимости высокой [$0,65 < |r| < 1$], средней [$0,5 < |r| < 0,65$] и низкой [$0,3 < |r| < 0,5$] величины.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Клинико-морфологическая характеристика и особенности строения карцином желудка у пациентов после выполнения гастрэктомий и резекций

На первом этапе оценивали клинико-морфологические особенности группы I, включающей 50 пациентов, оперированных по поводу инвазивной карциномы желудка. При прижизненном патолого-анатомическом исследовании опухоли у всех больных данной группы была выявлена аденокарцинома кишечного типа: ICD-O-code: 8140/3 (Рис. 6. Рис.7).

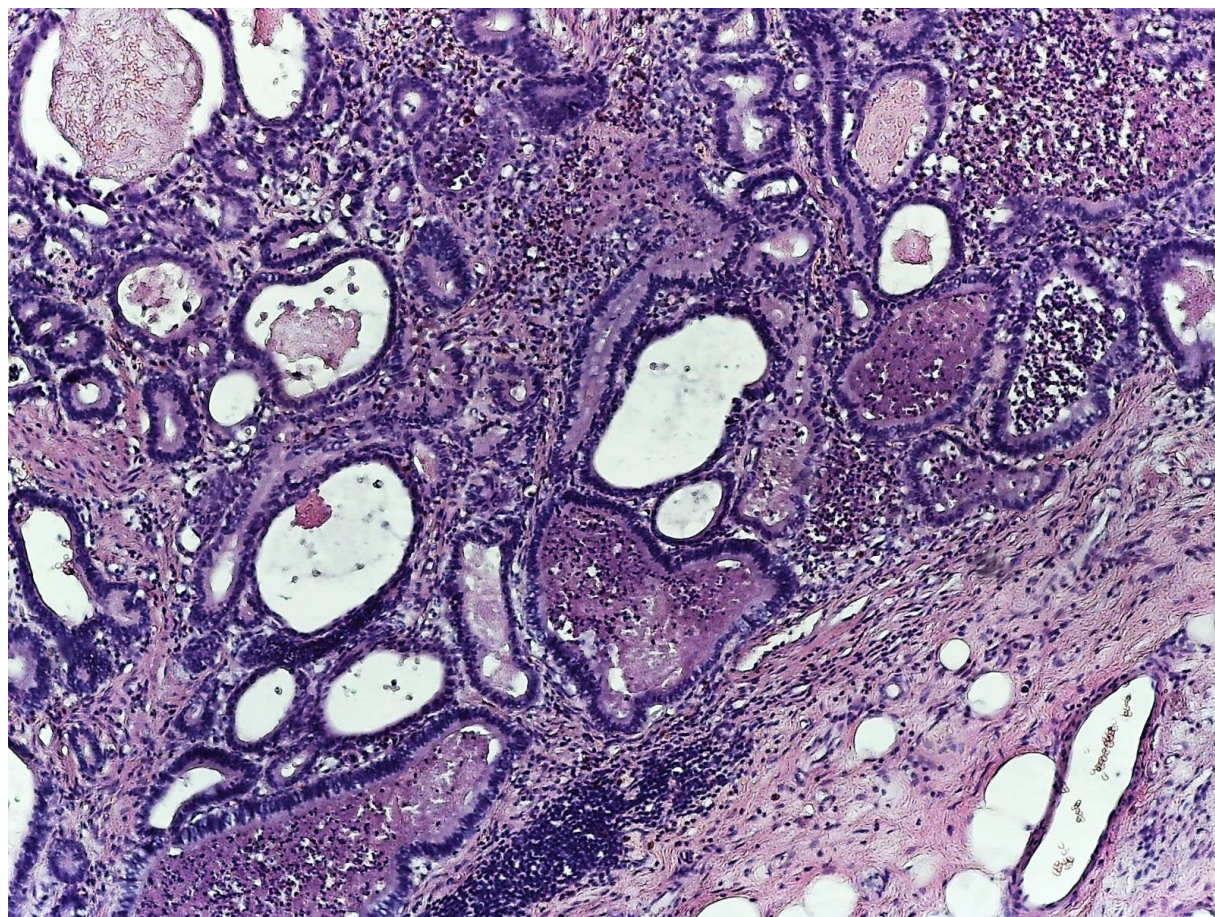


Рис.6. Аденокарцинома кишечного типа G2 в группе I.

Окраска гематоксилином и эозином (x200).

В группе I (50 случаев) преобладали мужчины – 27 человек (54,0%), число женщин составило 23 (46,0%). Средний возраст пациентов варьировал от 64,2 до 69,5 лет (Табл. №2). Распределение количества случаев РЖ по локализации в различных отделах желудка было следующим: 1) кардиальный отдел – 7 (14,0%); 2) тело

желудка – 22 (44,0%); 3) антральный отдел – 14 (28,0%); 4) пилорический отдел – 5 (10,0%); поражение более одного отдела – 2 (4,0%).

Таблица №2

Возрастные характеристики пациентов группы I

Группы	Количество случаев	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего
I	50	67,3	10,6	1,9

В структуре выявленных АК желудка (Рис.8) преобладали низкодифференцированные аденокарциномы G3 – 27 (54,0%), умеренно дифференцированные G2 – выявлены в 17 случаях (34,0%), высокодифференцированные G1 – у 6 пациентов (12,0%).

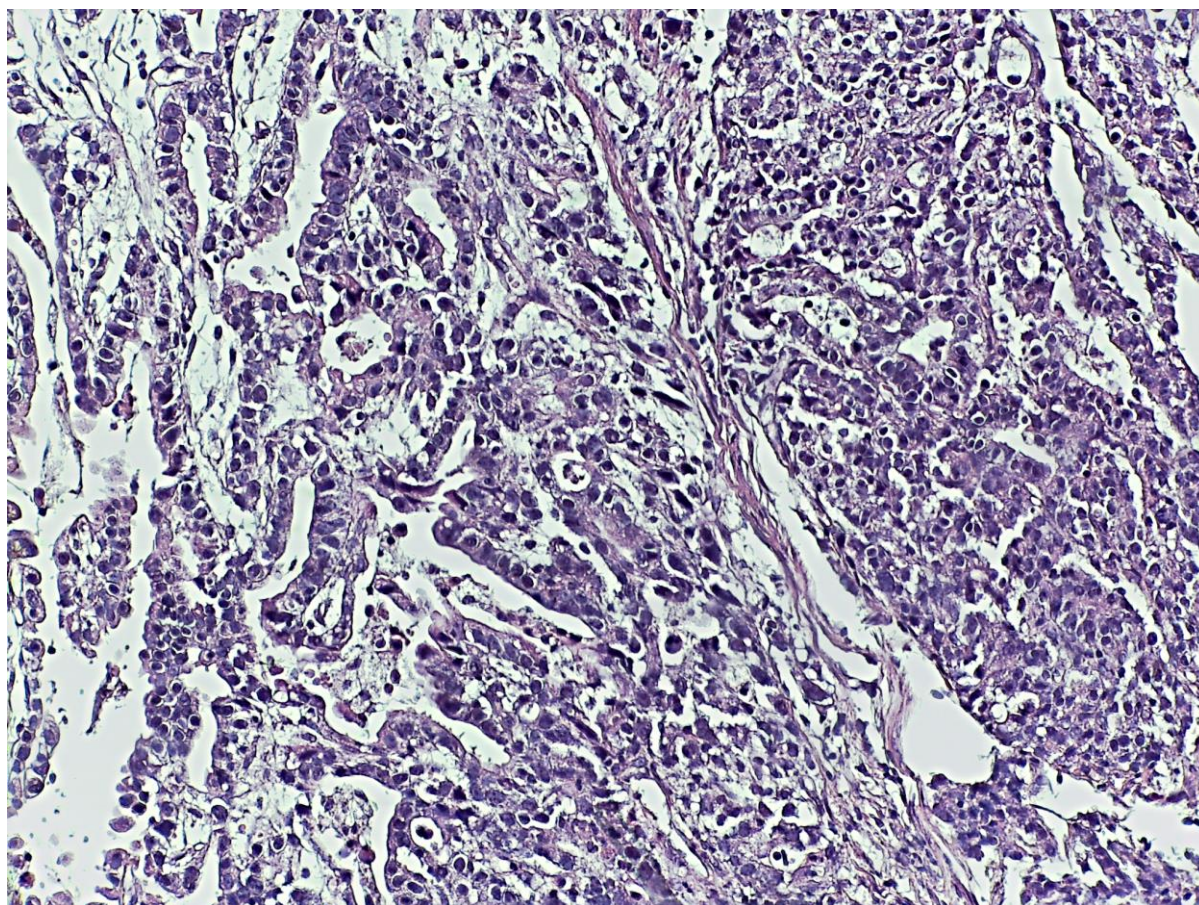


Рис.7. Аденокарцинома кишечного типа G3 в группе I.
Окраска гематоксилином и эозином (x200).

Метастазы в лимфатические узлы малой и большой кривизны желудка, сальника были обнаружены преимущественно при умеренно– и низкодифференцированных АК (Рис.9). Макроскопические типы опухолей распределились следующим образом: блюдцеобразный – 65%; бляшковидный – 20 %; экзофитный –15%. Средний объем исследованных опухолевых узлов с учетом трех измерений составил 32,1 см³. При оценке уровня инвазии опухолей в стенку желудка (TNM–атлас, 2019 г.) получены следующие данные (число случаев%): 1) рак in situ - 1 случай / 2,0% (pT_{is}); 2) инвазия опухоли в собственную или мышечную пластинку слизистой оболочки – 3 наблюдения / 6,0%, (pT_{1a}), в подслизистую основу – 7 случаев / 14,0% (pT_{1b}); 3) прорастание АК в мышечную оболочку – 10 случаев / 20,0% (pT₂); 4) инвазия в субсерозный слой – 7 наблюдений / 14,0% (pT₃); 4) прорастание АК за серозную оболочку – 20 случаев / 40,0 % (pT_{4a}), в капсулу селезенки и петлю тонкой кишки – 2 наблюдения / 4,0% (pT_{4b}). При морфологической оценке исследованной группы встречались агрессивные типы карцином, а именно низкодифференцированные АК, которые характеризовались переваскулярным, пери– и интраневральным ростом.

На следующем этапе исследования оценивали гетерогенность строения аденокарцином в центральных и периферических частях опухолевого узла. Установили, что в АК G2 (17) и АК G3 (27) в центральной части опухолевого узла морфологическое строение/гистоархитектоника опухоли соответствовала диагностированной степени злокачественности аденокарциномы, тогда как в периферических отделах в большинстве случаев (более 75% наблюдений) выявлена более высокая степень дифференцировки. В связи с этим для количественного исследования гетерогенности опухоли в различных ее участках выполнили сравнительную морфометрическую оценку центральных и периферических отделов аденокарцином. Для объективизации данных использовали разработанный алгоритм (см. раздел 2.4), проведена полуколичественная балльная оценка по возрастанию степени выраженности (0–3 балла) исследованных параметров гисто– и цитоархитектоники опухолей. При оценке показателей гисто– и цитоархитектоники в центральных и периферических отделах карцином желудка получены следующие результаты (Табл. №3).

В центральных и периферических отделах опухоли не выявлено статистически значимых различий по таким показателям, как соотношение желез и стромы, форма желез, степень клеточного полиморфизма и увеличение размеров ядер опухолевых клеток. Тем не менее, при первоначальной оценке степени злокачественности карцином G1, G2, G3, обязательно учитывали гистоархитектонику опухоли с учетом ее гетерогенности в периферических и центральных отделах опухолевых узлов. Статистический анализ полуколичественной оценки указанных показателей в баллах в объединенной выборке, состоящей из 54% опухолей G3, карцином G2 (34%), опухолей G1 (12%), не выявил значимых различий по таким показателям в баллах, как соотношение желез и стромы, форма желез. По-видимому, это связано с усреднением данных параметров при оценке общей выборки (N=50), а также с недостаточно определенной, согласно современным классификациям, гранью различий в параметрах гистоархитектоники между аденокарциномами G2 и G3. В то же время, при исследовании таких цитологических характеристик опухолевых клеток, как митотическая активность, количество ядрышек, гиперхромия ядра имело место достоверное увеличение их в центральных отделах опухоли по сравнению с периферическими участками на 22–30%. В центральных отделах следующие показатели были выше ($p < 0,05$): 1) митотическая активность – в 1,3 раза; 2) количество ядрышек – в 1,3 раза; 3) интенсивность гиперхромии ядра – в 1,22 раза. Полученные данные указывают на гетерогенность цитоархитектоники карцином желудка в центральной и периферической частях опухоли (N=50), а также на необходимость уточнения количественных характеристик гистологических признаков, характеризующих гистоархитектонику аденокарцином кишечного типа. Очевидно, что для определения степени злокачественности АК желудка кишечного типа необходимо учитывать параметры цитоархитектоники, обязательно сопоставляя их с гистоархитектоникой опухоли с учетом возможности гетерогенности ее морфологического строения в различных участках опухоли.

Для оценки взаимосвязей показателей, характеризующих гистологическое строение опухоли в центре и ее периферической части, выполнили корреляционный анализ, результаты которого представлены в Таблице 4.

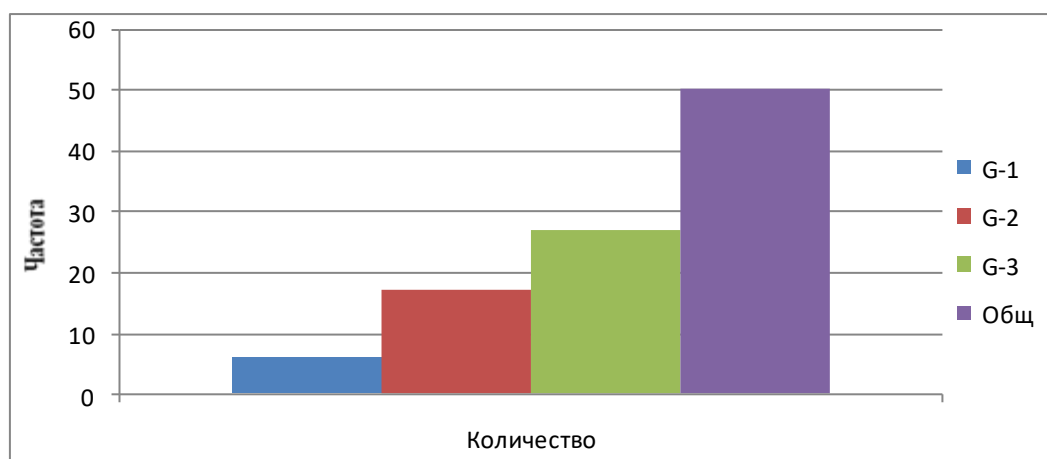


Рис.8. Количество выявленных АК кишечного типа в группе I.

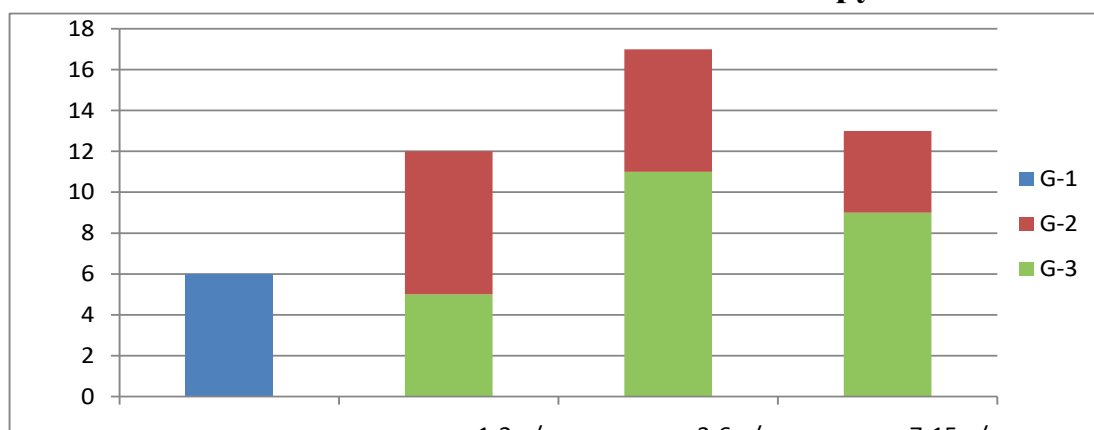


Рис.9. Соотношения количества метастазов к выявленным карциномам желудка.

Таблица № 3

Результаты полуколичественной оценки показателей гисто- и цитоархитектоники центрального и периферического отделов карцином желудка

Параметры	Параметры исследуемой группы $n=50$, $M \pm m$						
	Гистоархитектоника		Цитоархитектоника				
	Соотношение желез и стромы	Форма желез	Клеточный полиморфизм	Увеличение ядер	Митотическая активность	Количество ядрышек	Гиперхромия ядер
Центральные отделы опухоли	2,39 $\pm 0,11$	2,39 $\pm 0,11$	2,43 $\pm 0,07$	1,96 $\pm 0,04$	1,73 \pm 0,23*	1,43 $\pm 0,07^*$	1,27 $\pm 0,23^*$
Периферические отделы опухоли	2,37 $\pm 0,13$	2,37 $\pm 0,13$	2,31 $\pm 0,19$	1,84 $\pm 0,16$	1,33 $\pm 0,17$	1,1 $\pm 0,1$	1,04 $\pm 0,04$

Примечание: * – статистически значимые различия при сравнении параметров по Стьюденту в центральных и периферических отделах опухоли ($p < 0,05$)

В центральных и периферических отделах опухоли такие показатели, как соотношение желез и стромы, а также форма желез характеризуются положительными коэффициентами корреляции высокой величины [$0,65 < I r < 1$]. Установили, что гистологическое строение аденокарцином кишечного типа, а также выраженность клеточной инфильтрации в центре и на периферии опухолевого узла демонстрирует высокую степень сходства, а увеличение соотношения желез и стромы (их скученности) в опухоли сопровождается нарастанием степени изменения формы желез опухоли в сторону их атипичии и полиморфизма с появлением криброзных и сосочковых структур.

Таблица № 4

Результаты оценки коррелируемости показателей гистоархитектоники центрального (Ц) и периферического (П) отделов карцином желудка

Корреляция Пирсона	Соотношение желез и стромы (Ц)	Форма желез (Ц)	Инфильтрация (Ц)
Соотношение железы и стромы (П)	,838**	,753**	,050
Форма желез (П)	,731**	,877**	,096
Инфильтрация (П)	,050	,096	,807**

Примечание: ** Корреляция Пирсона (двусторонняя) значима на уровне $p < 0,01$,
 r – Коэффициент корреляции, $N = 50$.

Полученные данные можно рекомендовать к применению с целью практической диагностики степени дифференцировки аденокарцином желудка в центре и на периферии опухоли.

Коэффициенты корреляции показателей, характеризующих цитологические особенности опухоли в центре и ее периферической части представлены в Таблице 5. Установили, что такие исследованные, преимущественно одноименные показатели, как полиморфизм клеток, увеличение ядер, полиморфизм ядер в центре и на периферии опухоли характеризовались достоверными коэффициентами корреляции высокой [$0,65 < I r < 1$] и средней величины [$0,5 < I r < 0,65$]. В значительном числе корреляционных пар достоверные коэффициенты корреляции, характеризующие

митотическую активность, количество ядрышек в опухолевых клетках также были положительными, а величина коэффициентов корреляции варьировала от низкой до умеренной величины. Полученные результаты свидетельствуют о том, что такие одноименные цитологические показатели, как полиморфизм клеток и ядер, размер ядер опухолевых клеток, число ядрышек в центре и на периферии опухолевого узла демонстрируют высокую степень сходства, в то время как митотическая активность характеризуется большей вариабельностью, что, по-видимому, следует при определении степени злокачественности аденокарцином желудка кишечного типа. Показатели корреляции в разноименных корреляционных парах, включающих митозы, число ядрышек также характеризовались преимущественно низкими и умеренными величинами.

Таблица № 5

Результаты оценки коррелируемости показателей цитоархитектоники центрального (Ц) и периферического (П) отделов карцином желудка

Корреляция Пирсона	Клеточный полиморфизм (Ц)	Увеличение ядра (Ц)	Полиморфизм ядра (Ц)	Митотическая активность (Ц)	Количество ядрышек (Ц)	Гиперхромия ядра (Ц)
Клеточный полиморфизм (П)	,702**	,528**	,572**	,446**	,117*	,435**
Увеличение ядра (П)	,624**	,624**	,567**	,463**	,307**	,451**
Полиморфизм ядра (П)	,503**	,507**	,606**	,379**	,328**	,458**
Митотическая активность (П)	,126*	,143*	,141	,337*	,231*	,144*
Количество ядрышек (П)	,213*	,317*	,325*	,435**	,474**	,325**
Гиперхромия ядра (П)	,189*	,225*	,198*	,268*	,254*	,338*

Примечание: ** Корреляция Пирсона (двусторонняя) значима на уровне $p < 0,01$,

* Корреляция Пирсона (двусторонняя) значима на уровне $p < 0,05$

r – Коэффициент корреляции, N = 50.

Таким образом, при изучении клинико–морфологических характеристик пациентов группы I, оперированных по поводу инвазивного рака желудка, установили, что распределение по возрасту и полу соответствовало известным данным литературы. В изученной выборке преобладали поздние стадии опухолевого процесса pT₃, pT_{4a} и pT_{4b}, их общая доля составила 58,0%, при этом значительную долю всех опухолей (65,0%) составил блюдцеобразный рак желудка. При исследовании распределения по степени злокачественности общая доля аденокарцином кишечного типа высокой (54,0%) и умеренной степени (34,0%) злокачественности составила 88,0%. В изученной выборке в 88,0% случаев были диагностированы метастазы в лимфатические узлы малой и большой кривизны желудка, сальника. В ряде опухолей выявлены признаки периваскулярного, пери- и интраневрального роста. При морфометрическом исследовании опухолевого узла и оценке показателей гисто– и цитоархитектоники в центральных и периферических отделах аденокарцином желудка выявили гетерогенность опухоли по ряду параметров, характеризующих опухолевые клетки. Такие параметры, как митотическая активность, количество ядрышек, гиперхромия ядра были достоверно выше в центральных отделах опухоли по сравнению с периферическими участками на 22–30%, что может быть рекомендовано при оценке степени злокачественности опухоли. Установили, что гистологическое строение аденокарцином кишечного типа, выраженность клеточной инфильтрации в центре и на периферии опухолевого узла, а также коэффициенты корреляции ряда одноименных цитологических показателей (полиморфизм клеток, увеличение ядер, полиморфизм ядер), характеризовались достоверными коэффициентами корреляции высокой и умеренной величины.

3.2. Морфологическая характеристика фоновых патологических процессов в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу

На следующем этапе исследования, направленном на изучение механизмов желудочного канцерогенеза, феномена полей канцеризации (Slaughter D. P. et al., 1953), выполнили количественную оценку частоты и степени выраженности фоновых патологических процессов в слизистой оболочке, прилежащей к уже сформированному опухолевому узлу, на материале группы I.

Установили, что в СОЖ на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла, в области проксимальной и дистальной линий резекции выявлены следующие патологические процессы (Рис.10): гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация, нередко в сочетании с инфекцией *Helicobacter pylori* и атрофические изменения.

Наибольшая частота встречаемости всех указанных патологических процессов в слизистой оболочке была выявлена на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла, и в материале по линиям резекции, где прослеживается тенденция к уменьшению количества случаев гиперплазии эпителия, кишечной метаплазии и атрофических

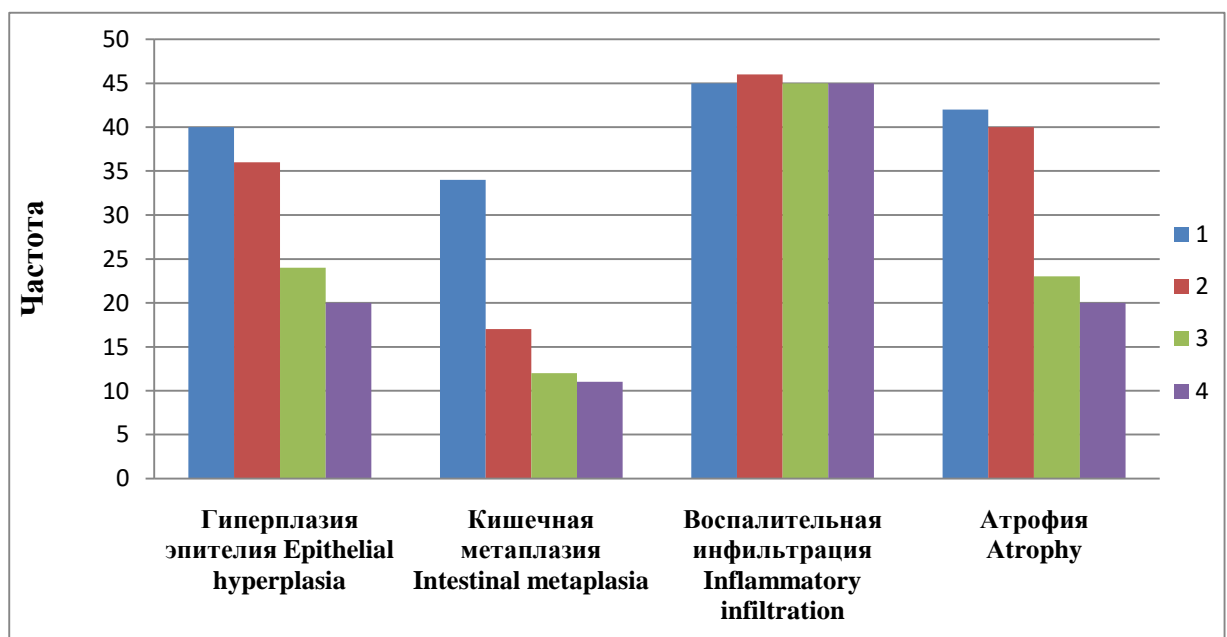


Рис.10. Общее количество наблюдений с патологическими процессами, выявленными в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла.

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции

изменений. Аналогичные показатели, характеризующие воспалительную инфильтрацию, были практически одинаковыми во всех исследованных фрагментах, в том числе и в материале по линиям резекции.

3.2.1. Эпителиальная гиперплазия в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу

Эпителиальная гиперплазия (Рис.11, Рис. 12) рассматривается как фоновый патологический процесс при развитии РЖ, в связи с этим исследовали частоту

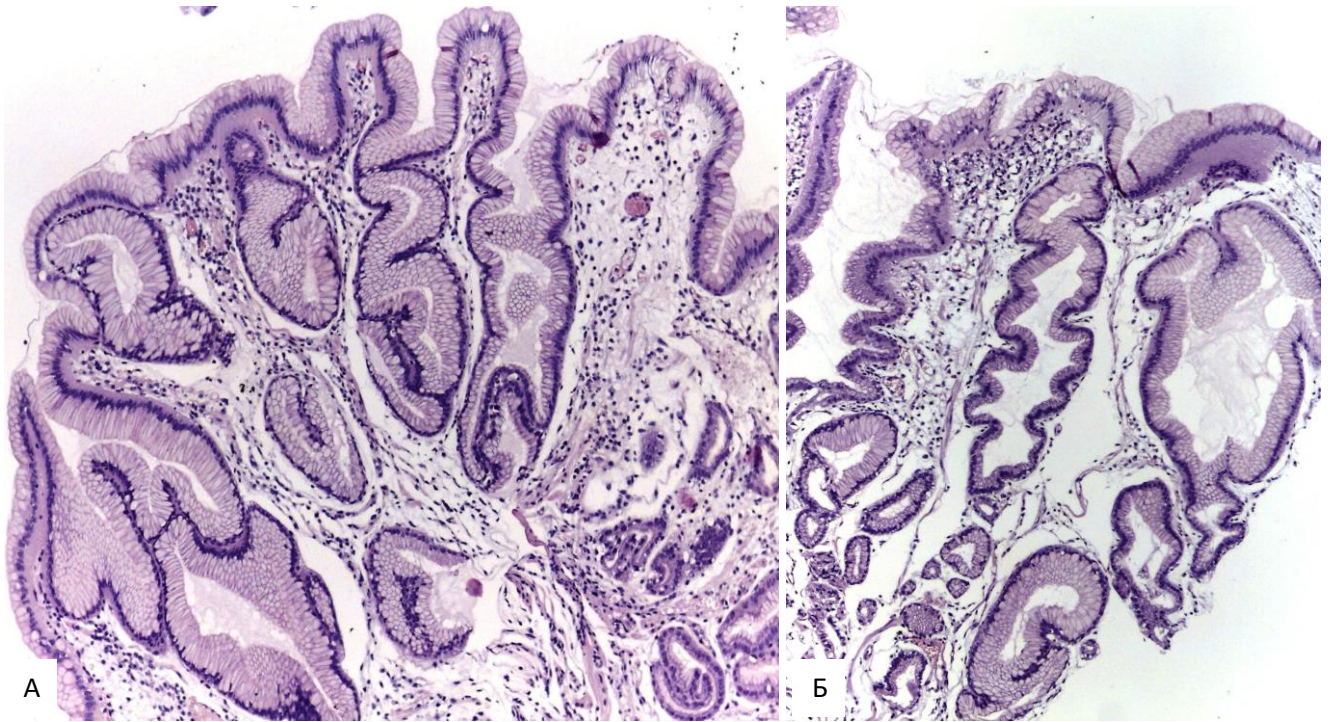


Рис. 11(А, Б). Эпителиальная гиперплазия в СОЖ в сочетании со слабой воспалительной инфильтрацией
Окраска гематоксилином и эозином (x40).



Рис. 12. Эпителиальная гиперплазия (а) в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухолевому узлу в сочетании с апокринизацией (б) эпителия.
Окраска гематоксилином и эозином (x100).

встречаемости данной патологии на различном удалении от первичного опухолевого узла.

Эпителиальная гиперплазия характеризуется удлинением желудочных ямок, наличием широких ветвистых валиков, клетки покровно–ямочного эпителия увеличены в размерах и содержат большое количество муцина, ядра эпителиоцитов увеличены, возможны такие признаки как гиперхроматоз ядер, появление ядрышек, единичных правильных фигур митозов.

При оценке частоты встречаемости эпителиальной гиперплазии в слизистой оболочке желудка при удалении от первичного опухолевого узла выявили значительное число случаев гиперплазия покровно–ямочного и фовеолярного эпителия. Гиперплазия эпителия в СОЖ обнаружена в 40 наблюдениях (80,0%) на расстоянии 1 см и в 36 случаях (72,0%) – на расстоянии 2 см от опухолевого узла, в проксимальной и дистальной линии резекции 24 (48,0%) и 20 (40,0%) наблюдений (Рис. 13). На расстоянии 1 см от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка преобладала слабо выраженная эпителиальная гиперплазия (Рис. 14), а по мере удаления от опухоли, частота данного патологического процесса и его выраженность снижалась.

На следующем этапе определяли достоверные различия в частоте встречаемости (Табл. 6) и степени выраженности (Табл. 7) эпителиальной гиперплазии в слизистой оболочке желудка на различном расстоянии от опухолевого узла аденокарциномы кишечного типа. Достоверность различий по частоте встречаемости гиперпластических изменений вычисляли с помощью критерия Хи–квадрат по Пирсону. Для определения достоверных различий по степени выраженности эпителиальной гиперплазии применяли U–критерий Манна–Уитни.

Установили, что по мере удаления от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка обнаруживается достоверное уменьшение количества случаев гиперплазии эпителия, а также степени выраженности данного патологического процесса. Максимальная частота данной патологии выявлена на расстоянии 1 см от опухоли с достоверным снижением указанного показателя (Табл. 6) при удалении на

расстояния до линий резекции, при этом коэффициент снижения варьировал от 1,5 до 2,0. В ряде наблюдений эпителиальная гиперплазия была обнаружена в материале, полученном из областей проксимальной (24 случая) и дистальной линий резекции (20 наблюдений), что указывает на необходимость изучения механизмов развития и значения эпителиальной гиперплазии в слизистой оболочке желудка при аденокарциномах кишечного типа.

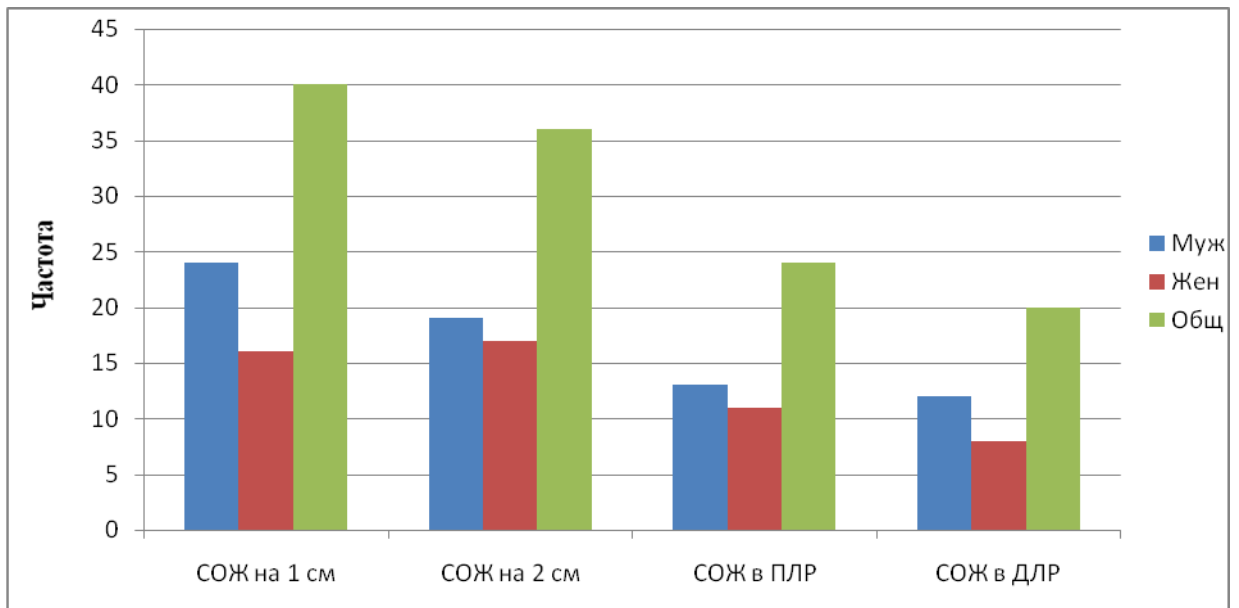


Рис. 13. Частота встречаемости эпителиальной гиперплазии на различном удалении от первичного опухолевого узла.

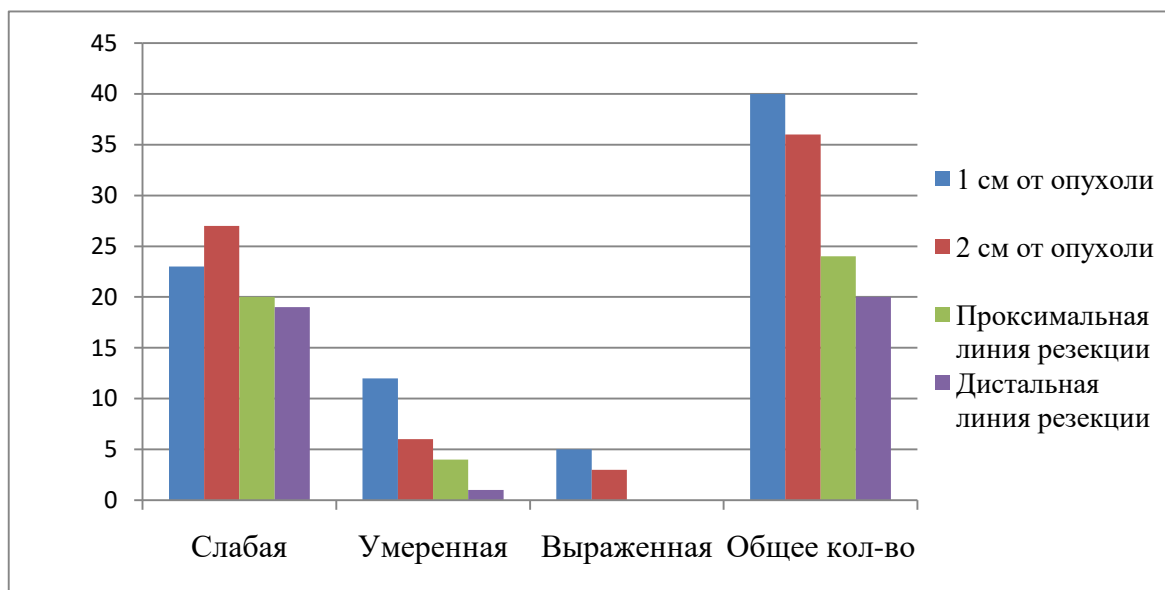


Рис. 14. Распределение по степеням выраженности эпителиальной гиперплазии на различном удалении от первичного опухолевого узла.

Таблица 6

**Изменение частоты встречаемости эпителиальной гиперплазии на
различном расстоянии от опухолевого узла**

Сравниваемые процессы: N1-N4	Кол-во случаев N1	Кол-во случаев N4	Значение Хи-квадрат при сравнении выборок 1-2 1-3 1-4	Коэффициент снижения частоты встречаемости	Уровень значимости и p-value
Гиперплазия эпителия: 1-2	40	36	-	-	-
Гиперплазия эпителия: 1-3	40	24	9.76	1,67	0,000
Гиперплазия эпителия: 1-4	40	20	15.1	2	0,000
Гиперплазия эпителия: 2-3	36	24	5,96	1,5	0,001
Гиперплазия эпителия: 2-4	36	20	9,13	1,8	0,000

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции.

Критерий Хи-квадрат по Пирсону, N=50

Таблица 7

**Изменение степени выраженности эпителиальной гиперплазии в СОЖ на
расстоянии от опухолевого узла**

Процесс	Med (Q1,Q3)	Различия N1-N4	Уровень значимости p-value
Гиперплазия эпителия: 1	1 (0,75; 2)	-	-
Гиперплазия эпителия: 2	1(0;1)	2-4	P< 0,002
Гиперплазия эпителия: 3	0(0;1)	1-3	P< 0,006
Гиперплазия эпителия: 4	1(0;1)	1-4	P<0,000

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции.

U-критерий Манна-Уитни, N=50.

При оценке степени выраженности эпителиальной гиперплазии на различном расстоянии от узла аденокарциномы выявили, что данные показатели на расстоянии 1 см достоверно превышали результаты оценки указанных патологических изменений на расстоянии 2 см и в области линий резекции, т.е. диагностировано достоверное снижение степени выраженности гиперпластических изменений в прилегающей СОЖ при удалении от опухоли.

Таким образом, одним из наиболее частых изменений в СОЖ на расстоянии от первичного опухолевого узла являлась гиперплазия покровно-язочного и фовеолярного эпителия преимущественно слабой степени выраженности. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что эпителиальная гиперплазия в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухоли, является фоновым патологическим процессом при развитии аденокарцином желудка.

3.2.2. Кишечная метаплазия в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу

Установили, что кишечная метаплазия встречается в тканевых фрагментах на различном удалении от опухолевого узла, как на расстоянии 1–2 см, так и по линиям резекции. Феномен кишечной метаплазии отражает патологическое изменение биологии клетки и нередко сочетается с патологическими состояниями и заболеваниями желудка. Кишечная метаплазия характеризуется замещением эпителия желудка клетками кишечного типа с наличием бокаловидных, не имеющих щеточной каемки (Рис.15). Присутствие КМ подтверждается при проведении дополнительной окраски на нейтральные и кислые сиаломуцины. В исследованных образцах ткани желудка преобладали очаговые метапластические изменения слабой степени выраженности. При дополнительном окрашивании с помощью, комбинированной ШИК–реакции в сочетании с альциановым синим в фокусах метаплазии выявлены как нейтральные, так и высоко сульфатированные муцины.

Наиболее часто кишечная метаплазия обнаруживалась в СОЖ на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла – в 34 (68,0%) и 17 (34,0%) случаях соответственно (Рис.16). В материале из проксимальной линии резекции метапластические

изменения были выявлены у 12 больных (24,0%), из дистальной линии резекции – у 11 пациентов (22,0%). Помимо частоты встречаемости кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка на различном удалении от опухолевого узла оценивали и степень ее выраженности – от слабой (очаговой) до умеренной и выраженной (диффузной). Установили, в группе образцов с метапластическими изменениями слизистой оболочки (всего – 70) чаще всего наблюдалась слабо выраженная очаговая КМ (32 случая, 64,0%), умеренно выраженная метаплазия выявлена в 11 наблюдениях (22,0 %). Значительно выраженная диффузная метаплазия имела место только в 7 случаях, что составило 14,0% (Рис. 17).

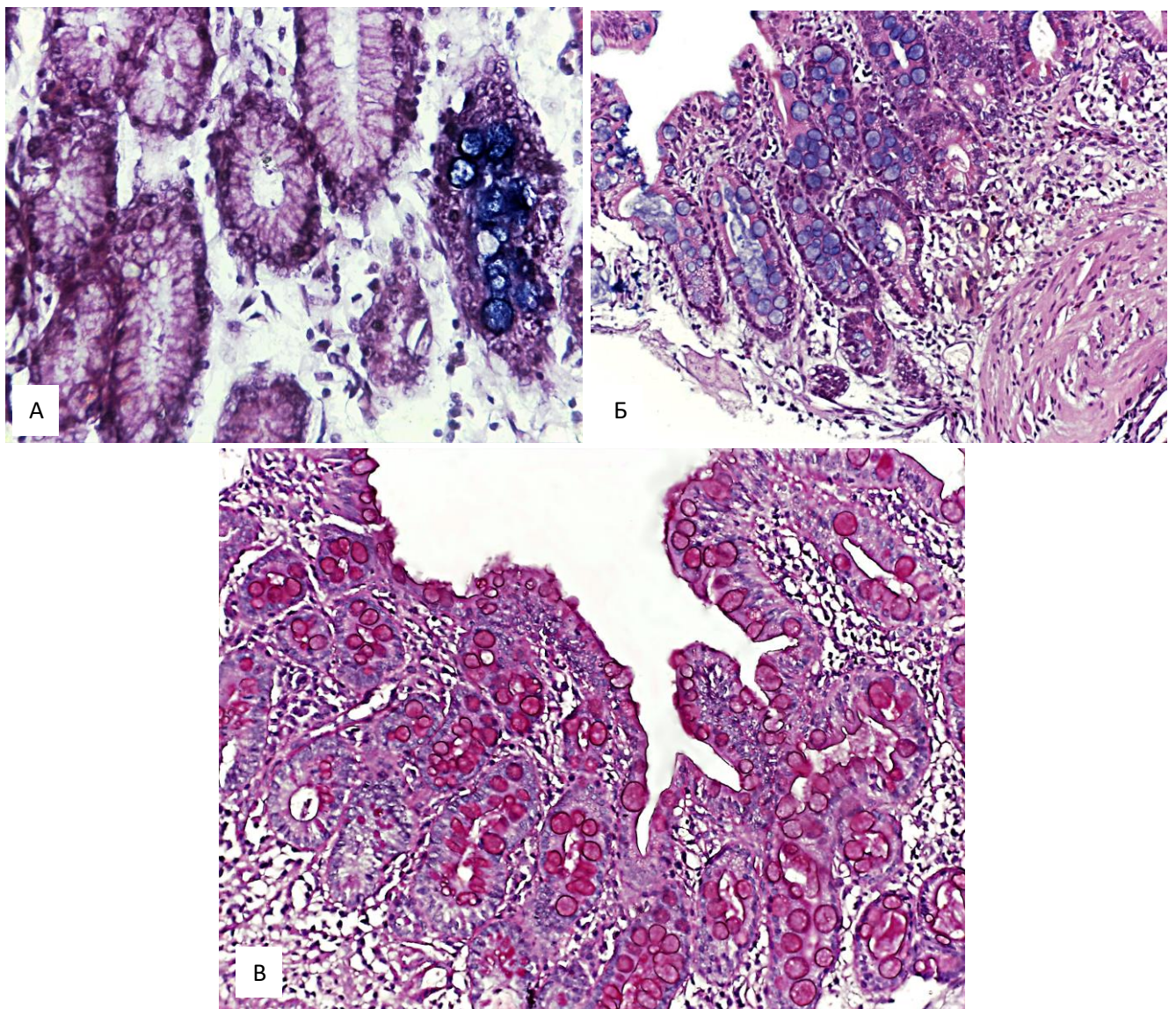


Рис. 15. Кишечная метаплазия в слизистой оболочке желудка слабой (А), умеренной (Б) и выраженной (В) степени.
Комбинированная окраска ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим (x200, x400).

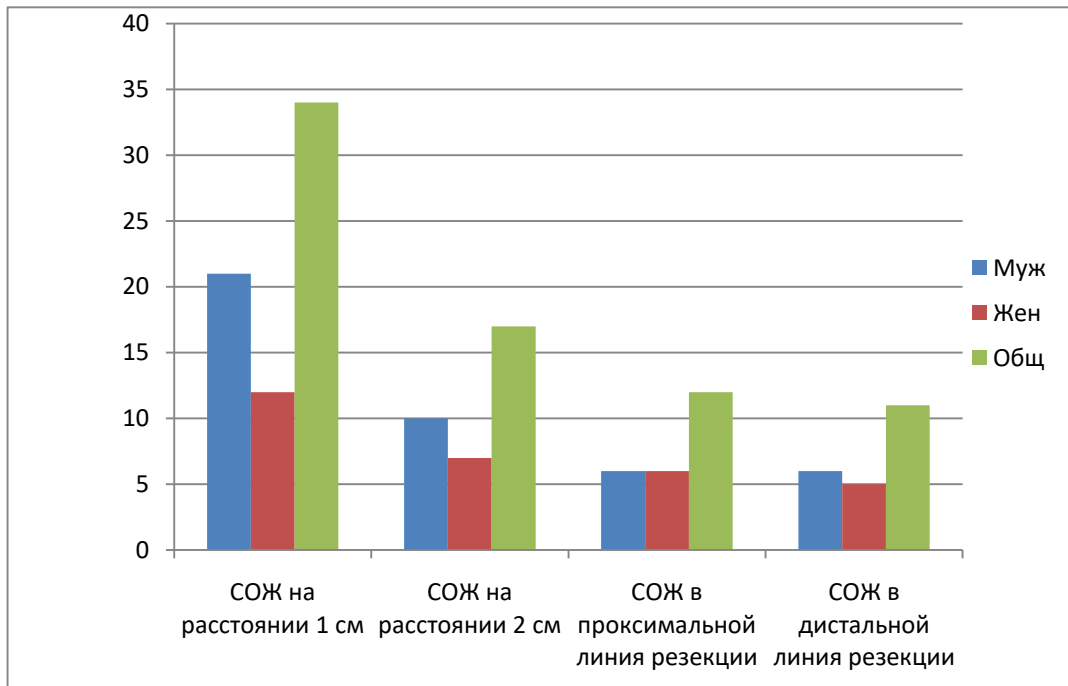


Рис. 16. Распределение числа случаев КМ при удалении от первичного опухолевого узла.

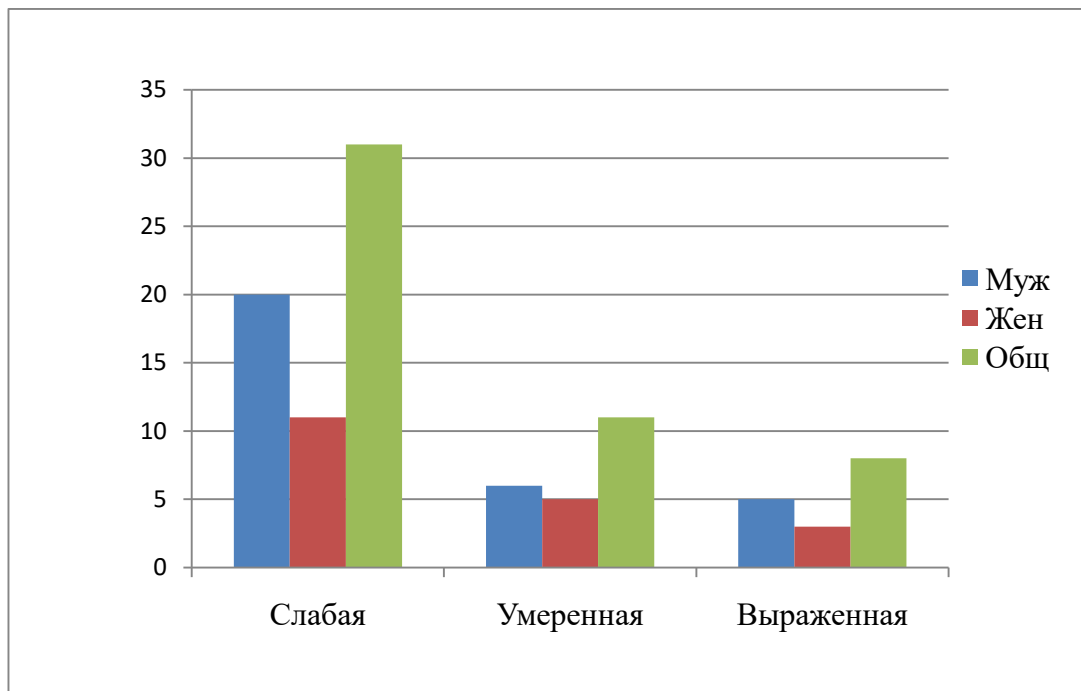


Рис. 17. Выраженность кишечной метаплазии в слизистой оболочке при аденокарциномах желудка.

В ряде случаев в единичных железах или их группах, прилежащих к участкам кишечной метаплазии, наблюдались дисрегенераторные изменения эпителия, а

именно – гиперхроматоз ядер, появление псевдомногорядности, единичные митозы, иногда обнаруживались признаки дисплазии низкой степени.

Таким образом, при оценке распределения частоты КМ в исследованной выборке выявлено снижение числа случаев данного патологического процесса в слизистой оболочке желудка при удалении от первичного опухолевого узла. В изученных тканевых образцах преобладала слабо выраженная очаговая кишечная метаплазия (62,0%). Особенностью кишечной метаплазии в слизистой оболочке, прилегающей к первичному опухолевому узлу, является наличие признаков дисрегуляторной перестройки эпителия, иногда – дисплазии желез низкой степени.

Для оценки достоверности различий по частоте встречаемости КМ (Табл. 8) использовали критерий ХИ–квадрат по Пирсону. Для определения достоверных различий по степени выраженности метаплазии применяли U–критерий Манна–Уитни (Табл. 9).

Таблица 8

Изменение частоты встречаемости кишечной метаплазии на различном расстоянии от опухолевого узла

Сравниваемые процессы: N1-N2	Кол-во случаев N1	Кол-во случаев N4	Значение ХИ-квадрат при сравнении выборок 1-2 1-3 1-4	Коэффициент снижения частоты встречаемости	Уровень значимости p-value
Кишечная метаплазия: 1-2	34	17	10.2	2	0,000
Кишечная метаплазия: 1-3	34	12	17.6	2.8	0,000
Кишечная метаплазия: 1-4	34	11	21.6	3.1	0,000

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции.
Критерий ХИ-квадрат по Пирсону, N=50

Установили, что по мере удаления от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка имеет место достоверное уменьшение как количества случаев кишечной метаплазии, так и ее степени выраженности. Максимальная частота КМ была выявлена на расстоянии 1 см от опухоли (34 случая), с достоверным снижением данного показателя на высоком уровне значимости ($p < 0,000$) при удалении на расстоянии 2 см и до линий резекции, при этом коэффициент снижения варьировал от 2,0 до 3,1 (Табл. 8). В ряде наблюдений кишечная метаплазия была диагностирована в материале, полученном из областей проксимальной (12 наблюдений) и дистальной линий резекции (11 случаев). При оценке степени выраженности кишечной метаплазии на различном расстоянии от опухолевого узла установили, что степень выраженности КМ на расстоянии 1 см достоверно превышала аналогичные показатели изменений на расстоянии 2 см и в области линий резекции. Выявлено достоверное снижение степени выраженности КМ в прилегающей СОЖ при удалении от узла аденокарциномы.

Таблица 9

Изменение степени выраженности кишечной метаплазии в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла

Процесс	Med (Q1,Q3)	Различия N1-N4	Уровень значимости p-value
Кишечная метаплазия: 1	1(0;1,25)	-	-
Кишечная метаплазия: 2	0(0;1)	1-2	$P < 0,002$
Кишечная метаплазия: 3	0(0;0)	1-3	$P < 0,000$
Кишечная метаплазия: 4	0(0;1)	1-4	$P < 0,000$

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции.

U-критерий Манна-Уитни, N=50.

Таким образом, установили, что по мере удаления от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка имеет место значительное достоверное уменьшение количества случаев кишечной метаплазии, а также количественных показателей степени выраженности данного патологического процесса.

3.2.3. Воспалительные изменения в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу

Воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка большинством автором расцениваются как фоновый патологический процесс, играющий важную роль в возникновении предопухолевых изменений при аденокарциномах желудка кишечного типа. В настоящем исследовании воспалительная инфильтрация в СОЖ на различном расстоянии (1 см, 2 см, проксимальная и дистальная линии резекции) от опухолевого узла достоверно не отличалась и варьировала от 45 до 46 случаев из 50 наблюдений.

Признаком воспалительных изменений в СОЖ является лимфоцитарная и лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки и эпителия. (Рис.18). Выделяется несколько вариантов клеточных скоплений лимфоцитарно–макрофагальных элементов, которые отражают стадии воспалительного процесса: 1) в базальных отделах слизистой оболочки имеется небольшое количество групп лимфоцитов; 2) воспалительный инфильтрат занимает половину слизистой оболочки, определяются признаки начала формирования лимфоидных узелков преимущественно овальной формы; 3) плотный диффузный воспалительный инфильтрат занимающий всю толщу слизистой оболочки, в сформированных лимфоидных узелках появляются центры размножения. Активность воспалительных изменений в СОЖ диагностировали в соответствии со следующими морфологическими критериями: 1 степень активности – слабая/очаговая инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами в эпителии и собственной пластинке слизистой; 2 степень активности – умеренная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки с распространением на эпителий желез (Рис .19); 3 степень активности – выраженная лейкоцитарная инфильтрация, которая захватывает собственную пластинку, поверхностный и

ямочный эпителий с распространением в просвет желез; помимо выраженной инфильтрации СОЖ и разрушения базальной мембраны желез, имеет место выход лейкоцитов в просвет желудочных ямок, формирование «внутриямочных абсцессов», иногда – микроэрозий.

При изучении слизистой оболочки желудка, прилегающей к опухоли, выявлены признаки воспалительной инфильтрации клетками лимфоцитарного и гранулоцитарного ряда, деструктивные и дистрофические изменения эпителия желудка. При оценке степени активности воспалительного процесса в зависимости от удаленности от опухолевого узла выявлены следующие закономерности. На расстоянии 1 см от опухолевого узла (Рис.20) преобладали признаки воспалительной инфильтрации 2–ой (19 наблюдений/38,0 %) и 3–й степеней активности (16 случаев/32,0 %), 1–я степень активности выявлена у 15 пациентов (30,0 %). Таким образом, воспалительные изменения 1–3–й степени активности на расстоянии 1 см от опухоли диагностированы в 30,0 % – 38,0 % случаев.

На расстоянии 2 см (Рис. 21) от опухолевого узла воспалительные изменения были менее выражены, преобладали воспалительные изменения 1–ой степени активности (24 случая/ 48,0 %) и 2–й степени активности (19 наблюдений/38,0 %), 3–я степень активности была диагностирована только у 7 пациентов (14,0 %). Результаты оценки распределения воспалительных изменений в ткани из областей проксимальной и дистальной линий резекции представлены на Рис.22 и Рис.23, соответственно. В материале из области проксимальной линии резекции наиболее часто встречались воспалительные изменения 1–ой степени активности (24 случая/48,0 %), без признаков активности (16/32,0 % наблюдений), 2 степени – у 7 (14,0 %) пациентов, 3 степени – у 3(6,0 %) больных (Рис.22). В материале из области дистальной линии резекции чаще всего встречались воспалительные изменения 1 степени активности (23/46,0% случая), без признаков активности (17/34,0% наблюдений), 2 степень активности воспалительного процесса диагностирована у 7 (14,0%) пациентов, 3 степень – у 2 (4,0%) больных (Рис.23).

Таким образом, распределение воспалительных изменений в проксимальной и дистальной линиях резекции характеризуется сходными тенденциями и существенно

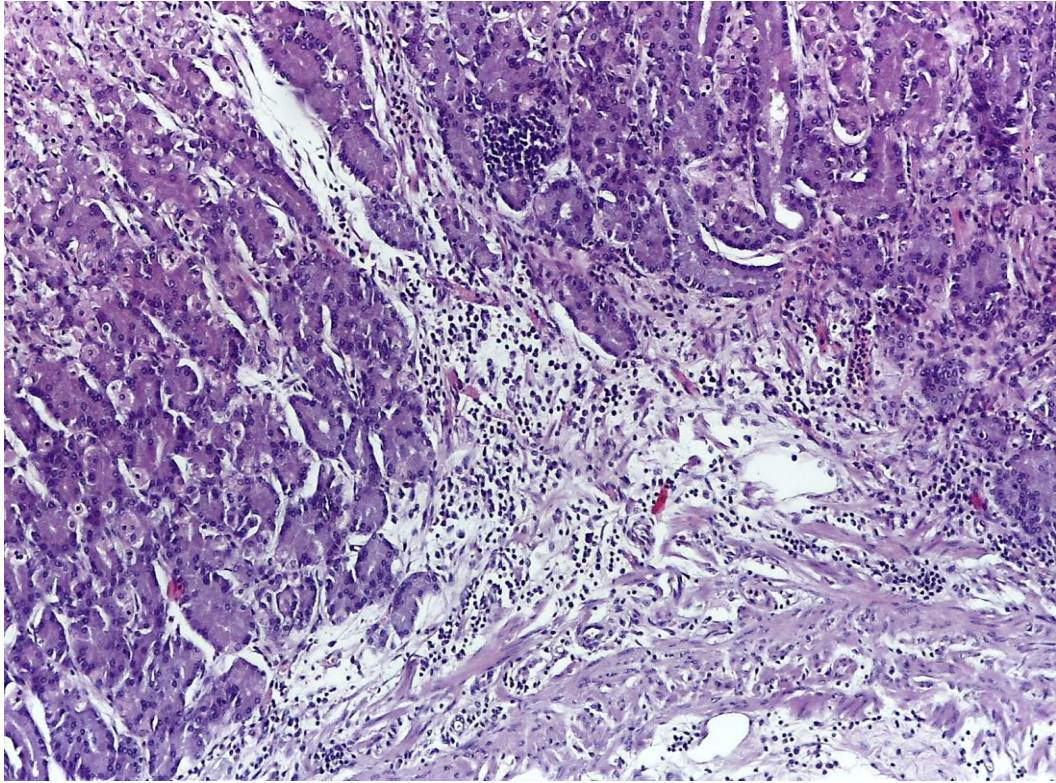


Рис. 18. Воспалительные изменения I степени активности, в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухолевому узлу.
Окраска гематоксилином и эозином (x200).

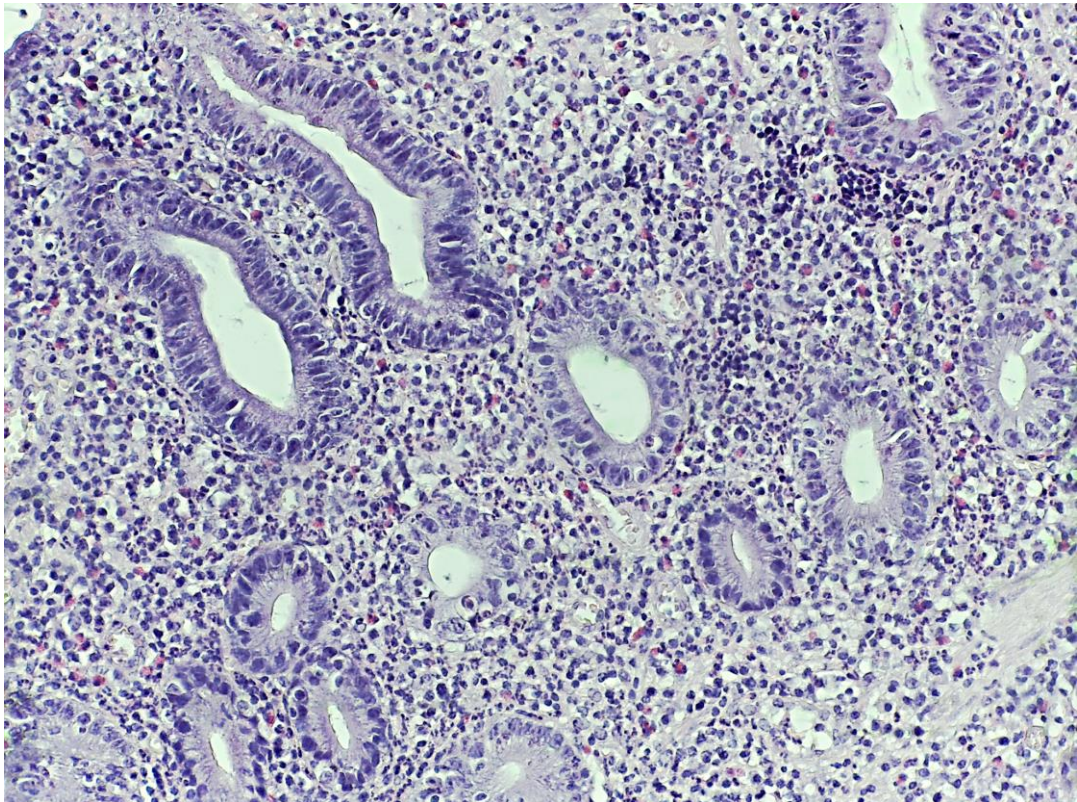


Рис. 19. Воспалительные изменения II степени активности, в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухолевому узлу.
Окраска гематоксилином и эозином (x400).

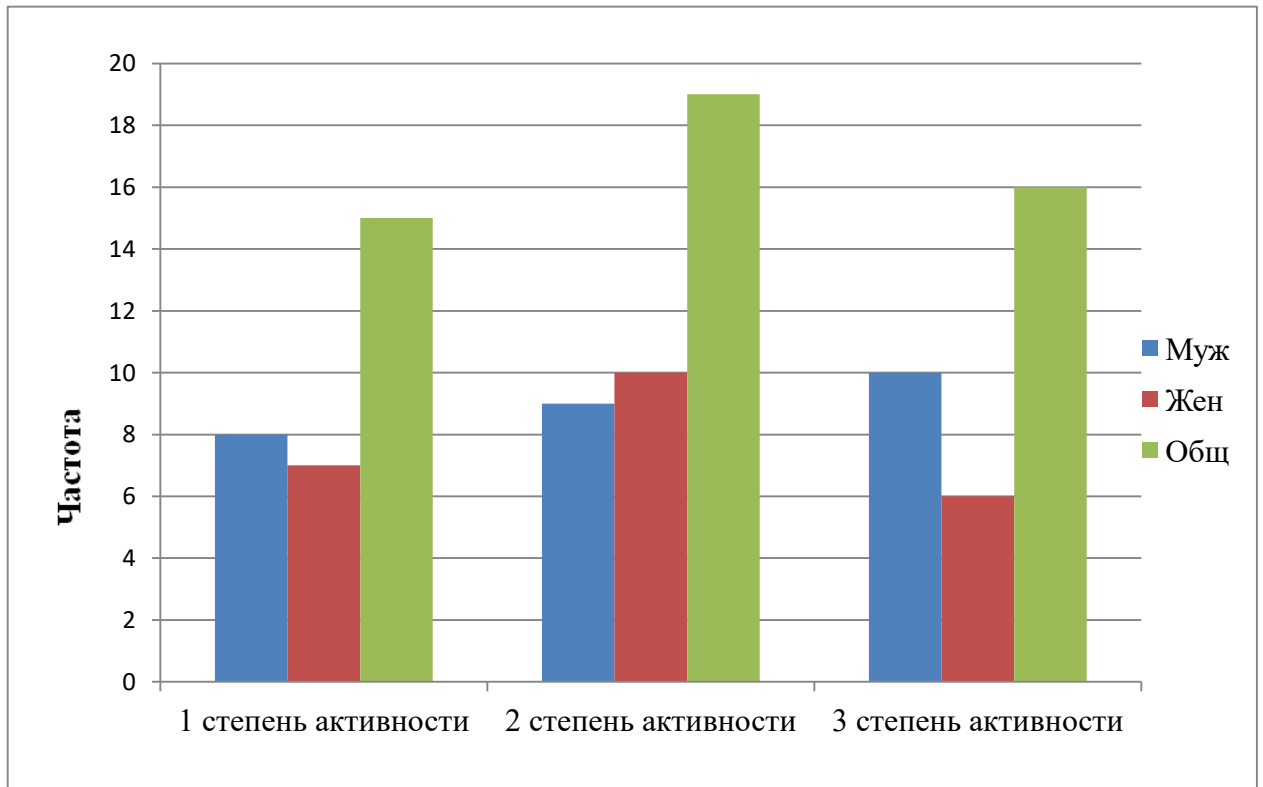


Рис. 20. Распределение пациентов с воспалительными изменениями различной степени активности в слизистой оболочке на расстоянии 1 см от опухолевого узла.

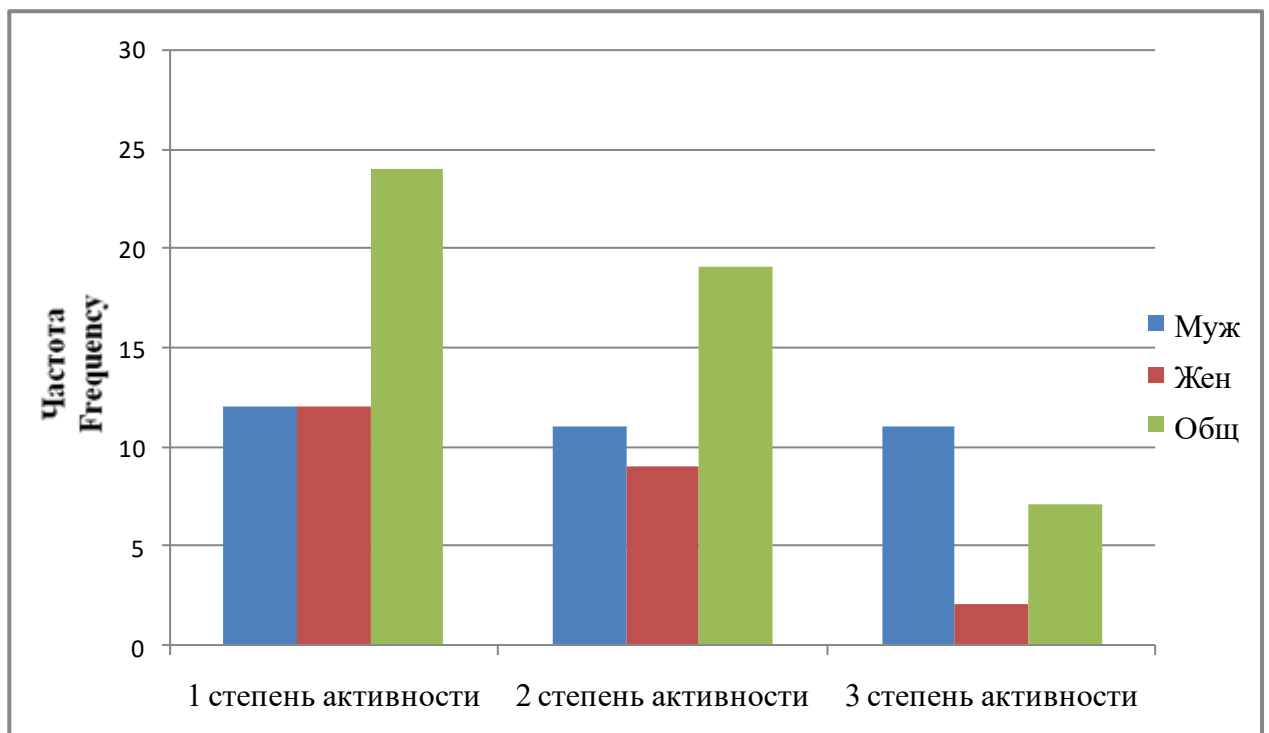


Рис. 21. Распределение пациентов с воспалительными изменениями различной степени активности в слизистой оболочке на расстоянии 2 см от опухолевого узла.

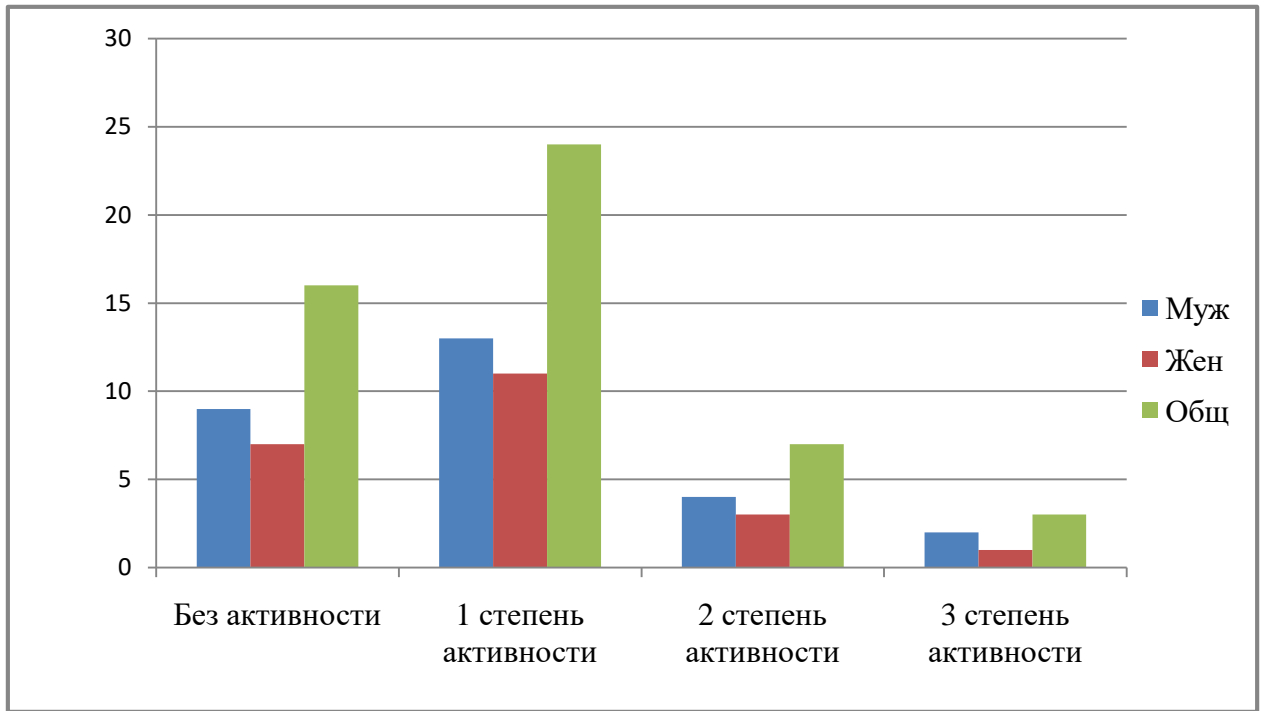


Рис.22. Распределение пациентов с воспалительными изменениями различной степени активности в слизистой оболочке в области проксимальной линии резекции.

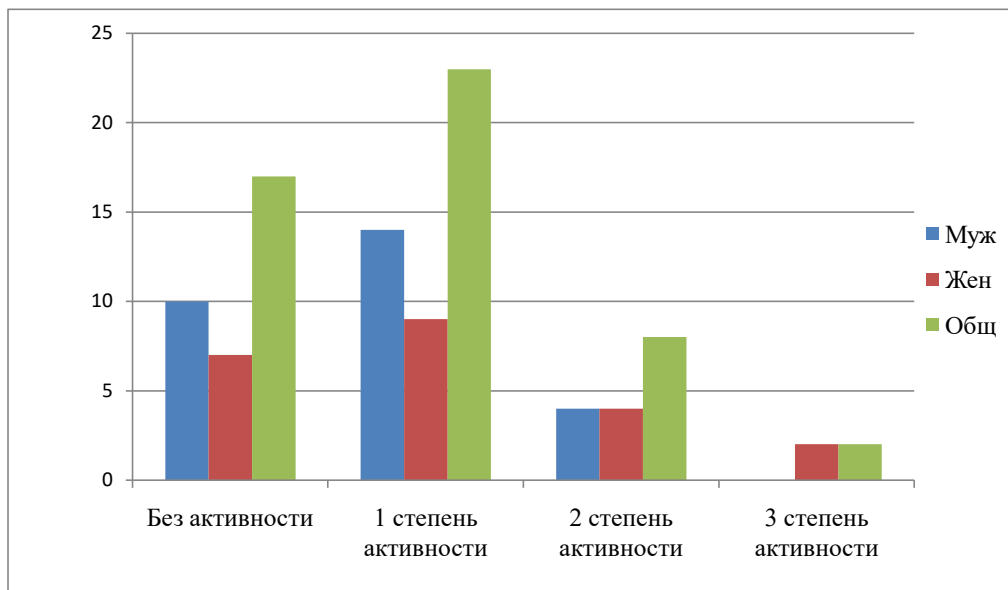


Рис. 23. Распределение пациентов с воспалительными изменениями различной степени активности в слизистой оболочке в области дистальной линии резекции.

не отличается по частоте воспалительных изменений различной степени активности. Установили, что в большинстве наблюдений (47/98,0% случаев) в материале из областей линий резекции обнаруживаются воспалительные изменения 1 степени активности, тогда как в слизистой оболочке на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла воспалительные процессы были более выражены, преобладали изменения 2-й степени и 3-й степени активности. Частота воспалительных изменений 2–3 степени активности на расстоянии 1 см составила – 70,0%, 2 см – 52,0%.

Выполнена оценка достоверности различий по степени активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при удалении от опухолевого узла аденокарциномы кишечного типа с помощью U-критерия Манна–Уитни (Табл. 10).

Таблица 10

Показатели степени активности воспалительных изменений в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла

Процесс	Med (Q1,Q3)	Различия N1-N2	Уровень значимости p-value
Воспаление:1	2(1;3)	-	-
Воспаление:2	2(1;2)	1-2	P< 0,01
Воспаление:3	1(0;1)	1-3 2-3	P< 0,000 P< 0,000
Воспаление:4	1(0;1)	1-4 2-4	P< 0,000 P< 0,000

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции.
U-критерий Манна-Уитни, N=50.

При оценке степени выраженности воспалительных изменений в СОЖ на расстоянии 1 см от опухолевого узла преобладала морфологическая картина, соответствующая 2-ой степени активности, аналогичные показатели на расстоянии 2

см достоверно снижались, в области линий резекции степень активности воспалительных изменений соответствовала преимущественно слабой 1–й степени активности.

Таким образом, установили, что по мере удаления от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка достоверного уменьшения частоты встречаемости воспалительного процесса не выявили, указанные изменения были выявлены в 90% наблюдений, в то же время степень выраженности данного патологического процесса достоверно уменьшалось от умеренной (2–ая степень активности) на расстоянии 1 см от опухоли до слабо выраженной (1–ая степень активности) в области линий резекций.

3.2.4. Оценка инфицированности *Helicobacter Pylori* в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу

Выявление *Helicobacter Pylori* является необходимым при биопсийной диагностике хронического гастрита, который расценивается как фоновый процесс при развитии карцином желудка (Bernd Holleczeck et al. 2020). Помимо этого, известно, что отдельные типы НР ассоциированы с развитием АК желудка. В связи с этим оценивали присутствие НР на слизистой оболочке желудка на различном удалении от первичного опухолевого узла. При этом в тканевых образцах, как правило, выявлена выраженная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки и ямочного эпителия полиморфно–ядерными лейкоцитами. Для верификации НР в слизистой оболочке, прилегающей к опухолевому узлу, было проведено дополнительное окрашивание гистологических срезов по Романовскому–Гимза (Рис.24).

Наличие *Helicobacter Pylori* на слизистой оболочке желудка в образцах ткани на расстоянии 1 см и 2 см (всего – 50 пациентов) выявлено в 34,0% случаев (17 наблюдениях). При этом на расстоянии 1 см от опухоли НР обнаружен у 10 пациентов (20,0%), а при удалении на 2 см – у 7 (14,0%) больных. При исследовании проксимальной и дистальной линий резекции НР не обнаружен. Таким образом, показатели инфицированности слизистой желудка НР при удалении от опухолевого

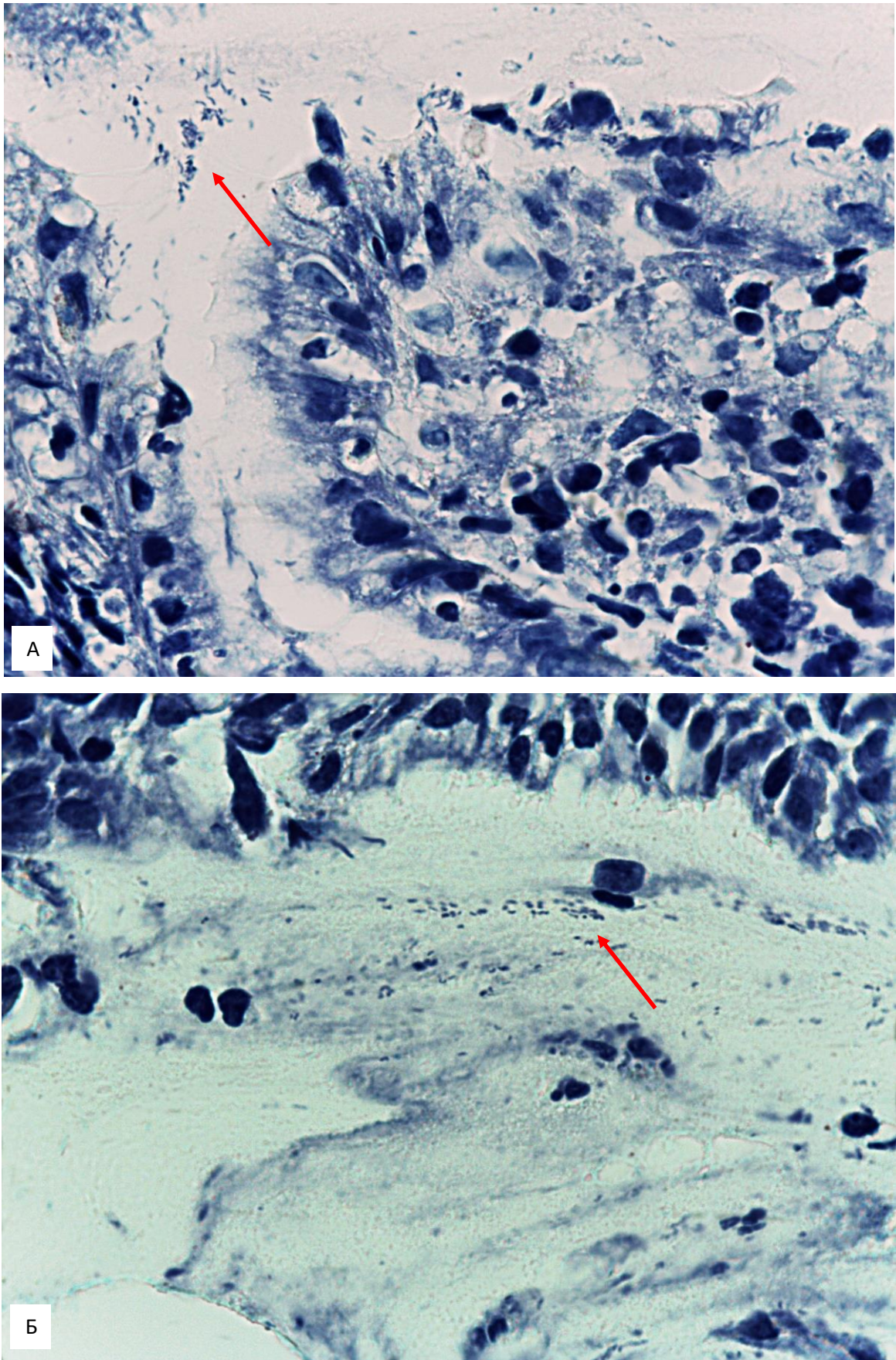


Рис.24. *Helicobacter Pylori* (А, Б) в слизи на поверхности слизистой оболочки, прилежащей к опухолевому узлу. Окраска по Романовскому-Гимза (x1000).

узла на 1 см и 2 см характеризовались умеренными величинами и не превышали 20,0% всех наблюдений.

3.2.5. Атрофические изменения в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу

Согласно мнению ряда авторов имеется неоспоримая связь риска развития рака (Ottavia Savatorta et al., 2018) от объема и выраженности атрофии СОЖ. Показатели атрофии используются при оценке стадии развития хронического гастрита по системе оценки OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). В связи с этим в настоящей работе исследовали частоту и выраженность атрофических изменений в СОЖ на различном удалении от первичного узла аденокарциномы.

Атрофические изменения характеризуются истончением слизистой оболочки желудка (не обязательный признак), уменьшением числа желез и специализированных glanduloцитов, замещением их муцинпродуцирующими клетками с изменением их формы, размеров, железы расположены хаотично, разделены соединительнотканными перегородками, возможно присутствие воспалительного инфильтрата различной плотности и степени активности (Рис.25).

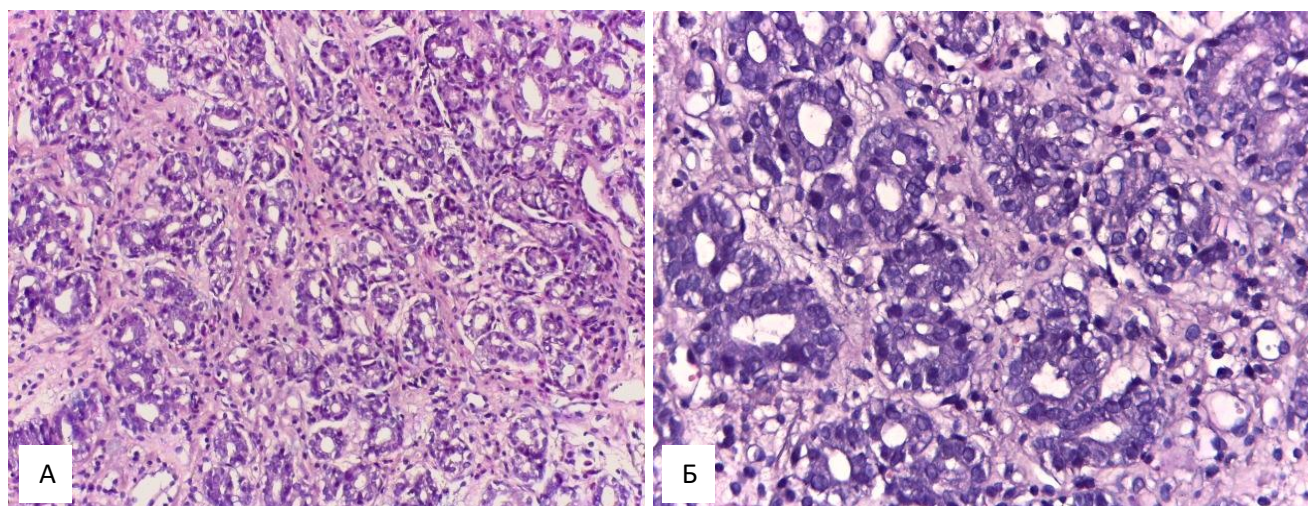


Рис.25. Атрофия в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухолевому узлу.

Окраска гематоксилином и эозином (x200,x40).

При изучении операционного материала (всего - 50 случаев) было установлено, что в СОЖ на расстоянии 1 см от опухолевого узла атрофические изменения имели место в 42 наблюдениях. Из них слабо выраженные атрофические процессы

выявлены в равном соотношении у мужчин (20 пациентов) и у женщин (20 случаев), помимо этого обнаружены 2 случая атрофии умеренной степени выраженности. В слизистой оболочке желудка на расстоянии 2 см от опухолевого узла атрофия обнаружена в 40 наблюдениях, характеризовалась равными показателями у мужчин и женщин и составляла по 19 случаев слабо выраженной атрофии и по 1 наблюдению атрофии умеренной степени выраженности. Атрофические изменения в исследованных линиях резекции соответствовали общим тенденциям, описанным выше, выявлено 23 случая атрофии слабой степени, 9 – умеренной и в 2-х наблюдениях обнаружена выраженная атрофия.

Достоверность различий по частоте встречаемости атрофических изменений в СОЖ при удалении от первичного опухолевого узла определяли с помощью критерия Хи-квадрат по Пирсону (Табл. 11). Для определения достоверных различий по степени выраженности атрофии применяли U-критерий Манна-Уитни (Табл. 12).

Таблица 11

Изменение частоты встречаемости атрофии на различном расстоянии от опухолевого узла

Сравниваемые процессы: N1-N2	Кол-во случаев N1	Кол-во случаев N2	Значение Хи-квадрат при сравнении выборок 1-2 1-3 1-4	Коэффициент снижения частоты встречаемости	Уровень значимости p-value
Атрофия желез: 1-3	42	23	14.2	1,82	0,000
Атрофия желез: 1-4	42	20	19.0	2,1	0,000
Атрофия желез: 2-3	40	23	11.0	1,73	0,000
Атрофия желез: 2-4	40	20	15.0	2,0	0,000

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1-1 см, 2-2 см, 3-проксимальная линия резекции, 4-дистальная линия резекции.

Критерий Хи-квадрат по Пирсону, N=50

Изменение степени выраженности атрофии в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла

Процесс	Med (Q1,Q3)	Различия N1-N2	Уровень значимости p-value
Атрофия: 1	1(1;1)	-	-
Атрофия: 2	1(1;1)	2-3	P<0,01
Атрофия: 3	0(0;1)	1-3	P<0,000
Атрофия: 4	1(0;1)	1-4 2-4	P< 0,000 P< 0,000

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции.

U-критерий Манна-Уитни, N=50.

Установили, что по мере удаления от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка имеет место достоверное уменьшение как количества случаев атрофии, так и ее степени выраженности. Максимальная частота атрофии была выявлена на расстоянии 1 см от опухоли (42 случаев– 84,0%) с достоверным снижением данного показателя ($p<0,000$) при удалении на расстояния 2 см и до линий резекции, при этом коэффициент снижения варьировал от 1,73 до 2,1 (Табл. 11).

В материале, полученном из областей проксимальной и дистальной линий резекции, выявлено 23 и 20 случаев атрофии соответственно. Это достоверно отличается от показателей частоты атрофии на расстоянии 1 см и 2 см от опухоли. При оценке степени выраженности атрофии на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла по сравнению с линиями резекции выявили достоверное снижение указанных показателей в СОЖ (Табл. 12).

Таким образом, при различном расстоянии от опухоли, в ткани по линии резекции в большинстве наблюдений присутствовали преимущественно слабо

выраженные атрофические изменения слизистой оболочки желудка с достоверным уменьшением данного показателя.

3.2.6. Количественная оценка коррелируемости признаков, характеризующих фоновые патологические процессы в слизистой оболочке при удалении от опухолевого узла.

При оценке коррелируемости показателей частоты встречаемости различных патологических процессов в слизистой оболочке желудка при удалении от опухолевого узла аденокарциномы кишечного типа ($N=5$) выявили ряд одноименных (12) и разноименных положительных корреляционных зависимостей (37) преимущественно слабой и умеренной величины $0,3 < |r| < 0,75$ (Табл.13). Установили, что количество одноименных корреляционных связей распределилось следующим образом: гиперплазия эпителия (5), кишечная метаплазия (3), воспаление (2), атрофия (2). Разноименные корреляционные пары включали такие показатели, как гиперплазия эпителия (19), кишечная метаплазия (21), атрофия (24), воспаление (8). Положительные коэффициенты корреляции между одноименными показателями варьировали от 0,209 до 0,791, а коэффициенты, превышавшие +0,5, выявлены между такими показателями как эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация на различном расстоянии от опухоли. Большое количество связей средней и высокой величины (3), и значительная величина коэффициента корреляции показателей на различном расстоянии от опухолевого узла выявлена в случае кишечной метаплазии ($0,559 < |r| < 0,792$). При эпителиальной гиперплазии число достоверных зависимостей средней и высокой величины равнялось 2 ($0,516 < |r| < 0,987$).

Разноименные зависимости характеризовались достоверными взаимосвязями величиной от +0,257 до +0,814. Коэффициенты корреляции средней и высокой величины выявлены при исследовании зависимостей между следующими показателями:

- 1) гиперплазия эпителия – кишечная метаплазия (9 связей, $0,520 < |r| < 0,814$);
- 2) атрофия – воспаление (8 связей, $0,541 < |r| < 0,807$).

Полученные данные указывают на возможность тесных функциональных

Таблица 13

Корреляция частоты встречаемости патологических процессов в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла.

Корреляционные пары	r Correlation	Уровень значимости p-value
Одноименные корреляционные пары		
Гиперплазия эпителия: 1-2	0,220	0,036
Гиперплазия эпителия: 1-3	0,516	0,000
Гиперплазия эпителия: 1-4	0,212	0,037
Гиперплазия эпителия: 2-3	0,395	0,010
Гиперплазия эпителия: 2-4	0,987	0,000
Кишечная метаплазия: 1-2	0,559	0,000
Кишечная метаплазия: 1-3	0,785	0,000
Кишечная метаплазия: 1-4	0,792	0,000
Воспаление:1-2	0,454	0,000
Воспаление:2-3	0,705	0,000
Атрофия:1-3	0,352	0,006
Атрофия:1-4	0,489	0,000
Разноименные корреляционные пары		
Гиперплазия эпителия 1-Кишечная метаплазия 2	0,587	0,004
Гиперплазия эпителия 1-Кишечная метаплазия 3	0,791	0,000
Гиперплазия эпителия 1-Кишечная метаплазия 4	0,814	0,000
Гиперплазия эпителия 2-Кишечная метаплазия 2	0,400	0,006
Гиперплазия эпителия 2-Кишечная метаплазия 3	0,600	0,001
Гиперплазия эпителия 2-Кишечная метаплазия 4	0,620	0,000
Гиперплазия эпителия 3-Кишечная метаплазия 1	0,520	0,002
Гиперплазия эпителия 3-Кишечная метаплазия 3	0,605	0,017
Гиперплазия эпителия 3-Кишечная метаплазия 4	0,240	0,022
Гиперплазия эпителия 4-Кишечная метаплазия 2	0,380	0,025
Гиперплазия эпителия 4-Кишечная метаплазия 3	0,580	0,001
Гиперплазия эпителия 4-Кишечная метаплазия 4	0,600	0,000

Атрофия 1-Воспаление 2	0,571	0,000
Атрофия 1-Воспаление 4	0,605	0,000
Атрофия 2-Воспаление 2	0,644	0,000
Атрофия 2-Воспаление 4	0,744	0,000
Атрофия 3-Воспаление 3	0,791	0,005
Атрофия 3-Воспаление 4	0,807	0,000
Атрофия 4-Воспаление 3	0,390	0,001
Атрофия 4-Воспаление 4	0,541	0,000
Атрофия 1- Гиперплазия эпителия 2	0,535	0,014
Атрофия 3- Гиперплазия эпителия 1	0,415	0,000
Атрофия 3- Гиперплазия эпителия 2	0,305	0,014
Атрофия 3- Гиперплазия эпителия 4	0,568	0,014
Атрофия 4- Гиперплазия эпителия 1	0,339	0,000
Атрофия 4- Гиперплазия эпителия 2	0,339	0,002
Атрофия 4- Гиперплазия эпителия 4	0,489	0,002
Атрофия 1-Кишечная метаплазия 2	0,373	0,016
Атрофия 1-Кишечная метаплазия 3	0,585	0,000
Атрофия 1-Кишечная метаплазия 4	0,605	0,000
Атрофия 2-Кишечная метаплазия 2	0,328	0,025
Атрофия 2-Кишечная метаплазия 3	0,535	0,000
Атрофия 2-Кишечная метаплазия 4	0,559	0,000
Атрофия 3-Кишечная метаплазия 1	0,536	0,003
Атрофия 3-Кишечная метаплазия 4	0,257	0,040
Атрофия 4-Кишечная метаплазия 1	0,676	0,000

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции. N=50.

Коэффициенты слабой величины-□, умеренной величины-□ и высокой величины-□.

взаимоотношений таких патологических процессов в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла, как эпителиальная гиперплазия и кишечная метаплазия, воспаление и атрофия. Наиболее высокие показатели коррелируемости таких признаков, как гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия и атрофия в слизистой оболочке, прилежащей к опухоли, свидетельствуют о возможности функциональной взаимосвязи этих фоновых патологических изменений, а также, по-видимому, об их важном значении в процессах желудочного канцерогенеза.

3.3. Морфологическая характеристика дисплазий низкой и высокой степени в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу

С целью оценки выраженности диспластических изменений в СОЖ при удалении от опухолевого узла в группе наблюдений I (50 случаев) провели гистологическое и морфометрическое исследование тканевых образцов слизистой желудка на расстоянии 1 см и 2 см от опухоли, в области проксимальной и дистальной линий резекции. При удалении от основного опухолевого узла в СОЖ выявлена дисплазия низкой (low grade) и высокой степени (high grade). В участках ткани с дисплазией низкой степени (Рис. 26. А и В) выявлены следующие нарушения гисто- и цитоархитектоники: увеличение числа желез, неравномерное распределение их в строме, очаговая скученность, железы разделены соединительнотканными прослойками, форма их иногда изменена, имеются признаки извитости, эпителий желез однорядный с округлыми и/или слегка вытянутыми ядрами с компактным хроматином, митотическая активность выражена слабо, определяется не более 3 митозов (Рис. 26. А, В). В фокусах с дисплазией высокой степени, выявленной на расстоянии 1-2 см от опухоли, обнаруживались более значительные нарушения гисто- и цитоархитектоники по сравнению с дисплазией низкой степени (Рис. 26. В и Г): выраженные изменения стратификации эпителия, соотношения стромы и числа желез, встречались железы различной величины и формы, расположенные хаотично, нередко «спинка к спинке», эффект «железа в железе», имело место «почкование», ветвление, наблюдалась пролиферация эпителия с формированием псевдопапиллярных структур, их удлинением и появлением зубчатости, кистозные изменения, формирование криброзных структур. Железы выстланы увеличенными

столбчатыми клетками с минимальным количеством или отсутствием муцина в многорядном эпителии ядра округлой и овальной формы, с дисперсным просветленным хроматином, обнаруживалась выраженная клеточная и ядерная атипия, повышенная митотическая активность (3–5 и более митозов).

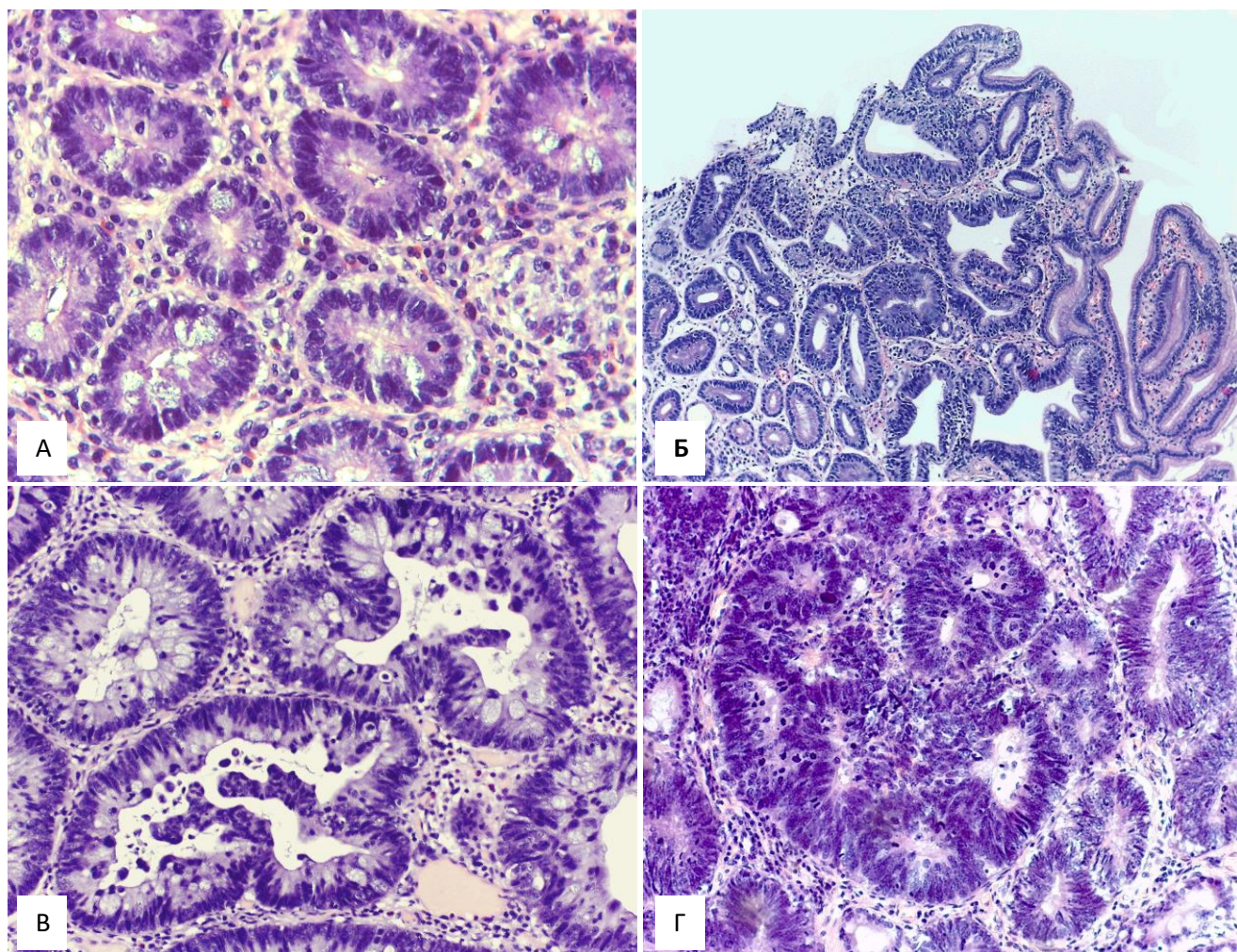


Рис.26. Варианты дисплазии низкой (А, Б) и высокой степени (В, Г) в СОЖ при удалении от опухолевого узла.

Окраска гематоксилином и эозином (x 200 - А, С, D; x 40 - В).

В участках слизистой оболочки желудка вне опухолевого узла на расстоянии 1 см и 2 см в 20 наблюдениях из 50 выявлена следующая частота дисплазии низкой степени (Табл. 14).

Таблица № 14

Распределение наблюдений с дисплазией низкой степени на различном расстоянии от опухоли

Дисплазия легкой степени						
Пол.	Частота	Средний возраст	Локализация			
			1 см	2 см	Проксимальный край линии резекции.	Дистальный край линии резекции.
Мужчины	10	65,33	8	2	0	0
Женщины	10	70,71	7	1	1	1
Общее	20	66,52	15	3	1	1

Частота встречаемости дисплазии высокой степени в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла представлена в таблице 15.

Таблица № 15

Распределение наблюдений с дисплазией высокой степени на различном расстоянии от опухоли

Дисплазия тяжелой степени						
Пол.	Частота	Средний возраст	Локализация			
			1 см	2 см	Проксимальный край линии резекции.	Дистальный край линии резекции.
Мужчины	11	63,17	10	1	0	0
Женщины	8	71,40	7	1	0	0
Общее	19	65,36	17	2	0	0

Показатели распределения по полу наблюдений с дисплазиями характеризовались практически равными соотношениями мужчины/женщины (21/18 случаев). При оценке распределения по возрасту подгрупп пациентов с дисплазией

низкой и высокой степени выявлено 2 пика (Рис. 27.) У пациентов с дисплазией низкой степени первый пик приходился на 65–69 лет, второй – на период 75–79 лет, у больных с дисплазией высокой степени первый пик включал период 60–64 года, второй – 75–79 лет.

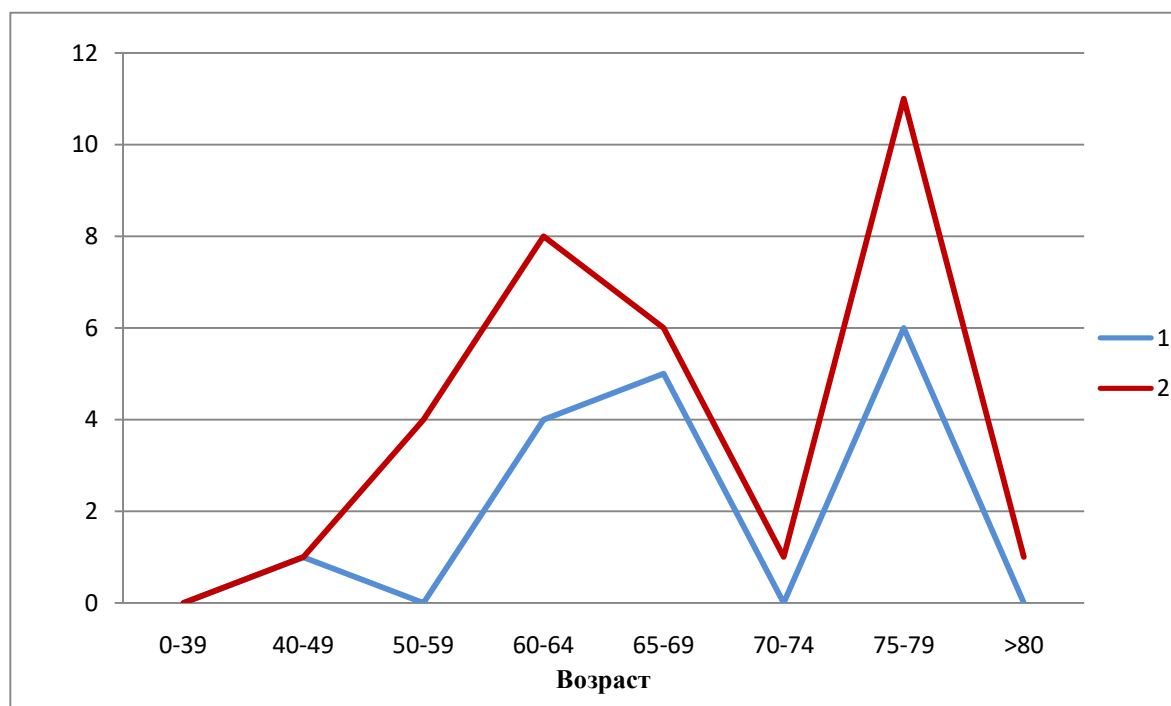


Рис. 27. Распределение по возрасту пациентов с дисплазией низкой и высокой степени в слизистой оболочке при раке желудка

Дисплазия низкой степени – 1, дисплазия высокой степени – 2

В участках слизистой оболочки желудка вне опухолевого узла на расстоянии 1 см и 2 см в 39 (78,0%) наблюдениях из 50 выявлены дисплазии низкой и высокой степени (Табл. 14, Табл. 15, Рис. 28). Значительное количество дисплазий низкой (15 случаев) и высокой степени (17 наблюдений) выявлено на расстоянии 1 см от опухолевого узла, всего – 32 (64%) случая. При удалении от опухоли на 2 см в отдельных наблюдениях также были обнаружены дисплазии низкой (3) и высокой степени (2), всего – 5 (10%) случаев. В 2-х наблюдениях дисплазия низкой степени выявлена в материале проксимальной линии резекции. При статистической обработке данных с помощью критерия Хи-квадрат по Пирсону (Табл. 16) установили, что при удалении от опухолевого узла на расстоянии 2 см, а также в материале из линий резекций, имело место достоверное уменьшение суммарного

количества случаев дисплазий низкой и высокой степени в 5,0 и более 15,0 раз по сравнению с аналогичными показателями на расстоянии 1 см от опухоли (Табл. 16).

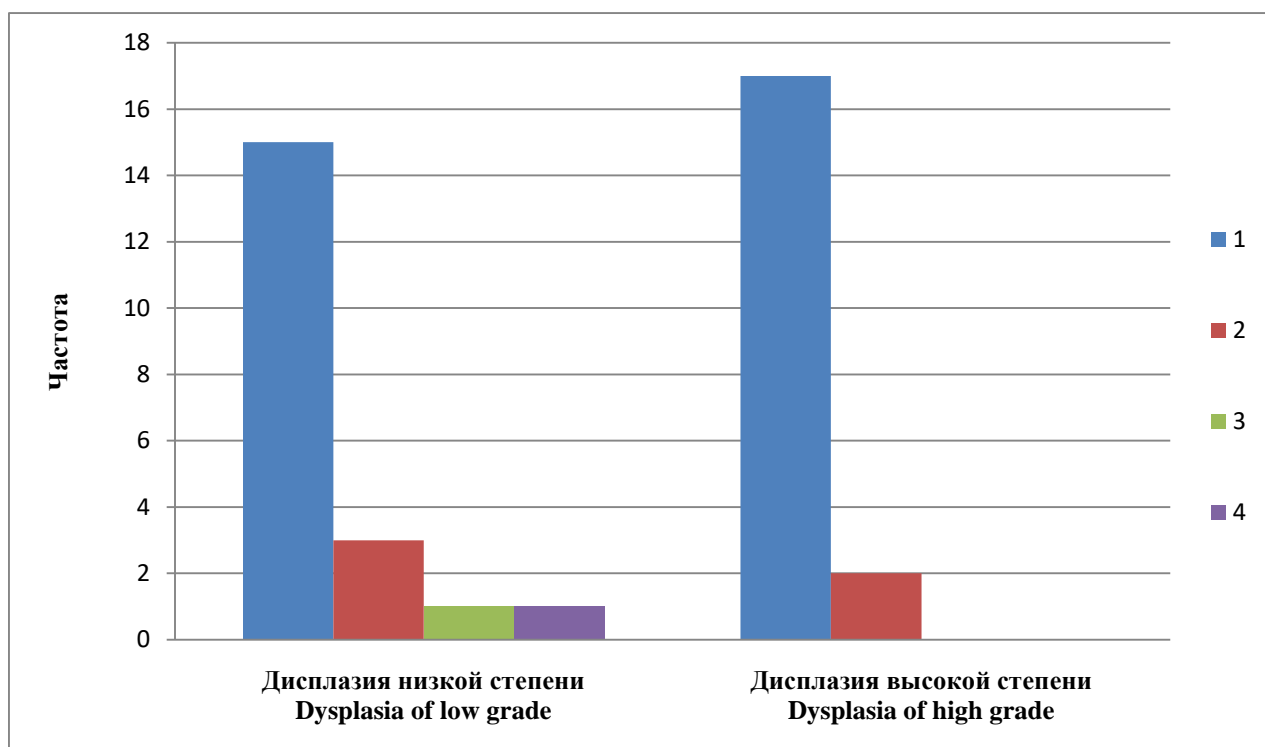


Рис.28. Общее количество наблюдений с дисплазиями низкой и высокой степени, выявленных в СОЖ на расстоянии от опухоли.

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла:

1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции

Максимальная частота дисплазий низкой степени была диагностирована в слизистой оболочке на расстоянии 1 см от опухолевого узла и составила 15 случаев, с достоверным снижением данного показателя на высоком уровне значимости ($p < 0,000$) при удалении на расстоянии 2 см и до линий резекции, при этом коэффициент снижения варьировал от 5,0 до 15,0 (Табл. 16). Наибольшее количество наблюдений с дисплазией высокой степени выявлено в слизистой оболочке на расстоянии 1 см от опухолевого узла и составило 17 наблюдений, с достоверным снижением данного показателя на высоком уровне значимости ($p < 0,000$) при удалении на расстоянии 2 см, а в ткани по линиям резекции дисплазия высокой степени не выявлена (Табл. 16).

Во всех указанных выше наблюдениях в участках ткани, прилегающей к опухолевому узлу, с дисплазией низкой и высокой степени (39 из 50), обнаружены

фоновые патологические процессы – воспалительная инфильтрация, кишечная метаплазия, гиперплазия эпителия, атрофические изменения (Рис. 29, Рис.30).

Таблица 16

Изменение частоты встречаемости дисплазии эпителия низкой и высокой степени в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла

Сравниваемые процессы: N1-N2	Количество случаев N1	Количество случаев N2	Значение ХИ-квадрат при сравнении выборок 1-2 1-3 1-4	Коэффициент снижения N1/N2	Уровень значимости p-value
Дисплазия низкой степени: 1-2	15	3	8,2	5	0,001
Дисплазия низкой степени: 1-3	15	1	14,3	15	0,000
Дисплазия низкой степени: 1-4	15	1	14,3	15	0,000
Дисплазия высокой степени: 1-2	17	2	14,5	8	0,000
Дисплазия высокой степени: 1-3	17	0	18,4	17/0	0,000
Дисплазия высокой степени: 1-4	17	0	18,4	17/0	0,000

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции.
Критерий ХИ-квадрат по Пирсону.

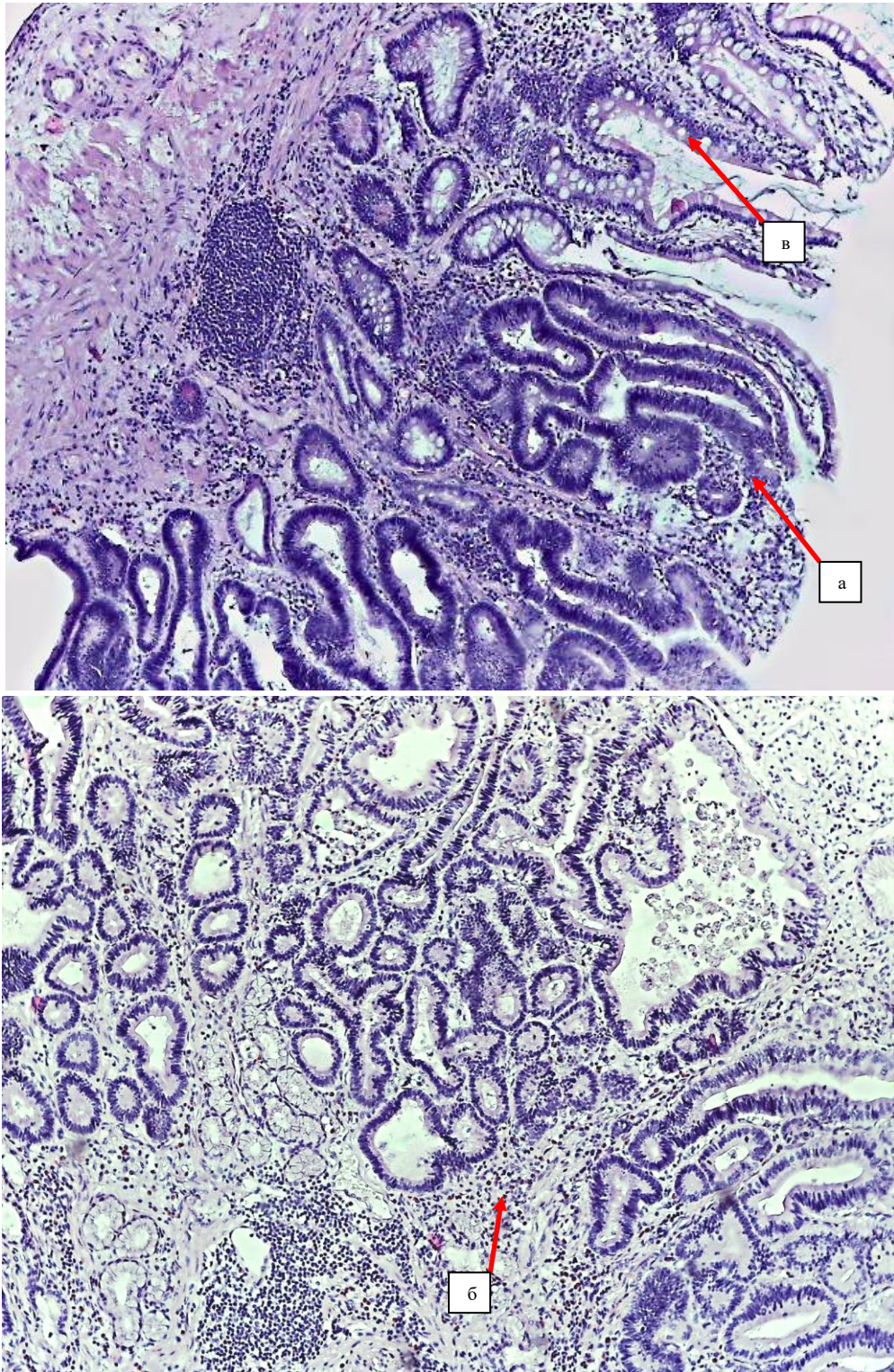


Рис.29. Сочетание дисплазии (а) в СОЖ с кишечной метаплазией(в) и воспалительной инфильтрацией (б).
Окраска гематоксилином и эозином (x 100).

При исследовании сочетания дисплазий различной степени с фоновыми процессами в СОЖ получены следующие данные. На расстоянии 1 см от

опухолевого узла дисплазия низкой степени во всех 15 наблюдениях сочеталась с воспалительной инфильтрацией различной степени активности (1 степени – 5/33,3%, 2 степени – 3/20,0%, 3 степени – 6/40,0%), кишечной метаплазией (13/86,7%), гиперплазией эпителия (12/80,0%) и атрофией (12/80,0%). Дисплазия высокой степени во всех 17 случаях в слизистой оболочке на расстоянии 1 см встречалась в сочетании с воспалительным инфильтратом различной степени активности (1 степени – 3/20%, 2 степени – 7/46,6%, 3 степени – 5/33,3%), гиперплазией эпителия (11/64,7%), атрофией (11/64,7%), кишечной метаплазией (6/35,3%).

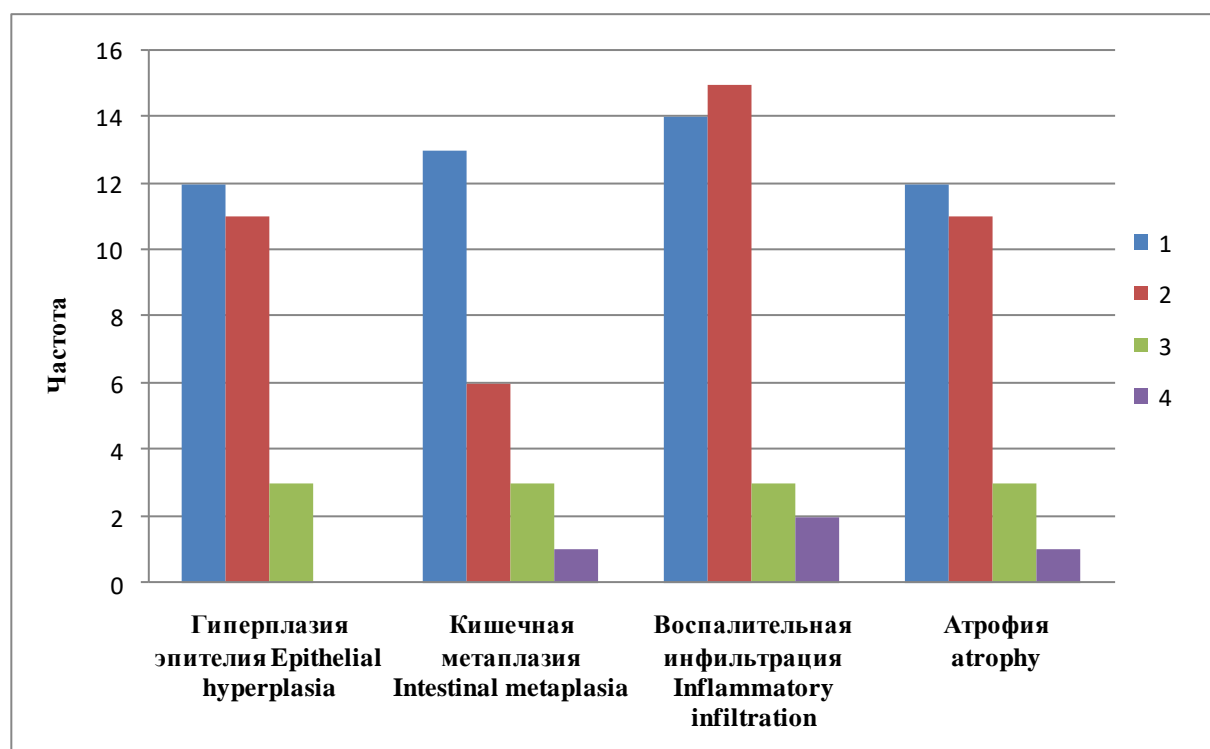


Рис. 30. Сочетание дисплазии низкой и высокой степени с фоновыми и предраковыми патологическими изменениями в слизистой оболочке желудка при удалении от опухолевого узла на 1 см и 2 см.

Дисплазия низкой степени (1 см) – 1, дисплазия высокой степени (1 см) – 2; дисплазия низкой степени (2 см) – 3, дисплазия высокой степени (2 см) – 4.

Во всех указанных 3 случаях дисплазии низкой степени в СОЖ на расстоянии 2 см обнаружена воспалительная инфильтрация различной степени активности (1 степени – 1 наблюдение, 2 степени – 1 случай, 3 степени – 1 наблюдение), гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия и атрофия – в каждом из 3-х случаев. Дисплазия высокой степени (2 наблюдения) в СОЖ на расстоянии 2 см встречалась в

сочетании с воспалительным инфильтратом слабой и умеренной степени (по 1 случаю), кишечной метаплазией и атрофией – по 1 наблюдению.

Таким образом, при исследовании морфологических изменений в слизистой оболочке желудка, при удалении от узла аденокарцином желудка кишечного типа в 78,0% случаев выявлены дисплазии низкой и высокой степени. Количество выявленных дисплазий низкой и высокой степени достоверно снижалось на расстоянии 1 см и 2 см от опухоли более чем в 5 и 15 раз, соответственно, в области линий резекции диспластические изменения низкой степени были диагностированы в 2-х случаях, что указывает на необходимость учета данного факта при определении хирургической линии резекции.

Во всех указанных выше наблюдениях в участках ткани, прилегающей к опухолевому узлу на расстоянии 1 см и 2 см, с диспластическими изменениями низкой и высокой степени, обнаружены различные фоновые патологические процессы – воспалительная инфильтрация, кишечная метаплазия, гиперплазия эпителия и атрофические изменения. Полученные данные свидетельствуют в пользу феномена наличия полей канцеризации, и указывают на необходимость дальнейшего изучения морфологических, молекулярных и генетических изменений в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухоли, с целью углубления сведений о механизмах канцерогенеза при раке желудка кишечного типа. Помимо этого, важное практическое значение имеет исследование патологических изменений в области линий резекции при различных вариантах оперативных вмешательств по поводу дисплазии различной степени.

3.4. Иммуногистохимическая характеристика предопухолевых патологических процессов при раке желудка кишечного типа

На следующем этапе исследования апробировали возможность количественной оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 для дифференциальной диагностики предопухолевых процессов, описанных выше, и аденокарцином желудка, а именно дисплазии низкой и высокой степени и высокодифференцированной аденокарциномы кишечного типа. Материалом для иммуногистохимического исследования послужили тканевые

образцы операционного материала после выполнения операций гастрэктомии и резекции желудка (группа I). Исследованный материал включал следующие подгруппы:

- 1) Подгруппа № 1 – образцы с дисплазией низкой степени (low grade);
- 2) Подгруппа № 2 – образцы с дисплазией высокой степени (high grade);
- 3) Подгруппа № 3 – образцы с аденокарциномой кишечного типа.

Количественную оценку экспрессии иммуногистохимических маркеров проводили на указанных выше фрагментах ткани, показатели подсчитывали согласно методикам, описанным в Главе 2.8 с последующей статистической обработкой результатов. Иммуногистохимическая экспрессия Ki-67 и p53 при дисплазиях низкой степени представлена на Рис. 31 – 34. При окрашивании для выявления Ki-67 (Рис.31) в участках дисплазии низкой степени имела место выраженная позитивная ядерная экспрессия в отдельных эпителиоцитах и их небольших группах, которые располагались неравномерно в железах желудка, чередуясь с участками с отсутствием признаков митотической активности. При выявлении p53 (Рис.32) интенсивность ядерного окрашивания эпителиоцитов варьировала от слабой до умеренной, в то же время позитивная реакция наблюдалась в большем количестве клеток диспластических изменённых желез желудка.

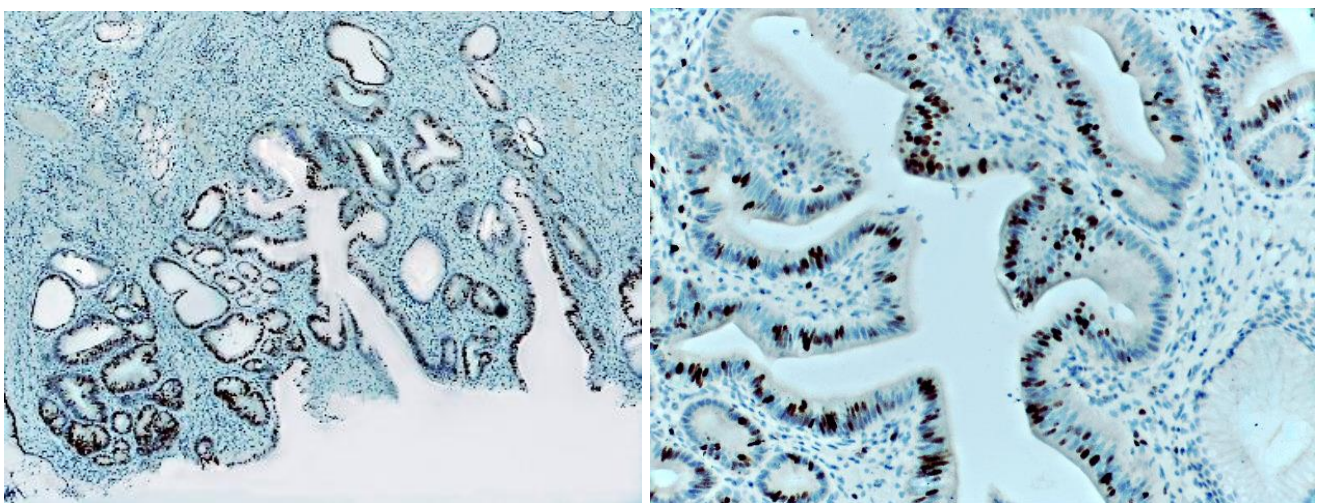


Рис. 31. Экспрессия Ki-67 в участках слизистой желудка с дисплазией низкой степени. x40 (слева) и x200 (справа).

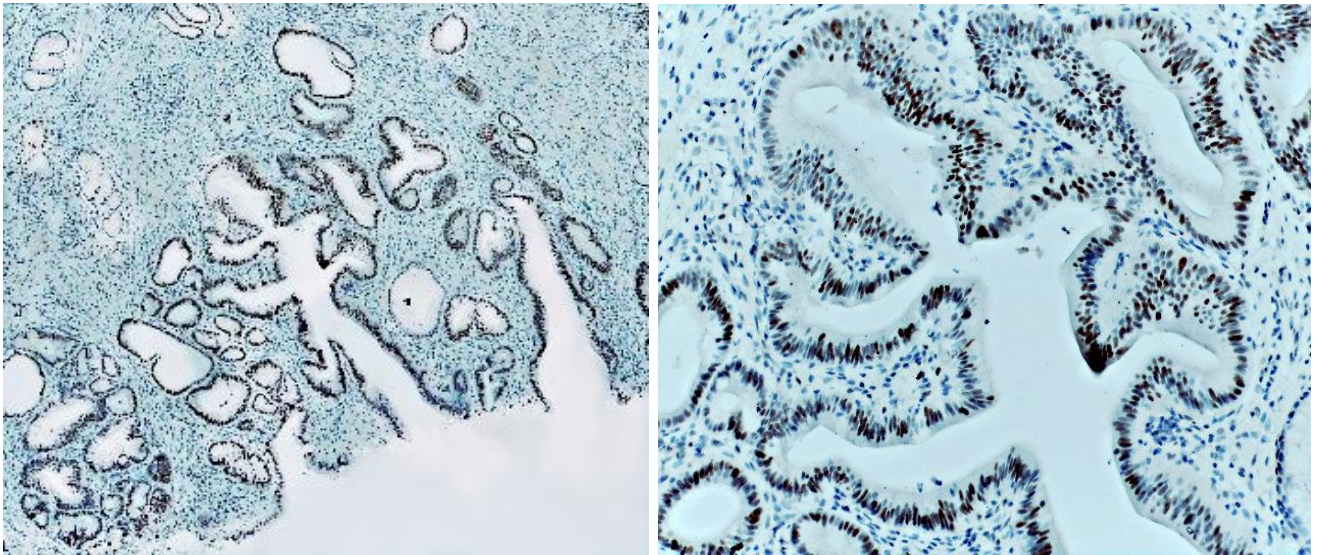


Рис. 32. Экспрессия p53 в участках слизистой желудка с дисплазией низкой степени. x40 (слева) и x200 (справа).

При дисплазиях высокой степени (Рис. 33, Рис. 34) интенсивная экспрессия Ki-67 (Рис. 33) выявлялась в значительно большем количестве glanduloцитов желез желудка по сравнению с участками дисплазии низкой степени. При выявлении p53 (Рис.34) интенсивность ядерного окрашивания эпителиоцитов была выражена значительно, при этом позитивная окраска наблюдалась практически во всех ядрах клеток в участках дисплазии высокой степени.

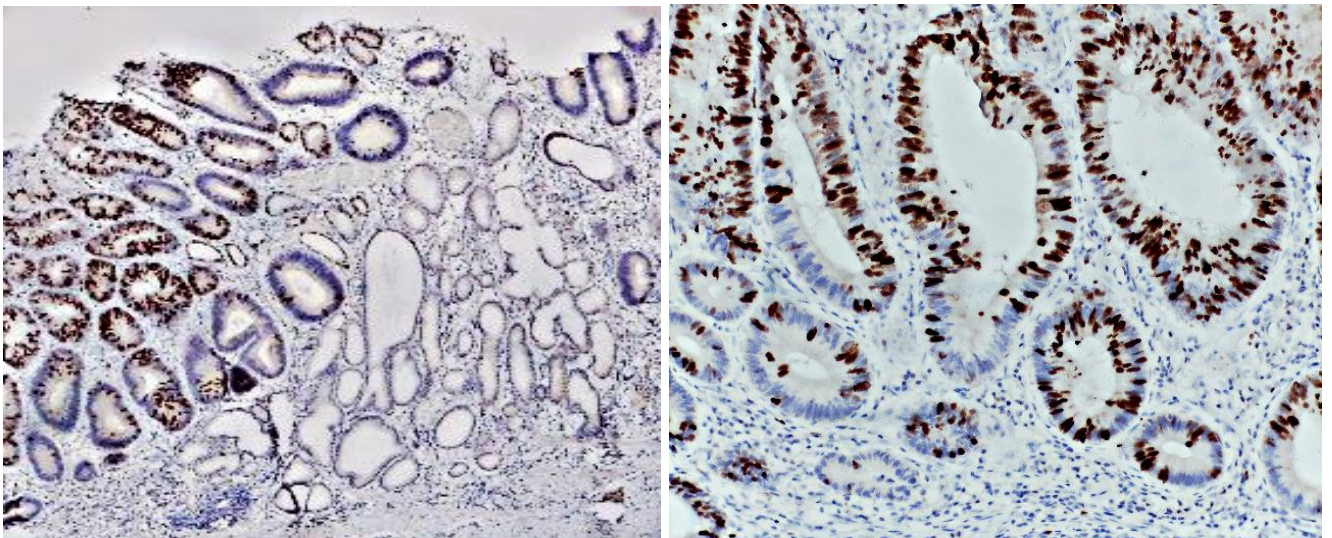


Рис. 33. Экспрессия К-67 в участках слизистой желудка с дисплазией высокой степени. x40 (слева) и x200 (справа).

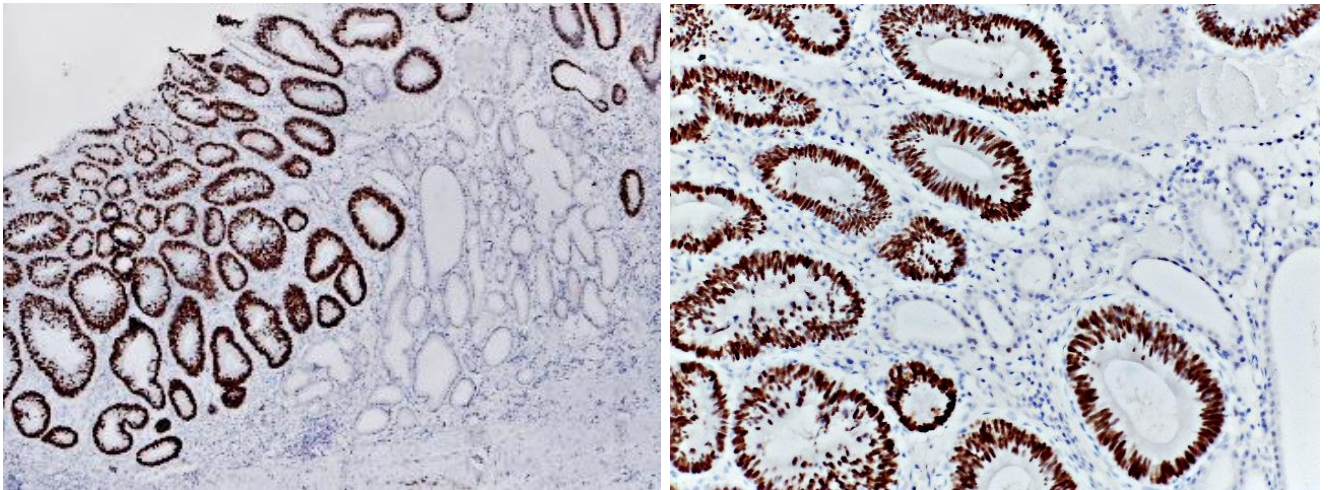


Рис. 34. Экспрессия p53 в участках слизистой желудка с дисплазией высокой степени. x40 (слева) и x200 (справа).

В аденокарциномах кишечного типа иммуногистохимическая экспрессия маркеров Ki-67 и p53 (Рис. 35 и Рис. 36) носила иной характер по сравнению с дисплазиями низкой и высокой степени. В железах опухоли выявлен высокий уровень митотической активности при окрашивании для выявления Ki-67 (Рис. 35), экспрессия p53 выражена значительно и визуализируется практически во всех опухолевых клетках АК (Рис.36).

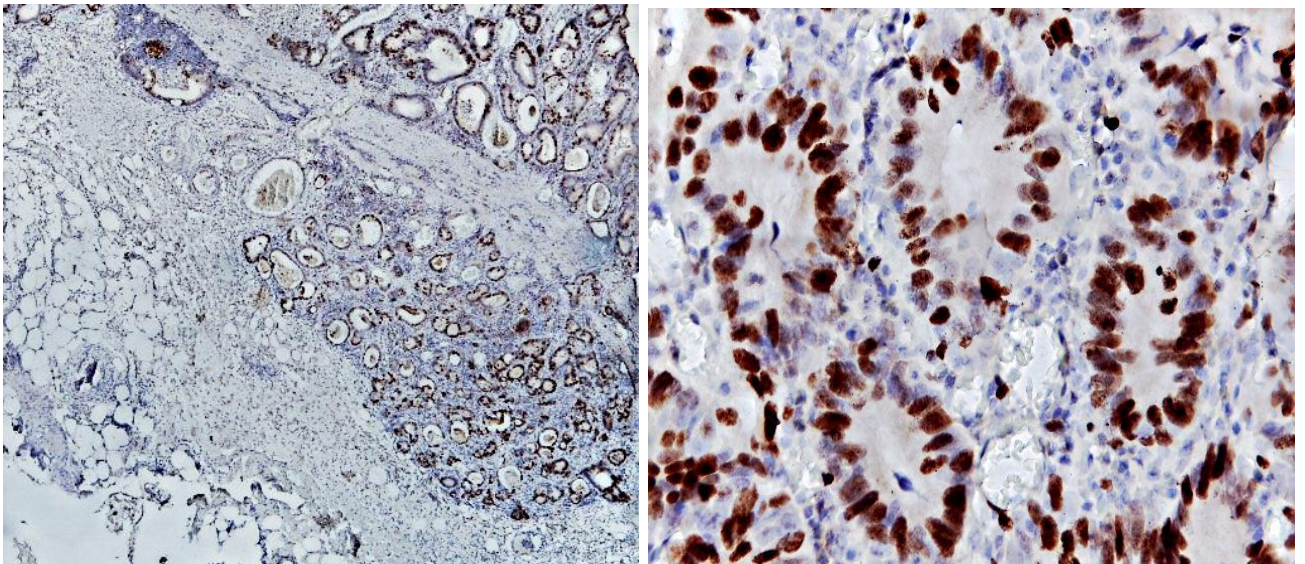


Рис. 35. Экспрессия Ki-67 в участках слизистой желудка с АК. x40 и x400.

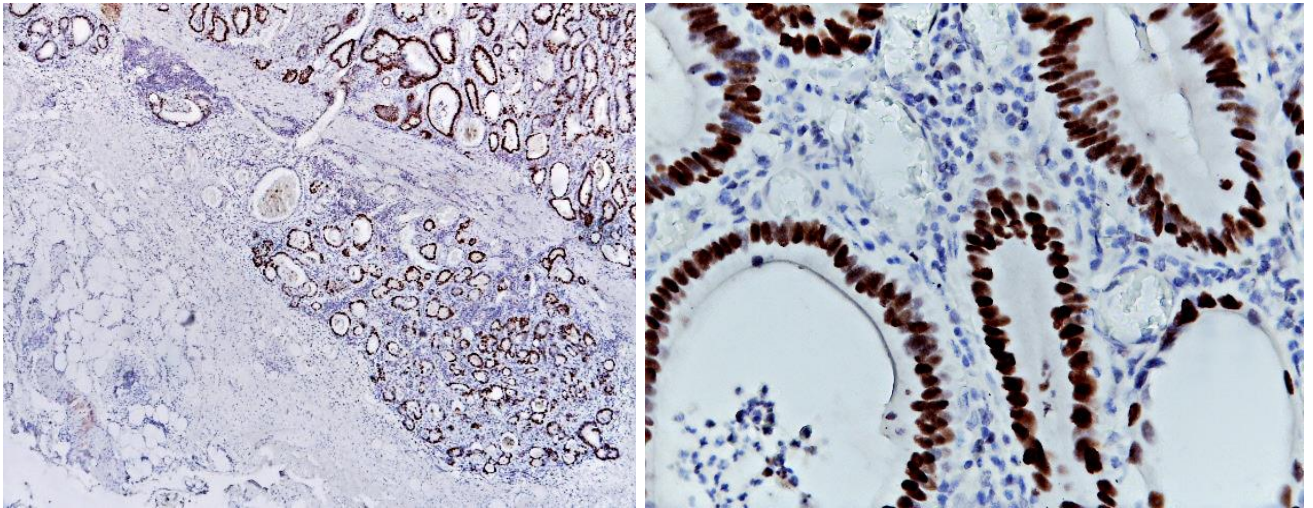


Рис. 36. Экспрессия Р53 в участках слизистой желудка с АК. х20 и х400.

Таким образом, при иммуногистохимическом исследовании установили, что имеется выраженная тенденция к усилению интенсивности экспрессии, а также увеличение количества клеток с позитивным окрашиванием при использовании иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза при нарастании тяжести неопластического процесса.

При количественной оценке экспрессии Ki-67 (Глава 2.8) установили, что при дисплазии низкой степени индекс Ki-67 варьировал от 11% (min) до 56% (max), указанный показатель при дисплазии высокой степени варьировал от 43% (min) до 90% (max), в аденокарциноме желудка кишечного типа индекс экспрессии Ki-67 в изученных наблюдениях варьировал от 56% (min) и достигал 95% (max). При исследовании экспрессии p53 с помощью индекса HistoScore также выявлена тенденция к увеличению показателя экспрессии при нарастании выраженности неопластического процесса. Установили, что показатели экспрессии p53 при дисплазии низкой степени в исследованных участках ткани варьировали от 136 (min) до 162 баллов (max), при дисплазии высокой степени – от 176 (min) до 262 баллов (max), в высокодифференцированной АК желудка показатель HistoScore p53 превышал 247 (min) и достигал 292 (max). Результаты статистической обработки данных иммуногистохимических исследований экспрессии маркеров Ki-67 и p53 представлены в таблице 17.

Таблица 17

Количественная оценка показателей экспрессии маркера Ki-67 в участках дисплазии низкой и высокой степени и в АК желудка кишечного типа.

№ под-группы	Маркеры	Хср ±m	Среднее квадратичное отклонение	Min	Max	Сравниваемые группы К усиления экспрессии	Уровень значимости p-value
1.	Ki-67 при дисплазии низкой степени	37,33±1,297	10,047	11	56	$\frac{1-2}{1,85}$	0,000
2.	Ki-67 при дисплазии высокой степени	69,20±1,595	12,353	43	90	$\frac{2-3}{1,2}$	0,000
3.	Ki-67 при АК	82,40±1,042	8,074	56	95	$\frac{1-3}{2,2}$	0,000
4.	P53 при дисплазии низкой степени	136,35±2,052	15,898	107	162	$\frac{1-2}{1,6}$	0,000
5.	P53 при дисплазии высокой степени	215,68±2,961	22,938	176	262	$\frac{2-3}{1,26}$	0,000
6.	P53 при АК	272,32±1,590	12,316	247	292	$\frac{1-3}{1,99}$	0,000

При сравнении показателей экспрессии Ki-67 и p53 в участках дисплазии низкой и высокой степени и в АК желудка кишечного типа, с использованием t-критерия Стюдента выявлены достоверные различия на высоком уровне значимости ($p < 0,000$) с усилением экспрессии указанных маркеров при увеличении степени тяжести неопластического процесса.

При сравнении полученных средних показателей экспрессии иммуногистохимических маркеров с помощью U-критерия Манна-Уитни (N=50) в исследованных подгруппах (Глава 2.8) подтверждены достоверные различия при нарастании тяжести неопластического процесса на уровне значимости более 0,01:

- 1) Подгруппа № 1 – образцы с дисплазией низкой степени (low grade);
- 2) Подгруппа № 2 – образцы с дисплазией высокой степени (high grade);
- 3) Подгруппа № 3 – образцы с аденокарциномой кишечного типа.

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования свидетельствуют о том, что наряду с традиционным гистологическим исследованием для дифференциальной диагностики предопухолевых процессов и карцином

желудка, особенно в сложных случаях, можно рекомендовать применение разработанного алгоритма полуколичественной оценки гис- и цитоархитектоники СОЖ в сочетании с количественной оценкой маркеров пролиферации Ki-67 и апоптоза p53.

4.0. Морфологическое исследование материала желудка, полученного методом эндоскопической подслизистой диссекции (ЭДПО) и резекции слизистой оболочки (ЭРСО)

В связи с полученными результатами исследования слизистой оболочки, прилегающей к опухоли (группа I), при инвазивных карциномах желудка и необходимостью ранней диагностики фоновых и предопухолевых патологических процессов, включили в настоящее исследование группы пациентов II и III, которым были выполнены органосохраняющие операции на слизистой оболочке желудка методами ЭРСО/ЭДПО. Данный раздел работы был направлен на апробацию полученных результатов для диагностики ранних стадий опухолевого процесса и изучение возможных механизмов начальных этапов желудочного канцерогенеза.

Проанализировали нозологическую структуру патологии в группе пациентов, которым была выполнена операция ЭДПО (группа II – 22 случая). Операция ЭДПО проводится по показаниям с удалением опухолевого образования с прилежащей слизистой единым блоком, где нижняя линия резекции включает подслизистую оболочку.

Установили, что в большинстве наблюдений (16 случаев – 72,7%) диагностированы патологические изменения эпителиального генеза, у 6 больных были выявлены образования мезенхимального происхождения – лейомиомы (2), фиброма (1), липомы (2) и миоэпителиальная гамартома (1). У 16 пациентов с патологией эпителиального генеза (м:ж – 7:9), возраст варьировал от 64 до 69,5 лет, среди них в 50% случаев была диагностирована высокодифференцированная АК кишечного типа, а у одного больного – умеренно дифференцированная АК (ICD-O-code: 8263/2).

Во всех указанных выше наблюдениях (8) аденокарциномы желудка выявлены в сочетании с различными фоновыми патологическими процессами в СОЖ (Рис.37). В

большинстве случаев (7) при АК желудка имело место сочетание с воспалительной инфильтрацией 2–3 степени активности, у 3 пациентов выявлена кишечная метаплазия, в 3 случаях – атрофия желез. В 3 наблюдениях в группе II была диагностирована дисплазия низкой степени (low grade), которая сочеталась (Рис.38) с воспалительной инфильтрацией 1 степени активности (1 случай), 2 степени активности (1 наблюдение), атрофией желез (1 случай) и кишечной метаплазией (1 наблюдение). У 4 пациентов выявлена дисплазия высокой степени (high grade), сочетавшаяся (Рис.38) с воспалительной инфильтрацией 2 степени активности (1 случай) и 3 степени активности (1 наблюдение), с атрофией (1 случай), из них – в 2–х случаях указанная патология наблюдалась в тубулярных аденомах.

Таким образом, на ограниченном объеме операционного материала, полученного при ЭДПО, в случаях внутрислизистых карцином желудка (ICD–O–code: 8263/2) стадий pT1/pT1a/pT1b, выявлено наличие фоновых и предопухолевых изменений СОЖ, описанных в Главе 3 на операционном материале в случаях инвазивного рака кишечного типа стадий pT2–pT4b. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения ранних этапов прогрессирования опухолевого процесса при раке желудка.

В группе пациентов III была выполнена операция ЭРСО (62 случая). Операция ЭРСО проводится по показаниям с удалением эпителиального образования желудка с наличием ножки или широкого основания с возможностью забора участков прилежащей слизистой оболочки. При исследовании нозологической структуры в группе III выявлены следующие патологии:

- 1) преобладание гиперпластических полипов – 79% (49 случаев), среди которых полипы с дисплазией низкой степени обнаружены в 2 наблюдениях, с кишечной метаплазией по толстокишечному типу – в 1 случае, с воспалением – у 6 пациентов, с изъязвлением – в 9 случаях, полипы с кистозной трансформацией отдельной группы желез – у 3 больных;
- 2) у 8 пациентов (13%) диагностированы тубуловиллезные аденомы (ICD–O–code:

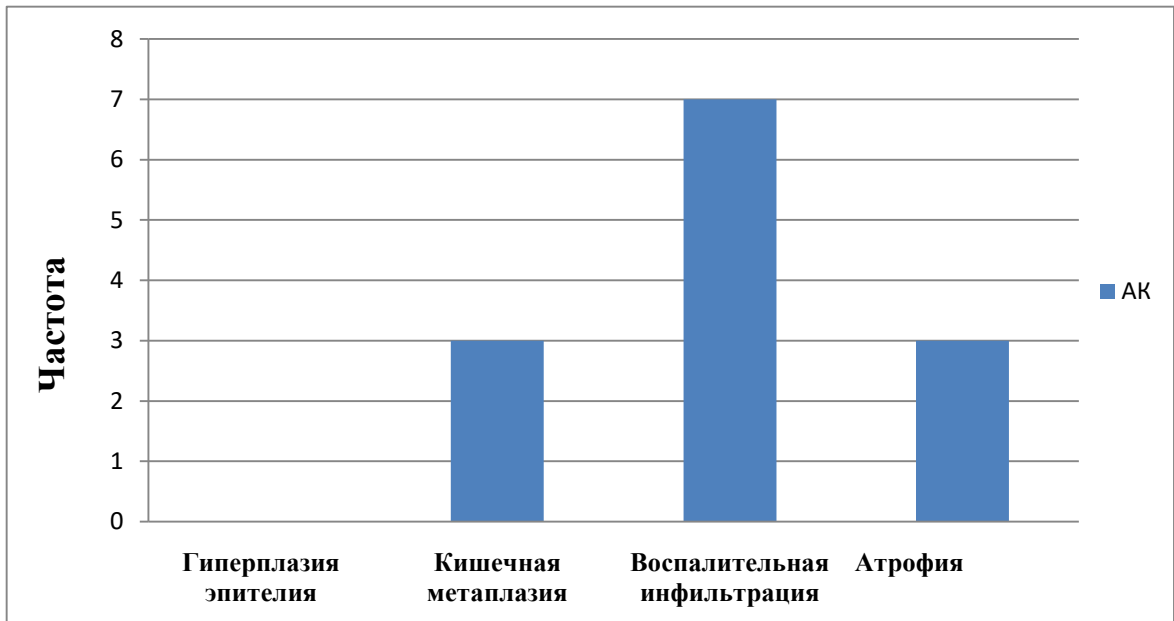


Рис. 37. Сочетание АК кишечного типа с различными фоновыми патологическими процессами в материале ЭДПО.

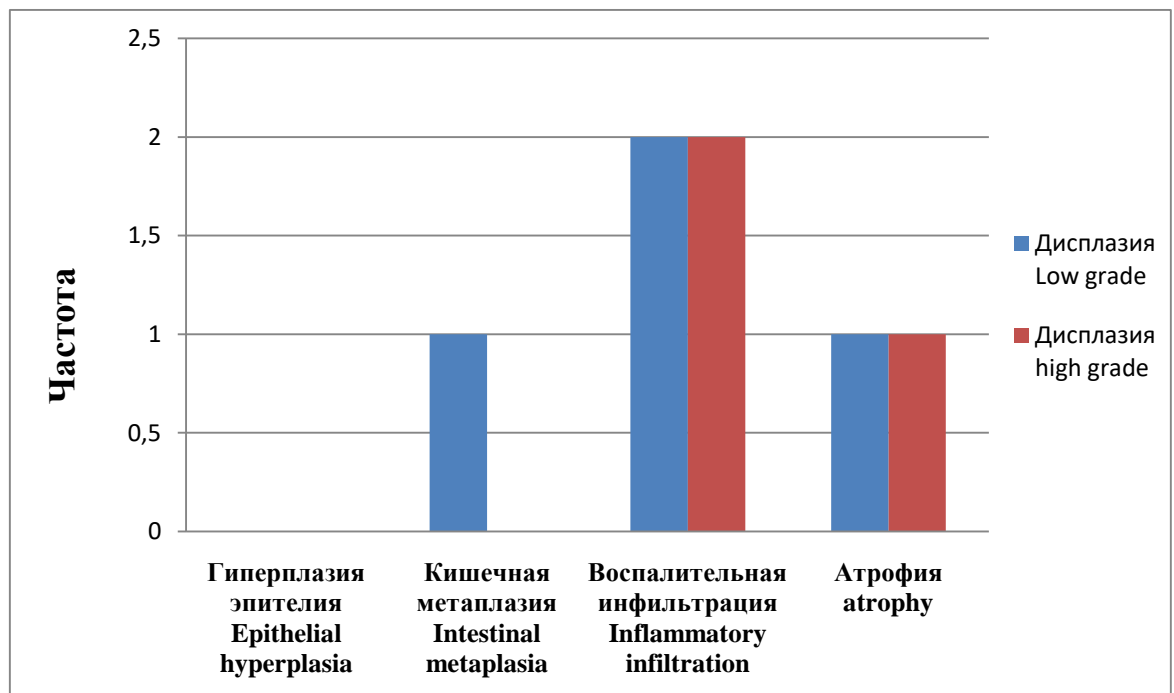


Рис. 38. Сочетание предопухолевых процессов с различными фоновыми в материале ЭДПО.

8263/0), среди них – аденомы с дисплазией низкой степени выявлены в 7 случаях, высокой степени – в одном наблюдении. У 3 пациентов (4,8% случаев) обнаружены высокодифференцированные АК: преимущественно в поверхностных отделах гиперпластического полипа – 1 случай (Рис. 39), в

тубулярной аденоме 2 случая.

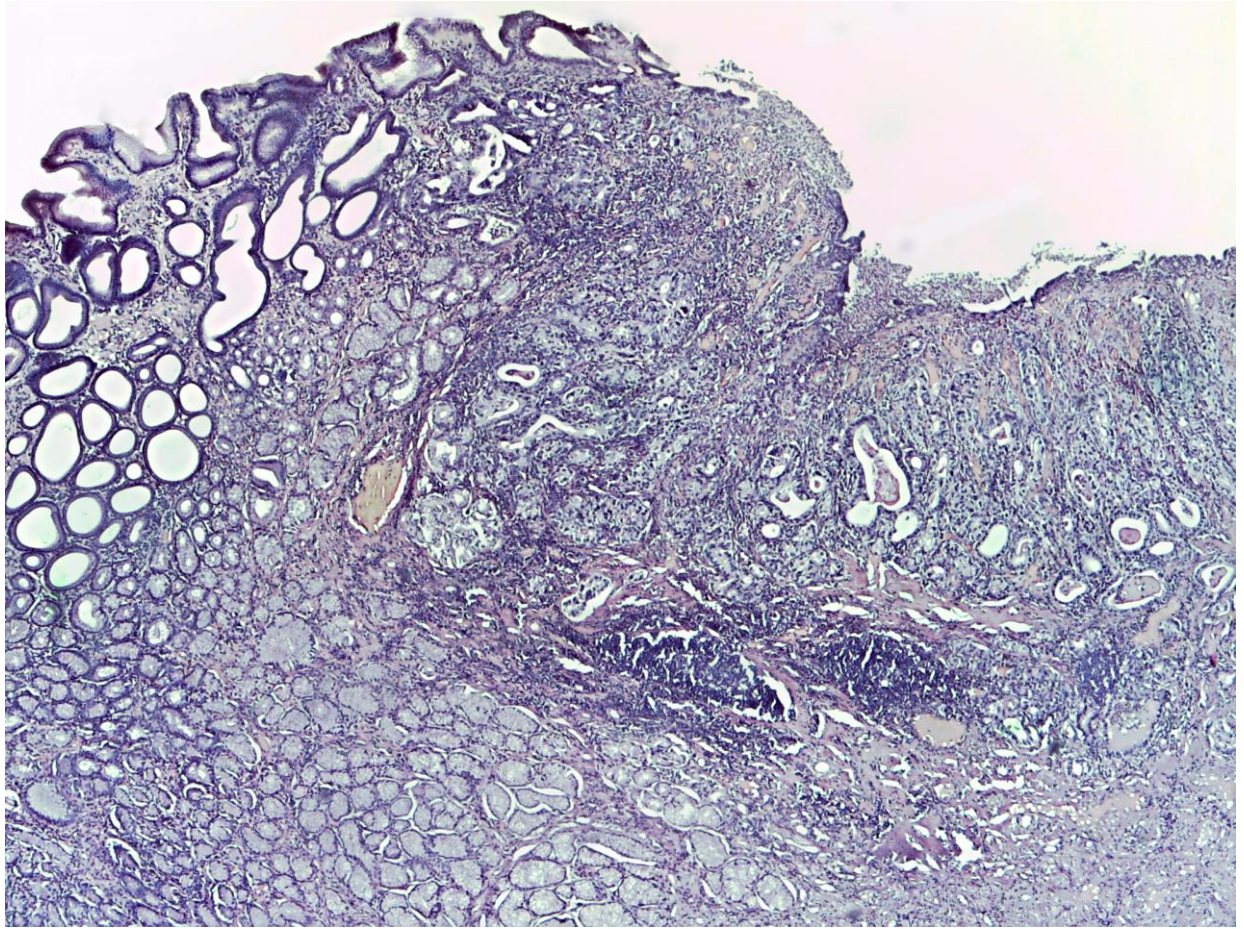


Рис. 39. Аденокарцинома в гиперпластическом полипе.
Окраска гематоксилином и эозином (x100).

В группе пациентов III, состоящей из больных с эпителиальными поражениями желудка, отмечено значительное преобладание женщин (50) по сравнению с мужчинами (10), возраст варьировал от 36 до 75 лет.

В случаях гиперпластических полипов и аденом желудка выявлены различные фоновые и предопухолевые патологические процессы в СОЖ (Рис.40, Рис.41). Таким образом, в ограниченном объеме диагностического материала, полученного при операциях, выполненных методами эндоскопической подслизистой диссекции и резекции слизистой оболочки, обнаружены как аденокарциномы кишечного типа ранних стадий pT1/pT1a/pT1b, так и различные фоновые и предопухолевые изменения в СОЖ, аналогичные описанным выше в группе I. Это указывает на возможность исследования феномена полей канцеризации на более ранних этапах желудочного канцерогенеза по сравнению с материалами гастрэктомий и резекций

желудка, при которых имеют место более обширные поражения с наличием инвазии в мышечный слой и за пределы серозной оболочки желудка, а во многих случаях – и метастазирование (Глава 3.)

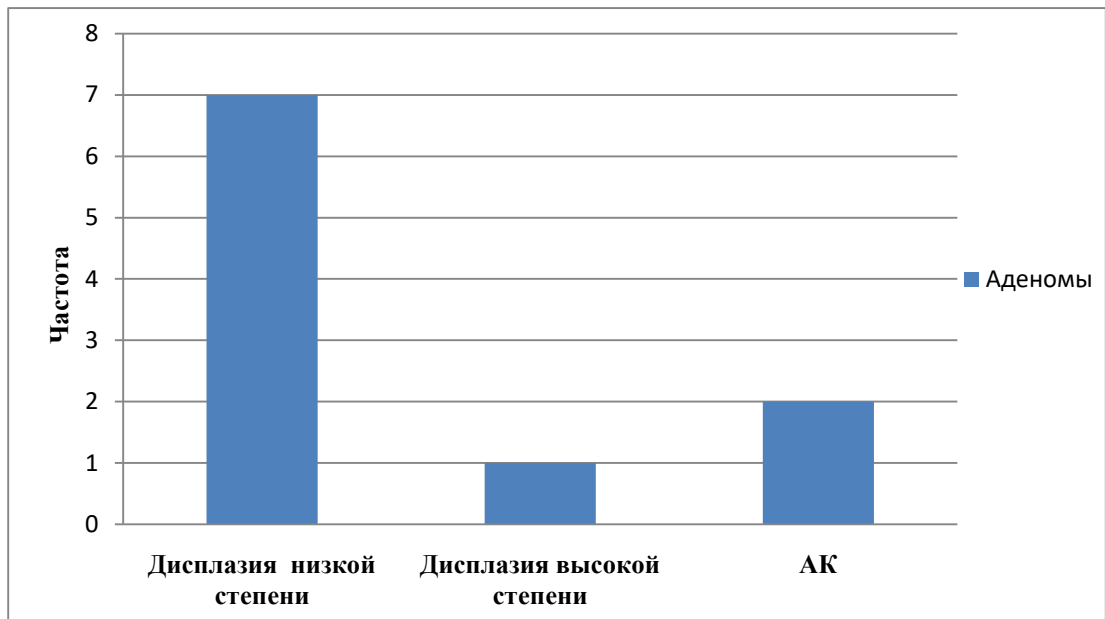


Рис. 40. Дисплазии и аденокарцинома (АК) обнаруженные в аденомах в материале ЭРСО.



Рис. 41. Фоновые, предопухолевые процессы и аденокарциномы (АК) в гиперпластических полипах в материале ЭРСО.

Обсуждение результатов

Статистические данные свидетельствуют о высокой частоте заболеваемости рака желудка в России – впервые в жизни абсолютное число установленных диагнозов РЖ в 2019 году составило 20793 случая, а средний возраст данной группы пациентов – 67,6 лет, прослеживается тенденция снижения среднегодового темпа прироста данного заболевания (Каприн А. Д. и соавт., 2020). В 2019 году грубый показатель заболеваемости РЖ на 100 000 тысяч населения в России составлял 24,65 (Каприн А. Д. и соавт., 2020). В Италии в 2018 г. показатель заболеваемости раком желудка варьировал от 70 до 100 случаев на 100 000 населения в зависимости от региона страны (Gullo I. et al., 2018). Статистические показатели свидетельствуют о высокой социальной и медицинской значимости данной проблемы, о необходимости дальнейших исследований механизмов желудочного канцерогенеза.

Канцерогенез рака желудка является сложным и многоступенчатым процессом, который сопровождается выраженными генетическими, эпигенетическими, морфологическими изменениями в СОЖ, возникающими при ряде фоновых, предопухолевых патологических изменений и заболеваний (Corso G. et al., 2013). Понимание и оценка роли факторов риска развития РЖ, их значения в канцерогенезе, выявление фоновых патологических процессов и предраковых состояний и заболеваний, прогнозирование течения метапластических и диспластических изменений в СОЖ является необходимым при скрининге и ранней диагностике (Михалева Л.М и соавт., 2014–2019).

На первом этапе настоящей работы до проведения комплексного морфологического, морфометрического и иммуногистохимического исследования оценили клинико–морфологические особенности основной изученной выборки пациентов I с раком желудка. Установили, что статистические данные в группе пациентов I в г. Калининграде и Калининградской области сходны с аналогичными общероссийскими показателями (Каприн А. Д. и соавт., 2020). Наши результаты свидетельствуют о том, что диагностика рака желудка выполнялась в большинстве случаев на стадиях заболевания pT3–pT4a–pT4b, общая доля таких случаев составила 58,0%, а средний возраст пациентов в группе варьировал от 64,2 до 69,5 лет. При

исследовании распределения по степени злокачественности карцином желудка кишечного типа в группе I установили, что общая доля аденокарцином высокой (54,0%) и умеренной степени (34,0%) злокачественности составила 88,0%. В изученной выборке в 88,0% случаев были диагностированы метастазы в лимфатические узлы малой и большой кривизны желудка, сальника. У некоторых пациентов с РЖ выявлены неблагоприятные признаки периваскулярного, пери- и интраневрального роста. Доля карцином желудка с инвазией не глубже подслизистого слоя желудка в группе I составила 22,0%. Эти данные не в полной мере соответствуют показателям в других регионах, в ряде публикаций доля случаев ранней диагностики РЖ была несколько выше (Харченко Н. В. и соавт., 2018; Sugano K. et al., 2015; Graham D.Y. et al., 2018).

После общей клинико-морфологической характеристики группы I провели углубленное морфологическое исследование аденокарцином желудка в изученной выборке с помощью специально нами разработанного алгоритма. В основополагающих ведущих монографиях и современной научной литературе, в том числе и в руководстве ВОЗ (2019), предназначенных для практической патологоанатомической диагностики, детальная информация для определения степени злокачественности аденокарцином желудка кишечного типа с учетом гетерогенности строения опухоли, количественных характеристик гисто- и цитоархитектоники отсутствует (Neil A. et al., 2019; Carneiro F. et al., 2019; Poorolajal J. et al., 2019). В связи с этим, в настоящей работе провели исследование центральных и периферических отделов АК желудка кишечного типа, что позволило выявить гетерогенность строения опухолевого узла по гистоархитектонике ткани опухоли, а также по ряду следующих параметров цитоархитектоники: 1) митотическая активность; 2) количество ядрышек; 3) гиперхромия ядер. Установили, что указанные показатели цитоархитектоники были достоверно выше в центральных отделах опухоли по сравнению с периферическими участками на 22–30%. Полученные данные свидетельствуют о том, что при оценке гистологической степени злокачественности аденокарцином желудка можно рекомендовать исследование как центральной, так и периферической части опухолевого узла, при

этом необходимо учитывать не только параметры гистоархитектоники, но и ряд цитологических показателей, таких как полиморфизм клеток и ядер, митотическая активность, количество ядрышек. Помимо этого, многомерный корреляционный анализ данных, полученных при морфометрическом исследовании периферических и центральных отделов аденокарцином, выполненный в настоящей работе, позволил выявить значительное количество достоверных корреляционных зависимостей умеренной и выраженной величины между многими исследованными параметрами гисто- и цитоархитектоники.

Наряду с изучением особенностей морфологии различных участков аденокарцином кишечного типа исследовали строение слизистой оболочки желудка на различном расстоянии от опухолевого узла и по линиям резекции. Указанный раздел работы посвящен комплексному изучению феномена так называемых полей канцеризации при аденокарциномах желудка. Феномен полей канцеризации описан еще в 1953 году (Slaughter D. P. et al., 1953), тем не менее, многие аспекты данной проблемы остаются малоизученными, до конца не ясными. Изучению данного вопроса в последние годы придается большое значение, исследованы прилегающие к опухоли слизистые оболочки полости рта при плоскоклеточном раке, толстой кишки и мочевого пузыря, ткани молочной железы при раках соответствующей локализации (Van der Post R.S. et al., 2015; Aran D. et al., 2017; Russi S. et al., 2019; Elijah J. et al., 2020; Cornejo C. et al., 2020). Суть феномена полей канцеризации заключается в том, что в областях, окружающих опухоль, гистологически имеющих вид нормальной ткани, имеются различные генетические и/или эпигенетические изменения, ассоциированные с наличием злокачественной опухоли, что может предрасполагать к развитию рака после хирургической операции. Указанный феномен, описанный при раках различной локализации, в ряде публикаций рассматривается как важный компонент канцерогенеза (Li X. et al., 2019; Pereira A. L. et al., 2019). В настоящей работе выполнено комплексное исследование частоты и выраженности фоновых и предопухолевых патологических процессов в слизистой оболочке желудка на различном расстоянии от опухолевого узла аденокарцином кишечного типа, что расширяет понимание состояния прилегающей слизистой оболочки желудка при

наличии РЖ (Machlowska J. et al., 2020; Wu R. et al., 2020). В доступной нам литературе подобные исследования слизистой оболочки при аденокарциномах желудка с применением количественных морфометрических методов ранее не описаны. Нами изучены фоновые патологические процессы при РЖ, к которым согласно современным представлениям, относятся гиперплазия, кишечная метаплазия, атрофия и воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка, а также – предопухолевые изменения, а именно – дисплазии низкой и высокой степени (Данилова Н.В. и соавт., 2019).

Эпителиальная гиперплазия в слизистой оболочке желудка является предметом немногочисленных публикаций. В отечественной научной литературе эпителиальная гиперплазия слизистой желудка описана при нейроэндокринных опухолях (Карнаухов Н. С. и соавт., 2016). Данные авторы установили, что при эндокринно – клеточных раках чаще, чем при других типах карцином, встречается гиперплазия и выраженная гиперсекреция покровно-ямочного эпителия, формирование полипов, псевдопилорическая метаплазия фундальных желез, сочетающаяся с выраженной гиперплазией эндокриноцитов в этих зонах. В настоящем исследовании гиперплазия эпителия слизистой оболочки диагностирована и охарактеризована на различном расстоянии от опухолевого узла аденокарциномы кишечного типа. Установили, что по мере удаления от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка обнаруживается достоверное уменьшение количества случаев гиперплазии эпителия, а также снижение степени ее выраженности. Максимальная частота данной патологии выявлена на расстоянии 1 см от опухоли с достоверным снижением указанного показателя при удалении до линий резекции, при этом коэффициент снижения варьировал от 1,5 до 2,0. В ряде наблюдений эпителиальная гиперплазия была обнаружена в материале, полученном из областей проксимальной и дистальной линий резекции (20 наблюдений из 50). При оценке степени выраженности эпителиальной гиперплазии на расстоянии 1 см от узла аденокарциномы средние показатели составили $1,12 \pm 0,13$, тогда как на расстоянии 2 см и в области линий резекции аналогичные данные были достоверно ниже на высоком уровне значимости ($P < 0,001$), а коэффициенты снижения варьировали от 1,22 до 1,86 раз. Таким

образом, установили, что одно из наиболее частых изменений в СОЖ на расстоянии от первичного опухолевого узла – это гиперплазия покровно–ямочного и фовеолярного эпителия преимущественно слабой степени выраженности. Обращает на себя внимание тот факт, что эпителиальная гиперплазия является часто встречающимся фоновым патологическим процессом при РЖ, который распространяется практически от опухолевого узла до линии резекции. Наши результаты свидетельствуют о том, что эпителиальная гиперплазия является важным, но недостаточно исследованным патологическим процессом, встречающимся в слизистой оболочке при раке желудка. Чаще всего подобные изменения описаны при гиперпластических полипах, а также в прилежащей к ним слизистой оболочке (Machlowska J. et al., 2020). Известны публикации, свидетельствующие в пользу того, что рак может возникнуть в пределах гиперплазии или гиперпластических полипов, кроме того, показана биопсия слизистой оболочки желудка вне полипа, а эндоскопическое обследование рекомендуется проводить через год после удаления полипов без сопутствующей дисплазии (Adam R. M. et al., 2016; Smyth E. et al., 2020).

В последние годы кишечная метаплазия, рассматриваемая рядом современных авторов как фоновое изменение при РЖ, является предметом многих научных публикаций. Данные о возможной роли кишечной метаплазии в желудочном канцерогенезе являются неоднозначными, в отдельных статьях КМ рассматривается как непосредственная причина РЖ, в других – относится к фоновым патологическим процессам (Данилова Н.В. и соавт., 2019; Graham D.Y., et al., 2019; Huang R.J. et al., 2019). Еще в 1970–х годах были выявлены различные варианты КМ, которые различаются в зависимости от морфологии и наличия различных типов муцинов, продемонстрировано, что некоторые из этих вариантов более тесно ассоциированы с аденокарциномой желудка кишечного типа (Shailja C. et al., 2019). Кишечная метаплазия представляет собой замену нормального желудочного эпителия эпителием, по строению напоминающим кишечный, и рассматривается как адаптивный ответ на хроническое повреждение, обусловленное воспалительным процессом и инфекцией *Helicobacter pylori* (Osama A. et al., 2019; Shichijo S. et al., 2015; Spence A.D. et al., 2017; Trieu J. et al., 2019). Несмотря на значительное

количество исследований, посвященных КМ, данный патологический процесс в слизистой оболочке желудка, прилегающей к узлу аденокарциномы, детально не охарактеризован. В настоящей работе выполнено комплексное исследование частоты и выраженности кишечной метаплазии на различном расстоянии от опухоли. В исследованных тканевых образцах (62,0% случаев) преобладала слабо выраженная очаговая кишечная метаплазия. Для оценки достоверности различий по частоте встречаемости КМ использовали критерий Хи-квадрат по Пирсону, для сравнения по степени выраженности метаплазии при удалении от опухолевого узла применяли U-критерий Манна-Уитни. Установили, что по мере удаления от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка имеет место достоверное уменьшение как количества случаев кишечной метаплазии так и ее степени выраженности. Максимальная частота КМ была выявлена на расстоянии 1 см от опухоли (34 случая) с достоверным снижением данного показателя на высоком уровне значимости ($p < 0,000$) при удалении на расстояние 2 см и до линий резекции, при этом коэффициент снижения варьировал от 2,0 до 3,1. В ряде наблюдений кишечная метаплазия была диагностирована в материале, полученном из областей проксимальной (12 наблюдений) и дистальной линий резекции (11 случаев). При оценке степени выраженности КМ на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла, а также в области линий резекции установили достоверное уменьшение степени выраженности кишечной метаплазии по мере удаления от опухоли. По-видимому, особенностью кишечной метаплазии в слизистой оболочке, прилегающей к первичному опухолевому узлу, является наличие признаков дисрегенераторной перестройки эпителия, иногда – дисплазии желез низкой степени. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют не только о высокой частоте встречаемости КМ, но и её возможной роли в развитии дисрегенераторной перестройки и формировании дисплазии низкой степени, что соответствует литературными данным (Veronique G. et al., 2017; Goldenring J. R. et al., 2018; Chen H. et al., 2018–2019; Abdelfattah T. et al., 2021). Полученные данные указывают на то, что КМ является одним из возможных звеньев канцерогенеза РЖ, при этом в прилежащей слизистой оболочке имеет место хроническое повреждение, формирование зон дисрегенерации с последующей

трансформацией в дисплазию легкой степени, что не противоречит данным многих опубликованных работ и, на наш взгляд, требует более детального и глубокого изучения (Veronique G. et al., 2017; Goldenring J.R. et al., 2018; Chen H. et al., 2018 – 2019; Abdelfattah T. et al., 2021).

Помимо атрофии и метапластических изменений к фоновым изменениям в слизистой оболочке желудка относится хронический гастрит, зачастую сочетающийся с инфекцией *Helicobacter Pylori* (González C. et al., 2013; Graham D. et al., 2015; Dhouha V. et al., 2018; Ruge M., 2019). Хронический гастрит является причиной развития атрофии желез, которая при определенных условиях может быть фоном для развития РЖ (Edith L. et al., 2020). Золотым стандартом при диагностике РЖ является классификация Sydney System Grade и OLGA/OLGIM System. Неопластическая трансформация слизистой оболочки желудка представляет собой продолжительный многоступенчатый процесс. Своевременная диагностика и лечение фоновых и предопухолевых процессов, в том числе хронического гастрита, могут привести к снижению роста заболеваемости и смертности от РЖ (Minami Y. et al., 2018; Leonardo H. et al., 2020; Davitkov P. et al., 2020). В связи с этим, в настоящей работе провели комплексное исследование частоты и выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочки желудка при удалении от опухолевого узла. Изучение указанных патологических изменений может дать дополнительную информацию для понимания роли и значения воспаления в желудочном канцерогенезе как при возникновении опухоли, так и в участках полевой канцеризации. При исследовании СОЖ в основной группе пациентов I с РЖ кишечного типа установили, что частота воспалительных изменений в проксимальной и дистальной линии резекции характеризовалась сходными тенденциями при сравнении с показателями на расстоянии 1 см и 2 см от опухоли, по мере удаления от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка достоверного уменьшения частоты встречаемости воспалительного процесса не выявили. В то же время в большинстве наблюдений (98,0 % случаев), в материале из областей линий резекции обнаружены воспалительные изменения 1 степени активности, тогда как в слизистой оболочке на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла они были более

выражены - преобладали изменения 2-й и 3-й степени активности. Частота воспалительных изменений 2-3-й степени активности на расстоянии 1 см составила – 70,0%, 2 см – 52,0%. Установили, что степень выраженности данного патологического процесса достоверно уменьшалась от умеренной (2-ая степень активности) на расстоянии 1 см от опухоли до слабо выраженной (1-ая степень активности) в области линий резекций. Наличие *Helicobacter Pylori* на слизистой оболочке желудка в образцах ткани на расстоянии 1 см и 2 см (всего – 50 пациентов) выявлено в 34,0% случаев (17 наблюдениях). При этом на расстоянии 1 см от опухоли НР обнаружен у 10 пациентов (20,0%), а при удалении на 2 см – у 7 (14,0%) больных. При исследовании проксимальной и дистальной линий резекции НР не обнаружен. Таким образом, показатели инфицированности слизистой желудка НР при удалении от опухолевого узла на 1 см и 2 см характеризовались умеренными величинами и не превышали 20,0% всех наблюдений.

В доступной нам научной литературе возможные функциональные взаимосвязи рассмотренных выше фоновых патологических процессов исследованы недостаточно, особенно с применением методов количественного анализа морфологических объектов. В связи с этим в настоящей работе выполнен многомерный корреляционный анализ данных, полученных при морфологическом исследовании с применением разработанного нами алгоритма (Глава 2). Результаты оценки коррелированности исследованных фоновых патологических изменений при РЖ указывают на возможность тесных функциональных взаимоотношений таких патологических процессов в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла, как эпителиальная гиперплазия и кишечная метаплазия, воспаление и атрофия. Выявленные разноименные корреляционные зависимости характеризовались достоверными связями величиной от +0,257 до +0,814, а коэффициенты корреляции средней и высокой величины выявлены при исследовании зависимостей между следующими показателями: 1) гиперплазия эпителия – кишечная метаплазия (9 связей, $0,520 < I r I < 0,814$); 2) атрофия – воспалительная инфильтрация (8 связей, $0,541 < I r I < 0,807$). Наиболее высокие показатели коррелируемости таких изменений

в слизистой оболочке, прилежащей к опухоли, как гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия и атрофия свидетельствуют о возможности функциональной взаимосвязи этих фоновых патологических изменений, а также, по-видимому, об их важном значении в процессах желудочного канцерогенеза. В настоящей работе выполнено комплексное морфологическое и морфометрическое исследование гисто- и цитоархитектоники опухоли и прилегающей слизистой оболочки с применением методов многомерного корреляционного анализа, в доступной нам литературе подобные исследования ранее не описаны. В ряде работ изучены лишь отдельные морфологические показатели при РЖ с применением методов параметрической и непараметрической статистики (Shin N. et al., 2011; Yun Cy. et al., 2018; Lin R. E et al., 2020).

К предраковым процессам при формировании аденокарцином желудка в настоящее время относятся дисплазии низкой и высокой степени (Данилова Н. В. и соавт., 2019). Несмотря на то, что диспластические изменения рассматриваются большинством патологов как последовательные этапы желудочного канцерогенеза, современные литературные данные свидетельствуют о том, что существует ограниченный консенсус в отношении диагностических критериев дисплазии низкой и высокой степени (Gullo I. et al., 2020). В статье Даниловой Н. В. и соавт. (2019) рассматриваются актуальные типы диспластических процессов в желудке согласно новой классификации ВОЗ. Так дисплазию (ICD-O-code: 8148) делят на два основных типа – кишечную и фовеолярную. Кишечный тип дисплазии по гистологической структуре схож с эпителием толстой кишки и характеризуется формированием трубчатых желез, выстланными столбчатыми клетками с перекрывающимися, псевдостратифицированными и округленными ядрами, которые могут быть гиперхромными, плеоморфными, имеются бокаловидные клетки, наблюдается уменьшение или исчезновение клеток Панета. Дисплазия кишечного типа проявляет иммунореактивность в отношении Muc 2, CD10 и CDX2 22. Фовеолярный (желудочный) фенотип дисплазии характеризуется кубовидными или низкими столбчатыми клетками, напоминающими фовеолярные клетки желудка, с округлыми или овальными ядрами и прозрачной или эозинофильной цитоплазмой.

Дисплазия фовеолярного типа характеризуется экспрессией маркеров Muc 5 AC и Muc 6 (Shi J. et al., 2014; Rugge M. et al., 2015; Oh J. et al., 2019). В современной классификации помимо описанных выше типов дисплазии рассматриваются такие подтипы, как дисплазия желудочных ямок/крипт (ICD–O–code: 8144) и зубчатая аденома (ICD–O–code: 8213). При этом критерии дифференциальной диагностики с высокодифференцированной аденокарциномой также недостаточно определены и включают неравномерное расположение желез, изменение их формы, «почкование» и внутрижелезистый некротический детрит (Gullo I. et al., 2020). В связи с этим, исследование дисплазий, их роли при РЖ на различных моделях в настоящее время остаются актуальными и необходимыми как для практической диагностики, так и для понимания теоретических аспектов желудочного канцерогенеза. В настоящей работе провели оценку частоты и выраженности дисплазий в слизистой оболочке желудка при удалении от опухолевого узла. Максимальная частота дисплазий низкой степени была диагностирована в слизистой оболочке на расстоянии 1 см от опухоли и составила 15 случаев с достоверным снижением данного показателя на высоком уровне значимости ($p < 0,000$) при удалении на расстояния 2 см и до линий резекции, при этом коэффициент снижения варьировал от 5,0 до 15,0. Наибольшее количество наблюдений с дисплазией высокой степени выявлено в слизистой оболочке на расстоянии 1 см от опухолевого узла и составило 17 наблюдений с достоверным снижением указанного показателя на высоком уровне значимости ($p < 0,000$) при удалении на расстояния 2 см, в ткани по линиям резекции дисплазия высокой степени не выявлена. Помимо этого, установили, что предопухолевые изменения в СОЖ сочетались с различными фоновыми патологическими процессами. В участках ткани, прилегающей к опухолевому узлу на расстоянии 1 см и 2 см, с диспластическими изменениями низкой и высокой степени, обнаружены различные фоновые патологические процессы – воспалительная инфильтрация, кишечная метаплазия, гиперплазия эпителия и атрофические изменения. Полученные данные свидетельствуют в пользу феномена наличия полей канцеризации и указывают на необходимость дальнейшего изучения морфологических, молекулярных и генетических изменений в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухоли, с

целью углубления сведений о механизмах канцерогенеза при раке желудка кишечного типа. Помимо этого, важное практическое значение имеют дальнейшие исследования патологических изменений в области линий резекции при различных вариантах оперативных вмешательств по поводу предопухолевых процессов и рака желудка.

Выполнение иммуногистохимического исследования при опухолях различной локализации, в том числе и при раке желудка, являются крайне важным, в некоторых случаях эти методы широко используются при практической работе и являются рутинными, результаты оценки экспрессии различных ИГХ–маркеров во многих случаях определяют врачебную тактику и лечение больных. Иммуногистохимическое исследование РЖ кишечного типа все больше внедряется в практику, а именно, рекомендуется тестирование HER2 статуса, результаты которого влияют на назначение адъювантного лечения рака желудка трастузумабом (Isabel A. et al., 2017). Yamashita K. et al. (2020) опубликованы результаты исследований, направленных на оценку экспрессии лиганда 1 (PD–L1). На операционном материале у пациентов с РЖ кишечного типа с помощью иммуногистохимических методов оценивали микросателлитную нестабильность, экспрессию маркеров пролиферации и апоптоза Ki–67 и p53 (Cristina D. et al., 2018). Серия отечественных исследований с использованием панели иммуногистохимических маркеров – CK8/18, CK7, Desmin, Muc–1, Muc–2, Muc–5AC, p53, CD34, D2–40, Hp, HER2 выполнена при изучении раннего РЖ на материале слизистой желудка при ХАГ, дисплазии высокой степени и РРЖ (Бирюков А. Е. и соавт., Михалева Л. М. и соавт., 2015–2019). Данная иммуногистохимическая панель была направлена на верификацию различий между указанными выше патологиями, оценку архитектоники рака, глубины инвазии, наличие раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах, оценку гистотипа РЖ и его возможного биологического поведения, что необходимо при комплексной патологоанатомической диагностике РЖ для определения соответствующей тактики лечения.

В настоящей работе проведено иммуногистохимическое исследование с использованием маркеров пролиферации и апоптоза Ki–67 и p53 в участках

высокодифференцированной аденокарциномы, дисплазии низкой и высокой степени при удалении от уже сформированного узла инвазивного рака кишечного типа, т.е. в участках полевой канцеризации. Данная модель направлена на поиск критериев дифференциальной диагностики таких последовательных этапов канцерогенеза рака желудка, как дисплазия низкой степени, дисплазия высокой степени и высокодифференцированная АК кишечного типа. Выбор данных маркеров обусловлен поставленными задачами – исследованием механизмов желудочного канцерогенеза и поиском методов дифференциальной диагностики для возможного применения их на биопсийном или операционном материале, полученном с помощью методов эндоскопической хирургии ЭРСО и ЭДПО. В нашем исследовании обнаружили ряд достоверных изменений указанных маркеров при нарастании тяжести неопластического процесса. Выявлена выраженная тенденция к усилению интенсивности экспрессии, а также увеличению количества клеток с позитивным окрашиванием при использовании иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза при дисплазии высокой степени и в участках аденокарциномы по сравнению с дисплазией низкой степени. При количественной оценке экспрессии Ki-67 установили, что при дисплазии низкой степени индекс Ki-67 варьировал от 11% (min) до 56% (max), указанный показатель при дисплазии высокой степени варьировал от 43% (min) до 90% (max). В аденокарциноме желудка кишечного типа индекс экспрессии Ki-67 в изученных наблюдениях варьировал от 56% (min) и достигал 95% (max). При исследовании экспрессии p53 с помощью индекса HistoScore также была выявлена тенденция к увеличению показателя экспрессии при нарастании выраженности неопластического процесса. Установили, что показатели экспрессии p53 при дисплазии низкой степени в исследованных участках ткани варьировали от 136 (min) до 162 баллов (max), при дисплазии высокой степени – от 176 (min) до 262 баллов (max), в высокодифференцированной АК желудка показатель HistoScore p53 превышал 247 (min) и достигал 292 (max). Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования, проведенного в нашей работе, свидетельствуют о том, что наряду с традиционным гистологическим исследованием для дифференциальной диагностики предопухолевых процессов и

карцином желудка, особенно в сложных случаях, можно рекомендовать применение разработанного алгоритма полуколичественной оценки гисто- и цитоархитектоники слизистой оболочки желудка в сочетании с количественной оценкой маркеров пролиферации Ki-67 и апоптоза p53. Бирюковым А. Е. (2018) для количественной оценки маркера p53 при ХАГ, дисплазии высокой степени и РРЖ применялись другие методы количественной оценки данного маркера, но, тем не менее, продемонстрированы достоверные различия в количестве клеток, экспрессирующих p53, в указанных группах с тенденцией к усилению экспрессии при неопластических процессах, а именно – при дисплазии высокой степени и РРЖ кишечного типа.

В современных зарубежных научных публикациях также отражены научные исследования, посвященные оценке экспрессии Ki-67 и p53. В работе Libyan J. et al. (2018) исследовали частоту случаев рака желудка с позитивной экспрессией Ki-67 и p-53 в Her2- neu + наблюдениях по сравнению с Her2 – neu негативными вариантами опухолей. Авторы установили, в Her2- neu положительных опухолях выявлен высокий уровень экспрессии Ki-67 и диффузное позитивное окрашивание антителами к p53. В то же время в Her2- neu негативных вариантах РЖ уровень экспрессии Ki-67 варьировал от низкого до умеренного, а окрашивание антителами к p53 носило преимущественно очаговый характер. Данные факты свидетельствуют о возможной прогностической значимости данных маркеров при раке желудка.

Сходные тенденции продемонстрированы и в публикации Dan-Dan X. et al. (2019), посвященной анализу 53 исследований, включавших 7078 пациентов с РЖ. Авторы установили, что экспрессия Ki-67/MKI67 была связана с дифференцировкой опухоли и стадией TNM: регионарными и отдаленными метастазами, глубиной инвазии опухоли. По мнению Dan-Dan X. et al. Ki-67/MKI67 могут быть вовлечены в развитие РЖ посредством влияния на сигнальный путь p53, а также могут являться потенциальными индикаторами для оценки прогноза у пациентов с РЖ и выявления случаев высокого риска.

Таким образом, отечественные и зарубежные публикации указывают на значимость исследования маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 на

различных стадиях развития карцином желудка, как при раннем раке, так и при поздних стадиях РЖ согласно TNM.

Помимо исследования фоновых и предопухолевых процессов в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухоли, в настоящей работе проведена оценка возможности применения полученных результатов при диагностике патологии в материале, полученном при эндоскопической диссекции и резекции желудка, при которых, как правило, имеют место начальные стадии развития опухолевого процесса. Для выявления рака желудка на ранних стадиях применяются методы эндоскопической резекции, которые получили широкое распространение в странах Восточной Азии и Европы (Ga H. K. et al., 2021). Эндоскопическая диссекция подслизистой оболочки характеризуется относительно широкой резекцией участка слизистой оболочки единым блоком с эпителиальным образованием желудка, при эндоскопической резекции удаляются образования желудка на ножке или широком основании коагуляционной петлей с возможным забором ограниченного участка прилегающей слизистой оболочки. ЭДПО и ЭРСО являются достаточно безопасными и эффективными подходами, которые при соответствующих показаниях являются методами замены открытой хирургии, что непосредственно улучшает качество жизни и прогноз у данной группы пациентов. Методы признаны лечением первой линии раннего рака желудка у отдельных пациентов (Toshihiro N. et al., 2017).

В настоящем исследовании в ограниченном объеме диагностического материала, полученного при операциях, выполненных методами эндоскопической подслизистой диссекции и резекции слизистой оболочки, выявлены как аденокарциномы кишечного типа ранних стадий pT1/pT1a/pT1b, так и различные фоновые и предопухолевые изменения в СОЖ, аналогичные описанным выше в группе I. Это указывает на возможность исследования феномена полей канцеризации на более ранних этапах желудочного канцерогенеза по сравнению с материалами гастрэктомий и резекций желудка, при которых имеют место более обширные поражения с наличием инвазии в мышечный слой и за пределы серозной оболочки желудка, а во многих случаях – и метастазирование. Наши результаты исследования

групп II и III подтверждают, что данный подход обоснован и важен для своевременной диагностики дисплазии низкой, высокой степени и раннего рака желудка. Помимо этого, исследование указанного материала, полученного методами эндоскопической хирургии, может быть полезным и ценным для изучения морфологических особенностей слизистой оболочки, прилежащей к опухолевым образованиям желудка, для исследования феномена полей канцеризации на ранних стадиях желудочного канцерогенеза, что на сегодняшний день является одной из важных задач современной онкологии (Liu Q. et al., 2019; Kim G. et al., 2021).

Высокая коррелируемость данных, отражающих частоту патологических изменений в слизистой оболочке, прилегающей к опухоли, указывает на возможные этапы канцерогенеза РЖ. На наш взгляд, нельзя исключить того, что каскад Correa, который представляет собой цепь событий хронический гастрит–атрофия–дисплазия–рак, не исключает других механизмов развития опухоли. С учетом полученных нами результатов представляется возможной гипотетическая схема (Рис.41) взаимосвязей и механизмов развития фоновых и предопухолевых изменений в СОЖ. Высокая частота КМ указывает на значимую роль данного процесса в канцерогенезе, кишечная метаплазия в настоящее время рассматривается как повреждающий фактор, на фоне которого формируются зоны дисрегуляции эпителия прилежащих желез с формированием дисплазии и рака желудка (Veronique G. et al., 2017; Goldenring J. R. et al., 2018; Chen H. et al., 2018–2019; Abdelfattah T. et al., 2021). Другой предполагаемый путь развития РЖ возможен через этап с эпителиальной гиперплазией, при которой могут формироваться зоны дисплазии с трансформацией в карциному, гиперпластические изменения СОЖ в настоящее время являются показаниями к биопсии и/или удалению (Machlowska J. et al., 2020). Для окончательного определения роли указанных выше патологических изменений в СОЖ на различных этапах желудочного канцерогенеза, от ранних стадий развития опухоли до формирования полей канцеризации на расстоянии от опухолевого узла необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, результаты настоящего исследования указывают на следующие вероятные механизмы желудочного канцерогенеза при аденокарциномах кишечного типа (Рис.42).

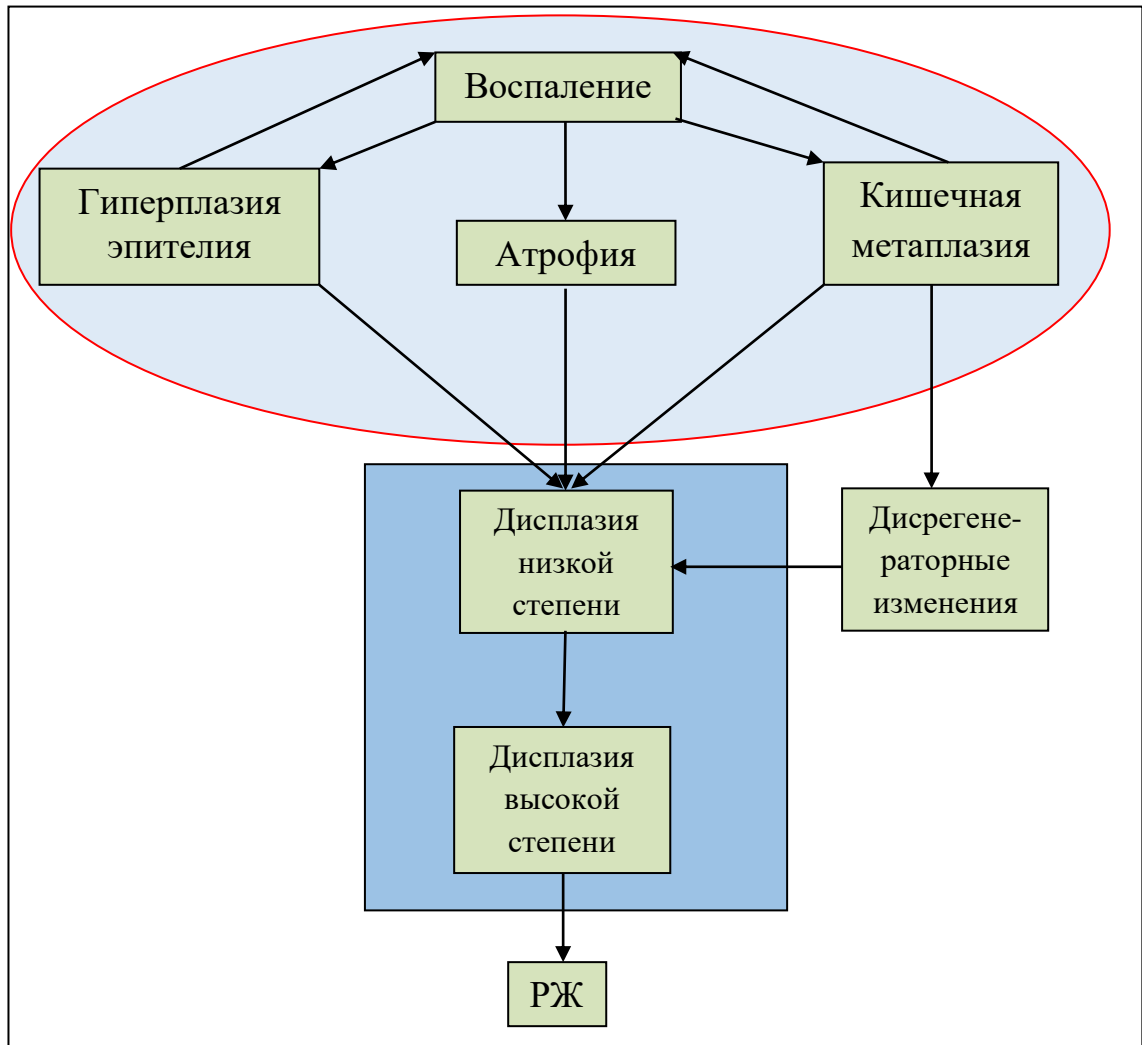


Рис.42. Гипотетическая схема взаимосвязей и механизмов развития фоновых и предопухолевых изменений в СОЖ.

Данная схема желудочного канцерогенеза включает не только традиционные этапы каскада Коррея, но и предполагает возможное участие фоновых патологических процессов, а именно – эпителиальной гиперплазии и кишечной метаплазии в формировании диспластических изменений в СОЖ. Для полного понимания роли указанных фоновых изменений в развитии аденокарцином желудка кишечного типа необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

1. Установили, что РЖ кишечного типа у пациентов г. Калининграда и Калининградской области в большинстве случаев диагностируется на стадиях pT2–pT4b с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
2. Выявлена гетерогенность строения различных отделов аденокарцином кишечного типа по параметрам гисто– и цитоархитектоники. Это свидетельствует о необходимости учёта показателей гистоархитектоники опухоли и ее цитологических особенностей при гистологической оценке степени злокачественности.
3. При аденокарциномах кишечного типа на расстоянии от опухолевого узла выявлены фоновые патологические процессы – эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия, атрофические и воспалительные изменения, частота и выраженность которых снижается по мере удаления от опухолевого узла.
4. При раке желудка кишечного типа в слизистой оболочке желудка, прилежащей к опухоли, выявлена дисплазия низкой и высокой степени в сочетании с фоновыми изменениями эпителия желудка; случаи дисплазии, локализованной в области линии резекции, указывают на необходимость учета данного факта при определении хирургической линии резекции.
5. Выявлена выраженная тенденция к усилению экспрессии иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 при нарастании тяжести неопластического процесса, что указывает на возможность их применения для дифференциальной диагностики различных этапов развития РЖ.
6. При операциях, выполненных методами эндоскопической подслизистой диссекции и резекции слизистой оболочки желудка, обнаружены аденокарциномы кишечного типа стадий pT1/pT1a/pT1b и различные фоновые и предопухолевые патологические процессы на более ранних этапах желудочного канцерогенеза по сравнению с материалами гастрэктомий и резекций желудка.

Практические рекомендации

1. Установлена гетерогенность строения аденокарцином кишечного типа по ряду параметров гисто– и цитоархитектоники, а именно по следующим показателям: соотношение желез и стромы, их форма, наличие воспалительной инфильтрации, клеточный и ядерный полиморфизм, митотическая активность, увеличение размеров ядер опухолевых клеток. Указанные показатели целесообразно использовать врачами–патологоанатомами при определении степени злокачественности опухоли.
2. В слизистой оболочке желудка, прилегающей к узлу аденокарциномы кишечного типа, выявлены фоновые патологические процессы – эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия, атрофия, что указывает на возможную диагностическую значимость данных морфологических изменений при рутинной диагностике биопсийного и операционного материала.
3. При раке желудка кишечного типа в слизистой оболочке желудка, прилежащей к опухоли, выявлены случаи дисплазии низкой степени, локализованной в области линии резекции, что указывает на необходимость учета данного факта при определении хирургической линии резекции.
4. При количественной оценке экспрессии иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза Ki–67 и p53 установили, что имеется выраженная тенденция к усилению экспрессии при нарастании тяжести неопластического процесса, указанные маркеры могут быть использованы в патологоанатомической практике для проведения дифференциальной диагностики дисплазий низкой, высокой степени и аденокарцином кишечного типа G1.

Список литературы:

1. Альпер Г.А., Пегашева И.Л., Павлович И.М., Гордиенко А.В. Особенности атрофических и дисрегенераторных изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим атрофическим гастритом различных возрастных групп // Врач-аспирант. 2018. Т. 86. № 1. С. 50–57.
2. Амельчугова О.С., Васютин А.В., Третьякова О.В., Буторин Н.Н. *Helicobacter pylori* и рак желудка: современное состояние проблемы // Забайкальский.медицинский вестник. 2013. № 2. С. 142-148.
3. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Современные аспекты состояния проблемы *Helicobacter pylori* – ассоциированных заболеваний // Гастроэнтерология. 2011. С. 103
4. Бектаева Р.Р., Бенберин В.В. Современные подходы к диагностике и лечению предраковых заболеваний желудка // Дневник казанской медицинской школы. 2016. № 2. С.11-13.
5. Белковец А.В., Курилович С.А., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В., Андрюшина Н.А., Воевода М.И. Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. №2. С. 24-32.
6. Белковец А.В., Курилович С.А., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В. Распространённость и особенности фундального атрофического гастрита в популяции с высоким уровнем *Helicobacter pylori*– инфекции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 9 (133). С. 8-13.
7. Белова Г.В. Мельченко Д.С. Коваленко Т.В. Карпова Е.С. Каскад *Соггеа*: эндоскопические и иммуногистохимические параллели // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. №10, С. 17– 21.
8. Белова О.Л., Богословская С.И., Белова И.М. Критическая проблема клинической патогенности *Helicobacter pylori* в гастроэнтерологии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. №1. С. 96–102.

9. Бирюков А.Е., Михалева Л.М., Шахпазян Н.К. Современные возможности патологической анатомии в диагностике раннего рака желудка // Уральский медицинский журнал. 2017. № 4 (148). С. 19 – 24.
10. Бондаренко И.Н., Машталер В.Е., Баранников К.В., Чебанов К.О., Прохач А.В., Дмитренко Е.А. Эндоскопия и малоинвазивная хирургия в диагностике и лечении предопухолевых заболеваний и рака желудка на ранних стадиях // Морфология. 2016. Т. 10. №1. С. 7 – 17.
11. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С., Алексеенко С.А., Зайцев О.В., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Цуканов В.В., Бурков С.Г., Бакулина Н.В., Дехнич Н.Н., Тарасова Л.В., Плотникова Е.Ю., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Барышникова Н.В. и др. Европейский регистр *helicobacter pylori* (hp– eureg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. №2. С. 35–42.
12. Бордин Д.С., Янова О.Б., Абдулхаков Р.А., Цуканов В.В., Ливзан М.А., Бурков С.Г., Захарова Н.В., Плотникова Е.Ю., Осипенко М.Ф., Тарасова Л.В., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Бутов М.А., Саблин О.А., Колбасников С.В., Войнован И.Н., Абдулхаков С.Р., Васютин А.В., Лялюкова Е.А., Голубев Н.Н. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp– EuReg): первые результаты Российских центров // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. №2. С. 33-38.
13. Бордин Д.С., Бяхов М. Ю., Федуленкова Л. В. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка // Злокачественные опухоли. 2014. №2. С.30 – 36.
14. Бунцева О.А., Плахов Р.В., Галкова З.В., Федоров Е.Д. Современные эндоскопические методы диагностики и лечения предраковых изменений и раннего рака желудка // Поликлиника. 2014. № 2. С. 56–64.
15. Василенко И.В., Колесникова И.А., Бакурова Е.М., Кондратюк Р.Б. Влияние особенностей паренхимы основных гистологических типов рака желудка на воспалительную и иммуноклеточную инфильтрацию в них // Медицинская наука и образование Урала. 2016. Т. 17. № 2 (86). С. 54– 57.

16. Василенко И.В., Кондратюк Р.Б., Поляков К.В., Бакурова Е.М. Особенности фибробластов стромы и их связь с инвазивностью и инвазивностью и эпителиально – мезенхимальной трансформацией основных гистологических типов рака желудка // Профилактическая и клиническая медицина. 2015. № 4 (57). С. 57–6
17. Вернигородский С.В. Метаплазия слизистой оболочки желудка в историческом аспекте: от взглядов Купфера и Вирхова до современности // Наука молодых. 2013. № 3. С. 92 – 102.
18. Вернигородский С.В., Дегтярева Л.В., Баранников К.В., Мнихович М.В., Гаврилюк А.А. Сравнительная оценка и анализ патоморфологической и эндоскопической картины слизистой оболочки желудка при кишечной метаплазии // Наука Молодых. 2014. С.8 – 17.
19. Вернигородский С.В., Минович М.В. Предраковые изменения слизистой оболочки желудка и инфекция *Helicobacter pylori* // Клиническая и экспериментальная морфология. 2015. № 1. С. 4–6.
20. Вернигородский С.В., Мнихович М.В. Диагностическое и прогностическое значение иммуногистохимических маркеров кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка // Клиническая и экспериментальная морфология. 2013. № 2 (6). С. 18-22.
21. Гаганов Л.Е., Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Казанцева И.А. Особенности экспрессии Е–кадгерина в карциномах желудка // Альманах клинической медицины. 2011. № 25, С. 3– 8.
22. Гвоздев А. А., Динис-Рибейро М., Закревская Е. Л., Кашин С. В., Куваев Р. О., Надёжин А. С., Пюрвеева К. В. Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Проект Рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов) // Доказательная гастроэнтерология. 2012. №1. С. 58 – 81
23. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 2. С. 45.

24. Горбань В.В., Дробот Е.В., Титова Ю.С. Функционально-морфологические и гемодинамические факторы риска у больных раком желудка // Медицинский Альманах. 2011. № 5 (18). С. 74–76.
25. Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 г., 5-е издание // Архив патологии. 2020;82(4):58–69. DOI: 10.17116/patol20208204158.
26. Дерижанова И.С. Метаплазия эпителиальных тканей: современные представления(на примере интестинальной метаплазии слизистой оболочки желудка и пищевода) // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012. С. 23– 30.
27. Джураев М.Д., Юсупбеков А.А., Абдужаппаров С.Б., Турдикулова Ш.У., Долимова Д., Кодиров Х.Х. Молекулярно-генетические методы ранней диагностики рака желудка у пациентов с хроническим атрофическим гастритом // Евразийский онкологический журнал. №3. 2017. С. 479 – 483.
28. Дмитриева А.И., Янкович К.И., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Пурлик И.Л., Кудяков Л.А., Новицкий В.В. Молекулярно-генетические и морфологические особенности злокачественных новообразований желудка и толстой кишки с тканевой эозинофилией // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98. № 4. С. 496– 503.
29. Евтушенко В.А., Каракешишева М.Б., Кривова Н.А., Авдеенко Т.В., Плешко Р.И., Вусик М.В. Состояние надэпителиального слизистого слоя при дисплазии слизистой оболочки желудка II – III степени и раке желудка различных гистологических вариантов. // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1. С. 10– 13.
30. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017.
31. Кашин С.В., Куваев Р.О., Закревская Е.Л., Завьялов Д.В. Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. Т. 21. №2. С. 43–49.
32. 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 – 479.

33. Кашин С.В., Кайбышева В.О., Крайнова Е.А., Иваников И.О., Федоров Е.Д. Основные положения новых европейских рекомендаций « Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка». Значение рекомендации для российских специалистов // Доказательная гастроэнтерология. 2020. Т. 9. № 3. С. 16 – 31.

34. Кононов А.В., Мозговой С.И., Маркелов М. В., Шиманская А.Г. Морфофункциональные сопоставления при развитии кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка // Перспективы науки. 2013. №10(49). С. 58 – 60.

35. Кононов А.В., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Потрохова Е.А., Шиманская А.Г., Федотова Ю.А., Маркелова М.В., Рубцов В.А., Керученко М.А., Парыгина М.Н., Грищенко Р.К., Панюшкин Л.В., Филипенко М.Л., Иванов М.К., Титов С.Е. Молекулярно-клеточные основы предикции рака желудка. Опыт мультидисциплинарного исследования // Уральский медицинский журнал. 2017. №4 (148). С. 9 – 18.

36. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Грищенко Р.К., Назаров А.Н. Иммуногистохимическая детекция биомолекулярных маркеров метапластической атрофии слизистой оболочки в гастробиоптатах // Архив патологии. 2014. Т. 76. № 6. С. 44 – 50.

37. Короткова Е.А., Иванников А.А., Огнерубов Н.А., Герштейн Е.С., Чанг В.Л. Рак желудка: молекулярно-биологическим особенности // Вестник ТГУ. 2014. Т.19, №3

38. Куваев Р.О., Никонов Е.Л., Кашин С.В. Helicobacter pylori-ассоциированный хронический гастрит: новые технологии эндоскопической диагностики // Доказательная гастроэнтерология. 2015. Т. 4. № 1-2. С. 19– 24.

39. Лазарев А.Ф., Климачев В.В., Авдалян А.М., Бобров И.П., Зорькин В.Т. Экспрессия Ki- 67 и p53 при дисплазии и раке желудка // Архив патологии. 2006. Т. 68. № 3. С. 6 – 9.

40. Лежнева И.Ю., Балабина Н. М. Распространенность и факторы риска хронического гастрита // Сибирский медицинский журнал. 2011. №4. С. 31– 34.
41. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 4. С. 81 – 85.
42. Луд А.Н., Вахабова Ю.В., Семенов Н.Н., Ганьшина И.П., Степанова Е.В. Значение HER– 2/NEU при раке желудка // Современная онкология. 2010. Т. 12. № 2. С. 54–60.
43. Макаренко Е.В. Воропаева А.В. Матвеевко М.Е. Влияние генотипов *Helicobacter pylori* на морфологические показатели слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2009. Т. 8 №3.
44. Машкин А.М., Шаназаров Н. А., Сагандыков Ж.К., Преферансов А.Б. Современные возможности ранней диагностики рака желудка // Медицинская наука и образование Урала. 2015. С. 112 – 116.
45. Михалева Л.М., Бирюков А.Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности тяжелой дисплазии и раннего рака желудка // Архив патологии. 2017. № 4. С. 22 – 28
46. Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Плахов Р.В. Алгоритм клинико – морфологической диагностики раннего рака желудка // Клиническая и экспериментальная морфология. 2015. №1. С. 19 – 23.
47. Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Плахов Р.В. Современный клинико – морфологический подход к раннему раку желудка // Российский медико – биологический вестник. 2014. Т.22. №4. С. 35 – 41.
48. Михалёва Л.М., Бирюков А.Е., Полянко Н.И. Предраковые поражения и ранний рак желудка: современные клинико – морфологические данные // Клиническая медицина. 2017. Т. 95. № 10. С. 881–887.
49. Михалёва Л.М., Бирюков А.Е., Мидибер К.Ю. Современный подход к диагностике и лечению раннего рака желудка // Новости клинической цитологии России. 2019 ; 23 (3) : 5–14. DOI: 10.24411/1562– 4943 – 2019 – 10301.

50. Мозговой С. И., Кононов А.В. Новиков Д.Г. Оценка интегрального показателя атрофии слизистой оболочки при хроническом гастрите в прогнозе риска развития рака желудка // Омский научный вестник. 2010. № 1 (94). С.80– 83.
51. Мозговой С.И. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: от природы феномена к прогнозу // Сибирское отделение Российской академии медицинских наук. 2009. Т. 29. № 3. С. 5 – 9.
52. Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я., Никитин А.Ф. Иммунопатогенез хронического гастрита и его роль в канцерогенезе // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 1(53). С. 241 – 247.
53. Никитина Л.В. Рак желудка: факторы риска, диагностика рака и предшествующих поражений // Дальневосточный медицинский журнал.2010. № 1. С. 122 – 127.
54. Новиков В. Н., Сандрацкая А. В., Ведерников В. Е., Ложкина Н. В., Вологжанина Л. Г., Сурсякова Л. И., Яковлева Э. В. Эндоскопическое лечение эпителиальных неоплазий желудка и пищевода // Пермский медицинский журнал. 2014. Т.32. № 4, С. 33-38.
55. Новиков Д. Г. Состав воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка и генетический полиморфизм цитокинов при раке желудка кишечного типа // Молодой ученый. 2011. Т.2. №5. С. 212 – 215.
56. Новиков Д.Г., Кононов А.В., Поморгайло Е.Г., Мозговой С.И. Оценка риска развития рака желудка кишечного типа у носителей полиморфных аллелей генов цитокинов // Медицина в Кузбассе. 2010. Т. 9. № 4. С. 21– 24.
57. Павлович И.М., Гордиенко А.В., Альпер Г.А., Лавренчук Д.В. Активность и степень хронизации процесса в слизистой оболочке желудка у больных с различными типами хронического гастрита // Врач – аспирант. 2012. Т. 53. №4 – 3. С. 475 – 480.
58. Пасечников В.Д., Балабеков А.В., Чуков С.З. Процессы клеточного обновления при Н.pylori-ассоциированном хроническом атрофическом гастрите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. №1. С. 8 – 12.

59. Пегашева И.Л., Павлович И.М., Гордиенко А.В. Предикторы развития рака желудка: предраковые изменения слизистой оболочки желудка (кишечная метаплазия и дисплазия), факторы патогенности *helicobacter pylori* (cag a, vac a) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 4 (60). С. 147 – 152.
60. Петров С.В. Возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии // Уральский медицинский журнал. 2014. № 8 (122). С. 5 – 9.
61. Петров С.В., Ахметов Т.Р., Балатенко Н.В., Мазитова Ф.М., Сабиров А.Г., Галеев М.В., Загвозкина Д.О., Гордиев М.Г., Хасанов Р.Ш. Молекулярная диагностика рака в крупном региональном онкологическом учреждении: возможности и ограничения при использовании в клинической онкологии // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 1. С. 109 – 117.
62. Петровский А.Н. Клинико – морфологические особенности Нр – неассоциированного хронического гастрита у детей и взрослых // Автореферат. канд. мед. наук / Санкт-Петербург. 2011. С.23.
63. Пирогов С.С., Соколов В.В., Беляков М.М., Каприн А.Д. Ранний рак желудка: современный взгляд на проблему // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 5. С.71 – 86.
64. Поморгайло Е.Г., Кононов А.В., Потрохова Е.А. Реактивные изменения слизистой оболочки желудка человека при инфицировании *Helicobacter pylori* в аспекте генетической характеристики воспалительного ответа // Морфология. 2011. Т. 139. № 2. С. 55 – 58.
65. Пуга М.Ю., Гуськова О.Н. Аденома желудка: анализ эндоскопического биопсийного материала // Тенденции развития науки и образования. 2016. № 10 (10). С. 35 – 39.
66. Рева И.В., Yamamoto T., Вершинина С.С., Рева Г.В. Иммунный гомеостаз слизистой оболочки желудка человека при инфицировании *Helicobacter pylori* // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2015. № 1. С. 44– 51.
67. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Анализ превалентности инфекции *Helicobacter pylori* среди детей в современный период // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012. № 1. С. 83–88.

68. Семенов В.М., Пашинская Е.С., Поляржин В.В., Субботина И.А., Шляхтунов Е.А., Веремей И.С., Семенов С.В. Иммуногистохимические и молекулярно – генетические методы диагностики онкологических заболеваний (обзор литературы) // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017. Т. 16. № 2. С. 15 – 25.
69. Серикова С.Н., Корочанская Н.В., Дурлештер В.М. Диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка у больных с труднорубцующимися язвами желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 8. С. 40–45.
70. Сидоркин А.О. Клинико-морфологические сопоставления при атрофическом гастрите у детей и взрослых // Автореф. дис. канд. мед. наук / Санкт – Петербург. 2011. С.21.
71. Смирнова О.В., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Синяков А.А., Васютин А.В. Особенности неспецифического звена иммунитета у больных с хроническим атрофическим гастритом // В мире научных открытий. 2016. № 1 (73). С. 53– 74.
72. Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С., Букурова Ю.А., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В. Клинико – морфологические и молекулярно – генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. №4 (40). С. 55–66.
73. Субботин А.М. Блащенкова С.А. Современные представления о диагностике и патогенезе атрофического гастрита (обзор литературы) // Поволжский онкологический вестник. 2010. С. 66 – 72.
74. Тарасенко Л.А., Шиманец С.В., Дударев В.С., Зеленкевич А.С., Переверзев В.А. Хронический *Helicobacter pylori* ассоциированный гастрит и его роль в развитии рака желудка // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015, Т. 14, №1. С. 80 – 86.
75. Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 6. С. 78 – 86.

76. Хутиев С.Ц., Кундухова Э.Р., Хутиев Ц.С. Хронический хеликобактерный гастрит и рак желудка // *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010. Т. 12. № 2. С. 161.
77. Цыплаков Д.Э., Бажанов А.Б. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование регионарных лимфатических узлов при раке желудка // *Казанский медицинский журнал*. 2015. Т. 96. № 6. С. 971 – 978.
78. Чанг В.Л. Иванников А.А. Булычева И.В., Огнерубов Н.А. Роль пролиферирующего ядерного антигена и p53 в опухолевом процессе при раке желудка // *Вестник Тамбовского университета*. 2015.Т. 20. №1. С. 140– 143.
79. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Минздравсоцразвития России. 2011. С. 4 – 145.
80. Чуков С. З., Балабеков А. В., Громова Ю. В., Полякова М. Б. Изменение клеточного цикла в участках кишечной метаплазии на фоне хронического атрофического гастрита // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011. №4, С. 47 – 49.
81. Шевелева М. А., Слепых Л. А. Роль хронического гастрита в возникновении рака желудка // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2013. С. 456 – 458.
82. Шиманская А.Г., Назаров А.Н., Владимирова О.В., Мозговой С.И. Верификация атрофического гастрита как стартовой площадки рака желудка с использованием метода биомаркеров // *Основные проблемы в современной медицине*. 2015. С. 153 – 156.
83. Шушвал М.С., Волкова Л.В., Ныжник Л.М., Мусатов А.А. Предопухолевые и интраэпителиальные неопластические процессы при развитии карцином желудка // *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4:147. DOI: 10.17513/spno.29086.
84. Шушвал М.С., Волкова Л.В., Ныжник Л.М., Мусатов А.А. Исследование особенностей строения центральных и периферических отделов карцином желудка // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 4:11– 15. DOI: 10.24411/2075 – 4094– 2020 – 16660.

85. Abdelfattah T., Shahab O., Shah T.U.. Gastric intestinal metaplasia: when to treat? How to treat? *Curr Opin Gastroenterol*. 2021 Nov 1;37(6):602-608. doi: 0.1097/MOG.0000000000000784.PMID: 34432654.
86. Agoston A.T., Odze R.D. Evidence that gastric pit dysplasia-like atypia is a neoplastic precursor lesion. *Hum Pathol*. 2014;45(3):446–55. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.10.032.
87. Ahmed A. Al., Tamimi D.M. Incorporation of p – 53 mutation status and Ki – 67 proliferating index in classifying Her2 – neu positive gastric adenocarcinoma // *Libyan J Med*. 2018 Dec; 13 (1): 1466573. doi: 10.1080/19932820.2018.1466573.PMID: 29697008.
88. Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani KB. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta – analysis. // *PLoS One*. 2019 Jul 26; 14(7). doi: 0.1371/journal.pone Collection 2019.PMID: 31348819.
89. Amer M.H. Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival // *Cancer Management and Research*. 2014. Vol. 5 (6). P. 119–134.
90. Aran D., Camarda R., Odegaard J., Paik H., Oskotsky B., Krings G., et al. Comprehensive analysis of normal adjacent to tumor transcriptomes // *Nat Commun*. 2017; 8 (1): 1077. DOI: 10.1038/s41467– 017– 01027– z.
91. Baba Y., Ishimoto T., Kurashige J., Iwatsuki M., Sakamoto Y., Yoshida N et al. Epigenetic field cancerization in gastrointestinal cancers // *Cancer Lett*. 2016; 375(2):360– 6. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.009.
92. Babji D.V., Kale A.D., Hallikerimath S.R., Kotrashetti V.S. Histomorphometric study to compare histological changes between oral squamous cell carcinoma and apparently normal adjacent oral mucosa // *Indian J / Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 67(Suppl 1): 21–28. DOI 10.1007/s12070 – 014– 0730– 6.
93. Bellolio E., Riffo-Campos A.L., Villaseca M., Brebi P., Araya J.C., Riquelme I., Rueda C., Ferreccio C., Muñoz. Assessment of gastritis and gastric cancer risk in the Chilean population using the olga systems // *Pathology and Oncology Research*. 2019. T. 25. № 3. C. 1135 – 1142.
94. Borges S.S., Ramos A.F.P.L., Da Silva Bitencourt Braga C.A., Barbosa M.S., De Moraes Filho A.V., Carneiro L.C. Prevalence of helicobacter pylori infection in dyspeptic

patients and its association with clinical risk factors for developing gastric adenocarcinoma // *Arquivos de Gastroenterologia*. 2019. T. 56. № 1. C. 66 – 70.

95. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel RL., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. 2018; 68:394–424 / [PubMed].

96. Capelle L. G. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis // *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010. Vol. 71. №7. P.1150 –1158.

97. Carthew R.W., Sontheimer E.J. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. // *Cell*. – 2009. №136. P.642–655.

98. Cavatorta O., Scida S., Miraglia C., Barchi., Nouvenne A., Leandro G., Meschi T., L. A., Di Mario F.B. Epidemiology of gastric cancer and risk factors // *Acta Biomed J*. 2018; 89 (Suppl 8): 82 – 87. Doi: 10.23750/abm.v89i8 – S.7966.PMCID: PMC 65022 20.

99. Chen H., Liu Y., Lu Y., et al. Ability of blue laser imaging with magnifying endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia // *Lasers Med Sci*. 2018; 33:1757–1762 / [PubMed].

100. Chen H., Wu X., Liu Y., et al. Blue laser imaging with acetic acid enhancement improved the detection rate of gastric intestinal metaplasia // *Lasers Med Sci*. 2019; 34:555–559 / [PubMed].

101. Coati I., Fassan M., Farinati F., et al. Autoimmune gastritis: pathologist’s view – point // *World J Gastroenterol* 2015; 21:12179–12189 / [PMC free article] / [PubMed].

102. Corso G., Roncalli F., Marrelli D. et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII’s family // *BioMed Research International*. 2013. Vol. 2013. ID 385132.

103. Curtius K., Wright NA., Graham TA. An evolutionary perspective on field cancerization // *Nat Rev Cancer*. 2018; 18(1): 19 – 32. DOI: 10.1038/nrc.2017.102.

104. Davitkov P., Altayar O., Shah S.C., Gawron A.J., Mustafa R.A., Sultan S., Morgan D.R. Advancing the science in gastric pre-neoplasia: study design considerations // *Gastroenterology*. 2020. T. 158. № 3. C. 751 – 759.

105. Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., Sacchi D., Oblitas Wj., Naccarato Ag. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: gastritis OLGA staging // *Helicobacter*. 2019. T. 24. № 2. C. e12571.
106. Den Hoed C.M, Kuipers E.J. Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease // *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Jul; 18 (7): 34. Doi: 10.1007/s11894 – 016 – 0506 – 0. PMID: 27184043.
107. Dinis-Ribeiro M. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // *Endoscopy*. 2012. №44. P.74–94.
108. Dinges S.S., Vandergrift L.A., Wu S., Berker Y., Habel P., Taupitz M et al. Metabolomic prostate cancer fields in HRMAS MRS – profiled histologically benign tissue vary with cancer status and distance to cancer // *NMR Biomed*. 2019; 32(10): e4038. DOI: 10.1002/nbm.4038.
109. Fan N.N., Yang J., Sun G., Lu Z.S., Ling H.E., Wang X.D., Yang Y.S. Changes in the spectrum of gastric polyps in the Chinese population // *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 9758 – 9764.
110. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *International Journal of Cancer*. 2015. №136 (5). E359 – 86
111. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D., Carneiro F. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research // *Journal of Medical Genetics*. 2010. Vol. 47. P. 436 – 440.
112. Fu D.G. Epigenetic alterations in gastric cancer (Review) // *Mol Med Rep*. 2015; 12(3): 3223 – 30. DOI: 10.3892/mmr.2015.3816.
113. Fujimoto Y., Katayama Y., Gyotoku Y., Oura R., Kobori I., Kitagawa T., Tamano M. Predictive value of risk score using Kyoto classification of gastritis a few years prior to diagnosis of early gastric cancer // *JGH Open*. 2020 Dec 23;5 (2): 280 – 285. Doi: 10.1002/jgh3.12485.

114. Goldenring J.R. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer – associated cell lineage and spasmolytic polypeptide – expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa // *J Pathol* 2018; 245: 132 – 137 / [PMC free article] / [PubMed].
115. González C.A., Sala N., Rokkas T. Gastric cancer: epidemiologic aspects // *Helicobacter*. 2013; 18 Suppl 1:34–38 / [PubMed].
116. González C.A., Sanz – Anquela J.M., Gisbert J.P., Correa P. // *Int J Cancer*. 2013 Sep 1; 133 (5): 1023-32. Doi: 10.1002/ijc.28003. PMID: 23280711.
117. Graham D.Y., Zou W.Y. Guilt by association: intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer // *Curr Opin Gastroenterol*. 2018. Vol. 34 (6). P. 458 – 464.
118. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits // *Gastroenterology* 2015; 148:719.e3–731.e3 / [PMC free article] / [PubMed].
119. Graham D.Y., Zou W.Y. Guilt by association: intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer // *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 458 – 464 / [PMC free article] / [PubMed].
120. Grassi A., Perilli L., Albertoni L., Tessarollo S., Mescoli C., Urso EDL et al. A coordinate deregulation of microRNAs expressed in mucosa adjacent to tumor predicts relapse after resection in localized colon cancer // *Mol Cancer*. 2018; 17(1): 17. Doi 10.1186/s12943 – 018 – 0770 – 8.
121. Griffioen G.H., Louie A.V., de Bree R., Smit E.F., Paul M.A., Slotman B.J., Leemans C.R., Senan S. Second primary lung cancers following a diagnosis of primary head and neck cancer // *Lung Cancer*. 2015. Vol. 88 (1). P. 94 – 99.
122. Hansford S., Kaurah P., Li – Chang H. Hereditary 86 Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond // *JAMA Oncology*. 2015. №1. P. 23.
123. Hayakawa Y, Fox JG, Wang TC. Isthmus stem cells are the origins of metaplasia in the gastric corpus // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017; 4: 89 – 94 / [PMC free article] / [PubMed].
124. Hee K. Na, Charles J. Ch, Suh E. B., Jeong H. L., Young S. P., Ji Y. A., Do H. K., Kee D. C., Ho J.S., Gin H. L., Se J. J., Hwoon – Yong J. Atrophic and metaplastic

progression in the background mucosa of patients with gastric adenoma // Public Library of Science One. 2017. № 12 (1). P.1 – 12.

125. Hitoshi K., Takashi I., Kohei ., Yoh I., Isao M., Ichiro O., Shunichi T., Hiroyuki O., Satoshi T., Takeo F., Souya N., Yoshihiro K., Atsushi N. Five – year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001–2007) // Gastric Cancer. 2018. №21. P. 144–154.

126. Huang R.J., Hwang J.H. Routine gastric biopsies: should we be doing more. *Gastrointest Endosc* 2019; 89:1150 – 1151 / [PubMed].

127. Hudler P. Genetic Aspects of Gastric Cancer Instability // *The Scientific World Journal*. 2012. Vol. 2012.

128. Ka – Shing C., Wai K L. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2018. № 10 (5) P.115 – 123.

129. Kim G.H., Jung H.Y. Endoscopic Resection of Gastric Cancer // *Gastrointest Endosc Clin N. Am.* 2021 Jul; 31 (3) :563 – 579. Doi: 10.1016/j.giec.2021.03.008. PMID: 34053639.

130. Kinoshita H., Hayakawa Y., Koike K. Metaplasia in the stomach – precursor of gastric cancer // *Int J., Mol Sci.* 2017; 18 (10): 2063. DOI: 10.3390/ijms18102063.

131. Konishi H. Detection of gastric cancer-associated microRNAs on microRNA microarray comparing preand post – operative plasma // *British journal of cancer*. 2012. №106. P.740 – 747.

132. Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowski T. *Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis // *Journal of physiology and pharmacology*. 2010. Vol. 60. №3. P. 3 – 21.

133. Lam S.K, Lau G. Novel treatment for gastric intestinal metaplasia, a precursor to cancer // *JGH Open*. 2020 Mar 13; 4 (4): 569 – 573. Doi: 10.1002/jgh3.12318. Collection 2020. Aug. PMID: 32782940.

134. Leung W.K., Lin S.R., Ching J.Y. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication // *Gut*. 2004. Vol. 53. № 9. P. 1244 –1249.

135. Li X., Gheinani A.H., Adam RM. A multi – omics approach to understanding the field effect in bladder cancer // *Transl Androl Urol.* 2019; 8 (6): 775 – 8. DOI: 10.21037/tau.2019.07.11.
136. Liming S., Peiwei Li ., Jun Ye , Jiamin C. , Yuehua H. , Jianting C. , Xinliang Lu. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia // *International journal of cancer.* S – 1671 – 1677. 2018. ISSN: 0020 – 7136eISSN: 1097 – 0215.
137. Lomba V.R., Eur. J. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012. №24. P.37 – 41.
138. Lin R., Li C., Liu Z., Wu R., Lu J. Genome – wide DNA methylation profiling identifies epigenetic signatures of gastric cardiac intestinal metaplasia // *J Transl Med.* 2020 Jul 31;18 (1): 292. Doi: 10.1186/s12967 – 020 – 02453 – 2.PMID: 32736574.
139. Liu Q., Ding L., Qiu X., Meng F. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: A systematic review and meta – analysis // *Int J Surg.* 2020 Jan; 73: 28 – 41. Doi: 10.1016/j.ijssu.2019.11.027. Epub / 2019 / Nov 26. PMID: 31783166.
140. Machlowska J., Baj J., Sitarz M., Maciejewski R., Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies // *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 4; 21 (11) : 4012. Doi: 10.3390/ ijms21114012. PMID: 32512697.
141. Magi – Galluzzi C., Maddala T., Falzarano S.M., Cherbavaz D.B., Zhang N., Knezevic D., et al. Gene expression in normal-appearing tissue adjacent to prostate cancers are predictive of clinical outcome: Evidence for a biologically meaningful field effect // *Oncotarget.* 2016;7 (23): 33855 – 65. Doi: 10.18632/oncotarget.8944.
142. Malfertheiner P. Management of Helicobacter pylori infection // *The Maastricht IV Florence Consensus Report.* 2012. №61. P.646 – 664.
143. Marquňs – Lespier J.M., Gonzólez – Pons M., Cruz – Correa M. Current Perspectives on Gastric Cancer // *Gastroenterology Clinics of North America.* 2016. № 45(3). P. 413 – 428
144. McLean M.H., El – Omar E.M. Genetics of gastric cancer // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2014. №11. P. 664 – 674.

145. Meyer A.R, Goldenring J.R. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. *J Physiol* 2018; 596:3861–3867 / [PMC free article] / [PubMed].
146. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method // *Gastric Cancer*. 2011. № 9. P. 245 – 253.
147. Minami Y., Kanemura S., Oikawa T., Suzuki S., Hasegawa Y., Miura K., et al. Associations of cigarette smoking and alcohol drinking with stomach cancer survival: a prospective patient cohort study in Japan // *Int J Cancer*. 2018; 143: 1072 – 1085 / [PubMed].
148. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // *Histopathology*. 2020; 76 (2): 182 – 8. Doi: 10.1111/his.13975.
149. Nardone G., Rocco A., Compare D. Is screening for and surveillance of atrophic gastritis advisable // *Digestive Disease*. 2007. № 25 (3). P. 214 – 217.
150. Oh J.H., Rhyu M.G., Kim S.I., Yun M.R., Shin J.H., Hong S.J. Gastric mucosal atrophy impedes housekeeping gene methylation in gastric cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2019; 51(1): 267–79. Doi: 10.4143/crt.2018.085.
151. Ono S., Kato M., Tsuda M., et al. Lavender color in linked color imaging enables noninvasive detection of gastric intestinal metaplasia // *Digestion*. 2018; 98: 222 – 230 / [PubMed].
152. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Teppo L., Thomas D.B. Cancer incidence in five continents // IARC Press. 2012. №155.
153. Peng G. Y., Wu Y. W., Long Q. L. A new endoscopic classification system of earlystage esophageal carcinoma and its usefulness in assessing the infiltration depth of esophageal carcinoma // *Cancer Invest*. 2011.№ 29. C. 167 – 172.
154. Pereira AL., Magalhães L., Moreira FC., Reis – das – Mercês L., Vidal AF., Ribeiro – Dos – Santos A.M., et al. Epigenetic field cancerization in gastric cancer: microRNAs as promising biomarkers // *J. Cancer*. 2019; 10(6): 1560 – 9. Doi: 10.7150/jca.27457.
155. Pereira A., Moreira F., Vinasco – Sandoval T., Cunha A., Vidal A., Ribeiro – dos – Santos A.M., et al. MiRNome Reveals New Insights Into the Molecular Biology of Field

- Cancerization in Gastric Cancer // *Front Genet.* 2019; 10: 592. Doi: 10.3389/fgene.2019.00592.
156. Petersen C.P., Mills J.C & Goldenring J.R (2017b). Murine Models of Gastric Corpus Preneoplasia. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 3, 11–26 / [PMC free article] / [PubMed].
157. Petersen C.P., Meyer A.R., De Salvo C., Choi E., Schlegel C., Petersen A., Engevik A.C, Prasad. N, Levy S.E, Peebles R.S, Pizarro T.T & Goldenring J.R (2017a). A signalling cascade of IL33 to IL13 regulates metaplasia in the mouse stomach // *Gut* (in press; 10.1136/gutjnl – 2016 – 312779) / [PMC free article] / [PubMed] / [CrossRef].
158. Pimentel – Nunes P., Libanio D., Marcos – Pinto R., 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; 51:365 – 388 / [PubMed].
159. Poorolajal J., Moradi L., Mohammadi Y., Cheraghi Z., Gohari – Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta – analysis. *Epidemiol Health.* 2020; 42: e2020004. Doi: 10.4178/epih.e2020004.
160. Potamianos S., Koutroubakis I.E., Chatzicostas C. Idiopathic fibrosing pancreatitis and Crohn’s disease: an interesting association // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2000. Vol. 12. P. 1021–1024.
161. Praud D., Rota M., Pelucchi C., Bertuccio P., Rosso T., Galeone C., et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project // *Eur J Cancer Prev.* 2018;27:124 – 133 // [PubMed].
162. Radyk M.D., Burclaff .J, Willet S.G & Mills J.C. Metaplastic cells in the stomach arise, independently of stem cells, via dedifferentiation or transdifferentiation of chief cells // *Gastroenterology* (in press; 10.1053/j.gastro.2017.11.278) / [PMC free article] / [PubMed] / [CrossRef].
163. Reed M., Singhal R., Ludwig C., Carrigan J.B., Ward DJ., Taniere P et al. Metabolomic evidence for a field effect in histologically normal and metaplastic tissues in

- patients with esophageal adenocarcinoma // *Neoplasia*. 2017;19(3):165–74. Doi: 10.1016/j.neo.2016.11.003.
164. Rosania R., Varbanova M., Wex T., Langner C., Bornschein J., Giorgio F., Ierardi E., Malfertheiner P. Regulation of apoptosis is impaired in atrophic gastritis associated with gastric cancer // *BMC Gastroenterol*. 2017 Jun 29;17 (1): 84. Doi: 10.1186/s12876 –017 –0640 –7. PMID : 28662697.
165. Rozen P. Cancer of the gastrointestinal tract: Early detection or early prevention // *European Journal of Cancer Prevention*. 2004. Vol. 13. P. 71 – 75.
166. Rugge M. OLGA staging for gastritis: a tutorial // *Digestive and Liver Disease*. 2008. Vol. 16, №2. P. 150 –154.
167. Rugge M., Fassan M., Graham D.Y. Epidemiology of gastric cancer In: Strong VE, editor // *Gastric cancer: principles and practice* / Cham: Springer International Publishing; 2015. pp. 23–34.
168. Rugge M., Genta RM., Fassan M., et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: A long – term follow-up study of 7436 patients // *Am J Gastroenterol* 2018; 113:1621–1628 / [PubMed].
169. Rugge M., Meggio A., Pravadelli C., et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5 – year prospective study of 1755 patients // *Gut* 2019; 68:11–17 / [PubMed].
170. Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., et al. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: gastritis OLGA staging // *Helicobacter* 2019; 24: e12571 / [PubMed].
171. Russi S., Calice G., Ruggieri V., Laurino S., La Rocca F., Amendola E et al. Gastric normal adjacent mucosa versus healthy and cancer tissues: distinctive transcriptomic profiles and biological features // *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (9): 1248. Doi: 10.3390/cancers11091248.
172. Sanz-Pamplona R., Berenguer A., Cordero D, Molleví D.G., Crous-Bou M., Sole X et al. Aberrant gene expression in mucosa adjacent to tumor reveals a molecular crosstalk in colon cancer // *Mol Cancer*. 2014; 13: 46. Doi: 10.1186/1476 – 4598 – 13 – 46.

173. Shah S.C., Gawron A. J., Mustafa R.A., Piazuelo M. B. Histologic Subtyping of Gastric Intestinal Metaplasia: Overview and Considerations for Clinical Practice // *Gastroenterology*. 2020 Feb; 158(3): 745–750.
174. Shi J., Qu Y.P., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer // *World Journal Gastroenterology*. 2014. Vol. 20. № 38. P. 13804 – 13819.
175. Shichijo S., Hirata Y., Sakitani K., Yamamoto S., Serizawa T., Niikura R., Watabe H., Yoshida S., Yamada A., Yamaji Y., Ushiku T., Fukayama M., Koike K.J. Distribution of intestinal metaplasia as a predictor of gastric cancer development // *Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug; 30 (8): 1260 – 4. Doi: 10.1111/jgh.12946.PMID: 25777777.
176. Shikata K., Scand. J. Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012. № 7. P.669 – 675.
177. Shin N., Jo H.J, Kim W.K., Park W.Y., Lee J.H., Shin D.H., et al. Gastric pit dysplasia in adjacent gastric mucosa in 414 gastric cancers: prevalence and characteristics // *Am J Surg Pathol*. 2011; 35 (7): 1021 – 9. Doi: 10.1097/PAS.0b013e31821ec495.
178. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics // *CA Cancer J Clin*. 2017; 67: 7 – 30. Doi: 10.3322/caac.21387 / [PubMed] / [CrossRef].
179. Sitarz R., Skierucha M., Mielko J., Offerhaus G.J.A., Maciejewski R., Polkowski W.P. Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment // *Cancer Manag. Res*. 2018; 10: 239 – 248. Doi: 10.2147/CMAR.S149619 / [PMC free article] / [PubMed] / [CrossRef].
180. Smyth E. C., Nilsson M., Grabsch H .I., van Grieken N. C., Lordick F // *Lancet Gastric cancer*. 2020 Aug 29; 396 (10251): 635 – 648. Doi: 10.1016/S0140 – 6736(20)31288 – 5.PMID: 3286130.
181. Song M.Y., Identification of serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for early detection of gastric cancer // *Public Library of Science One*. 2012. №7 (3). ID 33608.
182. Spence A.D., Cardwell CR., McMenamin Ú.C., Hicks B.M., Johnston B.T., Murray LJ, Coleman H.G. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: a

- systematic review // *BMC Gastroenterol.* 2017 Dec 11; 17 (1): 157. Doi: 10.1186/s12876-017-0708-4. PMID : 29228909.
183. Stemmermann G.N. Intestinal metaplasia of the stomach // *Cancer.* 1994. Vol. 74. P. 556 – 564.
184. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut* 2015; 64:1353 –1367 / [PMC free article] / [PubMed].
185. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta – analysis // *Gastric cancer.* 2018 Sep 11 Doi: 10.1007/s10120 – 018 – 0876 – 0 / [PubMed].
186. Tan M.C, Balakrishnan M, Graham D.Y. Gastric cancer worldwide except Japan In: / Shiotani A, editor. *Gastric cancer with special focus on studies from Japan* // Singapore: Springer; 2018. pp. 17 – 28.
187. Trieu J . A., Bilal M., Saraireh H., et al. Update on the diagnosis and management of gastric intestinal metaplasia in the USA // *Dig Dis Sci* 2019; 64:1079–1088 / [PubMed].
188. Tsukanov V.V. *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia // *Helicobacter.* 2011. Vol. 16, №2. P. 107 – 112.
189. Valenzuela M.A., Canales J., Corvalán A.H., Quest A.F. *Helicobacter Pylori* – induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis // *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (45): 12742 – 56. Doi: 10.3748/wjg.v21.i45.12742.
190. Van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers // *Journal of Medical Genetics.* 2015. №52. P. 361.
191. Waddingham W., Graham D., Banks M., et al. The evolving role of endoscopy in the diagnosis of premalignant gastric lesions // *F1000Res* 2018; 7; pii / F1000 Faculty Rev – 715 / [PMC free article] / [PubMed].
192. Wang K. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer // *Nature genetics.* 2011. №43. P.1219 –1223.
193. Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H., Shi S.T., Siu H.C. et al. Whole – genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer // *Nature Genetics.* 2014. Vol. 46. № 6. P. 573 – 582.

194. Wei N, Zhong Z., Shi R. A novel method of grading gastric intestinal metaplasia based on the combination of subtype and distribution // *Cancer Cell Int.* 2021 Jan 20;21(1):61. Doi: 10.1186/s12935-021-01758-6.PMID: 33472622.
195. West J., Bianconi G., Severini S., Teschendorff A.E. Differential network entropy reveals cancer system hallmarks // *Scientific Reports.* 2012. Vol. 2, №802.
196. White JR., Sami SS., Reddiar D., et al. Narrow band imaging and serology in the assessment of premalignant gastric pathology // *Scand J Gastroenterol* 2018; 53:1611–1618 / [PubMed].
197. World Health Organization Physical activity and young people. 2018 [cited 2018 Nov 12] /Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_young_people/en/.
198. Worthley D.L., Phillips K.D., Wayte N. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome // *Gut.* 2012. №61. P. 774.
199. Wu W.K. MicroRNA dysregulation in gastric cancer: a new player enters the game // *Oncogene.* 2010. №29. P.576 – 5771.
200. Wu R., Sun J.Y., Zhao L.L., Fan Z.N., Yang C. Systematic identification of key functional modules and genes in gastric cancer // *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 8853348. Doi: 10.1155/2020/8853348.
201. Wu R., Yang C, J.L, Fan Z.N., Tao Y.W., Zhan Q. Prevalence of gastric cancer precursors in gastroscopy – screened adults by family history of gastric cancer and of cancers other than gastric // *BMC Cancer.* 2020 Nov 16; 20 (1): 1110. Doi: 10.1186/s12885-020-07612-8.PMID: 33198658 .
202. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // *Gastric Cancer.* 2018; 21: 579–587 / [PubMed].
203. Xiong D.D., Zeng C.M., Jiang L., Luo D.Z., Chen G. Ki-67/MKI67 as a Predictive Biomarker for Clinical Outcome in Gastric Cancer Patients: an Updated Meta – analysis and Systematic Review involving 53 Studies and 7078 Patients // *J Cancer.* 2019 Aug 29; 10 (22) : 5339-5354. Doi: 10.7150/jca.30074 / eCollection 2019. PMID: 31632479.

204. Zang Z.J. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes // *Nature genetics*. 2012. №44. P. 570–574.
205. Yun Cy., Kim N., Lee J., Lee Jy., Hwang Yj., Lee Hs., Yoon H., Shin Cm., Park Ys., Kim Jw., Lee Dh. Usefulness of OLGA and OLGIM sistem not only for intestinal type but also for diffuse type of gastric cancer, and no interaction among the gastric cancer risk factors // *Helicobacter*. 2018. T. 23. № 6. C / e12542.