

УДК 616–33–002.27:616.411–003.971

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В ПОСТЦИТОСТАТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ

Солдатова Г.С.¹, Агеева Т.А.², Поспелова Т.И.², Курилович С.А.^{2,3}, Ковынев И.Б.²¹ Новосибирский государственный университет (Новосибирск, Россия)² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Новосибирск, Россия)³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) (630089, Новосибирск, Россия)

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF STOMACH IN PATIENTS WITH HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN THE PERIOD OF CLINICAL AND HAEMATOLOGICAL REMISSION

Soldatova G.S.¹, Ageeva T.A.², Pospelova T.I.², Kurilovich S.A.^{2,3}, Kovynev I.B.²¹ Novosibirsk Research State University (Novosibirsk, Russia)² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia (FSBEI HE NSMU MOH Russia) (630091, Novosibirsk, Russia)³ Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of FIC "Institute of Cytology and Genetics of SB RAS" (Novosibirsk, Russia)

Для цитирования: Солдатова Г.С., Агеева Т.А., Поспелова Т.И., Курилович С.А., Ковынев И.Б. Морфофункциональное состояние желудка у больных гемобластозами в постцитостатический период клинико-гематологической ремиссии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 86–90.

For citation: Soldatova G.S., Ageeva T.A., Pospelova T.I., Kurilovich S.A., Kovynev I.B. Morphofunctional state of stomach in patients with haematological malignancies in the period of clinical and haematological remission. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 86–90.

Солдатова Галина Сергеевна

Soldatova Galina S.
soldatova@mail.ru

Солдатова Г.С. — заведующий кафедрой внутренних болезней, профессор, д.м.н.

Агеева Т.А. — профессор, д.м.н.

Поспелова Т.И. — проректор по науке, профессор, д.м.н.

Курилович С.А. — профессор, д.м.н.

Ковынев И.Б. — профессор, д.м.н.

Soldatova G.S. — head of Department of internal diseases, Professor, doctor of medical Sciences

Ageeva T.A. — Professor, doctor of medical Sciences

Pospelova T.I. — vice rector for science Professor, doctor of medical Sciences

Kurilovich S.A. — Professor, doctor of medical Sciences; chief of laboratory of gastroenterology

Kovynev I.B. — Professor, doctor of medical Sciences

Резюме

Цель исследования. Изучить морфофункциональное состояние желудка у больных гемобластозами в период клинико-гематологической ремиссии (КГР).

Материалы и методы: обследовано 164 больных лимфомами. Среднее число курсов полихимиотерапии (ПХТ) — 9,4±0,9, средняя продолжительность ремиссии — 66,47± 9,26 месяца. Группа сравнения — 72 больных с хроническим НР-ассоциированным гастритом без гематологического заболевания.

Результаты. В период КГР частота симптомов желудочной диспепсии возросла, при этом болевой синдром был выражен незначительно, частота выявления пилорического хеликобактера (*HP*) значительно снизилась. Отмечена взаимосвязь НР и дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка, которая выявлялась значительно чаще, чем у больных хроническим НР-ассоциированным гастритом без гематологической патологии (OR = 319, 95% CI — (20.06–5073.5, p<0.0001), что позволяет предполагать более высокий риск развития рака желудка у больных гемобластозами в период КГР.

Заключение. Морфологические изменения желудка, в том числе ulcerогенные и procarcinогенные (эрозии, атрофия, дисплазия) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период клинико-гематологической ремиссии встречаются чаще и выражены в большей степени, чем до лечения.

Ключевые слова: желудок, морфология, гемобластоzy, цитостатическая терапия, клинико-гематологическая ремиссия

Summary

Purpose of the study. To study the morphofunctional state of the stomach in patients with hemoblastosis in the period of clinical-hematologic remission (GSR).

Materials and methods. 164 patients with lymphomas were examined. The average number of courses of polychemo-therapy (PCT) is 9.4 ± 0.9 , the average duration of remission is 66.47 ± 9.26 months. Comparison group — 72 patients with chronic HP-associated gastritis without hematologic disease.

Results. During the period of GSR, the frequency of symptoms of gastric dyspepsia increased, with the pain syndrome being negligible, the frequency of pyloric *Helicobacter* (HP) detection decreased significantly. The relationship of HP and dysplasia of the epithelium of the gastric mucosa was noted, which was detected much more often than in patients with chronic HP-associated gastritis without hematological pathology ($OR = 319$, (95% CI- (20.06–5073.5, $p < 0.0001$), which suggests more a high risk of developing gastric cancer in patients with hemoblastosis in the GSR period.

Conclusion. Morphological changes in the stomach, including ulcerogenic and procancerogenic (erosion, atrophy, dysplasia) in patients with hematological diseases in the period of clinical and hematological remission are more frequent and expressed more than before treatment.

Key words: stomach, morphology, hemoblastoses, cytostatic therapy, clinical-hematological remission

Введение

Современные противоопухолевые протоколы лечения онкогематологических заболеваний принципиально изменили прогноз, сделав реальными выздоровление и длительные ремиссии [1, 2, 3]. Вместе с тем появились и новые проблемы – отдаленные последствия, индуцированные интенсивной ПХТ и лучевой терапией [4]. Если осложнения периода индукции ремиссии онкогематологических заболеваний достаточно хорошо изучены [5, 6] и разработаны программы их профилактики, то отдаленные последствия противоопухолевой терапии требуют дальнейших исследований, особенно это касается гастроинтестинального тракта. Гастродуоденальная система является одной из первых мишеней

для повреждения как в процессе болезни, так и при интенсивной лучевой и ПХТ. В условиях высокой инфицированности населения *Helicobacter pylori* (HP) [7, 8, 9] больные с онкогематологическими заболеваниями не являются исключением, поэтому важно изучение вклада HP-инфекции в течение, прогрессирование морфологических изменений желудка и риск развития вторых опухолей в отдаленном периоде КГР.

Цель исследования: изучить особенности морфофункционального состояния желудка у больных гемобластозами после цитостатической терапии в период клинко-гематологической ремиссии.

Материалы и методы

Проведено обследование 164 больных гемобластозами (ГМБ), в том числе 37 с впервые установленным диагнозом, до начала цитостатической терапии, и 127 – в период КГР. Средняя продолжительность ремиссии – $66,47 \pm 9,26$ месяца. Обследовано в ремиссии 73 больных с лимфогранулематозом (ЛГМ), 41 – с неходжкинскими лимфомами (НХЛ), 13 – с острым лейкозом (ОЛ). Средний возраст обследованных $35,7 \pm 12,3$ года, средняя продолжительность ремиссии – $66,47 \pm 9,26$ месяца. Группу сравнения составили 72 больных с хроническим HP-ассоциированным гастритом без гематологического заболевания.

Полихимиотерапия (ПХТ) проводилась по стандартным протоколам. Среднее число курсов ПХТ в целом по группе больных составило $9,4 \pm 0,9$ курса.

Инструментальные и лабораторные методы исследования желудка (эндоскопия с прицельной биопсией, гистологическим исследованием биоптата, быстрый уреазный тест, внутрижелудочная рН-метрия) выполнялись с информированного согласия больных. Морфологическое исследование

слизистой оболочки желудка проведено у 15 больных до цитостатической терапии, у 101 – в период стойкой клинко-гематологической ремиссии.

Морфологическую диагностику типа гастрита осуществляли согласно Сиднейской системе с учетом дополнений, сформулированных Хьюстонской классификацией [10, 11, 12]. Состояние слизистой оболочки желудка оценивали по пяти признакам: выраженность и активность хронического воспаления, наличие атрофии, HP-обсемененность, наличие метаплазии и дисплазии. Использовали полуколичественную оценку, согласно визуально-аналоговой шкале, по которой выделялись слабые, умеренные и выраженные изменения. Наличие атрофии подтверждалось, если в поле зрения при большом увеличении было видно менее 3–4 желез [10, 12].

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета прикладных программ SPSS. Отношение шансов (OR) рассчитывали по таблицам сопряженности. Проводили множественный линейный и логистический регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение

В период клинико-гематологической ремиссии в состоянии гастродуоденальной системы отмечены значительные отличия от имевшихся до ПХТ. Частота диспепсических симптомов возросла до 81,1% (против 64,9% до начала ПХТ). Преобладали отрыжка и эпигастральный дискомфорт, изжога, при этом болевой абдоминальный эпигастральный синдром был выражен незначительно.

Отмечено увеличение числа пациентов со снижением кислотообразующей функции желудка (48,4% против 27% до лечения). При этом частота выявления *НР* в период КГР значительно снизилась (50,5% против 73,5% при диагностике гемобластоза). Достоверность этого факта подтверждается использованием двух методов *НР*-диагностики (быстрый уреазный и морфологический метод). В большинстве случаев наблюдалась минимальная степень *НР*-контаминации слизистой желудка, в то время как до цитостатической терапии в 65% случаев была умеренная степень обсеменения *НР*.

Для оценки факторов, повлиявших на частоту *НР*-инфицирования после ПХТ, проведен многофакторный анализ с включением в качестве переменных пола, возраста, варианта гемобластоза, времени, прошедшего после ПХТ или телегамматерапии (ТГТ), продолжительности КГР, рН в теле желудка в базальном периоде, числа курсов полихимиотерапии, суммарной дозы при ТГТ.

Независимыми факторами, ассоциированными с *H. pylori*, оказались продолжительность ремиссии и вариант гематологического заболевания, рН в теле желудка в базальный период, число курсов ПХТ, продолжительность заболевания гемобластом.

При оценке частоты инфицирования больных в зависимости от гематологического диагноза морфологическим методом *H. pylori* выявлен у 66,7% больных ЛГМ и у 77,8% больных НХЛ до цитостатической терапии. В период КГР *H. pylori* был обнаружен при ЛГМ у 54,8%, при НХЛ – у 53,3%, а при ОЛ только у 11,1% больных. Эндоскопически слизистая оболочка желудка была изменена у 92,3% больных в период ремиссии гемобластоза против 76,9% до цитостатической терапии ($p = 0,02$). Частота выявления эрозивно-язвенных поражений желудка и 12 п.к. в период КГР возросла почти в два раза (в 13% случаев против 7,7% до полихимиотерапии), при сохраняющемся преимущественно скрытом течении заболевания, выявляемом только при эндоскопическом исследовании. Наиболее значимым фактором их наличия оказалась *H. pylori*-инфекция ($OR = 5,67$, 95% CI (1,09–29,56), $p < 0,03$).

До цитостатической терапии морфологические изменения желудка отмечены у всех больных. Хронический неатрофический гастрит выявлен у 60%, атрофический, преимущественно фундальный, с минимальной атрофией – у 40%. Склеротические изменения стромы найдены у 60% больных. Наличие гастрита с минимальным воспалением отмечено у 20%, умеренного – у 66,7% и выраженного – у 13,3% больных. Активное воспаление с нейтрофильной инфильтрацией минимальной степени было у 33,3%, умеренное – у 22,2% больных.

При исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка в период КГР хронический гастрит выявлен у 95,1% больных, обнаружены признаки дистрофических изменений эпителиальных клеток ворсинок и крипт, что сопровождается изменениями в собственной пластинке слизистой в виде отека и начальной стадии активации функции фибробластов – коллагенизацией межклеточных пространств. При этом возросла частота выявления хронического атрофического гастрита (56,3%), с увеличением степени выраженности атрофии (минимальная – только у 27,8%, умеренная – у 62,6% и выраженная – у 9,6% больных). Склероз стромы отмечен у 60,4% больных, при этом у 42,6% он был минимальным, у 41% – умеренным и у 16,4% выраженным. Склероз базальной пластинки выявлен у 49 (48,5%) пациентов. Сохранялась высокая частота дисплазии, преимущественно минимальная (у 19% группы сравнения, 40% до ПХТ и в 41,6% после ПХТ).

Морфологический анализ 12-ти перстной кишки показал увеличение частоты хронического дуоденита в период КГР (88,9% против 71,4% до цитостатической терапии). При электронно-микроскопическом анализе биоптатов из различных отделов желудка и 12-ти перстной кишки обнаружены разнообразные дистрофические изменения эпителиоцитов, glanduloцитов и миоцитов.

Отличительной чертой морфологического состояния слизистой оболочки желудка в периоде КГР являлась значительная выраженность атрофии в виде истончения слизистой, уменьшение числа желез в поле зрения, развитие ретикулинового и коллагенового фиброза стромы собственной пластинки в сочетании со сформировавшимся склерозом базальной пластинки.

Для выявления значимости факторов, влияющих на морфологические изменения в слизистой оболочке желудка у больных после цитостатической терапии, использована модель множественной логистической регрессии. При этом оценивались пол, возраст больных, нозологическая форма и продолжительность гематологического заболевания, длительность КГР, время после проведения последнего курса и число курсов ПХТ, суммарная доза лучевого воздействия, наличие *НР*, кислотообразующая функция желудка. Анализировалось их влияние на основные морфологические проявления поражения желудка – воспаление, атрофические и склеротические изменения, дисплазию эпителия (табл. 2).

Оказалось, что *НР*-инфекция с высокой степенью достоверности сочеталась как с наличием хронического воспаления, так и его активностью. Отмечена выраженная связь атрофических изменений в слизистой оболочке желудка с наличием *H. pylori* и числом курсов ПХТ. С ростом числа курсов ПХТ и возраста пациентов увеличивалась вероятность атрофических изменений, а вероятность наличия *H. pylori* достоверно уменьшалась с нарастанием атрофических изменений. Отличительной особенностью воспалительной реакции на персистенцию *H. pylori* является меньшая

Факторы риска	c ² Wald	p	OR	95% CI (доверительный интервал)	
				нижний	верхний
Диагноз – ОЛ	7.22	0.007	0.02	0.0014	0.358
Продолжительность гематологического заболевания	3.319	0.05	0.97	0.94	1.002
Продолжительность ремиссии	3.03	0.08	1.03	0.996	1.07
pH в теле желудка	11.83	0.0006	0.62	0.476	0.81
Число курсов ПХТ	7.13	0.007	1.19	1.04	1.35

Таблица 1

Параметры финальной логистической регрессионной модели, определяющие наличие *H. pylori* в СОЖ у больных гемобластозами в период КГР

Примечание:

СОЖ – слизистая оболочка желудка
КГР – клинико-гематологическая ремиссия
ОЛ – острый лейкоз
ПХТ – полихимиотерапия
p – достоверность
OR – (odds ratio) – отношение шансов

Факторы риска	c ² (Wald)	p	OR	95% доверительный интервал	
				нижний	верхний
Атрофические изменения слизистой оболочки желудка					
Нр+	0.24	0.004	0.24	0.09	0.63
Возраст	7.63	0.005	1.06	1.018	1.108
Число курсов ПХТ	4.72	0.02	1.13	1.01	1.28
Дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка					
Длительность гематологического заболевания	5.73	0.01	1.09	1.016	1.17
Число курсов ПХТ	3.874	0.04	1.107	1.0004	1.225
Нр+	16.68	<0.000	319.08	20.06	5073.5

Таблица 2

Параметры множественной логистической регрессионной модели для морфологических изменений слизистой оболочки желудка больных гемобластозами в период КГР

Примечание:

КГР – клинико-гематологическая ремиссия
ПХТ – полихимиотерапия
Нр – *Helicobacter pylori*
p – достоверность
OR – (odds ratio) – отношение шансов

выраженность моноклеарной реакции с низким содержанием плазматических клеток, что может быть связано с состоянием постцитостатической иммуносупрессии.

Особый интерес вызывает взаимосвязь *H. pylori* и дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка, которая у онкогематологических больных выявлялась значительно чаще (более чем в половине случаев), чем у больных хроническим гастритом без

гематологической патологии (19%). *H. pylori*-инфицирование существенно повышает риск формирования дисплазии (OR = 319, (95% CI – (20.06–5073.5, p<0.0001), что позволяет предполагать и более высокий риск развития вторых опухолей, в первую очередь рака желудка [11, 13, 14], что диктует необходимость эрадикационной терапии у пациентов с сохранившейся *H. pylori*-инфекцией после успешной терапии онкогематологического заболевания.

Выводы

1. Морфологические изменения желудка, в том числе ульцерогенные и проканцерогенные (эрозии, атрофия, дисплазия) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период клинико-гематологической ремиссии встречаются чаще и выражены в большей степени, чем до лечения.
2. Существенный вклад в их прогрессирование вносят как сохраняющаяся после цитостатической терапии *H. pylori*-инфекция, так и число курсов цитостатической терапии.
3. Гастрит, наблюдающийся в постцитостатическом периоде клинико-гематологической ремиссии, можно трактовать как гастрит смешанной этиологии (инфекционный + индуцированный цитостатической терапией) при сохраняющейся *HP*-инфекции, что требует включения эрадикационной терапии с сопровождением

гастропротективными препаратами в комплексные программы реабилитации.

4. При отсутствии *HP*-инфекции такой гастрит необходимо рассматривать как связанный с внешними причинами (цитостатическая терапия), что соответствует положениям новой классификации гастритов (Киото, 2016) и, с учетом морфологии, не противоречит разделу Сиднейской классификации (1990 г) и он требует активной цитопротективной терапии [14].
5. Проведение эрадикационной терапии у инфицированных онкогематологических больных до начала цитостатической терапии представляется более рациональным подходом, однако необходимы дальнейшие исследования со строгим выполнением требований диагностики инфекции (комбинация нескольких методов, исследование биоптатов из разных отделов желудка).

Литература | Reference

1. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / под ред. М. А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – с. 422.
Volkova M. A. Klinicheskaya onkogematologiya: Rukovodstvo dlya vrachej [Clinical oncohematology: A Guide for Physicians]. Moscow, Medicina Publ., 2007. p.422
2. Гематология: национальное руководство / Под ред. О. А. Руковицина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – с. 199.
Rukovitsin O. A. Gematologiya: nacional'noe rukovodstvo [Hematology: a national guide] Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015. p.199
3. Аль-Ради Л. С., Белоусова И. Э., Барях Е. А. и соавт. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Современная онкология, 2013, № 4, с. 5–6.
Al'-Radi L. S., Belousova I. E., Baryah E. A. i soavt. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnyh zabolevanij [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases]. *Sovremennaya onkologiya* – Modern oncology. 2013, no.5, pp. 5–6.
4. Лосева М. П., Пуртова Л. А., Гавалова Р. Ф. и соавт. Морфофункциональное состояние сердца при лимфогранулематозе в отдаленные сроки после химиолучевой терапии. Терапевтический архив, 2000, т. 72, № 10, с. 64.
Loseva M. P., Purtova L. A., Gavalova R. F. i soavt. Morfofunkcional'noe sostoyanie serdca pri limfogranulematoze v otdalennyye sroki posle himioluchevoj terapii. *Terapevticheskiy arhiv*. 2000, vol. 72, no.10, p. 64.
5. Новик А. А. Клинические особенности поражения внутренних органов и их влияние на выживаемость у больных неходжкинскими лимфомами: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – СПб., 1996. – 43 с.
Novik A. A. Klinicheskie osobennosti porazheniya vnutrennih organov i ih vliyaniye na vyzhivaemost' u bol'nyh nekhodzhkinskimi limfomami. diss. Dokt. med. nauk [Clinical features of the lesion of internal organs and their effect on survival in patients with non-Hodgkin's lymphomas. Doct. Diss.]. Sankt- Petersburg, 1996. 43 p.
6. Лосева М. И., Поспелова Т. И., Гавалова Р. Ф. и соавт. Полиорганная патология у больных гемобластозами в отдаленном периоде лечения. Терапевтический архив, 1999, т. 71, № 7, с. 39–42.
Loseva M. I., Pospelova T. I., Gavalova R. F. i soavt. Poliorgannaya patologiya u bol'nyh gemoblastozami v otdalennom periode lecheniya [Multiorgan pathology in patients with hemoblastosis in the remote period of treatment]. *Terapevticheskiy arhiv*. 1999, vol. 71, no.7, pp.39–42.
7. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. – М., 2016. – 256 с.
Maev I. V., Samsonov A. A., Andreev D. N. Infekciya Helicobacter pylori. Moscow, 2016. 256 p.
8. Morgan D. R., Crowe S. E. *Helicobacter pylori* infection // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / ed. by M. Feldman, L. S. Friedman, L. J. Brandt. 10th ed. 2015.
9. Маев И. В., Андреев Д. Н., Самсонов А. А. и соавт. Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* как стратегия профилактики рака желудка: положения консенсуса Маастрихт-V (2015). Фарматека – 2017, № 2 (335), с. 8–16.
Maev I. V., Andreev D. N., Samsonov A. A. et. al. Eradication of helicobacter pylori infection as a strategy for the prevention of stomach cancer: statements of maastricht-v consensus (2015). *Farmateka*. 2017;2(335):8–16.
10. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Хронический гастрит. – Амстердам, 1993. – 362 с.
Aruin L. I., Grigor'ev P. Ya., Isakov V. A., Yakovenko E. P. Chronic gastritis. Amsterdam, 1993. 362 p.
11. Аруин Л. И. Новая классификация гастрита. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1997, т. 7, № 3, с. 82–85.
Aruin L. I. Novaya klassifikaciya gastrita. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*, 1997; 7(3):82–85.
12. Dixon M., Genta R., Vardley J. et al. Classification and grading of gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1996, vol. 20, № 10, pp. 1161–1181.
13. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1996, vol. 5, pp. 477–81.
14. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. – 2015. – vol. 64(9). pp.1353–1367.