

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**На правах рукописи**

**ХРОНИЧЕСКИЙ Н. РYЛОРИ-АССОЦИИРОВАННЫЙ  
ГАСТРИТ И МАЛТ-ЛИМФОМА ЖЕЛУДКА: КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Косталанова Юлия Владимировна

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

14.01.04 – Внутренние болезни

Научный руководитель:  
д.м.н. профессор Давыдкин И.Л.

**САМАРА - 2017**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. MALT-ЛИМФОМА ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Эпидемиологические аспекты MALT-лимфом желудка.....	12
1.2. Современные вопросы этиологии и патогенеза MALT-лимфом желудка.....	13
1.3. Актуальные аспекты диагностики и лечения MALT-лимфом желудка.....	19
1.4. Роль регуляторных молекул Ki-67, p53 и Bcl-2 в развитии и прогрессировании заболеваний желудка, ассоциированных с <i>H. pylori</i> .....	33
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Объект исследования.....	42
2.2. Методы исследования.....	44
2.2.1. Клинические и лабораторные методы.....	44
2.2.2. Инструментальные методы.....	45
2.2.3. Морфологические и иммуногистохимические методы исследования.....	46
2.2.4. Статистическая обработка полученных результатов исследования.....	51
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ <i>H. PYLORI</i> -АССОЦИИРОВАННЫМ ГАСТРИТОМ.....	52
3.1. Общая характеристика пациентов с хроническим гастритом.....	52
3.2. Клинико-эндоскопическая характеристика пациентов с хроническим неатрофическим <i>H. pylori</i> -ассоциированным гастритом.....	53
3.3. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика хронического неатрофического <i>H. pylori</i> -ассоциированного гастрита.....	55
3.4. Клинико-эндоскопическая характеристика пациентов с хроническим атрофическим <i>H. pylori</i> -ассоциированным гастритом.....	59
3.5. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика пациентов с хроническим атрофическим <i>H. pylori</i> -ассоциированным гастритом.....	64

3.6. Клинико-эндоскопическая и гистологическая характеристика пациентов с Н. pylori-ассоциированным гастритом в динамике заболевания.....	73
ГЛАВА 4. MALT-ЛИМФОМА ЖЕЛУДКА: КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	82
4.1. Клинико-эндоскопическая и эндосонографическая характеристика пациентов с MALT-лимфомами до назначения эрадикационной терапии Н. pylori.....	82
4.2. Гистологическая характеристика слизистой оболочки у пациентов с MALT-лимфомой желудка.....	90
4.3. Иммуногистохимическое, фенотипическое и генотипическое исследование слизистой оболочки желудка у пациентов с MALT-лимфомами.....	96
4.4. Клинические, морфологические и иммуногистохимические особенности MALT-лимфом желудка в динамике заболевания.....	100
ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО Н. PYLORI-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА И MALT-ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	118
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	128
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛГ – лимфоидная гиперплазия

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПХТ - полихимиотерапия

ПЦР – полимеразноцепная реакция

РЖ – рак желудка

СОЖ – слизистая оболочка желудка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ХГ – хронический гастрит

ХНГ – хронический неатрофический *H. pylori*-ассоциированный гастрит

ХАГ – хронический атрофический *H. pylori*-ассоциированный гастрит

*H. pylori* – *Helicobacter pylori*

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, являются одними из наиболее распространенных болезней человечества. К *H. pylori*-ассоциированным болезням относятся хронический гастрит (ХГ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, полипы и рак желудка, MALT-лимфома желудка. Доказана связь инфицирования *H. pylori* с  $B_{12}$ -дефицитной, железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, функциональной диспепсией, НПВП-гастропатией. Начальным звеном широкого спектра патологии, связанного с *H. pylori*, выступает хронический гастрит, прогрессивное течение которого ведет к возникновению как язвенной болезни, так и опухолевой патологии желудка. Прогрессирование хронического неатрофического хеликобактер-ассоциированного гастрита (ХНГ) в атрофический гастрит с постепенным развитием метаплазии и дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка (СОЖ) служит обязательным условием рака желудка (РЖ) кишечного типа [Zagari R.M., et al., 2015; Sugano K., et al., 2015]. В свою очередь, последовательность событий, началом которых является инфицирование *H. pylori*, а конечным – дистальный рак желудка получил название каскада Коррея. Необходимо отметить, что схожая с каскадом Коррея цепь явлений наблюдается и при возникновении MALT-лимфомы желудка. Для ХГ, ассоциированного с *H. pylori*, характерным является возникновение и прогрессирование лимфоидной гиперплазии (ЛГ), не встречающейся в здоровой СОЖ. Существуют исследования, свидетельствующие о наличии тесной взаимосвязи, между нарушением клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ с нарушением клеточного баланса лимфоидной ткани у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом [Achut V.R. et al., 2008; Zullo A. et al., 2014]. При этом у лиц с мальтомой желудка, ассоциированной с *H. pylori*, риск развития рака желудка кишечного типа возрастает в несколько раз [Capelle L.G. et al., 2012]. Наиболее важной группой молекул, экспрессия которых нарушается при

прогрессировании ХНГ и MALT-лимфоме являются p53, Bcl-2 и Ki-67 [Zhang, G.P. et al., 2014; Akoum R. et al., 2015; Kinkade Z. et al., 2015].

**Степень разработанности темы.** Основными клетками СОЖ являются эпителиоциты, генетическая перестройка которых ведет к неполной кишечной метаплазии, дисплазии и раку желудка. С другой стороны, у пациентов, страдающих *H. pylori*-ассоциированным ХГ, в СОЖ образуется лимфоидная ткань потенциально способная быть опухолевым субстратом MALT-лимфомы желудка. В многочисленных исследованиях показано, что формирование рака желудка и MALT-лимфомы связано с увеличением пролиферативного потенциала клеток, при одновременном снижении – апоптозной активности. Их регуляция контролируется различными молекулами, экспрессия которых может нарушаться при изменении генетического аппарата клетки под воздействием *H. pylori*-инфекции [Wang H. et al., 2014]. Взаимосвязь между прогрессированием ХГ и возникновением MALT-лимфомы все еще изучена недостаточно. Это связано с высоким уровнем сложности организации СОЖ, высокой частотой встречаемости ХГ, ассоциированного с *H. pylori*, и низкой – MALT-лимфомы желудка, что, в свою очередь, затрудняет проведение сопоставлений между этими заболеваниями. Выявление новых закономерностей развития MALT-лимфомы позволит улучшить диагностику данного заболевания, повысить эффективность его лечения.

**Цель исследования.** Повысить эффективность диагностики MALT-лимфомы желудка у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, на основе определения маркеров клеточного гомеостаза.

#### **Задачи исследования**

Определить клиничко-эндоскопические и гистологические особенности MALT-лимфомы и *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита.

Сопоставить уровень экспрессии молекул Ki-67, Bcl-2 и p53 в лимфоидной ткани у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и

MALT-лимфомой желудка с экспрессией соответствующих молекул в эпителиоцитах слизистой оболочки желудка.

Выявить клинико-эндоскопические, гистологические особенности и характер экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в слизистой оболочке желудка и лимфоидной ткани при диагностике и при достижении гистологической ремиссии MALT-лимфомы желудка и хронических гастритах, ассоциированных с *H. pylori*, после выполненной эрадикационной терапии.

Разработать новые диагностические критерии хеликобактер-ассоциированного хронического атрофического гастрита и MALT-лимфомы желудка на основе оценки взаимоотношений между клинико-эндоскопическими, гистологическими и иммуногистохимическими показателями экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках и лимфоидных образованиях слизистой оболочки желудка.

**Научная новизна.** Впервые на основе исследования клинико-эндоскопических, гистологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными гастритами, разработана программа для оценки риска прогрессирования хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита и возникновения MALT-лимфомы желудка (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016613643 от 01 апреля 2016 г). Впервые оценены взаимоотношения между клинико-эндоскопическими, морфологическими и иммуногистохимическими показателями экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках и лимфоидных образованиях слизистой оболочки желудка у пациентов с MALT-лимфомой и хроническим хеликобактер-ассоциированным гастритом.

**Теоретическая и практическая значимость.** На основе раскрытия новых механизмов развития хеликобактер-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка повышено качество их диагностики. Разработан алгоритм, обладающий 100% чувствительностью и специфичностью в плане проведения дифференциального диагноза между хроническим гастритом и MALT-лимфомой

желудка. При этом чувствительность предложенного метода для определения стадии MALT-лимфомы составляет 73,7%, а специфичность – 76,7%.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Для достижения поставленной в работе цели обследованы 49 больных с I и II стадиями MALT-лимфомы, а также группы сравнения 30 чел. с ХНГ, ассоциированным с *H. pylori* и ЛГ 1 и 2 степеней; 30 чел. с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) в сочетании с ЛГ 1 и 2 степеней и 30 чел. с ХАГ и ЛГ 3 и 4 степеней по шкале Wotherspoon A.C. (1993).

Использован комплекс клинических, лабораторных, инструментальных, гистологических, иммуногистохимических и статистических методов исследования. На основании проведенной оценки полученных результатов сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинико-эндоскопические проявления MALT-лимфомы неспецифичны. В диагностике MALT-лимфомы гистологическое исследование обладает 100% специфичностью и 85,7% чувствительностью. Анализ экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в слизистой оболочке желудка позволяет провести дифференциальный диагноз между *H. pylori* - ассоциированным хроническим гастритом с лимфоидной гиперплазией III-IV степени и MALT-лимфомой желудка в сложных диагностических случаях.

2. Прогрессирование лимфоидной гиперплазии с возникновением MALT-лимфомы желудка ассоциируется с нарастанием частоты и степени атрофии слизистой оболочки тела желудка, неполной кишечной метаплазии и дисплазией эпителия у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

3. Клинико-эндоскопическая и гистологическая ремиссия хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка связана со снижением показателей экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 как в эпителиальной ткани, так и в лимфоцитах слизистой оболочки желудка.



**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в работу гематологического отделения № 1, гематологического отделения № 2 клиник ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, отделений химиотерапии № 1 и № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер», гастроэнтерологического отделения ММУ «Медико-санитарной части №5» г. Самары. Данные проведенного исследования используются в учебной работе кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии и кафедры онкологии Самарского государственного медицинского университета при преподавании соответствующих разделов дисциплин на 5 и 6 курсах лечебного факультета.

**Личный вклад автора.** Автор самостоятельно планировал программу диссертационного исследования, участвовал в отборе 49 пациентов с MALT-лимфомой желудка и 90 больных с различными формами хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Автор активно участвовал в анализе результатов клинических, инструментальных, лабораторных, морфологических и иммуногистохимических исследований, что позволило сформировать необходимый массив статистических данных, выполнить математическую обработку полученного материала. Автор участвовал во внедрении полученных результатов в работу гематологического отделения № 1, гематологического отделения № 2 клиник Государственного бюджетного образовательного учреждения «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделений химиотерапии № 1 и № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер», гастроэнтерологического отделения ММУ «Медико-санитарной части №5» г. Самары, в учебную работу кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии и кафедры онкологии Самарского государственного медицинского университета. По итогам проведенного исследования в соавторстве разработана программа для оценки

риска прогрессирования хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита и возникновения MALT-лимфомы желудка. Результаты диссертации изложены в 14 печатных работах, в которых доля личного участия составляет 25-50%.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность полученных результатов обусловлена достаточной по объему выборкой исследуемой группы пациентов с MALT-лимфомой, хорошо подобранными группами сравнения, современными высокоинформативными методами, использованными при выполнении диссертационного исследования. Всего по теме диссертационной работы издано 14 печатных работ, в том числе, 6 статей в журналах рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Результаты диссертационного исследования доложены на Двадцатой объединенной Российской гастроэнтерологической неделе 6-8 октября 2014 г, Двадцать первой объединенной Российской гастроэнтерологической неделе 12-14 октября 2015 года, на I Региональной научно–практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии», посвященной 70 - летию Великой Победы 2-3 апреля 2015 года. По итогам проведенного исследования разработана программа для оценки риска прогрессирования хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита и возникновения MALT-лимфомы желудка (свидетельство о госрегистрации программы ЭВМ № 2016613643 от 01 апреля 2016 г).

**Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.** Диссертационное исследование соответствует паспортам научных специальностей 14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.12 – Онкология. Диссертация выполнена в соответствии с комплексной межкафедральной темой кафедр госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, кафедры фтизиатрии и пульмонологии, кафедры семейной медицины: «Оптимизация диагностики, профилактики и лечения заболеваний системы

крови и внутренних органов на основе комплексного системного подхода» (№ госрегистрации 01201167494).

**Структура работы.** Диссертационная работа состоит из введения, главы «Обзор литературы», четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 128 страницах и 26 страницах списка использованной литературы. Общий объем рукописи 154 страницы. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками, в том числе, одним двойным и 30 таблицами. В списке литературы содержится 41 отечественный и 182 иностранный источник. Всего - 223 источника.

# ГЛАВА 1. MALT-ЛИМФОМА ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Эпидемиологические аспекты MALT-лимфом желудка

Средний показатель распространенности MALT-лимфомам желудка в человеческой популяции составляет 1 на 100000 населения в год [Morgner A. et al., 2000]. Приводятся данные, что в Западной Европе заболеваемость MALT-лимфомой составляет 0,4 на 100000 населения в год [Capelle L.G. et al., 2008]. Удельный вес мальтом желудка, среди злокачественных новообразований желудка составляет 1-5% [Weisenburger D.D. et al., 1994]. Заболеваемость мальтомами варьирует в зависимости от региона, возраста и пола. В регионах с высоким распространением *H. pylori* заболеваемость мальтомами значительно превышает таковую в регионах, в которых инфицированность *H. pylori* низкая. Так, в Северной Африке заболеваемость мальтомами желудка достигает 6,3 на 100000 в год у мужчин и 3,8 на 100000 населения у женщин, а в Германии средний показатель заболеваемости MALT-лимфомами желудка составляет 0,2 на 100000 населения в год [Ben-Khelifa H. et al., 2002]. Лимфома маргинальной зоны, ассоциированная со слизистыми (MALT-лимфома), составляет 7,6% всех неходжкинских лимфом. На MALT-лимфому желудка приходится от 1/3 до 3/4 случаев всех неходжкинских лимфом ЖКТ [d'Amore F. et al., 1994; Zucca E., 2010]. MALT-лимфома также может возникать в других отделах ЖКТ, легких, слюнных железах, печени, щитовидной железы, в области орбиты глаза и кожи [Isaacson P.G. et al., 2001].

Наиболее часто мальтомы желудка регистрируются у лиц 50-60-летнего возраста. Наиболее часто MALT-лимфомами желудка возникает в возрасте 57-61 год [Gisbert J.P. et al., 2006; Zullo A. et al., 2010]. Однако есть случаи заболеваемости MALT-лимфомами даже у детей [Sharon N. et al., 1994]. У 90% пациентов развитие MALT-лимфом желудка ассоциируется с *H. pylori* [Wotherspoon A.C. et al., 1993]. При этом *H. pylori* достоверно чаще определяется у пациентов с MALT-лимфомами низкой градации. MALT-лимфома высокой градации ассоци-

ируется с *H. pylori* лишь в 38-51% случаев [Fischbach W. et al., 1995; Nakamura S. et al., 1997]. Персистенция *H. pylori* увеличивает риск возникновения MALT-лимфомы в 6,3 раза [Parsonnet J. et al., 1994]. Данные авторитетных источников свидетельствуют о том, что распространенность MALT-лимфом желудка в экономически развитых странах снижается, что обусловлено уменьшением уровня инфицирования *H. pylori* [Luminari S. et al., 2010], тогда как в целом в мире заболеваемость данной опухолью растет и составляет 2-8% от числа опухолей желудка [Nakamura S. et al., 2003]. При этом с *H. pylori* ассоциируется лишь с 2/3 всех MALT-лимфом желудка [Bertoni F. et al., 2011]. Средняя заболеваемость женщин MALT-лимфомами желудка несколько превышает таковую у пациентов мужского пола, и соотноситься как 1,1-1,2:1 [Raderer M. et al., 2005], хотя приводятся и другие данные, в соответствии с которыми MALT-лимфомы в 1,27 раз чаще выявляются у мужчин [Zullo A. et al., 2014]. Показано, что общий риск заболевания неходжкинскими лимфомами у лиц, имеющих родственников с неходжкинскими лимфомами увеличивается в 1,5 раза [Paltiel O. et al., 2000]. Приблизительно 70% MALT-лимфом желудка диагностируются в I-II стадиях. При этом в I стадии верифицируется 39% MALT-лимфом, во II стадии - 28% и в поздних стадиях – 33% [De Vita V. et al., 2008]. Также считается, что при MALT-лимфоме региональные лимфатические узлы вовлекаются не менее, чем в 40% случаев [Chang D. K. et al., 1999], тогда как поздние стадии определяются у 10% пациентов [Thieblemont C. et al., 2000]. При этом существуют данные, что у пациентов с MALT-лимфомой доминирует I стадия заболевания [Du M-Q et al., 2006].

## **1.2. Современные вопросы этиологии и патогенеза MALT-лимфом желудка**

Причиной MALT-лимфом желудка являются хромосомные мутации, нарушающие структуру генов, ответственных за клеточную пролиферацию и апоптоз В-лимфоцитов, триггером которых является *H. pylori* [Isaacson P.G. et al., 1983]. Лица, имеющие гаплотипы HLA-DQA1\*0103, HLA-DQB1\*0601 и DQA1\*0103-DQB1\*0601 в большей мере подвержены заболеванию MALT-лимфомой [Kawa-

hara Y. et al., 2005]. Наличие мутации R702W в гене NOD2 / CARD15 более, чем в 2 раза увеличивает риск развития лимфомы желудка [Rosenstiel P. et al., 2006], аллель TNF-857 T также ассоциируется с более высоким риском возникновения MALT-лимфомы желудка [Hellmig S. et al., 2005].

MALT-лимфома тесно ассоциирована с хроническими воспалительными процессами, сопровождающимися повышенной пролиферацией экстранодальной лимфоидной ткани. В 90% случаев фактором, стимулирующим хроническое воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ), является *H. pylori* [Morgan D.D. et al., 1994], инфицированность которым в популяции колеблется от 30 до 60-80% [Zucca E., 1998; Sakugawa S.T. et al., 2002]. Таким образом, *H. pylori*-ассоциированный гастрит практически всегда предшествует появлению MALT-лимфомы [Isaacson P.G. et al., 1983]. Показано, что гиперплазия лимфоидной ткани (ЛГ) в СОЖ (маргинальная зона мукозоассоциированной лимфоидной ткани - MALT) связана с активацией *H. pylori* Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты, сенсibilизированные *H. pylori*, стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов, сопровождающуюся формированием организованной лимфоидной ткани в СОЖ. Однако только у немногих пациентов с ЛГ развивается MALT-лимфомы желудка [Megraud F., 1993]. Установлено, что во всех случаях хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита с течением времени развивается ЛГ [Genta R.M. et al., 1993], отсутствующая у *H. pylori*-негативных лиц. Формирование ЛГ характерно для всех штаммов *H. pylori* и не связано со степенью обсемененностью СОЖ [Wotherspoon A.C., 1998]. При *H. pylori*-ассоциированном гастрите у в 82,7% случаев лимфоидные фолликулы и лимфоидные скопления верифицируются в антральном отделе желудка и в 85% - в теле желудка [Eidt S. et al., 1994]. Организованная MALT-лимфома напоминает Пейрову бляшку. Опухолевые клетки локализуются вокруг существующих лимфоидных фолликул, занимая маргинальные зоны, но с течением времени их распространение становится диффузным. Клетки MALT-лимфомы имеют различный внешний вид, но наиболее часто в виде мелких или средних клеток с бледной цитоплазмой и неоднородным ядром, напоминающих центроциты. При формировании MALT-

лимфомы опухолевые клетки проникают внутрь желез, разрушая их. При этом формируются лимфоэпителиальные повреждения. Наличие реактивных фолликулов является неотъемлемой частью морфологических проявлений MALT-лимфомы [Isaacson P.G. et al., 1991].

Доказано, что возникновение MALT-лимфомы желудка обусловлено генетическими факторами человека и степенью вирулентности *H. pylori*. Так, при попадании в макроорганизм *H. pylori* контактирует с толл-подобными рецепторами (toll-like receptors – TLR) слизистых оболочек пищеварительного тракта. Эпителиоциты желудка экспрессируют TLR 2, 4, 5 и 9-го типов, взаимодействующие с липопroteинами, липополисахаридами и флагеллинами бактерии [Parsonnet J. et al., 1994]. Активация TLR воздействует на секрецию цитокинов эпителиальными клетками, процессинг и презентацию антигенов инфекционного агента клеткам хозяина [Hussell T. et al., 1996]. Показано, что полиморфизм TLR4-рецептора (toll-like receptor 4) – главного рецептора липополисахарида В-клеток мантийной зоны, обуславливает извращенный иммунный ответ, что может индуцировать возникновение MALT-лимфомы желудка [Backhed F. et al., 2003]. Со временем под влиянием перманентной антигенной стимуляции В-лимфоциты накапливают различные генетические aberrации: t(11;18) (q21;q21), t(1;14)(p22;q32) и t(14;18)(q32;q21). Хромосомная транслокация t(11;18)(q21;q21) является самой частой и регистрируется в 25-30% случаев MALT-лимфом желудка [Liu H. et al., 2001], затрагивает сайт гена API2 (Apoptosis inhibitor 2) -MALT1, увеличивая его активность. Продукт этого гена – протеин MALT1 способен деактивировать серию каспаз, участвующих в процессе апоптоза и, соответственно, обладает антиапоптотическим действием. Характерным для MALT-лимфом является также нарушение нормальной активности важного супрессора опухоли – гена bcl-10 (B-cell lymphoma-10), что наблюдается при мутациях t(1;14)(p22;q32). В результате транслокации ген bcl-10 теряет свою проапоптотическую активность и противоопухолевый потенциал. При t(14;18)(q32;q21) происходит нарушение функции гена MALT1 [Schmausser B. et al., 2004]. Несмотря на то, что эти транслокации затрагивают разные гены, все они приводят к активации NF-κB (nuclear factor-

карра В), являющимся ключевым регулятором экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию и апоптоз лимфоцитов [Hellmig S. et al., 2005]. Транскрипционный фактор NF-κB состоит из двух субъединиц p50 и p65 и существует как комплекс с белком Inhibitory subunit NF-κB (IκB) в неактивной форме. Активация IκB компонента приводит к фосфорилированию NF-κB с последующим отщеплением IκB. При этом NF-κB транслоцируется в ядро и активирует онкогены. Показано, что активация NF-κB более характерна для cagA-позитивных штаммов *H. pylori*, что обусловлено их способностью индуцировать экспрессию особого продукта транскрипции, обеспечивающего выработку эпителиоцитами ИЛ-8, нарушающего процессы клеточного обновления, изменяющего цитоскелет эпителиальной клетки, обеспечивающего максимальное удобство для адгезии бактерий [Ледин Е.В. и соавт., 2011]. Переданный эпителиоциту пептидогликан выполняет роль активатора неспецифического ответа, посредством NF-κB. Кроме того показано, что Cag, перемещаясь в клетки, индуцирует экспрессию Vcl-2 [Lin W.C. et al., 2010]. Показано, что инфицированные Cag-штаммами пациенты с мальтомами желудка лучше отвечают на эрадикационную терапию, но больше подвержены трансформации в диффузную В-крупноклеточную MALT-лимфому [Peng H. et al., 1998; Kuo S.H. et al., 2013]. У пациентов с MALT-лимфомами, инфицированными Cag<sup>+</sup>-штаммами значительно чаще определяется транслокация t(11;18) (q21; q21) [Ye H. et al., 2003].

У пациентов, лечившихся по поводу MALT-лимфомы, ассоциированной с *H. pylori*, в течение последующих 2-17 лет достаточно часто развивается аденокарцинома желудка [Farinha P. et al., 2005]. Установлено, что общим звеном патогенеза MALT-лимфом, так же как и рака желудка является изменение соотношения между митотической активностью и апоптозом генетически измененных клеток, индуцированного персистенцией *H. pylori*. Проведенные исследования свидетельствуют о наличии большого количества солитарных эпителиальных клеток нейроэндокринного происхождения внутри очага MALT-лимфомы. Данные клетки иммунопозитивны к хромогранину А и способны выделять цитокератин, что свидетельствует об участии диффузной эндокринной системы, как в формирова-



нии хронического атрофического гастрита, так и MALT-лимфомы желудка [Blaser M.J. et al, 2005]. Доказывается, что Th2 иммунный ответ является общим, как для хронического атрофического гастрита, рака желудка, так и для MALT-лимфомы желудка [Greiner A. et al., 1997; Copie-Bergman C. et al., 2004]. Атрофический мультифокальный гастрит является предиктором развития MALT-лимфомы, так как именно, он ассоциируется с выраженной ЛГ СОЖ, служащей фоном для возникновения MALT-лимфомы желудка. С другой стороны, атрофический *H. pylori*-ассоциированный гастрит является предраковым процессом, увеличивающим вероятность появления рака желудка кишечного типа. Нарушение процессов клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ при всех заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, имеет общие звенья патогенеза. Так, под влиянием *H. pylori* эпителиальные клетки СОЖ способны выделять тимусный-стромальный лимфопротейн (TSLP), индуцирующего созревание и повышение выживаемости дендритных клеток, стимулирующего экспрессию молекул МНС II класса, CD54, CD80, CD83, CD86, а также специфического для дендритных клеток белка DC-LAMP (dendritic cell lysosome-associated membrane protein). Факторы, вовлеченные в развитие аллергических заболеваний, увеличивают экспрессию TSLP в эпителии, что приводит к сильному повышению активности Th2 дендритными клетками, усугубляющего процесс воспаления [Kido M. et al., 2010]. Th2 ответ запускает размножение В-лимфоцитов, однако молекулярные основы этого процесса не достаточно ясны.

Считается, что гипергастринемия, в сочетании с другими факторами роста (HGF, TGF-альфа, EGF) индуцирует развитие неопластической трансформации как эпителиальных, так и лимфоидных клеток, посредством мутаций ряда протоонкогенов (C-мус, K-ras, C-fos). При раке желудка, как и при MALT-лимфоме отмечается усиление экспрессии циклооксигеназы-2, связанной с гипергастринемией и другими факторами роста, способствующих ангиогенезу (простагландины, bFGF, VEGF) [Sutak J. et al., 2005]. При MALT-лимфоме как и при многих типах рака желудка достаточно часто определяются мутации в генах Bcl-10, p53, Bcl-2, ФНО-альфа [Белковец А.В. и соавт., 2014; Konturek P.C. et al., 2002], bFGF, VEGF [Alshenawy H., 2010] с соответствующим изменением их

экспрессии [Балин П.А., 2013; Маев И.В. и соавт., 2014]. При раке желудка и MALT-лимфомах желудка обнаруживается нарушение экспрессии сигнальных молекул семейства Sonic hedgehog (SHH), считающихся одними из ключевых регуляторов роста и дифференцировки широкого спектра тканей в периоде эмбриогенеза [Brink. et al., 2002]. У пациентов с MALT-лимфомами [Vega F. et al., 2008] наблюдается повреждение гена 7q36.2 со снижением экспрессии SHH-протеина. Экспрессия SHH протеина также снижается при атрофическом гастрите, кишечной металазии эпителия [Shiotani A. et al., 2005] и раке желудка, ассоциированным с инфицированием *H. pylori* [Sherman A.E. et al., 2011].

Предполагается, что триггером для формирования патологического клона В-лимфоцитов, могут являться липополисахарид клеточной стенки *H. pylori* [O'Rourke J.L. et al., 2008] и hsp60 [Shiesh S.C. et al., 2000], однако данный вопрос остается не до конца изученным. Нуждается в детализации роль дендритных клеток и провоспалительных цитокинов в развитии MALT-лимфомы. Не совсем понятна специфика активации дендритных клеток у пациентов с MALT-лимфомами. В многочисленных исследованиях показана роль различных регуляторных молекул (Ki-67, PCNA, Bcl-2, p53, циклина-D<sub>1</sub>) в формировании, как опухолевых, так и воспалительных заболеваний ЖКТ [Ishii E. et al., 2001; Комаров Ф.И. и соавт., 2007; Гриценко Т.А. и соавт., 2013]. Исследования, проведенные на 1419 пациентов с MALT-лимфомой, доказывают увеличение частоты возникновения рака желудка в 6 раз, причем у лиц 45-59 лет в 16,6 раз. При этом у женщин с MALT-лимфомой риск возникновения рака желудка превышает таковой у мужчин. У всех пациентов с MALT-лимфомой желудка до постановки диагноза, во время или спустя некоторое время после установления факта заболевания верифицировались атрофия, кишечная метаплазия или дисплазия эпителия СОЖ. Всего наблюдалось 972 больных с MALT-лимфомой желудка низкой градации, 357 человек с MALT-лимфомой высокой градации и 90 - с неуточненной MALT-лимфомой. Показано, что в течение 8 лет в 3,3% случаев MALT-лимфома низкой градации трансформировалась в MALT-

лимфому высокой градации. Риск возникновения рака желудка не различается у пациентов с MALT-лимфомой высокой или низкой градации [Capelle L.G. et al., 2008]. Последующие исследования подтвердили факт ассоциации MALT-лимфомы желудка с атрофией, кишечной метаплазией, дисплазией СОЖ и раком желудка [Capelle L.G. et al., 2012]. Так, у пациентов с MALT-лимфомой относительный риск заболевания раком желудка составляет 7,2% [Inaba K. et al., 2013]. Приводятся даже сведения о том, что РЖ развивается не менее чем у 20-25% пациентов, получающих химиотерапию по поводу MALT-лимфомы [Zussa E. et al., 1995; Fung C.Y. et al., 1999]. MALT-лимфома желудка и рак желудка развиваются синхронно у 1,25-11,8% пациентов [Nakamura S. et al., 1997; Yu Lo-Yip. et al., 2013].

### **1.3. Актуальные аспекты диагностики и лечения MALT-лимфом желудка**

При MALT-лимфоме желудка верифицируются неспецифические жалобы, характерные для патологии верхних отделов ЖКТ. По данным литературных источников, у 53% регистрируется эпигастральная боль, у 32% - диспепсия, тошнота и рвота у 8% пациентов, желудочное кровотечение у 2% больных, общие симптомы (общая слабость, потеря веса) определяются лишь у 1% пациентов с MALT-лимфомами низкой степени злокачественности (MALT-лимфомы низкого класса). Течение заболевания, как правило, вялое, но при рецидиве могут вовлекаться различные экстранодальные локализации. Вовлечение красного костного мозга в патологический процесс наблюдается в 2% случаев, реже при MALT-лимфоме ЖКТ, более часто при других локализациях опухоли [Должиков А.А. и соавт., 2007]. При фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), как правило, определяется неспецифический гастрит или язвенный дефект слизистой оболочки желудка с нетипичными для обычной язвы солидными структурами [Bertoni F. et al., 2005; Thieblemont C., 2005]. По литературным источникам, эритема СОЖ верифици-

руется у 30% пациентов, эрозии – у 23% и язвенные дефекты у 47% больных с MALT-лимфомами низкого класса. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается антральный отдел желудка (41%) и верифицируется мультифокальное поражение (33%), реже тело (12%), дно (11%) и культия желудка (3%) [Taal B.G. et al., 1996]. Приводятся также данные более поздних исследований, подтверждающие, что наиболее частым эндоскопическим изменением у пациентов с MALT-лимфомой низкого класса является язвенный дефект (52,1%), реже гипертрофическая (23,5%), гастритическая (12,7%), экзофитная (9,7%), петехиальная (1%) формы [Zullo A. et al., 2010]. Отечественные исследователи, среди макроскопических форм желудочных MALT-лимфом выделяют экзофитную (бляшковидная или узловая/полиповидная), инфильтративную, язвенную, гастритоподобную и смешанную. Приводятся данные, что наиболее часто встречается язвенный и инфильтративно-язвенный вариант MALT-лимфомы, в сумме составляющие 48,5-72,7% макроскопических форм заболевания, реже гастритоподобный 14,4-29%, смешанная и экзофитная форма опухоли, соответственно, 6,4-12% и 6,4-8,8%, инфильтративная – 9,7-20% [Малихова О.А. и соавт., 2006; Москаленко О.А., 2008]. При биохимическом исследовании крови у небольшой части пациентов верифицируется повышение уровня лактатдегидрогеназы (1%) и b2-микροглобулина (4%) [Pinotti G. et al., 1997].

Диагноз MALT-лимфомы устанавливается на основании иммуноморфологического исследования гастробиоптата [III, A]. Диагноз должен быть выставлен в соответствии с действующей классификацией ВОЗ [Isaacson P.G. et al., 2008] и подтвержден гематологом на основании соответствующего морфологического заключения [Dreyling M. et al., 2013].

В соответствии с ESMO (2013) понятие MALT-лимфомы высокой степени злокачественности (высокая градация MALT-лимфомы) фактически перестало существовать. При этом понятие диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы является эквивалентным MALT-лимфоме высокой степени злокачественности [Isaacson P.G. et al., 2008; Zucca E. et al., 2013]. Дифференци-

ровка MALT-лимфомы от других видов индолентных лимфом не всегда проста и нуждается в иммунофенотипическом исследовании с определением CD20, CD10, CD5 и циклина D1 [IV, B]. Клетки MALT-лимфом экспрессируют В-клеточные антигены: CD79 $\alpha$ , CD20, CD43 и являются CD5, CD10 и CD23 негативными. Вспомогательное значение в дифференциальной диагностике MALT-лимфомы имеет детекция поверхностных иммуноглобулинов (чаще IgM или IgA, редко IgG) и их легких цепей. Генотипические исследования во всех случаях обнаруживают моноклональный характер опухоли на основе полимеразноцепной реакции (ПЦР) [Wotherspoon A.C. et al., 1998]. Как показали проведенные исследования, специфических для MALT-лимфомы иммунофенотипических маркеров не существует, а для постановки диагноза требуется гистологическое исследование с оценкой изменений по шкале Wotherspoon A.C. (1993). Наибольшей трудностью является дифференциальный диагноз при хроническом фолликулярном гастрите, ассоциированным с *H. pylori* и MALT-лимфомой желудка. При верификации 3 - 5 баллов гистологических изменений по шкале Wotherspoon A.C. (1993) для подтверждения диагноза требуется проведения иммунофенотипического и молекулярно-генетического исследования [Zukerberg L. et al., 1990; Jaffe E.S., 2001] (таблица 1). Иммунофенотипическое исследование позволяет провести дифференциальную диагностику с лимфомами из малых лимфоцитов, из клеток мантии, с фолликулярными лимфомами и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой [Jaffe E.S. et al., 2001; Должиков А.А. и соавт., 2005; Cohen S. et al., 2006]. Если при иммуногистохимическом исследовании с помощью антител к легким цепям иммуноглобулинов обнаруживается экспрессия клетками только одного какого-либо типа легких цепей ( $\gamma$  или  $\kappa$ ), то процесс считают моноклональным и, следовательно, опухолевым. Тогда как, нормальные лимфоидные и плазматические клетки, находящиеся в лимфоидных фолликулах, экспрессируют поликлональные легкие цепи иммуноглобулинов.

При MALT-лимфоме, в отличие доброкачественной гиперплазии, лимфоидный инфильтрат выглядит плотным и локализуется в собственной пластинке СОЖ. Лимфоэпителиальные повреждения резко выражены. Несколько смежных лимфоэпителиальных повреждений могут соединяться посредством кластеров широко распространяющихся моноцитоподобных В-клеток. При MALT-лимфоме в СОЖ нередко обнаруживают скопления или дискретно расположенные плазматические клетки. Среди мелкоклеточного инфильтрата обнаруживаются рассеянные в том или ином количестве иммунобласты, что определяется субтипом и классом MALT-лимфомы. При доброкачественной фолликулярной гиперплазии указанные изменения легко верифицируются при светооптической микроскопии. При наиболее выраженном варианте доброкачественной фолликулярной гиперплазии (4 балл по шкале Wotherspoon A.C.) лимфоэпителиальные повреждения не выражены, лимфоидные фолликулы окружены малыми лимфоцитами, диффузно инфильтрирующими собственную пластинку СОЖ в виде небольших проникающих в эпителий групп [Rawal A. et al., 2007].

При иммуногистохимическом исследовании в ткани MALT-лимфомы доминируют CD20-позитивные В-лимфоциты над CD3-позитивными Т-лимфоцитами. При реактивных (доброкачественных) лимфоидных фолликулах Т-лимфоциты, напротив, преобладают над В-лимфоцитами или Т- и В-лимфоциты находятся приблизительно в равном соотношении. В-клетки MALT-лимфомы экспрессируют сразу два маркера: bcl-2 и Т-клеточный маркер - CD43. При этом экспрессия CD43 будет сопоставима с экспрессией CD20, являющимся маркером всех В-лимфоцитов. Для реактивной ЛГ характерна экспрессия CD43, сопоставимая с экспрессией Т-клеточных маркеров CD3 и CD5. Моноклональность оценивается при окрашивании материала антителами к легким цепям  $\kappa$  и  $\lambda$  и является доказанной при доминировании экспрессии одной цепи над другой более, чем в 10 раз. В клетках MALT-лимфомы также отсутствует экспрессия CD10, Cyclin-D1 и CD23, что позволяет провести дифферен-

циальную диагностику указанной опухоли от других лимфом из зрелых В-лимфоцитов.

Так, например, при фолликулярной лимфоме опухолевые клетки, в отличие от клеток MALT-лимфомы экспрессируют CD10 и CD23. При лимфоме зоны мантии в отличие от MALT-лимфомы отмечается коэкспрессия CD5 и Cyclin-D1. При лимфоме из малых лимфоцитов экспрессируются CD5, CD10, CD23 и ряд других рецепторов, отсутствующих на клетках MALT-лимфомы (CD21, CD24). При дифференцировании MALT-лимфомы от диффузной В-клеточной лимфомы наибольшее значение имеет гистологическое и молекулярно-генетическое исследование. При диффузной В-крупноклеточной лимфоме в опухолевой ткани преобладают центробласты или иммунобласты. Иногда в ядрах опухолевых клеток обнаруживается многодольчатость или значительная атипия строения, верифицируются центроцитоидные центробласты. Центробласты могут превышать размеры малого лимфоцита в 2-3 раза, имеют округлую форму. Заметный ободок цитоплазмы с выраженной базофилией окружает светлое «пузырьковидное» ядро. Ядра выглядят светлыми из-за малого количества мелкодисперсного гетерохроматина. Внутри ядра отчетливо различимы небольшие ядрышки, количество которых колеблется от 2 до 4, располагающиеся на периферии ядра, также как и гетерохроматин. Среди центробластов встречаются в небольшом количестве, центроцитоидные центробласты, центроциты, макрофаги с фрагментами фагоцитированного ядерного вещества и иммунобласты. В опухолевой ткани верифицируется большое количество митозов, в том числе патологических [Абдулкадыров К.М., 2004], определяется экспрессия Bcl-6 и транслокация с вовлечением t (3q27) [Должиков А.А. и соавт., 2007; Кокосадзе Н.В. и соавт., 2008] (таблица 2).

Таблица 1

Дифференциально-диагностические иммунофенотипические свойства зрелых В-клеточных лимфом

Лимфомы	ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ											
	CD79 $\alpha$	CD5	CD10	CD19	CD20	CD21	CD22	CD23	CD24	CD25	CD30	CD43
Лимфома из малых лимфоцитов	+	+	-	+	+	+	+/-	+	+	-	-	+
Лимфома из клеток зоны мантии	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+
Фолликулярная лимфома	+	-	+/-	+	+	+	+	+/-	+	-	-	-
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	+	+/-	+/-	+	+	+	+	+/-	+	-	+/-	+/-
MALT-лимфома	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+

Таблица 2

Цитогенетические особенности и экспрессия онкогенов и генов-супрессоров опухолей при зрелых В-клеточных лимфомах

Лимфомы	Специфические транслокации хромосом	Онкогены и гены-супрессоры
Лимфома из малых лимфоцитов	-	Отсутствие экспрессии Cycl-D1
Лимфома из клеток зоны мантии	t (11;14) (q13; q32)	Cycl-D1, Bcl-1
Фолликулярная лимфома	t (14;18) (q32;q21)	Bcl-6, Bcl-2
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	t(14;18)(q32;q21); t(3;14)(q27;q32); t(8;14)(q24;q32)	Bcl-6, c-тус
MALT-лимфома	t (11;18) (q21;q21)	API2, MLT, bcl-10



При MALT-лимфоме желудка обязательным является определение маркеров *H. pylori*. Если гистохимические методы не обнаружили *H. pylori*-инфекции, то для ее идентификации необходимо выполнить серологические исследования, дыхательные уреазные тесты или определение антигенов *H. pylori* в кале [Ruskone-Fourmestraux A. et al., 2011]. В дополнение к плановой гистологии и иммуногистохимии, необходимо проведение флюоресцентной гибридизации, с целью обнаружения t(11;18) (p21; p21), что может быть полезным для выявления пациентов, с маловероятной восприимчивостью к антибактериальной терапии [III, B] [Ruskone-Fourmestraux A. et al., 2011; Dreyling M. et al., 2013].

При выполнении ФГДС необходимо брать биопсию из каждого отдела желудка, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеального перехода, а также любого подозрительного участка слизистой оболочки. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ) рекомендуется для оценки регионарных лимфатических узлов и - инфильтрации стенки желудка [III, A]. Исследования должны включать анамнез заболевания и данные объективного обследования, в том числе, региональных лимфоузлов, глаз, ЛОР-органов, печени и селезенки. Из лабораторных методов – общий анализ крови с подсчетом формулы, основные биохимические исследования, оценивающие функции почек и печени, определение лактатдегидрогеназы и  $\beta$ 2-микроглобулина, определение фракций сывороточных белков, маркеров ВИЧ, вирусов гепатита С и В, компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза, исследование аспирата и трепанобиоптата костного мозга [IV, B] [Bertoni F. et al., 2005; Thieblemont C. et al., 2005; Dreyling M. et al., 2013; Ruskone-Fourmestraux A. et al., 2011; Raderer M. et al., 2006]. Позитронно-эмиссионная томография обладает небольшой диагностической значимостью и необходимость ее применения сомнительна (IV, D) [Dreyling M. et al., 2013].

В настоящее время эрадикационная терапия *H. pylori* должна проводиться всем пациентам с MALT-лимфомой желудка, вне зависимости от стадии опухоли [Dreyling M. et al., 2013]. При этом элиминация *H. pylori* сопровождается

наступлением долгосрочной ремиссии MALT-лимфомы у 70% больных [Wotherspoon A.C. et al., 1993] и 77,5% пациентов с ранней стадией заболевания в течение 5 мес. от начала лечения [Zullo A. et al., 2010]. Похожие данные были получены в более поздних исследованиях. Так, полная ремиссия MALT-лимфомы желудка достигается у 85% больных после элиминации *H. pylori*. При этом уже через 2 месяца – у 29,4% из них, через 6 – еще у 47% и через 12 месяцев – у 23,5% пациентов [Grgov S et al., 2015].

Схемы эрадикации *H. pylori*, включающие ингибиторы протонного помпы (ИПП), кларитромицин, амоксициллин или метронидазол со сроками применения 10 – 14 дней обычно являются весьма эффективными в плане терапии MALT-лимфом желудка [Fuccio L. et al., 2010]. Показано, что у пациентов с MALT-лимфомой желудка две схемы эрадикации позволяют добиться элиминации *H. pylori* у 80,8% пациентов, что объясняется увеличением резистентности микроорганизма к антибиотикам. Последующие три попытки проведения эрадикационной терапии сопровождаются достижением положительного эффекта еще у 75% больных, что, в конечном итоге, приводит к устранению *H. pylori* у 99,8% пациентов с MALT-лимфомой [Zullo A. et al., 2009; De Francesco V. et al., 2010].

Результаты эрадикационной терапии должны быть оценены посредством дыхательного уреазного теста (или исследование кала на наличие антигенов *H. pylori* с использованием моноклональных антител), по крайней мере, через 6 недель после завершения эрадикационной терапии и не менее чем через 2 недели после окончания приема ИПП. При неудачной эрадикации *H. pylori* должна назначаться схема второй линии с использованием альтернативных схем тройной - или квадротерапии терапии, включающими ИПП и антибактериальные препараты [Bertoni F. et al., 2011; Ruskone-Fourmestreaux A. et al., 2011]. При отсутствии положительного эффекта при применении схемы эрадикационной терапии второй линии выполняется посев *H. pylori* на чувствительность к антибиотикам и третья схема эрадикационной терапии назначается в соответствии с чув-

ствительностью *H. pylori* к антибиотикам. Пациентам с мальтомами желудка с транслокацией в t(11;18) редко чувствительны к эрадикационной терапии *H. pylori*. При этом алкилирующие препараты будут единственной группой соединений эффективных у таких больных [II, A] [Bertoni F. et al., 2011; Ruskone-Fourmestraux A. et al., 2011; Zucca E. et al., 2010].

Эрадикация *H. pylori* с помощью антибиотикотерапии должна быть единственной первичной терапией для локализованных *H. pylori*-ассоциированных MALT-лимфом, так данный вид лечения может вызвать регрессию лимфомы и стойкую ремиссию заболевания у большинства больных [II, A]. Продолжительность времени, необходимое до наступления ремиссии может охватывать от нескольких месяцев до 12 месяцев. Целесообразно ждать, по крайней мере, 12 месяцев до начала другого вида лечения у пациентов, достигших клинической и эндоскопической ремиссии, вместе с эрадикацией *H. pylori*, но имеющие остаточные гистологические признаки лимфомы [III, B] [Ruskone-Fourmestraux A. et al., 2011]. Персистенция моноклональных В-лимфоцитов после полной гистологической регрессии мальтомы диктует необходимость тактики «выжидательного наблюдения» («watchful waiting»). При этом активная противоопухолевая терапия должна применяться у пациентов с симптоматическими или прогрессирующими формами заболевания [Ruskone-Fourmestraux A. et al., 2011].

У *H. pylori*-негативных больных, или при отсутствии эффекта от первичной антибактериальной терапии, вне зависимости от стадии заболевания показано применение лучевой или системной химиотерапии. Хирургическое лечение мальтом не показало никаких преимуществ и может ухудшать качество жизни пациентов [Koch P. et al., 2005].

У *H. pylori*-негативных пациентов с I-II стадиями мальтомы желудка и при персистировании лимфомного клона после выполнения эрадикационной терапии, выполняется лучевая монотерапия в суммарной очаговой дозе в 30-40 Гр в течение 4 недель на область желудка и перигастрия [III, B] [Tsang R.W. et al., 2005; Wirth A. et al., 2013]. Следует рассматривать перспективу назначения

лучевой терапии при отсутствии эндоскопических признаков регрессии MALT-лимфомы через 2-3 месяца после завершения эрадикационной терапии, в том числе, у *H. pylori*-негативных лиц [Ruskone-Fourmestreaux A. et al., 2011]. Установлено, что даже у *H. pylori*-негативных больных в лечении MALT-лимфомы следует использовать эрадикационную терапию [Asano N. et al., 2015].

Химио- и/или иммунотерапия эффективны при MALT-лимфомах всех стадий. Их применение предпочтительно при гистологической трансформации опухоли, противопоказаниях к назначению лучевой терапии и, наоборот, сначала может применяться лучевая терапия. В настоящее время отсутствуют убедительные данные, доказывающие преимущество одного вида терапии над другим при лечении локализованных форм MALT-лимфом [Bertoni F. et al., 2011; Dreyling M. et al., 2013].

При распространенном процессе применяется системная химио- и/или иммунотерапия терапия с применением анти-CD20- моноклональных антител (ритуксимаб) [III, A]. MALT-лимфома низкого класса является индолентной лимфомой и продвинутые стадии онкологического процесса (III и IV стадия) верифицируются лишь у 10% больных [Andriani A. et al., 2006]. В IV стадии у 15% больных верифицируется вовлечение в опухолевый процесс красного костного мозга, что требует назначения полихимиотерапии (ПХТ) [Cavalli F. et al., 2001]. Сегодня имеется несколько схем ПХТ специально протестированных для лечения MALT-лимфом. Так, в качестве средств поддерживающей терапии рекомендуется использовать оральные алкилирующие агенты (циклофосфан и хлорамбуцил) и аналоги пуриновых нуклеотидов (флударабин и кладрибин), а также сочетание ритуксимаба и бентамустина показавшие высокий уровень контроля заболевания [Martinelli G. et al., 2005]. В рандомизированных исследованиях доказана эффективность сочетания ритуксимаба и хлорамбуцила в качестве схемы поддерживающего лечения [II, A] [Zucca E. et al., 2013]. Однако не существует общепринятой стандартной терапии MALT-лимфомы, так как преимущество одного режима химиотерапии над другим в полной мере не до-

казано. Показано, что лечение аналогами пуриновых оснований может повышать риск развития вторичных миелодисплазий. Нет строгих показаний для применения ритуксимаба при MALT-лимфомах. Агрессивные антрациклин-содержащие режимы рекомендуются у пациентов с агрессивным течением заболевания и гистологических признаках трансформации в крупноклеточную лимфому [Thieblemont C. et al., 2005]. Трансформация MALT-лимфомы низкого класса в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому верифицируется при обнаружении большого скопления бластов вне фолликулярных фолликулов [Isaacson P.G. et al., 1999]. При этом обнаруживается высокая степень экспрессии bcl-6 или p53 [Omonishi K. et al., 1998] или потеря гена p16-супрессора опухолей [Neumeister P. et al., 1997]. Потеря экспрессии интегрина определяется на всем периоде заболевания, что свидетельствует о прогрессии опухолевого заболевания, так как экспрессия интегрина связана с хоумингом лимфоцитов [Liu Y.X. et al., 2001]. Своевременная диагностика трансформации в диффузную крупноклеточную лимфому имеет существенное значение, так как она не отвечает на лечение антибиотиками. Показано, что MALT-лимфомы высокой степени злокачественности составляют большую часть экстранодальных неходжкинских лимфом [Radaszkiewicz T. et al., 1992]. Верифицируется редкое число случаев, когда MALT-лимфома ограничивается лишь слизистой оболочкой. При этом MALT-лимфомы низкой градации составляют 41% случаев от общего числа лимфом желудка, на долю диффузных В-крупноклеточных лимфом приходится 55% лимфом желудка, из которых 18% содержат компонент низкой степени злокачественности, лимфомы Беркитта или лимфобластные лимфомы составляют 3% лимфом желудка. В 1% случаев верифицируются лимфомы низкой градации, не ассоциированные с MALT [Koch P. et al., 2001]. Приводятся сведения, что на лечение антибиотиками могут ответить не более 10% пациентов с MALT-лимфомами желудка, проникающими глубже СОЖ [Cooper D.L. et al., 1996; Hashim D. et al., 2009]. При этом эффективность антибактериального лечения у пациентов в 1 стадии MALT-лимфомы, ассоциированной с *H. pylori* со-

ставляет 80% пациентов [Suzuki H. et al., 2009], а при 2 стадии MALT-лимфомы - 40% [Ruskone-Fourmestraux A. et al., 2001]. Приводятся также данные, что на эрадикационную терапию могут ответить до 55,6% пациентов со II стадией MALT-лимфомы желудка. При проникновении MALT-лимфомы глубже подслизистого слоя эффективность эрадикационной терапии составляет 54,5%, тогда как в случае присутствия опухоли в пределах подслизистой – 82,2% [Zullo A. et al., 2010]. Только 4-5% пациентов с транслокацией t(11:18) способны ответить на терапию антибиотиками [Sackmann M. et al., 1997; Nakamura S. et al., 2001]. Приводятся данные, что более чем у 50% пациентов с I или II-стадиями диффузной В-крупноклеточной лимфомы, инфицированных *H. pylori*, после выполнения антибактериальной терапии наблюдается наступление ремиссии [Chen L. et al., 2005; Kuo S.H. et al., 2012; 2014], но эти сведения не являются общепризнанными [Chang M-C. et al., 2013]. Установлено, что положительный эффект от применения антибактериальной эрадикационной терапии может наблюдаться у 15,5% *H. pylori*-негативных лиц. При этом отсутствие *H. pylori*-инфекции определялось тремя различными методами [Zullo A. et al., 2013].

*H. pylori*-негативный статус, глубокая инвазия стенки желудка (глубже подслизистого слоя), вовлечение региональных лимфатических узлов, наличие хромосомной транслокации t(11;18) (q21;q21), индуцирующий активацию гена MALT-1 и/или хромосомной транслокации t(1;14)(p22;p32), провоцирующей активацию гена *Bcl-10* и другие генетические маркеры, такие как высокая степень экспрессии miR-142-5p и miR-155 ассоциируются с низкой степенью вероятности эффекта антибактериального лечения MALT-лимфомы [Zullo A. et al., 2010; Nakamura S. et al., 2012; Saito Y. et al., 2012]. Прогностически неблагоприятными факторами являются экспрессия клетками опухоли молекулярных маркеров PECAM-1, ICAM-3 и HLA-DR [Darom A. et al., 2006]. Напротив, наличие FOXP3+/CD4+ клеток внутри MALT-лимфомы желудка ассоциируется с хорошим ответом на эрадикационную терапию [Garcia M. et al., 2012; Iwaya Y. et al., 2013].

В настоящее время не существует надежной системы оценки гистологической ремиссии MALT-лимфомы желудка. Наилучшим образом результаты гистологического исследования могут быть оценены при динамическом исследовании. В соответствии с рекомендациями GELA оценка гистологической ремиссии MALT-лимфомы проводится на основании балльной оценки, после выполнения эрадикационной терапии [IV, B] [Copie-Bergman C. et al., 2003]. В настоящее время под полной ремиссией MALT-лимфомы понимают отсутствие клинических, эндоскопических и гистологических признаков лимфомы (по классификации GELA: CR или pMRD) в двух последующих исследованиях; частичная ремиссия соответствует категории rRD при отсутствии прогрессирования заболевания; отсутствие ответа – категории NC [Doglioni C. et al., 2011] (таблица 3).

Таблица 3

GELA (Group d'Etude des Lymphomes de l'Adult) шкала оценки ответа MALT-лимфомы желудка на проведенную эрадикационную терапию [Copie-Bergman C. et al., 2003; Zullo A. et al., 2010]

Шкала Ответа	Описание	Гистологическая характеристика
CR (Complete histological remission)	Полная гистологическая ремиссия	Нормальная или свободная от клеточных элементов собственная пластинка, отсутствие лимфоэпителиальных повреждений и /или фиброз с отсутствием или наличием рассеянных плазматических и маленьких лимфоидных клеток в собственной пластинке слизистой
pMRD (Probable minimal residual disease)	Вероятная минимальная болезнь или полная гистологическая ремиссия	Свободная от клеточных элементов собственная пластинка и /или фиброз с агрегатами лимфоидных клеток или лимфоидными узелками в собственной пластинке и/или мышечном слое и/или подслизистом слое, отсутствие лимфоэпителиальных повреждений. Биологическое значение данной лимфоидной популяции не известно. Вероятно, клинического значения не имеет.
rRD (Responding residual disease)	Наличие остаточной болезни	Фокусы свободной от клеточных элементов собственной пластинки и/или фиброз с плотной, диффузной или узлового типа лимфоидной инфильтрацией, расширение вокруг желез собственной пластинки и наличие или отсутствие фокусов лимфоэпителиальных повреждений. Требуется выжидательная тактика.
NC (no change)	Без ответа	Плотные, диффузные лимфоидные инфильтраты и обычно лимфоэпителиальные повреждения

Современные алгоритмы ведения пациентов с MALT-лимфомой желудка представлены на рисунке 1.



Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов с MALT-лимфомой желудка



#### **1.4. Роль регуляторных молекул Ki-67, p53 и Bcl-2 в развитии и прогрессировании заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori***

Показано, что выживаемость пациентов с MALT-лимфомами зависит не только от стадии, но и от гистологического класса и субгрупп в соответствии с классификацией D. de Jong et al. (1997). Данная гистологическая классификация основана на содержании бластного компонента. Так, субтип А MALT-лимфомы (чистая мелкоклеточная MALT-лимфома) определяется при наличии менее 1% крупноклеточного (бластный) компонента в составе опухоли и при скоплении лимфобластов менее 5 клеток. Субтип В (мелкоклеточная MALT-лимфома с крупноклеточным компонентом) характеризуется содержанием крупноклеточного компонента менее 10% от общего содержания опухолевых клеток при скоплении бластов от 5 до 20 клеток. Субтип С (крупноклеточная MALT-лимфома с мелкоклеточным компонентом) характеризуется наличием более 10% крупных бластных клеток среди общего количества клеток инфильтрата при скоплении лимфобластов более 20 клеток. Субтип D MALT-лимфомы (чистая крупноклеточная MALT-лимфома) не содержит мелкоклеточного компонента. Первые два субтипа относятся к MALT-лимфам низкой градации; субтипы С и D – к классу MALT-лимфом высокой градации. Провести надежную дифференциацию между MALT-лимфомой субтипа D и самостоятельно возникшей крупноклеточной лимфомой не представляется возможной. Показано, что 10-летняя выживаемость в субгруппах А и В MALT-лимфом желудка составляет 90% и 78%, соответственно, а при субгруппах С и D – 45% [de Jong D. et al., 1997; Isaacson P.G., 1999]. 5-летняя выживаемость пациентов в ранней стадии MALT-лимфомы превышает 90% и безрецидивная выживаемость – 75% [Stolte M. et al., 2002].

MALT лимфомы могут возникать в различных органах и тканях, в которых нет организованной лимфоидной ткани и, как правило, являются следствием хронического воспаления или аутоиммунных заболеваний. Развитие MALT-

лимфомы связано с несколькими хромосомными транслокациями (t(11;18)(q21;q21); t(1;14) (p22; p32); t(14;18) (q32; q21), влияющими на экспрессию ядерного фактора kappaB (NF-κB) [Du M. et al., 2007; Staros E.B., 2010]. При этом возникновение MALT-лимфомы не является специфичным процессом по отношению к нарушению экспрессии NF-κB. Изменение экспрессии NF-κB также лежит в основе возникновения ряда других новообразований [Ruefli-Brasse A.A. et al., 2003; Jost P.J. et al., 2007]. При этом наличие хронического воспаления играет роль в поддержании и прогрессировании MALT-лимфомы. С помощью NF-κB запускается апоптоз самоактивизирующихся и дефектных лимфоцитов. С другой стороны, NF-κB индуцирует экспрессию семейства IAP (inhibitor apoptosis protein), ответственных за ингибирование апоптоза лимфоидных клеток, что имеет значение при иммунном ответе на инфекционные агенты. При этом индукция и торможение апоптоза посредством NF-κB обусловлена воздействием различных субъединиц фактора. Например, клетки экспрессирующие NF-κB, не содержащие субъединицы p65 или экспрессирующие мутантный и, соответственно, плохо связывающийся NF-κB фактор IκB более чувствительны к апоптотическому стимулу посредством Fas, тогда как активация полноценного NF-κB индуцирует экспрессию белков семейства Bcl-2, защищающих клетку от апоптоза, блокирует цитохром C – зависимый путь апоптоза, увеличивает экспрессию белков IAP, блокирующих каскад каспаз (каспазы 3,6,7,8,9), запускающих апоптоз [La Casse et al., 1998; Ruland J. et al., 2003; Bonizzi G. et al., 2004].

Для правильного функционирования иммунной системы необходим баланс между апоптозом и пролиферацией клеток. При этом экспрессия NF-κB является важным составляющим выживания, апоптоза и размножения лимфоцитов [Hayden M.S. et al., 2004].

Белок пролиферирующих клеток Ki-67 представлен двумя различными формами с молекулярной массой 320 kD и 359 kD. Кодированный их ген локализуется в 10 хромосоме и состоит из 15 экзонов. Белок Ki-67 в основном связан с

хромосомами, выявляется в области теломер, центромер, в ядрышках. По-другому, Ki-67, называется MKI67 протеином, кодирующимся соответствующим геном MKI67 и идентифицирующийся моноклональным антителом - Ki-67. Ki-67 не связан с гистоном и не участвует в репарации ДНК. Экспрессия Ki-67 наступает в момент клеточной пролиферации, в связи с чем он выступает маркером пролиферирующих клеток [Петров С.В. и соавт., 2000; Scholzen T. et al., 2000]. Минимум его определяется в фазе G<sub>1</sub> клеточного цикла и после митоза; максимум в середине клеточного цикла [Bruno S. et al., 1992]. Экспрессия Ki-67 дает возможность идентифицировать клетки, находящиеся во всех фазах (G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> и M) клеточного цикла, кроме G<sub>0</sub>. [Taylor T. et al., 1994; Ross J.S., 2003]. Последнее связано с отсутствием его продукции в G<sub>0</sub> – фазу.

К настоящему времени первичная структура белка Ki-67 подробно изучена. В составе ее аминокислотной последовательности обнаружены потенциальные сайты фосфорилирования для различных киназ, PEST-последовательности (Pro Glu Ser Thr), имеющиеся в составе многих короткоживущих регуляторных белков, а также домен для связывания с вилкой репликации. Перечисленные структуры характерны для многих белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, однако функция самого Ki-67 среди них остается неясной. Было показано, что Ki-67 претерпевает посттрансляционные модификации путем фосфорилирования, сопровождающиеся заметным его перераспределением из нуклеоплазмы в перихромосомный слой и обратно в течение митоза [Bullwinkel J. et al., 2006]. Фосфорилирование и дефосфорилирование Ki-67 контролируется ключевыми регуляторными механизмами клеточного цикла и имеет место во время двух главных событий клеточного деления: распаде и реорганизации ядра в течение митоза.

Морфологические исследования пролиферирующих клеток показали, что Ki-67 является компонентом ядерного матрикса. При этом в течение клеточного цикла наблюдаются изменения внутриядерной локализации Ki-67 [Kametaka A., 2002]. Так, Ki-67 антиген обнаруживается на поверхности ядрышек, в зоне гра-

нулярного компонента в интерфазных клетках, в области плотного фибриллярного компонента ядрышек, в котором происходят синтез и начальные стадии процессинга рибосомной РНК (рРНК) и в плотно упакованных участках хроматина. В течение профазы белок Ki-67 локализуется на поверхности конденсирующихся хромосом, а в метафазе - в перихромосомном слое. Колокализация Ki-67 со структурами ядрышка, обеспечивающими созревание прерибосомных частиц, подтверждает его связь с метаболизмом рРНК [Bullwinkel J. et al., 2006]. При этом инактивация синтеза Ki-67 блокирует синтез рРНК [Rahmanzadeh R. et al., 2007]. От экспрессии Ki-67 зависит прогноз неходжкинских лимфом. Так, в индолентных неходжкинских лимфомах индекс Ki-67 составляет 26,6%, тогда как в агрессивно протекающих индекс Ki-67 достигает 97,6%. При этом в 82,8% случаев индолентных лимфом индекс Ki-67 составил менее 45%, тогда как в 85% случаев агрессивных неходжкинских лимфом индекс Ki-67 превышает 45%. При индексе Ki-67 менее 70% трехгодичная выживаемость у пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой составляет  $75\% \pm 5,6\%$ , тогда как при индексе Ki-67 более 70% всего лишь  $55,9 \pm 6\%$ . При массивной опухоли (более 10 см) и индексе Ki-67 более или равном 70% трехгодичная выживаемость составляет  $64\% \pm 8,1\%$ , тогда как при Ki-67 менее 70% -  $94\% \pm 4\%$ . При этом средний индекс экспрессии Ki-67 в клетках MALT-лимфомы составляет 13,2% [Broyde A. et al., 2009]. Проведенные исследования показали корреляцию между балльными изменениями по шкале Wotherspoon (1993) и нарастанием индекса Ki-67, хотя авторы обнаруживали достоверные отличия в показателях экспрессии Ki-67 лишь при 5 классе гистологических изменений [Sakugawa S.T. et al., 2002], что может быть использовано в дифференциальной диагностике опухоли.

В настоящее время поиск биомаркеров канцерогенеза продолжается. Среди них особую значимость приобрел проапоптозный белок p53. Белок p53 является транскрипционным фактором, регулирующий клеточный цикл. В не мутировавшем состоянии он подавляет образование злокачественных опухолей,

путем запуска апоптоза в генетически измененных клетках. Мутации гена p53 обнаруживаются в клетках около 50% раковых опухолей. Таким образом, ген p53 является протоонкогеном. Образно, его называют «стражем генома» [Royds J. et al., 2006], «геном совести клетки», а мутантный ген – «падшим ангелом» [Deppert W. et al., 2007].

Молекулярная масса белка p53 - 53 кДа, что и послужило поводом для его названия. При последующих исследованиях выяснилось, что настоящая молекулярная масса p53 составляет 43,7 кДа. Доказано, что белок p53, экспрессирующийся в человеческом организме представлен 393 аминокислотными остатками и имеет 5 доменов. Мутации, инактивирующие p53 при раковой трансформации и затрагивающие ДНК-связывающий домен, являются доминантными. Они сопровождаются неспособностью p53 связываться с ДНК и, следовательно, выполнять функцию активатора транскрипции. Прочие мутации гена p53 являются рецессивными и встречаются чаще.

Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли p53 и экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется и приобретает способность связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, содержащих в регуляторной области нуклеотидную последовательность, обозначаемой p53-response element (участок ДНК, с которым связывается белок p53). Таким образом, p53 - важнейший фактор, запускающий транскрипцию группы генов и активирующийся при накоплении повреждений ДНК. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале - запуск апоптоза по митохондриальному пути [Arima Y. et al., 2005; Gartel A.L. et al., 2008; Levine A.J. et al., 1997; Sionov R.V. et al., 1999]. p53 также способен запускать апоптоз посредством активации генов, экспрессирующих другие проапоптозные молекулы [Sionov, R.V. et al., 1999].

Стрессовыми стимулами, активирующими белок p53, могут являться: непосредственные повреждения ДНК (классический стимул); повреждения аппарата сегрегации генетического материала (например, митотического веретена); уменьшение концентрации свободных рибонуклеотидов; гипоксия; тепловой шок; высокая концентрация NO; ионизирующее излучение [Ивашкин В.Т. и соавт., 2011, Veere H.M. et al., 2004].

В интенсивно пролиферирующих клетках обнаружено увеличение концентрации белка p53, по сравнению с делящимися медленно. Возрастание экспрессии p53 в быстро делящихся клетках связано с тем, что они более подвержены возникновению различных повреждений генетического аппарата, по сравнению с клетками, неделящимися в фазе G<sub>0</sub>. Таким образом, увеличение концентрации p53 является реакцией клетки на возможное возникновение повреждений ДНК. Безусловно, остановка клеточного цикла в условиях стимуляции пролиферации внеклеточными ростовыми факторами требует более высокой концентрации p53, чем условия фазы G<sub>0</sub>. Концентрация белка p53 увеличивается в результате снятия ингибирования трансляции его мРНК. Подавление трансляции происходит в результате связывания регуляторных белков с последовательностями нуклеотидов в 3'-нетранслируемой области мРНК. Модификация белка p53 приводит к его активации. Латентный (неактивный) белок p53 локализуется в цитоплазме (по крайней мере, на некоторых стадиях клеточного цикла); активный белок p53 локализуется в ядре клетки. При отсутствии стрессового стимула белок p53 имеет короткий период полураспада (5-20 мин в зависимости от клеточного типа). Активация p53 сопряжена с увеличением его стабильности. Регуляция его стабильности (и активности) обеспечивается, так называемым, белком Mdm2 (англ. mouse double minute chromosome amplified oncogene). Синтез p53 и Mdm2 осуществляется в нормальных условиях. В отсутствие стресса формируется комплекс Mdm2:p53, обеспечивающей протеолиз молекулы p53, в результате чего концентрация ее в клетке значительно уменьшается. При стрессе индуцируется экспрессия p53, что сопровождается

активацией гена Mdm2 и увеличением синтеза белка Mdm2 [Чумаков, П.М., 2007; Jung J.E. et al., 2011]. Показано, что активация белка p53 происходит в ответ на повышенную экспрессию различных протоонкогенов (Ras, Мус,  $\beta$ -катенина, аденовирусного онкогена E1A). Высокий уровень синтеза указанных онкогенов сопровождается значительным усилением экспрессии белка p19ARF, связывающегося с Mdm2 и в меньшей степени с p53. Образование комплекса p19ARF:Mdm2 ассоциируется с подавлением активности Mdm2, уменьшением скорости деградации, увеличением концентрации и активацией p53. В обычных условиях активация протоонкогенов носит временный характер и значимого увеличения концентрации p19ARF не происходит. Одновременная активация протоонкогенов и инактивация p53 индуцирует активацию клеточной пролиферации [Damalas, A. et al., 2001; Lowe S.W. et al., 2003]. Белок p53 является одним из факторов транскрипции, индуцирующим синтез белка p21. Экспрессия p21 ассоциируется с ингибированием комплекса циклин-зависимых протеинкиназ, что сопровождается остановкой клеточного цикла в G<sub>1</sub> и G<sub>2</sub> периоде. При этом, клетка с поврежденной ДНК в S-фазу клеточного цикла не вступает. При повреждении гена p53 блокады клеточного цикла не происходит. Клетки с поврежденным генетическим аппаратом вступают в митоз, что создает угрозу развития злокачественного новообразования [Dai Y. et al., 2003; Gartel A.L. et al., 2008]. У пациентов с MALT-лимфомами желудка определяется увеличение экспрессии p53. Существуют данные, что экспрессия p53 наблюдается у 60% пациентов с MALT-лимфомами низкого класса и приблизительно у 90% лиц с MALT-лимфомами высокого класса. Экспрессия p53 достоверно нарастает в соответствии со стадией MALT-лимфомы [Li H-L. et al., 2004].

Белки семейства Bcl-2 достаточно многочисленны и экспрессируются соответствующими генами. Они являются важнейшими регуляторами и могут выступать как индукторами апоптоза (Bcl-Xs, Bik, Bid, Bak, Bad, Bax), так и ингибиторами (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-2L1, A1/Bfl-1, Bcl-w, Mcl-1) [Гордеева А. В. и соавт., 2004; Bronner M.P. et al., 1995]. Механизм регуляции

апоптоза белками семейства Bcl-2 изучен недостаточно. Считается, что они способны к образованию многофункционального белкового комплекса. N. Zamzami et al. (1998) полагает, что такие ингибиторы апоптоза как Bcl-2 и Bcl-XL воздействуют на мембранный потенциал митохондриальной мембраны или активируют каспазу-9 посредством воздействия на Araf -1. Считается, что молекулы Bcl-2 защищают «митохондриальные ворота» от проапоптотических молекул типа Вах [Gross A. et al., 1999]. Проапоптотические белки семейства Bcl-2 вызывают апоптоз через высвобождение цитохрома С из митохондрий. Считается, что Вах вызывает проапоптотический эффект опосредовано, перемещаясь внутрь митохондрий и инициируя освобождение других проапоптотических пептидов [Qin Z.N. et al., 2001].

Наиболее известным фактором ингибиции апоптоза является ген bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia 2), расположенный на внутриклеточных мембранах [Reed J.C., 1994; Muchmore S. W. et al., 1996]. Этот ген относят к онкогенам из-за его способности предотвращать апоптоз и, тем самым, сохранять клетки с мутациями. В нормальной слизистой экспрессии гена bcl-2 не происходит [Oltvai Z. et al., 1999]. Отмечается, что у 70% больных хроническим атрофическим гастритом и при кишечной метаплазии наблюдается экспрессия гена bcl-2 [Carbott et al., 2002]. Этот ген предохраняет стволовые клетки от апоптоза, вызванного дефицитом факторов роста в любую фазу клеточного цикла [Oltvai Z. et al., 1999] и приводит к извращению процесса физиологической регенерации, в результате чего стволовые клетки дифференцируются не в нормальный желудочный эпителий, а эпителий кишечного типа [Müller W. et al., 1998].

Bcl-2 – белок, содержащий 239 аминокислот экспрессирующейся соответствующим геном, локализующимся в хромосоме 18g21 и содержащим три экзона. При хроническом атрофическом гастрите и кишечной метаплазии его экспрессия наступает у 70% пациентов [Oltvai Z. et al., 1999]. Белок bcl-2 предотвращает ги-



бель стволовых клеток путем апоптоза, вызванного дефицитом факторов роста [Jacobson M.D. et al., 1997] в любую фазу клеточного цикла [Oltvai Z. et al., 1999]. Подавление апоптоза bcl-2 достигается подавлением окислительного фосфорилирования клеточных компонентов. Bcl-2 предотвращает перенос  $Ca^{2+}$  через мембрану эндоплазматического ретикулума и отменяет сигнал для входа экстрацеллюлярного кальция. Концентрация цитозольного кальция сохраняется низкой и запуск апоптоза не происходит. Показано, что экспрессия Bcl-2 является одним из важных диагностических признаков В-клеточных и, в том числе, MALT-лимфом ЖКТ [Banks P.M., 2007; Terada T., 2013]. Получены также данные о том, что Bcl-2 экспрессируется в маргинальных зонах лимфоидных фолликулов [Meda V.A. et al., 2003], но в нормальных В-клетках зародышевых центров экспрессия Bcl-2 отсутствует [Isaacson P. G., 1994].

**Резюме первой главы.** Представленный обзор литературы свидетельствует о необходимости продолжения исследований, посвященных определению путей формирования MALT-лимфомы желудка у пациентов, страдающих хроническими *H. pylori*-ассоциированными гастритами, установлению роли ключевых сигнальных молекул в развитии указанной патологии. Полученные сведения расширят понимание механизмов прогрессирования хеликобактер-ассоциированных заболеваний, позволят улучшить их раннюю диагностику и, соответственно, повысят эффективность лечения.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объект исследования

Исследуемую группу составили 49 пациентов с MALT-лимфомами желудка, обследованные в динамике: до проведения первого курса эрадикационной и химиотерапии и далее каждые 3 месяца вплоть до наступления ремиссии заболевания. Больные находились на обследовании и лечении в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2010 по 2014 годы. Группу обследованных пациентов с MALT-лимфомой составили 23 мужчины и 26 женщин в возрасте от 60 до 74 лет. Средний возраст составил  $66,2 \pm 1,16$  лет. Среди пациентов с MALT-лимфомой, вошедших в исследование 19 (38,8%) было с I стадией и 30 (61,2%) – со II стадией заболевания. Все больные с MALT-лимфомой желудка были разделены на 2 подгруппы в зависимости от стадии заболевания: I или II стадия.

**Критерии включения:** пациенты с I и II стадией (Lugano, 1994) MALT-лимфомы желудка с отсутствием транслокации – t (11;18). MALT-лимфомы низкого класса, в соответствии с классификацией D. de Jong et al. (1997). Инфицированность *H. pylori*. Успешно выполненная эрадикационная терапия *H. pylori*. Возраст пациентов от 60 до 74 лет.

**Критерии исключения:** пациенты с IV стадией MALT-лимфомы желудка, пациенты с MALT-лимфомами с транслокацией – t (11;18). Отсутствие инфицированности *H. pylori*. Возраст моложе 60 и старше 74 лет.

Эрадикация *H. pylori* проводилась стандартной схемой 1 линии и включала омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. У пациентов с недостаточной эффективностью антихеликобактерной терапии применена схема эрадикационной квадротерапии, включающая препараты висмуты. При неэффективности второй линии эрадикационной терапии применялась третья линия антихеликобактерной терапии после предварительного определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

Принимая во внимание недостаточную эффективность эрадикационной терапии, наличие выраженных клинических симптомов и глубокое поражение стенки желудка у пациентов со II стадией MALT-лимфомы, наряду с эрадикационной терапией, назначалась химиотерапия, включающая схемы R-СНОР или R-СVP.

Для формирования групп сравнения обследовано 1080 чел. с ХГ, предъявляющих жалобы диспепсического характера в возрасте от 60 до 74 лет, находящихся на лечении в Самарской медико-санитарной части № 5 с 2010 по 2014 гг. Проведенное обследование позволило выделить две группы пациентов с ХНГ, ассоциированным с *H. pylori* и с ХАГ, ассоциированным с *H. pylori*. Из 1080 пациентов с ХГ у 965 (89,4%) определялись признаки атрофии СОЖ и только у 115 (10,6%) – ХНГ. У 685 (71%) пациентов с ХАГ верифицировалась кишечная метаплазия различной степени выраженности и у 491 (50,9%) дисплазия эпителия различной степени выраженности. При исследовании морфологического материала пациентов с ХАГ у 222 (23%) больных определялась ЛГ 1 степени, у 443 (45,9%) – ЛГ 2 степени, у 284 (29,4%) – ЛГ 3 степени и у 16 (1,7%) – ЛГ 4 степени по шкале Wotherspoon A.C. (1993). При морфологическом исследовании СОЖ у пациентов с ХНГ 1 степень ЛГ верифицировалась у 89 (77,4%), 2 степень выявлялась у 19 (16,5%) пациентов, у 7 (6,1%) лиц определялась 3 степень гистологических изменений по шкале Wotherspoon A.C. (1993). Пациенты с 1 и 2 степенями ЛГ по шкале Wotherspoon A.C. (1993) отнесены к одной группе сравнения, так как обнаруживаемые изменения считались незначительными. При верификации ЛГ 3 и 4 степеней больные относились к другой группе сравнения. Всего в исследования включены 3 однородные по полу, возрасту и численности группы сравнения: 30 чел. с ХНГ и наличием ЛГ 1 и 2 степеней; 30 чел. с ХАГ в сочетании с ЛГ 1 и 2 степени, 30 чел. с ХАГ с ЛГ 3 и 4 степеней по шкале Wotherspoon A.C. (1993).

Пациенты групп сравнения обследовались двукратно перед назначением эрадикационной терапии и после подтверждения эрадикации *H. pylori*. У пациен-

тов с MALT-лимфомой иммуногистохимическое исследование СОЖ и лимфоидных образований выполнялось двукратно: до назначения терапии и после наступления клинико-эндоскопической и гистологической ремиссии заболевания.

## **2.2. Методы исследования**

В исследовании применен стандартный набор клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования. В качестве специальных методов использовали иммуногистохимическую верификацию экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителии СОЖ и лимфоидной ткани собственной пластинки слизистой.

### **2.2.1. Клинические и лабораторные методы**

Все пациенты обследованы в соответствии с классическими правилами пропедевтики внутренних болезней.

При опросе больного анализировался характер жалоб, история заболевания и история жизни. Особое значение придавалось определению интенсивности и характеру боли в эпигастральной области, взаимосвязи ее с различными факторами. Выяснялась длительность тех или иных симптомов поражения желудка. Уточнялось наличие симптомов «тревоги» кровь в кале, рвота с кровью, похудание, лихорадка, клинических признаков анемии и т.д. Оценка клинических симптомов проводилась по 10 бальной шкале ВАШ. При этом уровень симптомов от 1 до 3 баллов оценивался как незначительный, от 4 до 6 как средний, более 6 как высокий. Токсичность ПХТ оценивалась по критериям ВОЗ. При оценке объективного статуса особое внимание уделялось состоянию региональных лимфатических узлов, слизистых оболочек, определению размеров печени и селезенки. Общее состояние пациентов оценивалось по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, 1955) [Oken M.M. et al., 1982].

В качестве обязательных исследований у обследованной группы пациентов проводили общий анализ крови, общий анализ мочи.

Биохимические исследование крови до начала лечения и затем каждые 3 месяца, включающие определение общего белка, определение белковых фракций, определение аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, тимоловой пробы, определение билирубина и его фракций, определение креатинина, мочевины, протромбинового индекса, фибриногена, глюкозы крови, определение времени кровотечения по Дюку, концентраций лактатдегидрогеназы и  $\beta$ 2-микроглобулина.

Серологическое исследование: группа крови и резус принадлежность, исследование на ВИЧ, определение маркеров вирусных гепатитов, реакция Вассермана. Для верификации *H. pylori*-инфекции использовался быстрый уреазный тест.

### 2.2.2. Инструментальные методы

В качестве инструментальных методов исследования применяли ФГДС, выполняемую панэндоскопом фирмы «Olympus» (Япония) с торцевой оптикой и эндоскопической камерой фирмы «Lemke» (Германия) по общепринятой методике. Далее проводилась видеозапись с последующей компьютерной обработкой изображения.

При верификации макроскопических изменений СОЖ оценивались наличие гиперемии, отека, эрозий, петехий, язв, атрофии, инфильтрации, гипертрофии, полиповидных образований. При оценке эрозий и язв описывался вид дефекта (округлый, продольный), глубина и занимаемая им площадь.

Эндоскопическое описание MALT-лимфом желудка базировалось на классификации Б.К. Поддубного и соавт. (1981) [Малихова О.А., 2006; Москаленко О.А., 2008].

Для топографической диагностики патологических изменений СОЖ (кишечная метаплазия) применяли хромоэндоскопию с метиленовым синим (0,5%

раствор) и раствор конго красного (0,3%) для верификации кислотного рефлюкса и способности желудка к секреции соляной кислоты [Панцырев Ю.М. и соавт., 1984; Suzuki S., 1973; Fennerty M.B., 2003].

Орошение СОЖ растворами конго красного и метиленового синего начинали с выходного отдела желудка, постепенно извлекая эндоскоп. Анализировалась цветовая гамма красителя в различных отделах желудка и скорость этого изменения.

На основании полученных результатов исследования выделяли нормохлоргидрию, гиперхлоргидрию, ахлоргидрию и гипохлоргидрию. Эндоскопическое УЗИ назначалась пациентам с MALT-лимфомой желудка для оценки регионарных лимфатических узлов и - инфильтрации стенки желудка.

Также всем пациентам назначалось УЗИ органов брюшной полости: печени, селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря.

Пациентам с MALT-лимфомой назначалась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза.

### **2.2.3. Морфологические и иммуногистохимические методы исследования**

Общее гистоморфологическое исследование биоптатов и иммуногистохимическое исследование проводилось на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» З.Д.Н. РФ при научном консультировании З.Д.Н. РФ профессора И.М. Кветного.

Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (рН=7,2) в течение 24 часов. Последующую обработку проводили в изопропиловом спирте по стандартной методике с изготовлением парафиновых блоков. С каждого блока были выполнены срезы толщиной 4 мкм и окрашены гематоксилином и эозином.

Для проведения дифференциальной диагностики хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита и MALT-лимфомы желудка использовали диагности-

ческую пятибалльную шкалу Wotherspoon A. (1993). В соответствии с гистологической шкалой Wotherspoon A., MALT-лимфома соответствует пятому баллу изменений, о которой свидетельствует наличие плотного диффузного инфильтрата из клеток маргинальной зоны в собственной пластинке слизистой, выраженные лимфоэпителиальные повреждения. У пациентов с 3 и 4 баллами гистологических изменений по шкале Wotherspoon A., а также MALT-лимфоме желудка (5 балл изменений) проводилось иммуногистохимическое исследование с определением CD20, CD79 $\alpha$ , CD2/CD3, (CD45RO), CD15, CD10, CD23. Подбор анализируемых маркеров осуществлялся с учетом рекомендаций A. Parker et al., 2012.

Также у всех обследованных пациентов с наличием лимфодных фолликулов и изменений, подозрительных на MALT-лимфому (3, 4 балл по шкале Wotherspoon A.C.), выполнялась иммуногистохимическое исследование поверхностных IgM и их легких цепей. Для определения к-цепи использовался клон R10-21-F3 (1:25, DAKO), для верификации  $\lambda$ -цепи – клон N10/2 (1:75, DAKO), для определения IgM клон R1/69 (1:50, DAKO).

Метод флюоресцентной гибридизации использовался для диагностики клеточных мутаций. Проводилось морфологическое исследование аспирата и трепанобиоптата костного мозга.

Оценка гистологических проявлений ХГ (стадии и степени выраженности) проводилась в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по классификации OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [Rugge M. et al., 2008] и Сиднейской классификации [Dixon M.F. et al., 1996], а диспластические изменения оценивались в соответствии с пересмотренной Венской классификацией [Dixon M.F. et al., 2002]. При этом из СОЖ извлекались 5 биоптатов (3 – из антрального отдела и 2 из тела желудка), оценивающихся по 10 правильно ориентированным железам. Для верификации MALT-лимфомы биоптаты СОЖ забирались из подозрительной участка СОЖ (язвенный дефект, гиперплазия, полипы, участки кишеч-

ной метаплазии, атрофии на фоне признаков воспаления, инфильтрация). При этом забиралось по 5 биоптатов из пораженного участка СОЖ.

Для диагностики *H. pylori*-инфекции применялся гистологический метод с использованием окраски по Романовскому-Гимзе. При этом оценка степени обсемененности слизистой *H. pylori* осуществлялась по классификационным критериям, предложенным Л.И. Аруином (1993). Для этого число микробных тел *H. pylori* подсчитывали в 10 полях зрения. Выделяли 3 степени обсемененности: I (легкая) – до 20 микробных тел в поле зрения, II (средняя степень) – от 20 до 50 микробных тел, III (тяжелая степень) – более 50 микробных тел.

Для иммуногистохимического окрашивания серийные парафиновые срезы толщиной 4-6 мкм помещали на предметные стекла покрытые поли-L-лизинном. Исследования проводились на депарафинизированных и дегидратированных срезах с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Характер экспрессии Vcl-2, Ki-67 и p53 оценивался отдельно, в клетках эпителия СОЖ и в лимфоцитах, организующих лимфоидные скопления и лимфоидные фолликулы.

Температурная демаскировка антигенов проводилась с использованием 0,01М цитратного буфера pH 6,0 под давлением. С целью блокады эндогенной пероксидазы стекла помещали в 3% раствор перекиси водорода на 10 минут. Для промывки использовался трис-NaCl-буфер pH 7,6.

Для выявления экспрессии Vcl-2 использовали Monoclonal Mouse Anti-Human Vcl-2 Oncoprotein (Clone 124, DAKO), разведение 1:50, время инкубации 30 минут при комнатной температуре; для выявления экспрессии p53 использовали Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein (Clone DO-7, DAKO), разведение 1: 25, время инкубации 30 минут при комнатной температуре; для выявления экспрессии Ki-67 использовали Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen (Clone MIB-1, DAKO), разведение 1:75, время инкубации 30 минут при комнатной температуре.



В качестве вторичных антител использовали антитела конъюгированные с полимером, маркированным пероксидазой (универсальный набор DAKO En-Vision™). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса DAB+ и субстратного буфера (ДАКО).

Для иммуногистохимического определения CD79 $\alpha$  использовали разведенную поликлональную кроличью сыворотку (1:25; кроличий клон HM57; Dako, Carpinteria, CA), CD3 - 1:25, Biomeda, Foster City, CA, CD20 - 1:100, клон L26, Dako, CD2 - 1:100, клон AB75, Novocastra, CD10 - 1:40, клон 56C6, Novocastra, CD15 - 1:20, клон MMA, Becton Dickinson, San Jose, CA, CD23 - 1:80, клон 1B12, Novocastra, CD45RO - 1:200, клон UCHL-1, Dako.

Изучение препаратов проводилось в исследовательском микроскопе Nikon Eclipse 400 с использованием встроенной фотокамеры Nikon DXM 1200. Для оценки результатов иммуногистохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений Морфология 5.2 (Видеотест). В каждом случае анализировали не менее 5 полей зрения и 1000 клеточных ядер при увеличении  $\times$  400.

Относительную площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах [Костючек И.Н. и соавт., 2006].

Оптическую плотность экспрессии (OptD) выявленных продуктов измеряли в условных единицах. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых молекул.

С помощью методики FISH верифицировалась t(11;18) (q21;q21) транслокация, специфичная для клеток MALT-лимфомы. С целью ее проведения использовали ДНК-зонд: LSI API2/MALT1 t(11;18) (q21;q21) Dual Color, Dual Fusion Translocation probe (Vysis). Зонд состоит из двух локус-специфических проб API2 и MALT1: соответственно, API2  $\sim$  1 Мб зеленого цвета, и MALT1  $\sim$

670Кb оранжевого цвета. Оценка результатов гибридизации проводилась по протоколу фирмы-производителя Vysis для локуспецифических и центромерных проб, находящимся на сайте <http://www.vysis.com>. Ядра с двумя красными и двумя зелеными сигналами или одним красным, одним зеленым и одним желтым сигналами считали негативными (без транслокации). Ядра с одним красным и одним зеленым сигналами и двумя желтыми (слитными) сигналами от дериватов хромосом считали позитивными, т. е. с транслокацией. Границы нормальных значений для транслокации t(11;18) принимались за 0%, что соответствовало данным проведенных исследований [Красильникова Б.Б., 2009].

Диагностика MALT-лимфом желудка по стадиям основывалась на классификации Lugano (1994) [Rohatiner A. et al., 1994].

Эффект от проводимой эрадикационной и химиотерапии оценивался по рекомендациям, предложенным И.В. Поддубной [Поддубная И.В., 2002; Малихова О.А, 2006; 2010]. Соответственно, полная ремиссия определялась при отсутствии клинической симптоматики и исчезновении всех эндоскопических и эндосонографических признаков опухолевого процесса в желудке, отрицательных результатах морфологического и иммуногистохимического исследования гастробиоптатов. Частичная ремиссия верифицировалась при уменьшении всех измеряемых опухолевых проявлений на 50% и более. Стабилизация опухолевого процесса диагностировалась при отсутствии выраженных изменений (уменьшение опухолевых проявлений менее, чем на 50%, увеличение - менее чем на 25%). Прогрессирование констатировалось при отсутствии эффекта от проводимой терапии, увеличении размеров опухоли на 25% и более, появлении новых опухолевых очагов в желудке. Для оценки эффекта терапии использовалась также шкала гистологических изменений GELA [Zullo A. et al., 2010].

#### 2.2.4. Статистическая обработка полученных результатов исследования

Обработка полученных данных производилась в программе «Microsoft Excel 5,0 for Windows» и «SPSS 21.0 for Windows» операционной системы Windows 2010.

При обработке материала определялись средние значения, стандартное отклонение, ошибка. Нормальность распределение исследуемых показателей определялась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В большинстве случаев, выявлено близкое к нормальному распределение признаков исследуемых показателей. При сравнении средних показателей между исследуемыми группами применяли  $t$  - критерий Стьюдента. Также применялся однофакторный дисперсионный анализ, когда число сравниваемых групп было от 3 до 5. При отсутствии нормальности распределения группы сравнивались по непараметрическим критериям Мана-Уитни-Вилкоксона и Краскела-Уоллиса. Между параметрами оценивались корреляционные связи по Пирсону и Спирмену. Номинальные признаки (жалобы, данные анамнеза, сопутствующие заболевания) сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для разработки диагностической модели различных типов ХГ и MALT-лимфомы желудка использовался линейный дискриминант Фишера. Для оценки качества распознавания диагноза с помощью математической модели проводился расчет показателей чувствительности и специфичности.

Диссертационное исследование классифицировалось как «случай-контроль» с уровнем доказательности категории «С».

### ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ Н. PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫМ ГАСТРИТОМ

#### 3.1. Общая характеристика пациентов с хроническим гастритом

Первая группа сравнения была представлена 30 больными ХНГ с ЛГ I-II степени: 14 (46,7%) женщин и 16 (53,3%) мужчин в возрастном диапазоне от 60 – до 74 лет. В среднем  $66,8 \pm 1,49$  года. Длительность анамнеза синдрома диспепсических расстройств пациентов с ХНГ колебалась между 2 и 18 годами. Средняя длительность составила  $10,93 \pm 1,55$  лет. Вторую группу сравнения составили 60 пациентов с ХАГ: 37 (63,3%) мужчин и 23 (36,7%) женщин. Возраст пациентов с ХАГ колебался от 60 - до 74 лет. Анамнез синдрома диспепсических расстройств у пациентов с ХАГ варьировал между 8 и 40 годами. Средняя длительность составила  $20,6 \pm 1,84$  года. Пациенты с ХАГ были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 30 пациентов с ЛГ I-II степени. Среди них было 20 (66,7%) мужчин и 10 (33,3%) женщин в возрасте 60-74 лет. Средний возраст пациентов в первой группе составил  $67,1 \pm 1,47$  лет. Анамнез диспепсического синдрома колебался между 8 и 34 годами, при средней длительности  $18,7 \pm 2,21$  лет. Во второй группе находилось 30 пациентов ХАГ с ЛГ III-IV степени: 17 (56,7%) мужчин и 13 (43,3%) женщин в возрасте 60-74 лет. Средний возраст во второй группе -  $68,9 \pm 1,38$  лет. Длительность диспепсического синдрома колебалась от 12 до 40 лет и в среднем составляла -  $23 \pm 2,71$  лет. Таким образом, длительность диспепсических расстройств у пациентов с ХАГ была достоверно выше, чем у больных с ХНГ ( $p < 0,05$ ). При этом у лиц с ХАГ различных групп достоверной разницы в продолжительности синдрома диспепсии не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Клинико-эндоскопическая характеристика пациентов с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом

Все пациенты предъявляли жалобы на боль или дискомфорт в эпигастральной области (30 чел. – 100%). При этом у пациентов ХНГ с ЛГ I-II степени выраженность данных симптомов была незначительной, что определялось уровнем баллов по шкале ВАШ –  $1,87 \pm 0,25$ . У части пациентов боль регистрировалась натощак (26,7%) – 8 чел. или ночью (23,3%) – 7 чел. Также у 16,7% (5 чел.) боли носили сезонный характер, что объяснялось сопутствующим дуоденитом. Уменьшение или прекращение боли или абдоминального дискомфорта у большинства пациентов с ХНГ связывалось с приемом антикислотных препаратов (86,7% - 26 чел.) или прокинетиков (73,3% - 22 чел.). Большинство больных предъявляли жалобы на чувство раннего насыщения (93,3%) – 28 чел. Жалобы на боль в проекции пищевода испытывало 6 (20%) пациентов, изжогу 7 (23,3%) больных. У 4 (13,3%) лиц регистрировалась тошнота, у 1 (3,3%) - рвота. У 14 (46,7%) пациентов отмечался запор, а у 2 (6,7%) – неустойчивый стул. 2 (6,7%) чел. предъявляли жалобы на незначительное похудание до 5 кг за последние 3 мес., что связывалось с изменением диетических пристрастий. Подавляющее большинство больных не придерживались диеты 60% (18 чел.), 6 (20%) пациентов являлись курильщиками и 4 (13,3%) – часто употребляющими алкогольные напитки. 6 (20%) больных указывало на частый прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). 1 (3,3%) больной указывал на отягощенную наследственность по язвенной болезни. У значительной части пациентов были выявлены сопутствующие заболевания: хронический бескаменный холецистит у 8 (26,7%) больных, желчекаменная болезнь – у 4 (13,3%) пациентов, хронический панкреатит – у 5 (16,7%) лиц, хронический дуоденит – у 9 (30%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - у 7 (23,3%), неязвенный колит - у 10 (33,3%), ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения II ФК – у 5 (16,7%), гипертоническая болезнь – у 16 (53,3%), хронический бронхит – у 4 (13,3%), жировой гепатоз – у 7 (23,3%), мочекаменная болезнь – у 2 (6,7%) чел. В целом спектр сопутствующей патологии у пациентов с ХНГ и

ЛГ I-II степени не являлся специфичным и был традиционным для лиц пожилого возраста (таблица 4).

При копрологическом исследовании у 13,3% (4) человек определялась слизь, у 6,7% (2) - креаторея, у 3,3% (1) - стеаторея и у 6,7% (2) - повышенное содержание лейкоцитов в кале (более 3 в поле зрения), что объяснялось наличием хронического панкреатита и хронического неязвенного колита.

Общий анализ крови у пациентов с ХНГ соответствовал нормативным показателям. Так, концентрация эритроцитов составила  $(4,1 \pm 0,1) \times 10^{12}/л$ , гемоглобин –  $134,8 \pm 3,49$  г/л, ЦП составил  $1,00 \pm 0,04$ , лейкоцитов –  $(5,5 \pm 0,26) \times 10^9/л$  СОЭ –  $8,73 \pm 1,01$  мм/ч.

Таблица 4

Клиническая характеристика больных с хроническим неатрофическим гастритом и лимфоидной гиперплазией I-II степени.

Клинический признак	ХНГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)
1	2
Боль или дискомфорт в эпигастрии:	
после еды	30 (100%)
натошак	8 (26,7%)
ночью	7 (23,3%)
сезонность боли	5 (16,7%)
уменьшаются приемом антикислотных препаратов	26 (86,7%)
уменьшаются при приеме прокинетики	22 (73,3%)
Интенсивность боли по ВАШ, баллы	$1,87 \pm 0,25$
Чувство раннего насыщения	28 (93,3%)
Боль в проекции пищевода	6 (20%)
Изжога	7 (23,3%)
Тошнота	4 (13,3%)
Рвота	1 (3,3%)
Отрыжка	16 (53,3%)
Запор	14 (46,7%)
Неустойчивость стула	2 (6,7%)
Похудание до 5 кг в течение 3 мес.	2 (6,7%)
Нарушение диетических рекомендаций	18 (60%)
Курение:	
не курят	24 (80%)
курящие	6 (20%)
Употребление алкоголя	4 (13,3%)
Частый прием НПВП	6 (20%)
Наследственность:	
не отягощена	29 (96,7%)
отягощена по язвенной болезни	1 (3,3%)

Продолжение таблицы 4

1	2
Сопутствующие заболевания:	
желчекаменная болезнь	4 (13,3%)
хронический бескаменный холецистит	8 (26,7%)
хронический панкреатит	5 (16,7%)
дуоденит	9 (13,3%)
ГЭРБ	7 (23,3%)
Неязвенный колит	10 (33,3%)
ИБС стенокардия напряжения II ФК	5 (16,7%)
Гипертоническая болезнь	16 (53,3%)
Хронический бронхит	4 (13,3%)
Жировой гепатоз	7 (23,3%)
Мочекаменная болезнь	2 (6,7%)

При эндоскопическом исследовании у пациентов с ХНГ определялись признаки антрального гастрита, проявляющиеся умеренной отечностью, очаговой гиперемией СОЖ и повышенным слизиобразованием. У 6,7% (2) пациентов диагностировались неполные эрозии слизистой.

Результаты исследования рН у больных с ХНГ свидетельствуют о преобладании гиперхлоргидрии с сохраненной ощелачивающей функцией антрального отдела желудка. Среди обследованных лиц с ХНГ таковых было 16 (53,3%). Еще у 12 (40%) пациентов верифицировалась нормохлоргидрия и у 2 (6,7%) – гипохлоргидрия. Распределение показателей кислотности базальной желудочной секреции у пациентов с ХНГ, ассоциированным с *H. pylori*, в целом соответствует литературным данным [Исаков В.А. и соавт., 2003; Осадчук М.М., 2010]. Окраска метиленовым синим СОЖ позволяла исключить наличие кишечной метаплазии, дисплазии и рака желудка у пациентов с предположительным диагнозом ХНГ.

### **3.3. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика хронического неатрофического *H. pylori*-ассоциированного гастрита**

У всех пациентов с ХНГ определялась нейтрофильная инфильтрация антрального отдела желудка, что свидетельствовало об активности гастрита. При этом у 50% (15) больных диагностировалась незначительная нейтрофильная инфильтрация, у 36,7% (11) – умеренная и у 13,3% (4) – высокой степени. У ча-

сти больных верифицировалась нейтрофильная инфильтрация тела желудка: соответственно, у 36,7% (11) – слабой степени, у 20% (6) – умеренная и у 10% (3) – высокой степени. У 30% (9) чел. определяется слабая степень лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела желудка, у 40% (12) – умеренная и у 30% (9) – высокая. Также диагностировалась лейкоцитарная инфильтрация слизистой оболочки тела желудка: у 40% (12) – слабая, у 26,7% (8) – умеренная и у 16,7% (5) – выраженная. Суммирование данных, о степени инфильтративных изменений СОЖ у пациентов с ХНГ, показало наличие I степени гастрита у 16,7% (5), II степени у 40% (12), III степени у 26,7 (5), IV степени у 16,7% (5) больных. Также у 6,7% (2) чел. в антральном отделе желудка верифицировались неполные эрозии. У всех больных при гистологическом исследовании обнаруживалась Н. рупоги: при этом I степень обсемененности верифицировалась у 26,7% (8), II степень – у 40% (12) и III степень – у 33,3% (10) пациентов. У 25 (83,3%) пациентов определялась ЛГ I степени и у 5 (16,7) – II степени (рис. 2) (таблица 5).

Таблица 5

Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим неатрофическим гастритами

Тип морфологических изменений	ХНГ/ЛГ I-II степени
	N=30 (100%)
1	2
Нейтрофильная инфильтрация слизистой антрального отдела желудка: слабая умеренная выраженная	15 (50%) 11 (36,7%) 4 (13,3%)
Нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки тела желудка: слабая умеренная выраженная	11 (36,7%) 6 (20%) 3 (10%)
Лейкоцитарная инфильтрация слизистой антрального отдела желудка: слабая средняя выраженная	9 (30%) 12 (40%) 9 (30%)



Продолжение таблицы 5

1	2
Лейкоцитарная инфильтрация слизистой тела желудка: слабая средняя выраженная	 12 (40%) 8 (26,7%) 5 (16,7%)
Степень гастрита: I-степень II-степень III-степень IV-степень	 5 (16,7%) 12 (40%) 8 (26,7%) 5 (16,7%)
Неполные эрозии СОЖ	2 (6,7%)
Лимфоидная гиперплазия I степень II степень	 30 (100%) 25 (83,3%) 5 (16,7%)
Степень обсемененности СОЖ <i>H. pylori</i> : 1-я степень 2-я степень 3-я степень	 8 (26,7%) 12 (40%) 10 (33,3%)

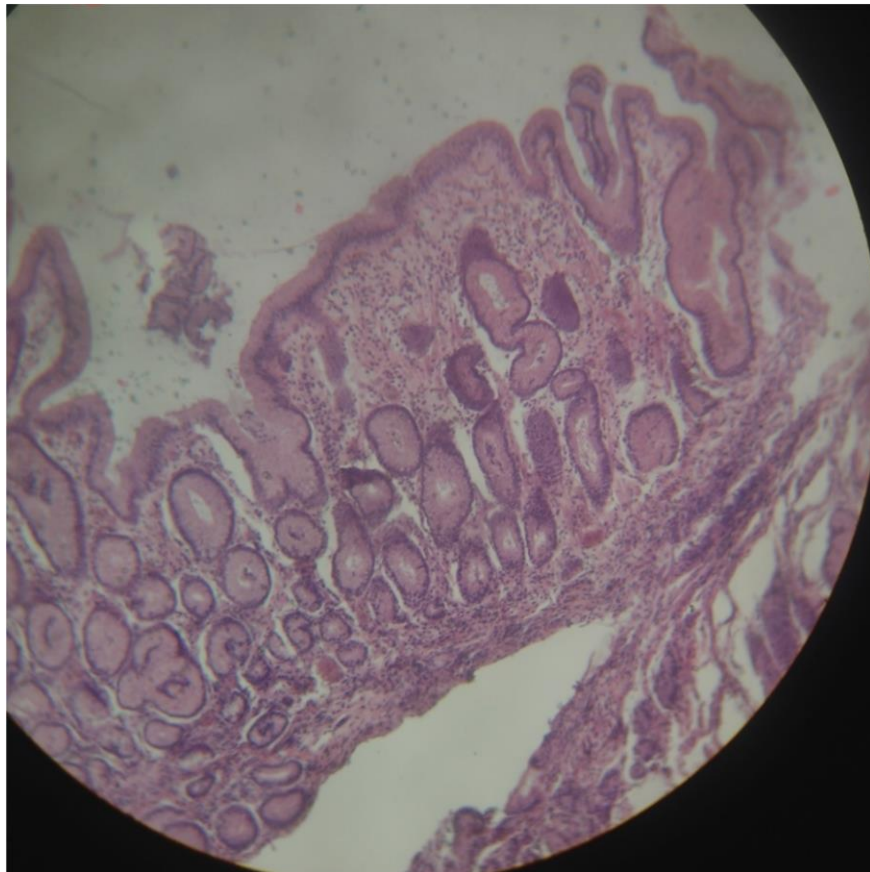


Рис. 2. Хронический неатрофический гастрит. Отек и инфильтрация слизистой оболочки желудка. Лимфоидная гиперплазия II степени. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 100$ .

Развитие ХНГ ассоциируется с достаточно высоким показателем клеточной пролиферации, о чем свидетельствует показатель экспрессии Ki-67 в эпителии СОЖ в  $18,5 \pm 1,1\%$ . Соответственно, оптическая плотность Ki-67 составила  $0,28 \pm 0,02$  ус. ед. Экспрессия проапоптозной молекулы p53 составила  $4,3 \pm 0,7\%$  и Vcl-2 –  $1,42 \pm 0,2\%$ . Соответственно, оптическая плотность –  $0,22 \pm 0,01$  и  $0,16 \pm 0,01$  ус. ед. Наши данные подтверждают точку зрения о том, что уже на этапе формирования ХНГ, ассоциированным с *H. pylori*, происходит экспрессия Vcl-2, индуцирующая торможение апоптоза эпителиоцитов СОЖ, что в свою очередь условия для прогрессирования заболевания [Осадчук А.М. и соавт., 2008] (таблица 6).

Таблица 6

Иммуногистохимические показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках СОЖ при хроническом неатрофическом *H. pylori*-ассоциированном гастрите

Показатели	ХНГ /ЛГ I-II степени (N=30)
Площадь экспрессии Ki-67, %	$18,5 \pm 1,1$
Оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	$0,28 \pm 0,02$
Площадь экспрессии p53, %	$4,3 \pm 0,7$
Оптическая плотность p53, ус. ед.	$0,22 \pm 0,01$
Площадь экспрессии Vcl-2, %	$1,42 \pm 0,2$
Оптическая плотность Vcl-2, опт. ед.	$0,16 \pm 0,01$

Иммуногистохимическое исследование лимфоидных элементов СОЖ у пациентов с ХНГ показало, что площадь экспрессии Ki-67 составляет  $4,73 \pm 0,88\%$ . При этом оптическая плотность экспрессии Ki-67 составляет  $0,18 \pm 0,01$  ус. ед. Соответственно, площадь экспрессии p53 составляет  $4,57 \pm 0,75\%$ , при оптической плотности –  $0,17 \pm 0,01$  ус. ед., а площадь экспрессии Vcl-2 составляет  $5,13 \pm 0,76\%$ , при оптической плотности –  $0,2 \pm 0,02$  ус. ед. (таблица 7).

Экспрессия молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в лимфоидной ткани СОЖ при хроническом *H. pylori*-ассоциированном неатрофическом гастрите

Показатели	ХНГ /ЛГ I-II степени (N=30)
Площадь экспрессии Ki-67, %	4,73±0,88
Оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	0,18±0,01
Площадь экспрессии p53, %	4,57±0,75
Оптическая плотность p53, ус. ед.	0,17±0,01
Площадь экспрессии Vcl-2, %	5,13±0,76
Оптическая плотность Vcl-2, ус. ед.	0,2±0,02

#### 3.4. Клинико-эндоскопическая характеристика пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом

Среди обследованных с ХАГ было 60 чел. При этом первую группу составили 30 пациентов с ЛГ I-II степени, а вторую – 30 больных с ЛГ III и IV степени. Все обследованные пациенты с ХАГ предъявляли жалобы на боль или дискомфорт в эпигастральной области. Группы больных были представлены лицами в возрасте от 60 до 74 лет. В среднем, 67,8±0,82 лет. При этом в первой группе было 18 (60%) женщин и 12 (40%) мужчин. Во второй группе было 20 (66,7%) женщин и 10 (33,3%) мужчин. Все обследованные больные с ХАГ предъявляли жалобы на боль или дискомфорт в эпигастральной области после приема пищи. У пациентов ХАГ и ЛГ I-II степени боль или дискомфорт в эпигастральной области определялся натощак (11 чел. – 36,7%) и ночью (6 чел. – 20%). На сезонный характер обострений заболевания указывали 10% (3) лиц с ХАГ, что объяснялось сопутствующим дуоденитом. Подавляющее большинство пациентов ХАГ и ЛГ I-II степени (22 чел. – 73,3%) указывали на уменьшение дискомфорта или боли на фоне приема антисекреторных препаратов или прокинетиков – 24 (80%) пациентов. Отсутствие полного купирования боли при приеме антисекреторных препаратов или прокинетиков объяснялось наличием сопутствующих заболеваний ЖКТ и/или висцеральной гиперчувствительности. Необходимо отметить, что интенсивность болевого синдрома по ВАШ у пациентов ХАГ и ЛГ I-II степени была незначительной и составила 1,93±0,23 бал-

лов, что достоверно не превышало соответствующий показатель у больных с ХНГ ( $p > 0,05$ ). На чувство раннего насыщения указывало 27 (90%) чел., боль в проекции пищевода испытывало 5 (16,7%) чел. Жалобы на частую изжогу и тошноту предъявляло 5 (16,7%) пациентов. У 1 (3,3%) чел. наблюдалась рвота. Частым симптомом заболевания являлась отрыжка, регистрирующаяся у подавляющего числа больных (19 чел. – 63,3%). У 10 (33,3%) обследованных определялось нарушение стула по типу запора, а у 7 (23,3%) – определялся неустойчивый стул, характеризующийся чередованием запора и диареи. У небольшого количества больных (2 чел. – 6,7%) верифицировалось умеренное похудание до 5 кг за последних 3 мес., что объяснялась изменением рациона питания этих пациентов.

Из анамнеза известно, что подавляющее большинство больных ХАГ и ЛГ I-II степени не придерживаются диетических предписаний. Таковых было 20 (66,7%) больных. Курящими себя называли 8 (26,7%) пациентов, часто употребляющими алкогольные напитки 3 (10%) пациентов. На частый прием НПВП указывало 7 (23,3%) больных с ХАГ и ЛГ I-II степени, 2 (6,7%) пациента с ХАГ и ЛГ I-II степени свидетельствовали об отягощенной наследственности по язвенной болезни и 1 (3,3%) - по раку желудка.

В ходе проведенного обследования у многих пациентов ХАГ и ЛГ I-II степени выявлялась сопутствующая патология. Так, у 6 (20%) пациентов верифицирована желчекаменная болезнь, у 11 (36,7%) – хронический бескаменный холецистит, хронический панкреатит диагностирован у 7 (23,3%) больных, у 10 (33,3%) – хронический дуоденит, неязвенный колит - у 12 (40%), ИБС, стенокардия напряжения II ФК - у 4 (13,3%) пациентов, гипертоническая болезнь - у 13 (43,3%) чел., у 3 (10%) чел. – хронический бронхит, жировой гепатоз – у 9 (30%) больных и у 5 (16,7%) – мочекаменная болезнь. Клинические проявления ХАГ с ЛГ I-II степени не являются специфичными, и его симптоматика как в качественном, так и в количественном плане существенно не отличалась от проявлений ХНГ и от ХАГ с ЛГ III-IV степени ( $p > 0,05$ ). Исключение составила отрыжка, встречающаяся чаще у пациентов ХАГ и ЛГ III-IV степени ( $p < 0,05$ ) (таблица 8).

Клиническая характеристика больных с различными типами гастритов

Клинический признак	ХНГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)	ХАГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)	ХАГ/ЛГ III-IV ст. N=30 (100%)
1	2	3	4
Боль или дискомфорт в эпигастрии:	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
после еды	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
натошак	8 (26,7%)	11 (36,7%)	10 (33,3%)
ночью	7 (23,3%)	6 (20%)	9 (30%)
сезонность боли	5 (16,7%)	3 (10%)	6 (20%)
уменьшаются приемом антацидных препаратов	26 (86,7%)	22 (73,3%)*	21 (70%)
уменьшаются при приеме прокинетики	22 (73,3%)	24 (80%)	26 (86,7%)
Интенсивность боли по ВАШ, баллы	1,87±0,25	1,93±0,23	1,97±0,23
Чувство раннего насыщения	28 (93,3%)	27 (90%)	30 (100%)
Боль в проекции пищевода	6 (20%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)
Изжога	7 (23,3%)	5 (16,7%)	6 (20%)
Тошнота	4 (13,3%)	6 (20%)	5 (16,7%)
Рвота	1 (3,3%)	1 (3,3%)	-(-%)
Отрыжка	16 (53,3%)	19 (63,3%)	15 (50%)**
Запор	14 (46,7%)	10 (33,3%)*	13 (43,3%)
Неустойчивость стула	2 (6,7%)	7 (23,3%)*	8 (26,7%)
Похудание до 5 кг в течение 3 мес.	2 (6,7%)	2 (6,7%)	3 (10%)
Нарушение диетических рекомендаций	18 (60%)	20 (66,7%)	23 (76,7%)
Курение:			
не курят	24 (80%)	22 (73,3%)	25 (83,3%)
курящие	6 (20%)	8 (26,7%)	5 (16,7%)
Употребление алкоголя	4 (13,3%)	3 (10%)	5 (16,7%)
Частый прием НПВП	6 (20%)	7 (23,3%)	4 (13,3%)
Наследственность:			
не отягощена	29 (96,7%)	27 (90%)	26 (86,7%)
отягощена по язвенной болезни	1 (3,3%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)
по раку желудка	- (-%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
Сопутствующие заболевания:			
желчекаменная болезнь	4 (13,3%)	6 (20%)	7 (23,3%)
хронический бескаменный холецистит	8 (26,7%)	11 (36,7%)	9 (30%)
хронический панкреатит	5 (16,7%)	7 (23,3%)	9 (30%)
Дуоденит	9 (13,3%)	10 (33,3%)	12 (40%)
ГЭРБ	7 (23,3%)	5 (16,7%)	6 (20%)
Неязвенный колит	10 (33,3%)	12 (40%)	14 (46,7%)
ИБС стенокардия			
напряжения П ФК	5 (16,7%)	4 (13,3%)	6 (20%)
Гипертоническая болезнь	16 (53,3%)	13 (43,3%)	18 (60%)
Хронический бронхит	4 (13,3%)	3 (10%)	5 (16,7%)
Жировой гепатоз	7 (23,3%)	9 (30%)	8 (26,7%)
Мочекаменная болезнь	2 (6,7%)	5 (16,7%)	4 (13,3%)

**Примечание:** знаком «\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой ХНГ/ЛГ I-II степени, знаком «\*\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой ХАГ/ЛГ I-II степени.

Общий анализ крови у пациентов ХАГ показал тенденцию к возникновению анемии у таких больных. Так, показатель гемоглобина (Hb) равнялся  $126,6 \pm 3,7$  г/л, при этом эритроцитов было  $(3,95 \pm 0,1) \times 10^{12}$ /л, ЦП –  $0,98 \pm 0,04$ , лейкоцитов  $(5,9 \pm 0,34) \times 10^9$ /л, СОЭ  $9,82 \pm 1,08$  мм/ч. При этом, достоверной разницы в показателях крови между группами пациентов с ХАГ не выявлялось.

При копрологическом исследовании у части пациентов с ХАГ обнаруживалась слизь у 15 (21,6%), креаторея у 6 (10%), амилорея 6 (10%), стеаторея у 5 (8,3%) больных. У части пациентов количество лейкоцитов в кале было выше 3 в поле зрения (8,3% - 5 чел.). Данные копрологического исследования указывали на снижение переваривающей способности у таких пациентов и развитие воспалительного процесса в дистальных отделах толстой кишки, что связано с ускорением кишечной моторики и хроническим панкреатитом у данной группы пациентов. Реакция Грегерсена была положительной у 1 (1,7%) пациентов с ХАГ и у стольких же - определялись свежие эритроциты, что связано с обострением у них геморроя. Полученные различия в показателях копрограммы у пациентов с ХНГ и различных групп с ХАГ не имели достоверных различий ( $p < 0,05$ ).

При фиброгастродуоденоскопии у всех больных с ХАГ определялся отек и гиперемия слизистой оболочки антрального отдела желудка. У части пациентов верифицировались эндоскопические признаки воспаления слизистой тела и фундального отдела желудка, подтвержденные затем морфологически (55% - 32 чел.). У пациентов с ХАГ первой группы воспалительные изменения слизистой оболочки тела желудка верифицировались достоверно реже, по сравнению с больными ХАГ II группы: 11 (36,7%) и 17 (56,7%), соответственно. У всех больных обнаруживалась мультифокальная атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка. При этом определялось снижение высоты складок, участки белесоватого цвета с низким содержанием капилляров. Чередование участков атрофии с зонами гиперплазии СОЖ.

Результаты исследования базальной рН желудочного содержимого у 13 (43,3%) больных с ХАГ и ЛГ I-II степени верифицировали наличие гиперхлоргидрии с сохраненной ощелачивающей функцией, у 9 (30%) – гипохлоргидрии, у 8 (26,7%) пациентов – у нормохлоргидрии желудочного содержимого. Так, у пациентов с ХАГ и ЛГ I-II степени достоверно реже ( $p < 0,05$ ) определялась нормохлоргидрия – у 8 (26,7%) лиц и достоверно чаще – гипохлоргидрия – у 9 (30%) чел. ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группой лиц, страдающих ХНГ. При этом у пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV степени определялось достоверно большее число случаев гипохлоргидрии – всего у 19 (63,3%) чел. ( $p < 0,05$ ) и значительно более редкое – гиперхлоргидрии - у 2 (6,7%) чел. ( $p < 0,05$ ), по сравнению с лицами с ХАГ и ЛГ I-II степени. Соответственно, нормохлоргидрия верифицировалась у 9 (30%) лиц (таблица 9).

Столь неравномерная частота встречаемости среди пациентов с ХАГ различных типов базальной кислотности объяснялась тем, что у пациентов с ХАГ в сочетании с ЛГ III и IV степени значительно чаще определялись выраженные формы атрофии слизистой оболочки тела желудка, где и располагаются обкладочные клетки, ответственных за синтез соляной кислоты.

Тип кислотопродуцирующей функции желудка  
у пациентов с различными формами хронического *H. pylori*-  
ассоциированного гастрита

Тип кислотообразования в желудке	ХНГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)	ХАГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)	ХАГ/ЛГ III- IV ст. N=30 (100%)
Нормохлоргидрия	12 (40%)	8 (26,7%)*	9 (30%)
Гиперхлоргидрия	16 (53,3%)	13 (43,3%)	2 (6,7%)**
Гипохлоргидрия	2 (6,7%)	9 (30%)*	19 (63,3%)**

**Примечание:** знаком «\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ХНГ/ЛГ I-II степени; знаком «\*\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ХАГ/ЛГ I-II степени.

У пациентов с ХНГ отсутствует поражение слизистой оболочки тела и фундального отдела желудка, что и определяло более высокие показатели кислотности желудочного сока. При этом показатель корреляции между степенью атрофии слизистой оболочки тела желудка и характером кислотопродуцирующей функции желудка составил  $-0,78$ . Окраска метиленовым синим СОЖ, как и в случае с ХНГ позволяла верифицировать кишечную метаплазию, дисплазию и ранний рак желудка.

### 3.5. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом

У обследованных пациентов с ХАГ на большом протяжении СОЖ определялась гипертрофия с участками атрофии. В эпителиальных клетках обнаруживались дистрофические изменения различной степени выраженности. Возрастала численность слизиобразующих клеток. Границы между эпителиоцитами были размытыми. Определялась отечность собственного слоя СОЖ, его инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. Верифицировалось расширение кровеносных капилляров, стаз в них крови, в части случаях, мелкие кровоизлияния. Диагностировалась различной степени выраженности полиморфноклеточная инфильтрация, инфильтрация лимфоцитами, моноцитами и плазматическими



клетками. При этом инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами, как правило, доминировала над нейтрофильной. Первую группу пациентов с ХАГ составили лица с ЛГ I и II степеней. Из них с I степенью ЛГ было 9 (30%) и со II степенью 21 (70%) пациентов. Во второй группе пациентов с ХАГ было 26 (86,7%) пациентов с III степенью ЛГ и 4 (13,3%) больных с IV степенью ЛГ. Сопоставление полученных данных морфологических исследований позволило сделать заключение о том, что у пациентов с ХАГ первой группы достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) выявляется атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка и достоверно реже тяжелая атрофия ( $p < 0,05$ ), по сравнению с больными ХАГ второй группы (рис. 3). У больных с ХАГ первой группы достоверно реже определялась атрофия слизистой оболочки тела желудка, по сравнению с пациентами с ХАГ второй группы ( $p < 0,05$ ). Также у больных с ХАГ первой группы достоверно чаще активность *H. pylori*-ассоциированного гастрита была выше ( $p < 0,05$ ), по сравнению со второй группой больных. У больных ХАГ и ЛГ I-II степеней достоверно чаще определялась более выраженная лейкоцитарная инфильтрация антрального отдела желудка ( $p < 0,05$ ) и - реже инфильтрация тела желудка ( $p < 0,05$ ). Достоверно чаще во второй группе определялись кишечная метаплазия и дисплазия ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов ХАГ второй группы чаще встречалась IV стадия ХГ ( $p < 0,05$ ), тогда как у больных первой группы – I стадия ХГ ( $p < 0,05$ ). Во второй группе пациентов с ХАГ чаще верифицировалась I степень ХГ ( $p < 0,05$ ), тогда как в первой – II степень ( $p < 0,05$ ) (рис. 3,4). Гиперпластические полипы СОЖ встречались у 2 (6,7%) пациентов первой группы с ХАГ и у 5 (16,7%) – второй группы. Эрозии СОЖ верифицировались у 5 (16,7%) пациентов с ХАГ первой группы и у 6 (20%) – второй группы. При этом достоверных различий в показателях встречаемости гиперпластических полипов и эрозий у пациентов двух групп с ХАГ не было ( $p > 0,05$ ) (таблица 10).

У 100% пациентов с ХАГ обнаруживались признаки *H. pylori*-инфекции. При этом степень обсемененности СОЖ у пациентов с ХАГ, входящих в первую группу, достоверно превышала таковую у больных второй группы ( $p < 0,05$ ) (рис. 5 а, рис. 5б).

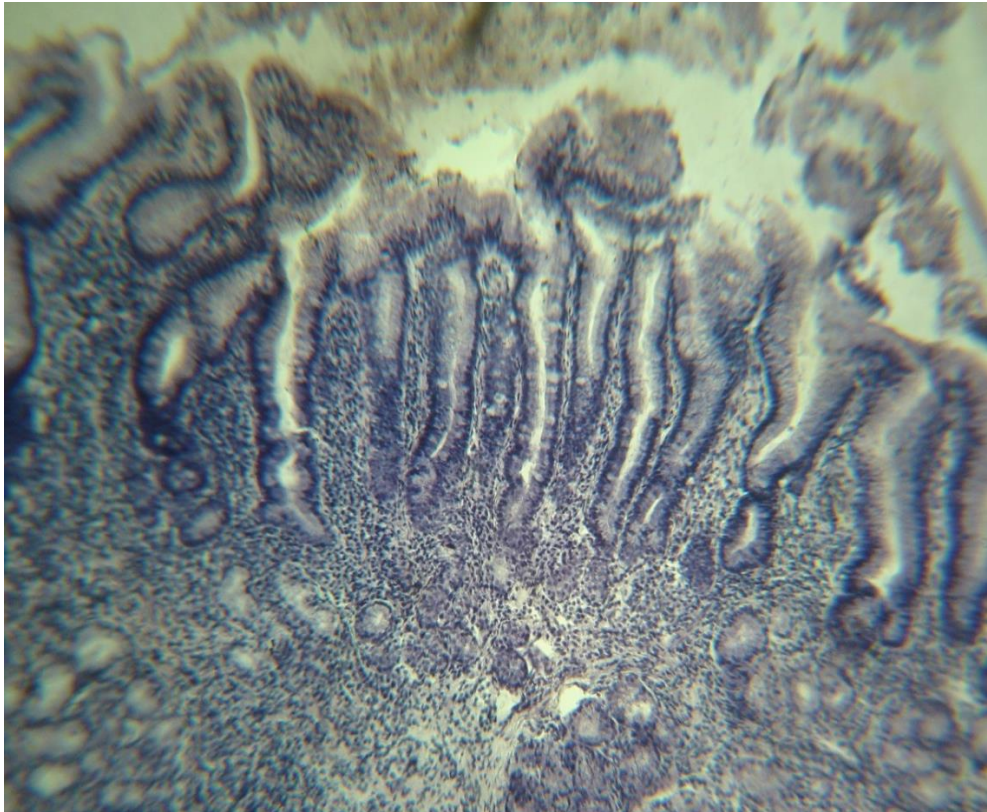


Рис. 3. Хронический атрофический гастрит.  
Кишечная метаплазия. Лимфоидная гиперплазия I-II степени. Увеличение X 200.

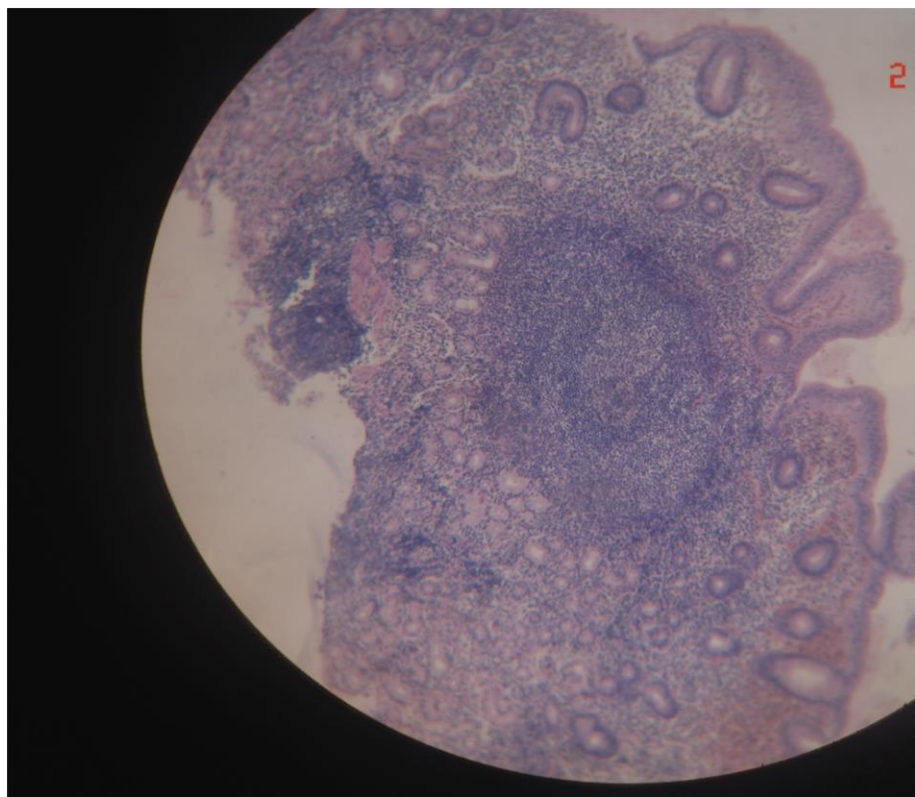


Рис. 4. Хронический атрофический гастрит.  
Кишечная метаплазия. Дисплазия эпителия II ст. Лимфоидная гиперплазия III ст.  
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 100$ .

Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка  
различных групп пациентов с хроническим гастритом

Тип морфологических изменений	ХНГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ III-IV ст.
	N=30 (100%)	N=30 (100%)	N=30 (100%)
1	2	3	4
Атрофия слизистой антрального отдела желудка:			
1-я степень	- (-%)	15 (50%)*	7 (23,3%)**
2-я степень	- (-%)	11 (36,7%)*	12 (40%)
3-я степень	- (-%)	4 (13,3%)*	11 (36,7%)**
Атрофия слизистой тела желудка:			
1-я степень	- (-%)	10 (33,3%)*	14 (46,7%)**
2-я степень	- (-%)	4 (13,3%)*	7 (23,3%)
3-я степень	- (-%)	- (-%)	4 (13,3%)**
Нейтрофильная инфильтрация слизистой антрального отдела желудка:			
слабая	15 (50%)	20 (66,7%)*	26 (86,7%)**
умеренная	11 (36,7%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)**
высокая	4 (13,3%)	2 (6,7%)	- (-%)
Нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки тела желудка:			
слабая	11 (36,7%)	6 (20%)*	7 (23,3%)
умеренная	6 (20%)	3 (10%)	2 (6,7%)
высокая	3 (10%)	- (-%)	- (-%)
Лейкоцитарная инфильтрация слизистой антрального отдела желудка:			
слабая	9 (30%)	14 (46,7%)*	21 (70%)**
средняя	12 (40%)	16 (53,3%)*	9 (30%)**
сильная	9 (30%)	- (-%)*	- (-%)
Лейкоцитарная инфильтрация слизистой тела желудка:			
слабая	12 (40%)	9 (30%)	22 (73,3%)**
средняя	8 (26,7%)	5 (16,7%)	3 (10%)
сильная	5 (16,7%)	- (-%)	- (-%)
Кишечная метаплазия:			
полная	- (-%)	16 (53,3%)*	21 (70%)**
неполная	- (-%)	2 (6,7%)	3 (10%)
Выраженность кишечной метаплазии:			
незначительная	- (-%)	12 (40%)*	13 (43,3%)
умеренная	- (-%)	5 (16,7%)*	9 (30%)*
выраженная	- (-%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
Дисплазия:			
1-я степень	- (-%)	12 (40%)*	10 (33,3%)
2-я степень	- (-%)	3 (10%)	7 (23,3%)**
3-я степень	- (-%)	1 (3,3%)	3 (10%)
Стадия гастрита:			
I-стадия	- (-%)	15 (50%)	5 (16,7%)
II-стадия	- (-%)	11 (36,7%)	14 (46,7%)
III-стадия	- (-%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)
IV-стадия	- (-%)	- (-%)	7 (23,3%)

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4
Степень гастрита:			
I-степень	5 (16,7%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)**
II-степень	12 (40%)	20 (66,7%)*	16 (53,3%)**
III-степень	8 (26,7%)	5 (16,7%)	3 (10%)
IV-степень	5 (16,7%)	- (-%)*	- (-%)
Эрозии СОЖ:			
полные	- (-)	3 (10%)	3 (10%)
неполные	2 (6,7%)	2 (6,7%)	3 (10%)
Лимфоидная гиперплазия			
I степень	25 (83,3%)	9 (30%)*	- (-%)
II степень	5 (16,7%)	21 (70%)*	- (-%)
III степень	- (-%)	- (-%)	26 (86,7%)**
IV степень	- (-%)	- (-%)	4 (13,3%)**
Полипы	- (-%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)
Степень обсемененности СОЖ			
Н. pylori:			
1-я степень	8 (26,7%)	12 (40%)*	20 (66,7%)**
2-я степень	12 (40%)	16 (53,3%)*	10 (33,3%)**
3-я степень	10 (33,3%)	3 (10%)*	- (-%)

**Примечание:** знаком «\*» показаны достоверные различия  $p < 0,05$  по сравнению с 1 группой сравнения, знаком «\*\*» показаны достоверные различия  $p < 0,05$  по сравнению со 2 группой сравнения.

Развитие ХАГ связано со значительным возрастанием пролиферативной активности, что ассоциируется с прогрессирующим нарастанием площади экспрессии молекулы Ki-67. При этом у пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV степеней экспрессия молекулы Ki-67 достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных с ХАГ и ЛГ I-II степеней как в эпителиальных клетках, так и в лимфоидной ткани СОЖ. Для ХАГ также характерно нарастание антиапоптозного потенциала, связанного с увеличением площади экспрессии молекулы Bcl-2. При этом достоверно большее ( $p < 0,05$ ) увеличение экспрессии Bcl-2 определялась у пациентов с ХАГ в сочетании с ЛГ III-IV степеней, по сравнению с больными с ХАГ и ЛГ I-II степеней. Аналогичная тенденция прослеживалась и в экспрессии молекулы p53, что, вероятно, имеет компенсаторное значение (рис. 6-9). С другой стороны, большая степень изменения экспрессии исследуемых молекул (Bcl-2, p53, Ki-67), обнаруживаемая у больных с ХАГ в сочетании с ЛГ III-IV степеней ассоциируется с более продвинутыми стадиями ХГ и является патогенетическим звеном канцерогенеза и, соответственно, предопределяет возникновение как рака, так и MALT-лимфомы желудка. Подтверждение указанной точки зрения

мы находим в литературных источниках [Игнатова Г. Л. и соавт., 2006; Lee K.M. et al., 2003] (таблицы 11,12).

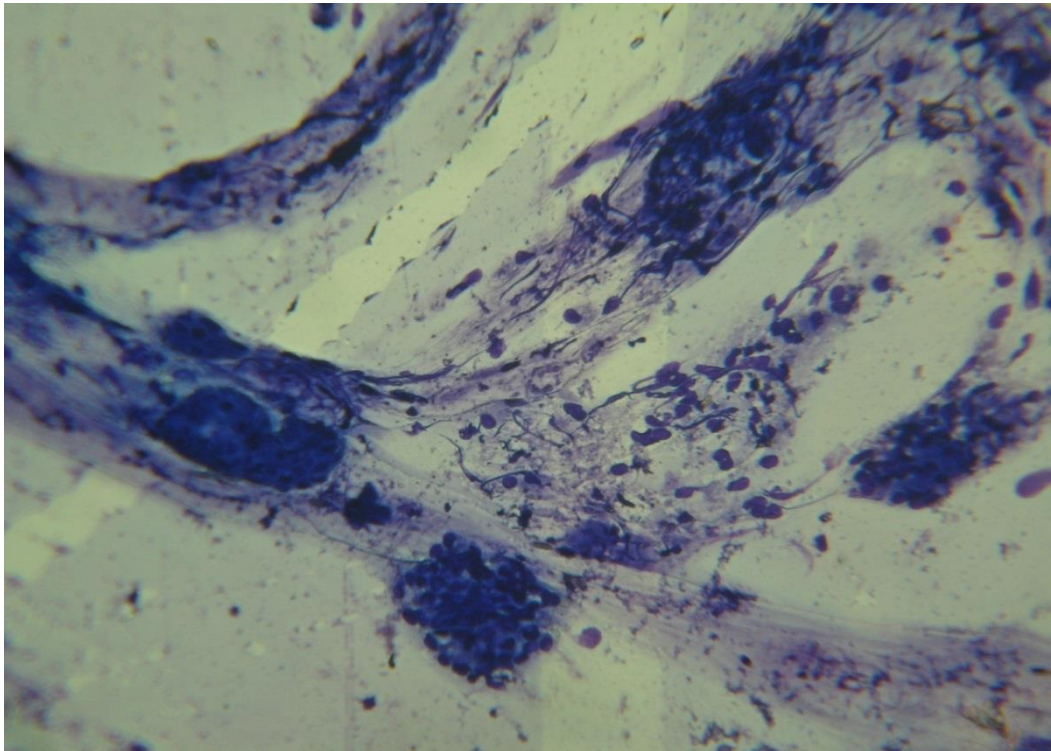


Рис. 5а. Хронический гастрит.

Мазок-отпечаток биоптата слизистой оболочки антрального отдела желудка. Колонии *Helicobacter pylori* на пласте эпителия. Метод Романовского-Гимзе. Увеличение x 40.

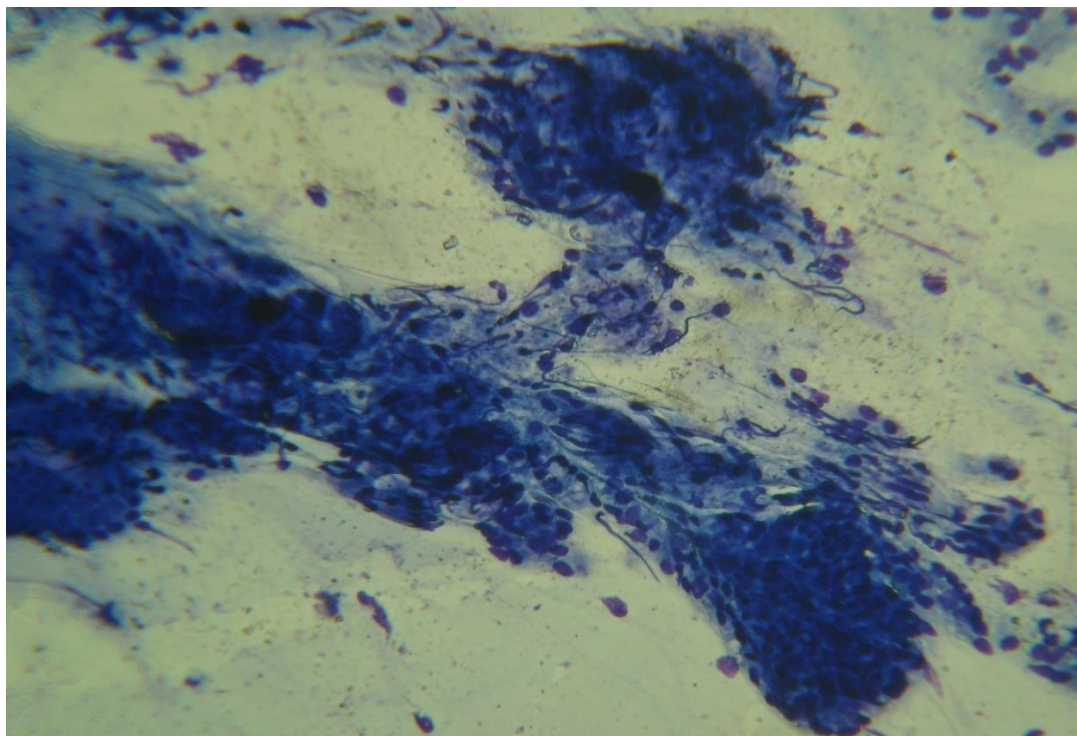


Рис.5б. Хронический гастрит.

Мазок-отпечаток биоптата слизистой оболочки антрального отдела желудка. Колонии *Helicobacter pylori* на пласте эпителия. Метод Романовского-Гимзе. Увеличение x 40.

Таблица 11

Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка при хроническом H. pylori-ассоциированном гастрите, лимфоидной гиперплазии и MALT-лимфоме

Показатели	ХНГ /ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ III-IV степени (N=30)
Площадь экспрессии Ki-67, %	18,5±1,1	25,6±1,6*	36,4±1,6**
Оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	0,28±0,02	0,33±0,02*	0,42±0,02**
Площадь экспрессии p53, %	4,3±0,7	11,8±0,8*	16,8±1,1**
Оптическая плотность p53, ус. ед.	0,22±0,01	0,25±0,01*	0,27±0,02
Площадь экспрессии Vcl-2, %	1,42±0,2	2,0±0,2*	3,8±0,2**
Оптическая плотность Vcl-2, ус. ед.	0,16±0,01	0,18±0,1	0,32±0,02**

**Примечание:** знаком «\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) с группой пациентов с ХНГ; знаком «\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) с группой пациентов с ХАГ и ЛГ I-II ст.

Таблица 12

Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите и лимфоидной гиперплазии

Показатели	ХНГ /ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ III-IV степени (N=30)
Площадь экспрессии Ki-67, %	4,73±0,88	5,13±0,79	11,53±0,4**
Оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	0,18±0,01	0,19±0,01	0,27±0,01**
Площадь экспрессии p53, %	4,57±0,75	4,73±0,65	7,33±0,87**
Оптическая плотность p53, ус. ед.	0,17±0,01	0,18±0,01	0,25±0,02**
Площадь экспрессии Vcl-2, %	5,13±0,76	5,63±0,78	12,67±1,05**
Оптическая плотность Vcl-2, ус. ед.	0,2±0,02	0,22±0,01	0,28±0,02**

**Примечание:** знаком «\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) с группой пациентов с ХНГ; знаком «\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) с группой пациентов с ХАГ и ЛГ I-II ст.

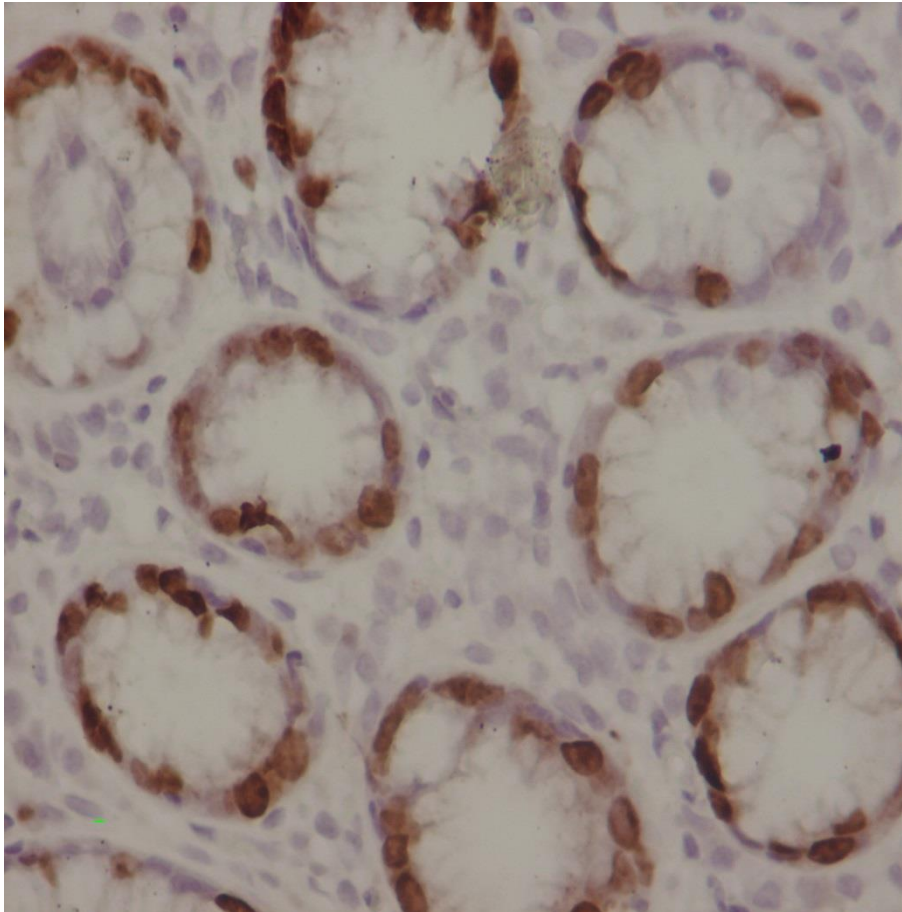


Рис. 6. Хронический неатрофический гастрит. Экспрессия Ki-67 в СОЖ. Увеличение X 400.

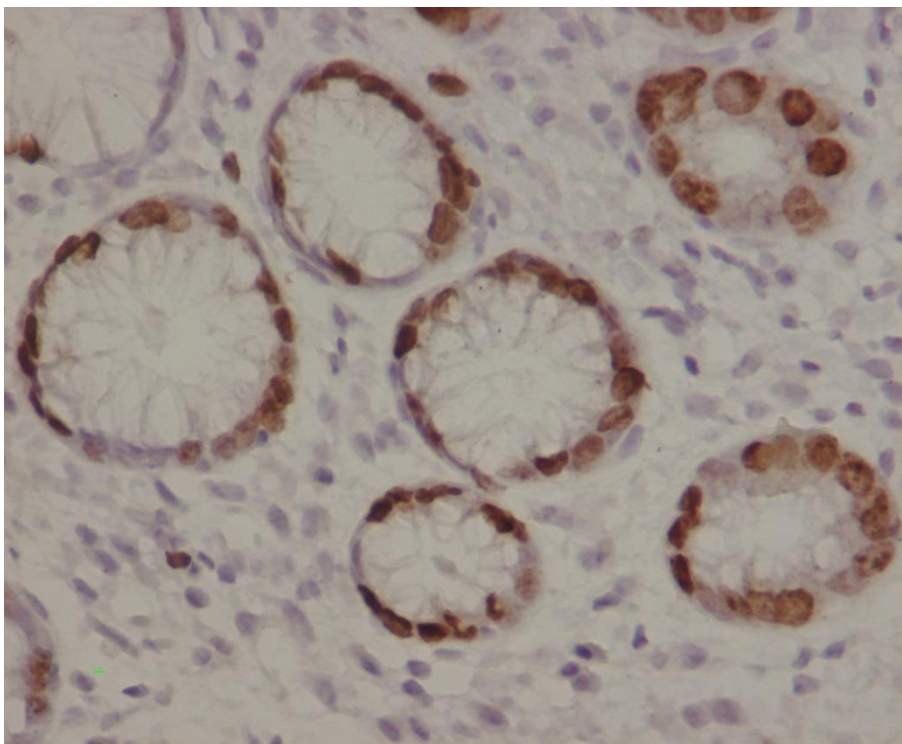


Рис. 7. Хронический атрофический гастрит. Экспрессия Ki-67 в СОЖ. Увеличение X 400.

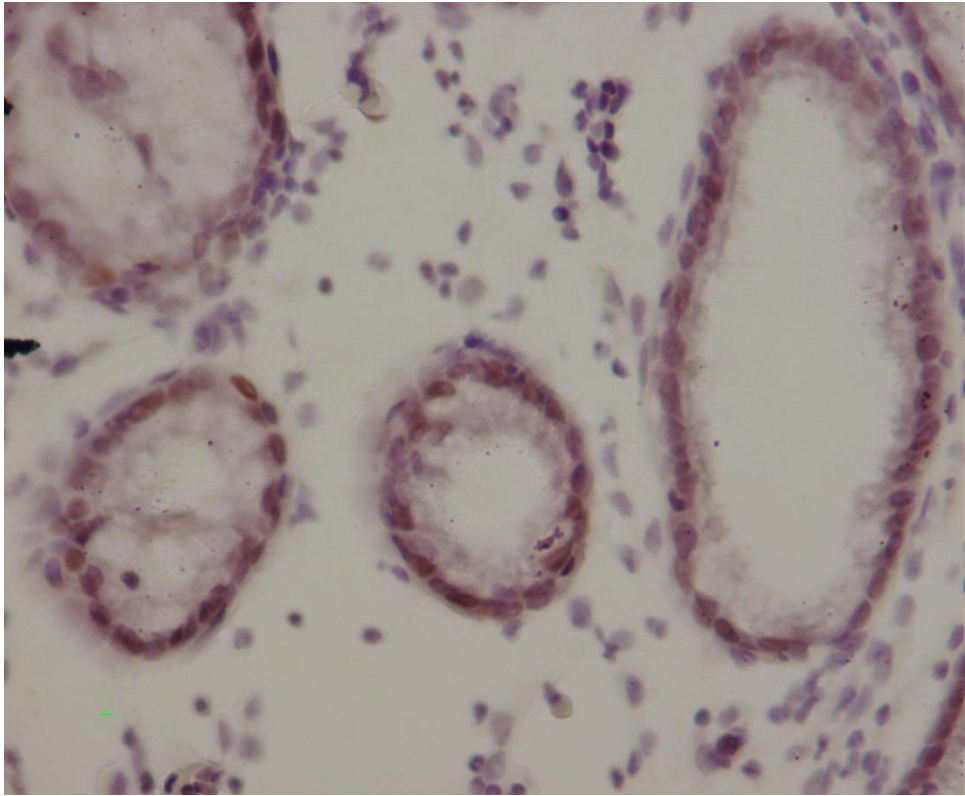


Рис. 8. Хронический неатрофический гастрит. Экспрессия p53. Увеличение X 400.

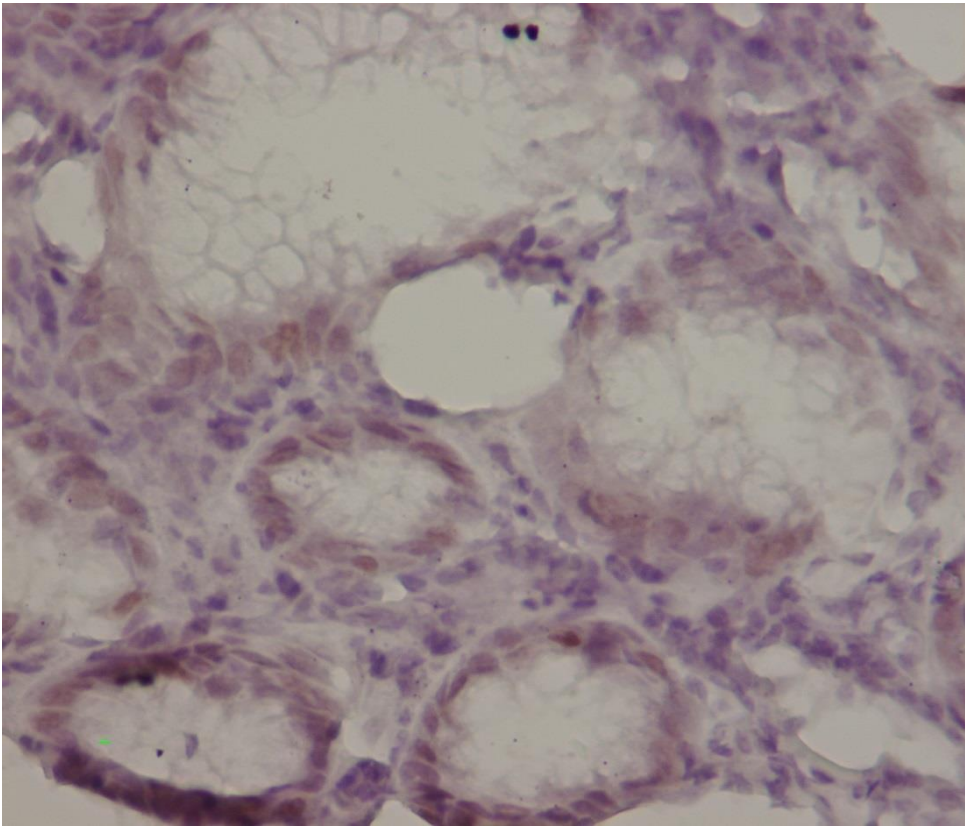


Рис. 9. Хронический атрофический гастрит. Экспрессия p53. Увеличение X 400.



### **3.6. Клинико-эндоскопическая и гистологическая характеристика пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом в динамике заболевания**

Всем пациентам с ХНГ назначалась эрадикационная терапия *H. pylori* в соответствии с Маастрихтскими соглашениями IV (2010) по стандартной схемой 1 линии, включающей омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней [Malfertheiner P. et al., 2012]. Через 4 недели после завершения эрадикационной терапии проводилось исследование маркеров *H. pylori* посредством гистологического метода в СОЖ и быстрым уреазным тестом. Показано, что назначение схемы эрадикационной терапии 1 линии позволило достичь эрадикации *H. pylori* у 22 (73,3%) пациентов. 8 больным назначалась схема эрадикационной терапии с препаратами висмута, что позволило добиться эффекта эрадикации еще у 6 пациентов. У 2 (6,7%) больных элиминация *H. pylori* достигалась после 3 курса эрадикационной терапии и определения чувствительности возбудителя к антибиотикам.

У пациентов с ХАГ наблюдались схожие показатели по качеству проведенной эрадикационной терапии с пациентами с ХНГ. Так, у 21 (70%) пациентов первой группы с ХАГ эрадикация *H. pylori* достигалась после применения схемы первой линии, еще у 6 (20%) больных эрадикацию *H. pylori* удавалось достичь при назначении схемы с Де-нолом и у 3 (10%) после определения чувствительности к антибиотикам. Во второй группе больных с ХАГ элиминация *H. pylori* достигалась после проведения эрадикационной терапии первой линии у 23 (76,7%), у 6 (20%) - после назначения второй линии терапии и у 1 (3,3%) – третьей линии. Больным, у которых определялась тяжелая дисплазия эпителия выполнялась резекция измененного эпителия, в соответствии с существующими рекомендациями [Аруин Л.И., 2002; Schlemper R.J. et al., 2000]. У всех пациентов с ХГ в динамике анализировались результаты клинического, эндоскопического, морфологического и иммуногистохимического исследования СОЖ. В работе учтены результаты клинических и морфологических исследований СОЖ у пациентов с ХГ, полученные после подтверждения эрадикации *H. pylori*.

После эрадикации *H. pylori* уровень диспепсического синдрома снижался как в группе пациентов с ХНГ, так и у пациентов с ХАГ. При этом достоверной разницы в количественном и качественном составе остаточной клинической симптоматики не наблюдалось ни в одной из группы сравнения. Так, полное отсутствие жалоб диспепсического характера отмечало 5 (16,7%) пациентов с ХНГ, 4 (13,3%) пациентов с ХАГ и ЛГ I-II степени, 6 (20%) больных с ХАГ и ЛГ III-IV степени. Суммарная интенсивность диспепсического синдрома по ВАШ у пациентов с ХНГ составила  $1,37 \pm 0,29$  баллов, соответственно, у больных с ХАГ и ЛГ I-II степени –  $1,33 \pm 0,27$  баллов, у лиц с ХАГ и ЛГ III-IV ст. –  $1,4 \pm 0,33$  баллов.

Определение типов кислотопродуцирующей функции желудка у пациентов с ХГ после проведения эрадикации *H. pylori* свидетельствует о достоверном уменьшении числа пациентов с ХНГ, страдающих гиперхлоргидрией ( $p < 0,05$ ). Достоверное снижение числа пациентов с гиперхлоргидрией наблюдалось среди пациентов ХАГ и ЛГ I-II степени ( $p < 0,05$ ). У больных ХАГ и ЛГ III-IV степени достоверных различий в кислотопродуцирующей функции желудка, по сравнению с периодом, предшествующим эрадикации *H. pylori* не выявлялось ( $p > 0,05$ ) (таблица 13).

Таблица 13

Тип кислотопродуцирующей функции желудка у пациентов с различными формами хронического хеликобактер-ассоциированного гастрита до – и после проведения эрадикации *H. pylori*

Тип кислотообразования в желудке	ХНГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)	ХАГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)	ХАГ/ЛГ III-IV ст. N=30 (100%)
Нормохлоргидрия	$\frac{12 (40\%)}{20 (66,7\%)*}$	$\frac{8 (26,7\%)}{14 (46,7\%)*}$	$\frac{9 (30\%)}{12 (40\%)}$
Гиперхлоргидрия	$\frac{16 (53,3\%)}{8 (26,7\%)*}$	$\frac{13 (43,3\%)}{8 (26,7\%)*}$	$\frac{2 (6,7\%)}{1 (3,3\%)}$
Гипохлоргидрия	$\frac{2 (6,7\%)}{2 (6,7\%)}$	$\frac{9 (30\%)}{8 (26,7\%)}$	$\frac{19 (63,3\%)}{17 (56,7\%)}$

**Примечание:** в числители показаны показатели до проведения эрадикации *H. pylori*, в знаменатели – после проведения элиминации возбудителя. Знаком «\*» показаны достоверные различия с показателями до проведения эрадикации *H. pylori*.

Проведенное эндоскопическое и морфологическое исследование СОЖ у пациентов с ХГ определяло тот же процент атрофических и метапластических изменений, что и в периоде, предшествующем эрадикации *H. pylori*. Стадия ХГ оставалась прежней. Количество выявленных случаев дисплазии эпителия несколько уменьшалось ( $p > 0,05$ ), что, вероятно, было связано с воспалительным характером данных изменений. Степень гастритических изменений достоверно сокращалась, как у пациентов с ХНГ, так и с ХАГ ( $p < 0,05$ ). Так, незначительная нейтрофильная инфильтрация слизистой антрального отдела желудка определялась лишь у 2 (6,7%) пациентов с ХНГ. Нейтрофильная инфильтрация слизистой тела желудка отсутствовала. Достоверно уменьшалась численность пациентов и степень выраженности лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка у пациентов во всех группах ХГ ( $p < 0,05$ ). Степень гастритических изменений по классификации OLGA достоверно уменьшалась во всех группах больных с ХГ ( $p < 0,05$ ). Спустя 4 недели после установленного факта эрадикации *H. pylori* степень ЛГ, в большинстве случаев, уменьшалась. У части пациентов регистрировалось исчезновение ЛГ. Так, у 23 (76,7%) больных ХНГ и ЛГ I-II степени спустя 4 недели после эрадикации верифицировалась ЛГ I степень, а у 7 (23,3%) больных ЛГ не обнаруживалась вовсе. У 24 (80%) лиц с ХАГ и ЛГ I-II степени через 4 недели после установленного факта эрадикации *H. pylori* определялась ЛГ I степень, у 1 (3,3%) – ЛГ II степень, у 5 (16,7%) пациентов верифицировалось исчезновение ЛГ. У 10 (33,3%) больных с ХАГ III-IV степени при динамическом обследовании после проведения эрадикации верифицировалась ЛГ I степень, у 8 (26,7%) – II степень, у 4 (8,2%) – III степень. В целом при динамическом исследовании СОЖ нами наблюдалась достаточно типичная картина эволюции ХГ, ассоциированного с *H. pylori*, определяемая и другими исследователями [Ливзан М.А., 2006] (таблица 14).

Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у пациентов с различными типами хронического Н. pylori-ассоциированного гастрита в динамике заболевания

Тип морфологических изменений	ХНГ/ЛГ I-II ст.		ХАГ/ЛГ I-II ст.		ХАГ/ЛГ III-IV ст.	
	N=30 (100%)		N=30 (100%)		N=30 (100%)	
	О	Р	О	Р	О	Р
Атрофия слизистой антрума	- (-%)	- (-%)	30 (100%)*	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
I степень	- (-%)	- (-%)	15 (30%)*	15 (50%)	7 (23,3%)**	7 (23,3%)
II степень	- (-%)	- (-%)	11(36,7%)*	11 (36,7%)	12 (40%)	12 (40%)
III степень	- (-%)	- (-%)	4 (13,3%)*	4 (13,3%)	11(36,7%)**	11 (36,7%)
Атрофия слизистой тела желудка	- (-%)	- (-%)	14 (46,7%)*	14 (46,7%)	25 (83,3%)**	25 (83,3%)
I степень	- (-%)	- (-%)	10 (33,3%)*	10 (33,3%)	14 (46,7%)**	14 (46,7%)
II степень	- (-%)	- (-%)	4 (13,3%)*	4 (13,3%)	7 (23,3%)	7 (23,3%)
III степень	- (-%)	- (-%)	- (-%)	- (-%)	4 (13,3%)**	4 (13,3%)
Нейтрофильная инфильтрация слизистой антрума	30 (100%)	2 (6,7%)*	30 (100%)	1 (3,3%)*	30 (100%)	2 (6,7%)*
I степень	15 (50%)	2 (6,7%)*	20 (66,7%)*	1 (3,3%)*	26 (86,7%)*	- (-%)*
II степень	11 (36,7%)	- (-%)*	8 (26,7%)	- (-%)*	4 (13,3%)*	- (-%)*
III степень	4 (13,3%)	- (-%)*	2 (6,7%)	- (-%)	- (%)	- (%)
Нейтрофильная инфильтрация слизистой тела желудка	20 (66,7%)	- (-%)*	9 (30%)*	- (-%)*	9 (30%)	- (-%)*
I степень	11 (36,7%)	- (-%)*	6 (20%)*	- (-%)*	7 (23,3%)	- (-%)*
II степень	6 (20%)	- (-%)*	3 (10%)	- (-%)	2 (6,7%)	- (-%)
III степень	3 (10%)	- (-%)	- (-%)	- (-%)	- (-%)	- (-%)

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7
Лейкоцитарная инфильтрация слизистой антрума	30 (100%)	23 (76,7%)*	30 (100%)	25 (83,3%)*	30 (100%)	22 (73,3%)*
I степень	9 (30%)	20 (66,7%)*	14 (46,7%)*	24 (80%)*	21 (70%)*	20 (66,7%)*
II степень	12 (40%)	3 (10%)*	16 (53,3%)*	1 (3,3%)*	9 (30%)*	2 (6,7%)*
III степень	9 (30%)	- (-%)*	- (-%)*	- (-%)	- (-%)	- (-%)
Лейкоцитарная инфильтрация тела желудка	25 (83,3%)	12 (40%)*	14 (46,7%)*	9 (30%)*	25 (83,3%)*	11 (36,7%)*
I степень	12 (40%)	12 (40%)	9 (30%)	9 (30%)	22 (73,3%)*	10 (33,3%)*
II степень	8 (26,7%)	- (-%)*	5 (16,7%)	- (-%)*	3 (10%)	1 (3,3%)
III степень	5 (16,7%)	- (-%)*	- (-%)*	- (-%)	- (-%)	- (-%)
Кишечная метаплазия	- (-%)	- (-%)	18 (60%)*	18 (60%)	24 (80%)*	23 (76,7%)
метаплазия полная	- (-%)	- (-%)	16 (53,3%)*	16 (53,3%)	21 (70%)*	20 (66,7%)
метаплазия неполная	- (-%)	- (-%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	3 (10%)	3 (10%)
Степень кишечной метаплазии:						
I степень	- (-%)	- (-%)	12 (40%)*	12 (40%)	13 (43,3%)	13 (43,3%)
II степень	- (-%)	- (-%)	5 (16,7%)*	5 (16,7%)	9 (30%)*	9 (30%)
III степень	- (-%)	- (-%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)
Дисплазия	- (-%)	- (-%)	16 (53,3%)*	14 (46,7%)	20 (66,7%)*	19 (63,3%)
I степень	- (-%)	- (-%)	12 (40%)*	10 (33,3%)	10 (33,3%)	9 (30%)
II степень	- (-%)	- (-%)	3 (10%)	3 (10%)	7 (23,3%)*	7 (23,3%)
III степень	- (-%)	- (-%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	3 (10%)	3 (10%)
Стадия гастрита:						
I стадия	- (-%)	- (-%)	15 (50%)*	15 (50%)*	5 (16,7%)*	5 (16,7%)
II стадия	- (-%)	- (-%)	11 (36,7%)*	11 (36,7%)*	14 (46,7%)	14 (46,7%)
III стадия	- (-%)	- (-%)	4 (13,3%)*	4 (13,3%)*	4 (13,3%)	4 (13,3%)
IV стадия	- (-%)	- (-%)	- (-%)	- (-%)	7 (23,3%)*	7 (23,3%)

1	2	3	4	5	6	7
Степень гастрита:						
I степень	5 (16,7%)	12 (40%)***	5 (16,7%)	16 (53,3%)***	11 (36,7%)**	11 (36,7%)
II-степень	12 (40%)	11 (36,7%)	20 (66,7%)*	9 (30%)***	16 (53,3%)**	11 (36,7%)***
III степень	8 (26,7%)	- (-%)***	5 (16,7%)	- (-%)***	3 (10%)	- (-%)
IV степень	5 (16,7%)	- (-%)***	- (-%)	- (-%)	- (-%)	- (-%)
Эрозии СОЖ:						
полные эрозии	2 (6,7%)	- (-%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	6 (20%)**	2 (6,7%)
неполные эрозии	- (-)	- (-)	3 (10%)	2 (6,7%)	3 (10%)	2 (6,7%)
неполные эрозии	2 (6,7%)	- (-%)	2 (6,7%)	- (-%)	3 (10%)	- (-%)
Лимфоидная гиперплазия:						
I степень	25 (83,3%)	23 (76,7%)	9 (30%)*	24 (80%)***	- (-%)**	10 (33,3%)***
II-степень	5 (16,7%)	- (-%)***	21 (70%)*	1 (3,3%)***	- (-%)**	8 (26,7%)***
III-степень	- (-%)	- (-%)	- (-%)	- (-%)	26 (86,7%)**	4 (8,2%)***
IV степень	- (-%)	- (-%)	- (-%)	- (-%)	4 (13%)**	- (3,3%)***
Полипы	- (-%)	- (-%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)
Степень обсеменности СОЖ <i>H. pylori</i> :						
I степень	8 (26,7%)	- (-%)***	12 (40%)*	- (-%)***	20 (66,7%)**	- (-%)***
II степень	12 (40%)	- (-%)***	16 (53,3%)*	- (-%)***	10 (33,3%)**	- (-%)***
III степень	10 (33,3%)	- (-%)***	3 (10%)*	- (-%)	- (-%)	- (-%)

**Примечание:** знаком «\*» показаны достоверные различия  $p < 0,05$  по сравнению с 1 группой сравнения, знаком «\*\*» показаны достоверные различия  $p < 0,05$  по сравнению со 2 группой сравнения, знаком «\*\*\*» показаны достоверные различия  $p < 0,05$  по сравнению с периодом, предшествующим проведению эрадикационной терапии *H. pylori*.

После достижения эрадикации *H. pylori* у пациентов с ХНГ верифицировалось снижение площади экспрессии Ki-67 в эпителии СОЖ ( $p < 0,05$ ). Также определялось снижение площади экспрессии p53 ( $p < 0,05$ ). При этом значимого снижения площади экспрессии Vcl-2 не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Достоверное снижение оптической плотности экспрессии регистрировалось лишь в отношении молекулы p53 ( $p < 0,05$ ).

У больных ХАГ с ЛГ I-II степени в периоде после достижения эрадикации *H. pylori* при анализе иммуногистохимических показателей экспрессии молекул Ki-67 и p53 в эпителии СОЖ верифицировалось достоверное снижение площади их экспрессии ( $p < 0,05$ ). При этом оптическая плотность p53 и Ki-67 также достоверно снижалась ( $p < 0,05$ ). Анализ экспрессии Vcl-2 не обнаружил достоверного снижения площади экспрессии и оптической плотности ( $p < 0,05$ ). У пациентов ХАГ с ЛГ III-IV степени в периоде после эрадикации *H. pylori* верифицировалось достоверное снижение ( $p < 0,05$ ), как площади экспрессии, так и оптической плотности всех анализируемых молекул (Ki-67, Vcl-2, p53) в эпителиоцитах СОЖ (таблица 15).

Анализ иммуногистохимических показателей в лимфоидной ткани у пациентов с ХНГ и ХАГ в сочетании с ЛГ I-II после эрадикации *H. pylori* показал отсутствие достоверной динамики в экспрессии молекул Ki-67, p53 и Vcl-2. У больных с ХАГ и ЛГ III-IV ст. в периоде после эрадикационной терапии наблюдалась достоверное снижение площади экспрессии Ki-67 и Vcl-2 ( $p < 0,05$ ). В периоде после эрадикационной терапии определялось значимое снижение оптической плотности Ki-67 ( $p < 0,05$ ). При этом оптическая плотность экспрессии Vcl-2 и p53 достоверно не изменялась ( $p > 0,05$ ) (таблица 16).

Таблица 15

Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка при хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите в динамике заболевания

Показатели	ХНГ /ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ III-IV степени (N=30)
1	2	3	4
Площадь экспрессии Ki-67, %	$18,5 \pm 1,1$ $9,6 \pm 1,28^{***}$	$25,6 \pm 1,6^*$ $15,9 \pm 1,44^{***}, ****$	$36,4 \pm 1,6^{*, **}$ $16,8 \pm 1,44^{***}, ****$

1	2	3	4
Оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	$\frac{0,28 \pm 0,02}{0,25 \pm 0,02}$	$\frac{0,33 \pm 0,02^*}{0,26 \pm 0,02^{***}}$	$\frac{0,42 \pm 0,02^{**}}{0,31 \pm 0,02^{***, ****, *****}}$
Площадь экспрессии p53, %	$\frac{4,3 \pm 0,7}{2,5 \pm 0,7^{***}}$	$\frac{11,8 \pm 0,8^*}{5,9 \pm 0,8^{***, ****}}$	$\frac{16,8 \pm 1,1^{*, **}}{6,6 \pm 0,9^{***, ****}}$
Оптическая плотность p53, ус. ед.	$\frac{0,22 \pm 0,01}{0,14 \pm 0,02^{***}}$	$\frac{0,25 \pm 0,01^*}{0,16 \pm 0,01^{***}}$	$\frac{0,27 \pm 0,02}{0,19 \pm 0,02^{*****}}$
Площадь экспрессии Vcl-2, %	$\frac{1,42 \pm 0,2}{1,2 \pm 0,5}$	$\frac{2,0 \pm 0,2^*}{1,6 \pm 0,5}$	$\frac{3,8 \pm 0,2^{*, **}}{2,3 \pm 0,6^{***}}$
Оптическая плотность Vcl-2, ус. ед.	$\frac{0,16 \pm 0,01}{0,15 \pm 0,02}$	$\frac{0,18 \pm 0,1}{0,16 \pm 0,02}$	$\frac{0,32 \pm 0,02^{*, **}}{0,18 \pm 0,02^{***}}$

**Примечание:** в числителе дроби представлены показатели до проведения эрадикационной терапии H. pylori, в знаменателе – представлены показатели после проведения эрадикационной терапии. Знаком «\*» показаны различия (p<0,05) с I группой до проведения эрадикационной терапии. Знаком «\*\*» показаны различия (p<0,05) между II и III группами до проведения эрадикации H. pylori. Знаком «\*\*\*» показаны различия (p<0,05) между периодом до лечения и после проведения эрадикации. Знаком «\*\*\*\*» показаны различия (p<0,05) с I группой после эрадикации. Знаком «\*\*\*\*\*» показаны различия (p<0,05) со II группой после лечения.

Таблица 16

Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим H. pylori-ассоциированным гастрите в динамике заболевания

Показатели	ХНГ/ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ III-IV степени (N=30)
Площадь экспрессии Ki-67, %	$\frac{4,73 \pm 0,88}{4,57 \pm 0,94}$	$\frac{5,13 \pm 0,79}{4,9 \pm 0,98}$	$\frac{11,53 \pm 0,4^{*, **}}{9,47 \pm 1,28^{***, ****}}$
Оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	$\frac{0,18 \pm 0,01}{0,17 \pm 0,01}$	$\frac{0,19 \pm 0,01}{0,19 \pm 0,02}$	$\frac{0,27 \pm 0,01^{*, **}}{0,24 \pm 0,01^{***, ****, *****}}$
Площадь экспрессии p53, %	$\frac{4,57 \pm 0,75}{4,37 \pm 0,82}$	$\frac{4,73 \pm 0,65}{4,53 \pm 0,9}$	$\frac{7,33 \pm 0,87^{*, **}}{7,1 \pm 1,03^{***, ****, *****}}$
Оптическая плотность p53, ус. ед.	$\frac{0,17 \pm 0,01}{0,17 \pm 0,01}$	$\frac{0,18 \pm 0,01}{0,19 \pm 0,02}$	$\frac{0,25 \pm 0,02^*}{0,24 \pm 0,01^{****, *****}}$
Площадь экспрессии Vcl-2, %	$\frac{5,13 \pm 0,76}{5,03 \pm 0,85}$	$\frac{5,63 \pm 0,78}{4,93 \pm 0,77}$	$\frac{12,67 \pm 1,05^{*, **}}{10,3 \pm 0,96^{***, ****, *****}}$
Оптическая плотность Vcl-2, ус. ед.	$\frac{0,2 \pm 0,02}{0,19 \pm 0,01}$	$\frac{0,22 \pm 0,01}{0,2 \pm 0,02}$	$\frac{0,28 \pm 0,02^*}{0,27 \pm 0,02^{****, *****}}$

**Примечание:** в числителе дроби представлены показатели до проведения эрадикационной терапии H. pylori, в знаменателе – представлены показатели после проведения эрадикационной терапии. Знаком «\*» показаны различия (p<0,05) с I группой до проведения терапии. Знаком «\*\*» показаны различия (p<0,05) между II и III группами до проведения лечения. Знаком «\*\*\*» показаны различия (p<0,05) между периодом до лечения и после лечения. Знаком «\*\*\*\*» показаны различия (p<0,05) с I группой после лечения. Знаком «\*\*\*\*\*» показаны различия (p<0,05) со II группой после лечения.

Нами установлен тот факт, что развитие ХНГ наиболее часто ассоциируется с возникновением ЛГ I ст. и редко – II ст. (r=0,76). В свою очередь, ХАГ наиболее часто ассоциируется с ЛГ II ст. (r=0,71), а - кишечная метаплазия – с ЛГ III ст. (r=0,78). Анализ экспрессии молекул, регулирующих процесс клеточ-



ного обновления, свидетельствует о том, что в лимфоидной ткани СОЖ наблюдается процесс близкий по сущности к происходящему в эпителии. При этом выполнение элиминации *H. pylori* у пациентов с ХГ способно в значительной мере улучшить процесс клеточного обновления, как в эпителиальной так и лимфоидной ткани СОЖ, что позволяет подтвердить существующую точку зрения о необходимости проведения эрадикационной терапии у всех пациентов с ХГ [Ивашкин В.Т. и соавт., 2012].

**Резюме третьей главы.** Проведен клиническо-эндоскопический, морфологический и иммуногистохимический анализ групп сравнения: пациентов, страдающих ХНГ, ХАГ с ЛГ I-II ст., а также с ХАГ и ЛГ III-IV ст. до и после эрадикации *H. pylori*. Показано, что у пациентов с ХАГ, по сравнению с ХНГ происходит прогрессирующее нарастание пролиферативных процессов в эпителии СОЖ. При этом степень нарастания пролиферации эпителия больше у пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV ст. что объясняется более тяжелой стадией ХАГ у пациентов с ЛГ III-IV ст. Также у пациентов с ХАГ определяется нарастание показателей экспрессии p53 и Bcl-2, более выраженные при ХАГ и ЛГ III-IV ст. Увеличение экспрессии p53 отражает интенсификацию апоптозной активности в быстро делящихся клетках эпителия СОЖ. Повышение экспрессии Bcl-2 является предиктором торможения апоптоза в клетках эпителия СОЖ и может служить фактором дальнейшего прогрессирования ХГ. Соответствующая тенденция в плане экспрессии молекул Bcl-2, p53 и Ki-67 наблюдается в ЛГ III и IV ст., что отражает параллелизм развития событий в эпителии и лимфоидной ткани СОЖ у пациентов с ХГ, ассоциированным с *H. pylori*.

Показано, что, несмотря на значительное улучшение показателей клеточного гомеостаза у пациентов с ХГ после проведения эрадикации *H. pylori*, параметры экспрессии исследуемых молекул не восстанавливаются в полной мере, что может служить предиктором для прогрессирования заболевания даже в отсутствии *H. pylori*. Данная точка зрения также находит подтверждение в современных литературных источниках, свидетельствующих о сохранении незначительного воспалительного процесса через год [Кононов А.В. и соавт., 2004; Ливзан М.А. и соавт., 2007] и даже пять лет после элиминации *H. pylori*, более чем у 20% лиц [Veijola L. et al., 2007].

## **ГЛАВА 4. MALT-ЛИМФОМА ЖЕЛУДКА: КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

### **4.1. Клинико-эндоскопическая и эндосонографическая характеристика пациентов с MALT-лимфомами до назначения эрадикационной терапии *H. pylori***

Группу обследованных составили 49 пациентов с MALT-лимфомой желудка в возрасте от 60 до 74 лет. Средний возраст пациентов составил  $66,2 \pm 1,16$  лет. Из 49 пациентов женщин было 26 (53,1%) и 23 (46,9%) мужчин. Суммируя данные объективного обследования, ФГДС, эндосонографии, гистологического и иммуногистохимического исследований I стадия MALT-лимфомы верифицировалась у 19 (38,8%) пациентов, тогда как II стадия – у 30 (61,2%) обследованных. Достоверной разницы в половозрастных характеристиках и длительностью анамнеза заболевания у пациентов с I и II стадиями заболевания не наблюдалось.

Практически у всех пациентов с MALT-лимфомой в анамнезе заболевания наблюдался диспепсический синдром, сопоставимый по длительности с таковым у пациентов ХАГ ( $p > 0,05$ ): в среднем  $24,6 \pm 1,88$  лет, но достоверно превышающий длительность диспепсического синдрома у больных с ХНГ ( $p < 0,05$ ). Период, охватывающий время от ухудшения общего состояния до постановки диагноза MALT-лимфомы, составил  $9,24 \pm 1,25$  мес. При этом у 5 (10,2%) больных диагноз MALT-лимфомы был поставлен в течение 3 мес. от начала заболевания, у 7 (14,3%) - в течение 3-6 мес., в интервале 6-9 мес. диагноз был установлен у 13 (26,5%) пациентов, у 15 (30,6%) - время до постановки диагноза составило 9-12 мес. и у 9 (18,4%) - более 1 года. В длительности анамнеза до постановки диагноза у пациентов с I и II стадиями MALT-лимфомы достоверных различий не наблюдалось ( $p < 0,05$ ). Так, у пациентов с MALT-лимфомой I стадии длитель-

ность периода ухудшения диспепсического синдрома составила  $9,5 \pm 1,87$  мес., тогда как у больных с MALT-лимфомой II стадии –  $9,06 \pm 1,75$  мес.

Все обследованные пациенты предъявляли жалобы на боль или дискомфорт в эпигастральной области, что и служило поводом для их обращения к врачу и выполнения ФГДС. Выяснение характера болевого синдрома у 19 (38,8%) пациентов свидетельствовало о незначительной боли постоянного характера в эпигастральной боли, усиливающейся после приема пищи. На боль умеренного характера предъявляли жалобы 17 (34,7%) пациентов, сильную боль 2 (4,1%) больных и 11 (22,4%) больных указывали на наличие дискомфорта в верхней части живота; 16 (32,7%) – на чувство раннего насыщения. У 20 (40,8%) пациентов боль и дискомфорт уменьшались под влиянием антикислотных препаратов и у 14 (28,6%) – при приеме прокинетиков. При этом достоверно реже ( $p > 0,05$ ) больным со 2 стадией заболевания реже в облегчении диспепсического синдрома помогали прокинетики. Проведенное сопоставление характера болевого синдрома у пациентов с I и II стадиями MALT-лимфомы желудка показало, что у пациентов со II стадией заболевания частота встречаемости болевого синдрома и его интенсивность достоверно превышали таковые у больных с I стадией болезни ( $p < 0,05$ ). 8 (16,3%) пациентов с MALT-лимфомой предъявляли жалобы на изжогу и 6 (12,2%) - на тошноту. При этом достоверных различий в указанных клинических признаках между пациентами с I и II стадиями заболевания не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). 20 (40,8%) больных отмечали снижение аппетита, при этом, 4 (8,2%) – вплоть до анорексии. Снижение аппетита достоверно чаще определялось в группе пациентов со II стадией опухоли ( $p < 0,05$ ). 4 (8,2%) пациентов отмечали у себя нечастую рвоту. Из них с I стадией MALT-лимфомы 1 (2%) чел.; остальные 3 (6,2%) – со II стадией. Рвота с прожилками крови определялась у 2 чел. - 6,7% больных со II стадией заболевания. У 1 (3,3%) из них диагностировалась мелена. При этом достоверных раз-

личий между частотой встречаемости анорексии и рвоты у пациентов с MALT-лимфомой различных стадий не обнаруживалось ( $p > 0,05$ ). Похудание в течение последних 3 месяцев отмечало 8 (16,3%) пациентов. При этом данный симптом достоверно чаще регистрировался у больных со II стадией заболевания ( $p < 0,05$ ). Все пациенты, отмечавшие похудание предъявляли жалобы на общую слабость, частота и выраженность которой у пациентов со II стадией болезни превышали таковые у больных с I стадией MALT-лимфомой ( $p < 0,05$ ). Похудание ассоциировалось с диарейным синдромом, определяющимся у 9 (18,4%) больных. При этом похудание достоверно чаще определялось у больных со II стадией опухоли ( $p < 0,05$ ). Запор верифицировался у 13 (26,5%) больных, при этом существенных различий в частоте его встречаемости у лиц с I и II стадиями заболевания не обнаруживалось ( $p > 0,05$ ). При оценке уровня диспепсического синдрома по ВАШ выявлено, что его интенсивность была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у пациентов со II стадией заболевания, по сравнению с диспепсическим синдромом у пациентов с I стадией болезни ( $p < 0,05$ ): соответственно,  $3,73 \pm 0,45$  и  $5,07 \pm 0,4$  баллов. Повышение температуры тела до субфебрильных цифр диагностировалось у 2 (4,1%), потливость в ночное время у 3 (6,1%) пациентов. Все они принадлежали к подгруппе больных со II стадией MALT-лимфомы. Достоверных различий в указанных клинических симптомах у больных с I и II стадиями заболевания не отмечалось ( $p > 0,05$ ). Оценка состояния здоровья по шкале ECOG показала, что у 10 (52,6%) пациентов с MALT-лимфомой I стадии состояние соответствовало 0 классу шкалы, а у 9 (47,4%) – 1 классу. У 16 (53,3%) пациентов со II стадией определялся 0 класс состояния по шкале ECOG, у 9 (30%) – 1 класс и у 5 (16,7%) – 2 класс. У 6,7% (2) пациентов со II стадией заболевания опухолевидное образование удавалось прощупать через переднюю брюшную стенку в области эпигастрия.

Нарушение диеты в анамнезе отметило 32 (65,3%), прием НПВП 9 (18,4%) лиц с MALT-лимфомой. Курение регистрировалось у 10 (20,4%) пациентов, алкоголь употребляют 8 (16,3%) лиц, наследственность по язвенной болезни отягощена у 6 (12,2%) чел., раку желудка – у 4 (8,2%) больных с MALT-лимфомой. Из сопутствующих заболеваний регистрировались желчекаменная болезнь – у 12,2% (6) чел., хронический бескаменный холецистит и хронический панкреатит у 18,4% (9) чел., неэрозивный эзофагит у 12,2% (6), неязвенный колит – у 32,7% (16) лиц, жировой гепатоз у 30,6% (15), хронический бронхит у 18,4% (9), мочекаменная болезнь у 12,2 (6), гипертоническая болезнь у 51% (25) и ИБС в виде стенокардии напряжения II ФК у 20,4% (10) пациентов.

Лабораторные исследования позволили выявить признаки легкой железодефицитной анемии у 3 (15,8%) пациентов с MALT-лимфомой I стадии и у 4 (13,3%) больных со II стадией заболевания. А также умеренной железодефицитной анемии у 3 (10%) пациентов со II стадией заболевания. В количестве выявленных случаев анемии среди больных с I и II стадией MALT-лимфомы достоверной разницы не обнаруживалось ( $p>0,05$ ). Повышения уровня ЛДГ и  $\beta 2$ -микроглобулина не было обнаружено ни у одного больного. Красный костный мозг также оставался интактным во всех случаях наблюдения (таблица 17).

Таблица 17

## Клиническая характеристика пациентов с MALT-лимфомой желудка

Признак	MALT-лимфома I стадия		MALT-лимфома II стадия		MALT-лимфома I-II стадия	
	N=19	100%	N=30	100%	N=49	100%
1	2	3	4	5	6	7
Время до постановки диагноза, месяцы:						
< 3 мес.	2	10,5	3	10	5	10,2
3-6 мес.	3	15,8	4	13,3	7	14,3
6-9 мес.	5	26,3	8	26,7	13	26,5
9-12 мес.	6	31,6	9	30	15	30,6
>12 мес.	3	15,8	6	20	9	18,4
Боль в эпигастрии:	11	57,9	27*	90*	38	77,6
незначительная	7	36,8	12	40	19	38,8
умеренная	4	21,1	13*	43,3*	17	34,7
выраженная	-	-	2	6,7	2	4,1

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6	7
Абдоминальный дискомфорт	8	42,1	3*	10*	11	22,4
Боль или дискомфорт:						
после еды	19	100	30	100	49	100
натошак	10	52,6	30	100	40	81,6
ночью	10	52,6	30	100	40	81,6
уменьшаются от приема антикислотных препаратов прокинетиков	9	47,4	11	36,7	20	40,8
	9	47,4	5	16,7*	14	28,6
Баллы, по ВАШ	3,73±0,45		5,07±0,47*		4,55±0,39	
Чувство раннего насыщения	7	36,8	9	30	16	32,7
Изжога	3	15,8	5	16,7	8	16,3
Боль в проекции пищевода						
Тошнота	2	10,5	4	13,3	6	12,2
Снижение аппетита	6	31,6	14*	46,7*	20	40,8
Анорексия	-	-	4	13,3	4	8,2
Рвота	1	5,3	3	10	4	8,2
Рвота с прожилками крови	-	-	2	6,7	2	4,1
Признак	1	2	3	4	5	6
Похудание	-	-	8*	26,7*	8	16,3
< 5 кг	-	-	3	10	3	6,1
> 5 кг	-	-	5	16,7	5	10,2
Общая слабость:	1	5,3	10	33,3*	11	22,4
незначительная	1	5,3	4	13,3	5	10,2
умеренная	-	-	6*	20*	6	12,2
Диарея	1	5,3	8	26,7	9	18,4
Мелена	-	-	1	3,3	1	2
Запор	6	31,6	7	23,3	13	26,5
Потливость	-	-	3	10	3	6,1
Лихорадка	-	-	2	6,7	2	4,1
Пальпация опухоли	-	-	2	6,7		
Анемия:	-	-	6*	20*	6	12,2
Незначительная	-	-	4	13,3	4	8,2
Умеренная	-	-	2	6,7	2	4,1
Нарушение диеты	13	68,4	19	63,3	32	65,3
Прием НПВП	3	15,8	6	20	9	18,4
Курение	4	21,1	6	20	10	20,4
Употребление алкоголя	3	15,8	5	16,7	8	16,3
Отягощенная наследственность:						
по язвенной болезни	2	10,5	4	13,3	6	12,2
по раку желудка	1	5,3	3	10	4	8,2

Продолжение таблицы 17

Сопутствующие заболевания:						
желчекаменная болезнь	2	10,5	4	13,3	6	12,2
хронический бескаменный холецистит	4	21,1	5	16,7	9	18,4
хронический панкреатит	3	15,8	6	20	9	18,4
неэрозивный эзофагит	2	10,5	4	13,3	6	12,2
неязвенный колит	5	26,3	11	36,7	16	32,7
жировой гепатоз	6	31,6	9	30	15	30,6
хронический бронхит	3	15,8	6	20	9	18,4
мочекаменная болезнь	2	10,5	4	13,3	6	12,2
гипертоническая болезнь	9	47,4	16	53,3	25	51
ИБС. Стенокардия						
напряжения II ФК	3	15,8	7	23,3	10	20,4

При эндоскопическом исследовании чаще выявлялись язвенная (24 – 49%) и гастритоподобная формы (у 9 чел. – 18,4%) MALT-лимфомы желудка. Реже встречались инфильтративная форма - у 8 (16,3%) чел., инфильтративно-язвенная – у 5 (10,2%) чел., полиповидная (экзофитная) – у 1 (2,1%) чел., смешанная – у 2 (4,1%) чел. У 19 (38,8%) пациентов опухоль располагалась в антральном отделе желудка, у 11 (22,4%) чел. – в теле желудка, у 3 (6,1%) пациентов – в фундальном отделе желудка. У 14 (28,6%) больных наблюдался мультицентрический рост опухоли с захватом нескольких отделов желудка, как правило, тела и антрума, у 2 (4,1%) больных определялось тотальное поражение желудка. При сопоставлении результатов эндоскопического исследования у пациентов с различными стадиями MALT-лимфомы установлено, что у больных со II стадией поражения достоверно чаще регистрировались инфильтративно-язвенная форма заболевания ( $p < 0,05$ ), но - реже гастритоподобная ( $p < 0,05$ ). При этом у больных со II стадией заболевания чаще верифицировался мультицентрический тип роста опухоли ( $p < 0,05$ ) (таблица 18).

Проведенное исследование пациентов с MALT-лимфомой показало, что гастритоподобный вариант роста опухоли верифицируется лишь у пациентов с I стадией заболевания. При этом у всех 9 (100%) пациентов с гастритоподобным вариантом рост опухоли ограничивался слизистой оболочкой стенки желудка. У больных с гастритоподобным вариантом в опухолевом очаге также определялись

эрозивные поражения слизистой. При инфильтративной форме роста у 4 из 5 пациентов (80%) опухолевая инвазия ограничивалась подслизистым слоем, у 1 (20%) верифицировалось распространение опухоли на мышечный слой и субсерозный слой желудочной стенки. У 60% (3) пациентов с I стадией заболевания и язвенной формой опухоли, ее рост ограничивался подслизистым слоем стенки желудка и у 40% (2) – распространялся на мышечный и субсерозный слой.

У 36,8% (7 чел.) из 19 пациентов со II стадией заболевания и имеющих язвенную форму новообразования, опухоль ограничивалась слизистой и подслизистым слоями. Локализация опухоли в пределах слизистой и подслизистого слоев также определялась у пациентов с экзофитной формой (1 чел. – 100%) и у 66,7% (2) больных с инфильтративной формой новообразования. У 63,2% (12) из 19 пациентов с язвенной формой опухоли, новообразование достигало мышечного и субсерозного слоев. У 1 (33,3%) из 3 пациентов с инфильтративной формой заболевания, опухоль достигала мышечного слоя. При инфильтративно-язвенной форме опухоли новообразование всегда распространялось за пределы подслизистого слоя и у 4 (80%) из 5 пациентов - распространялось трансмурально с выходом за пределы органа. У 100% (2) пациентов со смешанной формой опухоли верифицировалось глубокое поражение стенки желудка, достигающее мышечного и субсерозного слоев слизистой. Таким образом, у пациентов с II стадией болезни достоверно чаще регистрировались глубокое поражение стенки желудка – 66,7% (20 чел.), по сравнению с пациентами с I стадией MALT-лимфомы, у которых в 84,2% (16) случаев новообразование ограничивалось слизистой и подслизистым слоями ( $p < 0,05$ ).

У всех пациентов со II стадией MALT-лимфомы определялось поражение региональных лимфатических узлов. У 86,7% (26 чел.) – парагастральных и у 13,3% (4 чел.) - мезентериальных лимфатических узлов.



В целом при эндосонографическом исследовании MALT-лимфома желудка представляла собой гиперэхогенное образование, располагающееся, как правило, в пределах слизистого и подслизистого слоев: у 26 (53,1%) пациентов. При этом язвенная форма MALT-лимфомы являлась доминирующей и верифицировалась у 24 (49%) пациентов (таблица 18).

Таблица 18

## Топографическая и эндоскопическая локализация MALT-лимфомы

Признак	MALT-лимфома I стадия		MALT-лимфома II стадия		MALT-лимфома I-II стадия	
	N=19	100%	N=30	100%	N=49	100%
Эндоскопические формы:						
язвенная	5	26,3	19*	63,3*	24	49
гастритоподобная	9	47,4	.*	.*	9	18,4
инфильтративная	5	26,3	3	10	8	16,3
инфильтративно-язвенная	-	-	5	16,7	5	10,2
экзофитная	-	-	1	3,3	1	2
смешанная	-	-	2	6,7	2	4,1
Анатомическая локализация:						
антральный отдел	10	52,6	9	30	19	38,8
тело желудка	4	21,1	7	23,3	11	22,4
фундальный отдел	2	10,5	1	3,3	3	6,1
мультицентрическая	3	15,8	11*	36,7*	14	28,6
тотальная	-	-	2	6,7	2	4,1
Эндосонографические признаки:						
слизистый/подслизистый слой	16	84,2	10*	33,3*	26	53,1
мышечный/субсерозный/серозный	3	15,8	16*	53,3*	19	38,8
выход за пределы органа	-	-	4	13,3	4	8,2
Поражение региональных лимфатических узлов:						
парагастральные	-	-	30*	100*	30	61,2
мезентериальные	-	-	26*	86,7*	26	53,1
	-	-	4	13,3	4	8,1

**Примечание:** знаком «\*» показаны достоверные различия  $p < 0,05$  в исследуемых признаках между пациентами с I и II стадиями MALT-лимфомы.

Результаты исследования рН базального желудочного содержимого у больных с MALT-лимфомой выявили наиболее низкие показатели кислотности желудочного содержимого у всех пациентов с MALT-лимфомой. Только у 6 (12,2%) пациентов диагностировалось нормаацидное состояние. При этом у 43

(87,8%) – гипоацидное. Гипоацидное состояние базальной секреции желудочного сока у пациентов с MALT-лимфомой желудка верифицировалось достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), по сравнению с больными ХАГ и ЛГ III-IV степени. Полученные данные объяснялись высокой частотой встречаемости продвинутых стадий ХГ у больных с MALT-лимфомой (таблица 19).

Наши данные по клиническому течению, эндоскопическим и эндосонографическим характеристика MALT-лимфом желудка в целом отражают сведения, представленные в литературных источниках [Тимофеева О.Л., 2010; Малихова О.А., 2010; Andriani A. et al., 2009; Zucca E. et al., 2000].

Таблица 19

Тип кислотопродуцирующей функции желудка  
у пациентов с различными формами хронического *H. pylori*-  
ассоциированного гастрита и MALT-лимфоме желудка

Тип кислотообразования в желудке	ХНГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)	ХАГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)	ХАГ/ЛГ III-IV ст. N=30 (100%)	MALT-лимфома желудка N=49 (100%)
Нормохлоргидрия	12 (40%)	8 (26,7%)*	9 (30%)	6 (12,2%)
Гиперхлоргидрия	16 (53,3%)	13 (43,3%)	2 (6,7%)**	- (-%)
Гипохлоргидрия	2 (6,7%)	9 (30%)*	19 (63,3%)**	43 (87,8%)***

**Примечание:** знаком «\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ХНГ/ЛГ I-II ст.; знаком «\*\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ХАГ/ЛГ I-II ст.; знаком «\*\*\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ХАГ/ЛГ III-IV ст.

**4.2. Гистологическая характеристика слизистой оболочки  
у пациентов с MALT-лимфомой желудка**

У обследованной группы пациентов при гистологическом исследовании определялась «диффузная инфильтрация собственной пластинки СОЖ лимфоцитоподобными клетками и малыми лимфоцитами, диагностировались лимфоэпителиальные повреждения с разрушением железистого эпителия, внутриопухолевые реактивные лимфоидные фолликулы. В некоторых биоптатах верифицировались немногочисленные иммунобластные клетки, проникновение инфильтрата за собственную мышечную пластинку. Необходимо отметить, что лимфоэпителиальные повреждения верифицировались у 85,7% (42 чел.) паци-

ентов с MALT-лимфомой. При этом лишь у 44,4% (4 чел.) больных с гастритоподобным вариантом заболевания. У 14,3% (7 чел.) с MALT-лимфомой определялась ЛГ III-IV степени: соответственно, III степени – у 4,1% (2 чел.) и IV степени – у 10,2% (5 чел.) с MALT-лимфомой желудка. Тем не менее, у всех пациентов с отсутствием лимфоэпителиальных повреждений в СОЖ при иммуногистохимическом исследовании легких цепей верифицировался моноклональный характер лимфоидного инфильтрата. По нашим данным, обнаружение лимфоэпителиальных повреждений обладает 100% специфичностью для MALT-лимфомы и только 85,7% чувствительностью.

Необходимо отметить, что у пациентов с I стадией заболевания при гистологическом исследовании всегда верифицировался субтип А MALT-лимфомы, т.е. чистая мелкоклеточная MALT-лимфома с содержанием крупноклеточного (бластный) компонента в составе опухоли менее 1%. У таких пациентов определялись скопления лимфобластов менее 5 клеток. У пациентов с MALT-лимфомой II стадии, как правило верифицировался гистологический субтип В, так называемая мелкоклеточная MALT-лимфома с крупноклеточным компонентом. Таких пациентов было 25 (83,3%) человек. При гистологическом исследовании биоптатов опухолевой лимфоидной ткани в данной когорте больных обнаруживался крупноклеточный компонент в количестве менее 10% от общего содержания опухолевых клеток. Также определились скопления бластов от 5 до 20 клеток. Еще у 5 (16,7%) пациентов со II стадией опухоли верифицировался гистологический субтип А. (рис. 10,11).

При исследовании СОЖ за пределами MALT-лимфомы мы наблюдали типичную картину ХАГ, ассоциированного с *H. pylori*. При этом атрофические изменения верифицировались, как в слизистой оболочке антрального отдела, так и в теле желудка. Атрофия слизистой оболочки антрального отдела 1 степени определялась у 12 (24,5%) пациентов, у 16 (32,7%) больных – 2 степени и у 21 (42,9%) – 3 степени. Атрофический процесс 1 степени в слизистой оболочке тела желудка диагностировался у 30,6% (15 чел.), 2 степени – у 28,6% (14 чел.), 3 степени – у 40,8% (20 чел.). Оценка проведенных результатов свидетельствовала о наличии

ХГ 2 стадии у 30,6% (15 чел.), 3 стадии у 28,6% (14 чел.) и 4 стадии у 20 (40,8%) пациентов.

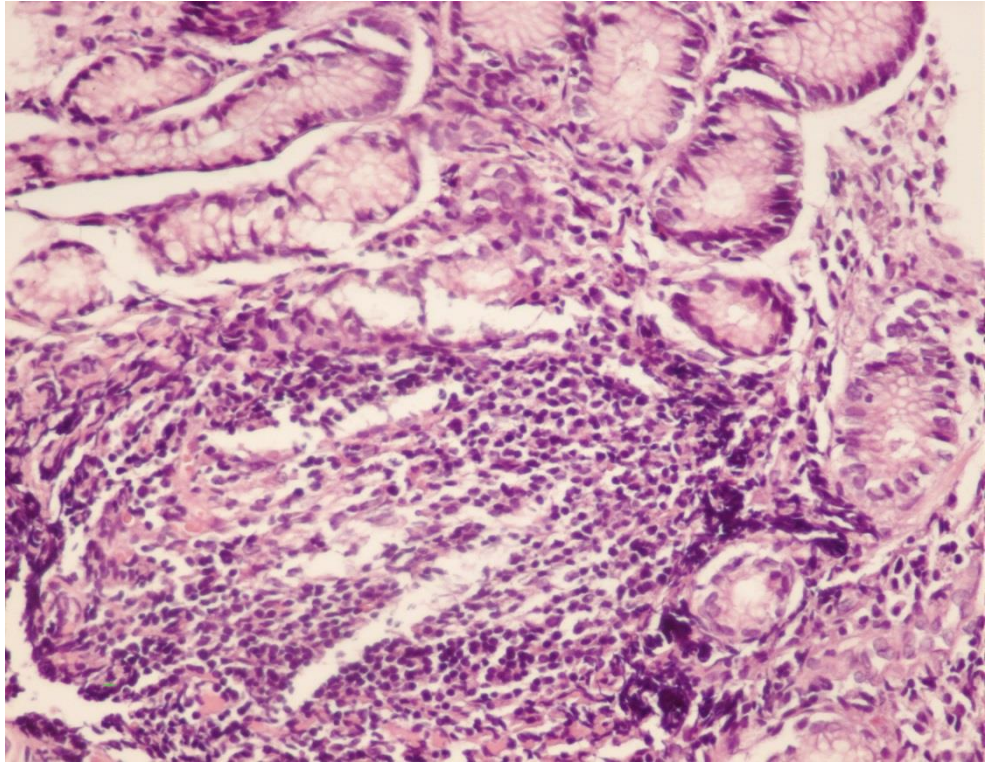


Рис.10. MALT-лимфома желудка.

Лимфоэпителиальные повреждения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200.

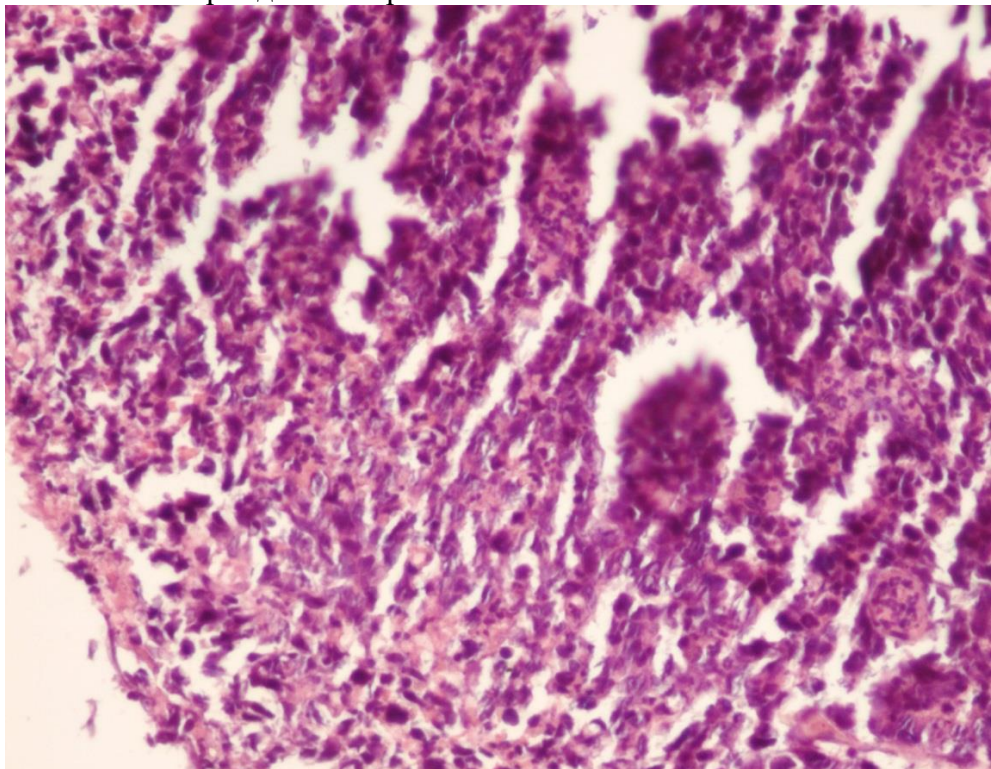


Рис.11. MALT-лимфома желудка.

Лимфоэпителиальные повреждения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200.

У 41 (83,7%) чел. верифицировалась слабая степень лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела желудка и у 8 чел. (16,3%) – умеренная. У 42 (85,7%) чел. определялась незначительная по степени инфильтрация слизистой оболочки тела желудка и у 7 (14,3%) - умеренная. Анализ характера инфильтративных изменений у 24 (49%) пациентов определял 1 степень гастрита, у 17 (34,7%) – 2 степень, а у 8 (16,3%) - 3 степень гастрита. Также у пациентов с MALT лимфомой определялась инфильтрация антрального отдела СОЖ нейтрофильными лейкоцитами: у 41 (83,7%) – I ст. и у 8 (16,3%) – II ст. Также как и у пациентов с ХАГ при MALT-лимфоме желудка нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки тела желудка, определяющая активность воспалительного процесса, регистрировалась значительно реже, чем - антрального отдела желудка ( $p < 0,05$ ). Также у 7 (14,3%) чел. диагностировались полные эрозии и у 4 (8,2%) – неполные. Полипы определялись у 11 (22,4%) больных. У всех пациентов верифицирована обсемененность *H. pylori* СОЖ: соответственно, у 30 (61,2%) 1 степени и у 19 (38,8%) 2 степени.

У пациентов с MALT-лимфомой желудка по сравнению с ХАГ и ЛГ III и IV степенью определяется прогрессирующее нарастания атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка ( $p < 0,05$ ), не достоверное снижение степени лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела желудка ( $p > 0,05$ ), значительное нарастания частоты встречаемости и увеличения выраженности неполной кишечной метаплазии и дисплазии эпителия желудка ( $p < 0,05$ ). При этом стадия ХГ в соответствии с классификацией OLGA (2008) достоверно увеличивалась ( $p < 0,05$ ), что обуславливалось высокой частотой определения ХГ III и IV стадий: соответственно, у 14 (28,6%) - и 20 (40,8%) пациентов и отсутствием верификации ХГ I стадии (таблица 20).

Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка  
различных групп пациентов

Тип морфологических изменений	ХНГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ III-IV ст.	МАЛТ- лимфома желудка
	N=30 (100%)	N=30 (100%)	N=30 (100%)	N=49 (100%)
1	2	3	4	5
Атрофия слизистой антрального отдела желудка	- (-%)	30 (100%)*	30 (100%)	49 (100%)
I степень атрофии	- (-%)	15 (50%)*	7 (23,3%)**	12 (24,5%)
II степень атрофии	- (-%)	11 (36,7%)*	12 (40%)	16 (32,7%)
III степень атрофии	- (-%)	4 (13,3%)*	11 (36,7%)**	21 (42,9%)
Атрофия слизистой тела желудка	- (-%)	14 (46,7%)*	25 (83,3%)**	49 (100%)*
I степень атрофии	- (-%)	10 (33,3%)*	14 (46,7%)**	15 (30,6%)
II степень атрофии	- (-%)	4 (13,3%)*	7 (23,3%)	14 (28,6%)
III степень атрофии	- (-%)	- (-%)	4 (13,3%)**	20 (40,8%)*
Нейтрофильная инфильтрация слизистой антрального отдела желудка				
слабая степень	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	49 (100%)
умеренная степень	15 (50%)	20 (66,7%)*	26 (86,7%)**	41 (83,7%)
высокая степень	11 (36,7%)	8 (26,7%)*	4 (13,3%)**	8 (16,3%)
	4 (13,3%)	2 (6,7%)	- (-%)	- (-%)
Нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки тела желудка				
слабая степень	20 (66,7%)	9 (30%)*	9 (30%)	22 (44,9%)
умеренная степень	11 (36,7%)	6 (20%)*	7 (23,3%)	15 (30,6%)
высокая степень	6 (20%)	3 (10%)	2 (6,7%)	7 (14,3%)
	3 (10%)	- (-%)	- (-%)	- (-%)
Лейкоцитарная инфильтрация слизистой антрального отдела желудка				
Слабая степень	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	49 (100%)
Средняя степень	9 (30%)	14 (46,7%)*	21 (70%)**	41 (83,7%)
Высокая степень	12 (40%)	16 (53,3%)*	9 (30%)**	8 (16,3%)
	9 (30%)	- (-%)*	- (-%)	- (-%)
Лейкоцитарная инфильтрация слизистой тела желудка				
слабая инфильтрация	25 (83,3%)	14 (46,7%)*	25 (83,3%)**	49 (100%)*
средняя степень	12 (40%)	9 (30%)	22 (73,3%)**	42 (85,7%)
высокая степень	8 (26,7%)	5 (16,7%)	3 (10%)	7 (14,3%)
	5 (16,7%)	- (-%)*	- (-%)	- (-%)
Кишечная метаплазия	- (-%)	18 (60%)*	24 (80%)**	49 (100%)*
Метаплазия полная	- (-%)	16 (53,3%)*	21 (70%)**	33 (67,3%)
Метаплазия неполная	- (-%)	2 (6,7%)	3 (10%)	16 (32,7%)*
Степень кишечной метаплазии				
незначительная	- (-%)	18 (60%)*	24 (80%)**	49 (100%)*
умеренная	- (-%)	12 (40%)*	13 (43,3%)	12 (24,5%)
выраженная	- (-%)	5 (16,7%)*	9 (30%)**	25 (51%)
	- (-%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	12 (24,5%)*

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5
Дисплазия	- (-%)	16 (53,3%)*	20 (66,7%)**	45 (91,8%)***
I степень дисплазии	- (-%)	12 (40%)*	10 (33,3%)	20 (40,8%)
II степень дисплазии	- (-%)	3 (10%)	7 (23,3%)**	18 (36,7%)
III степень дисплазии	- (-%)	1 (3,3%)	3 (10%)	7 (14,3%)
Стадия гастрита:				
I стадия	- (-%)	15 (50%)*	5 (16,7%)**	- (-%)***
II стадия	- (-%)	11 (36,7%)*	14 (46,7%)	15 (30,6%)
III стадия	- (-%)	4 (13,3%)*	4 (13,3%)	14 (28,6%)
IV стадия	- (-%)	- (-%)	7 (23,3%)**	20 (40,8%)
Степень гастрита:				
I степень	5 (16,7%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)**	24 (49%)
II степень	12 (40%)	20 (66,7%)*	16 (53,3%)**	17 (34,7%)
III степень	8 (26,7%)	5 (16,7%)	3 (10%)	8 (16,3%)
IV степень	5 (16,7%)	- (-%)*	- (-%)	- (-%)
Эрозии СОЖ	2 (6,7%)	5 (16,7%)	6 (20%)	11 (22,4%)
Полные эрозии	- (-)	3 (10%)	3 (10%)	7 (14,3%)
Неполные эрозии	2 (6,7%)	2 (6,7%)	3 (10%)	4 (8,2%)
Лимфоидная гиперплазия				
I степень	25 (83,3%)	9 (30%)*	- (-%)	- (-%)
II степень	5 (16,7%)	21 (70%)*	- (-%)	- (-%)
III степень	- (-%)	- (-%)	26 (86,7%)**	2 (4,1%)***
IV степень	- (-%)	- (-%)	4 (13,3%)**	5 (10,2%)
V степень	- (-%)	- (-%)	- (-%)	42 (85,7%)***
Полипы	- (-%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)	11 (22,4%)
Степень обсемененности СОЖ				
Н. pylori:				
I степень	8 (26,7%)	12 (40%)*	20 (66,7%)**	30 (61,2%)
II степень	12 (40%)	16 (53,3%)*	10 (33,3%)**	19 (38,8%)
III степень	10 (33,3%)	3 (10%)*	- (-%)	- (-%)

**Примечание:** знаком «\*» показаны достоверные различия  $p < 0,05$  по сравнению с 1 группой сравнения, знаком «\*\*» показаны достоверные различия  $p < 0,05$  по сравнению со 2 группой сравнения, знаком «\*\*\*» показаны достоверные различия  $p < 0,05$  по сравнению с 3 группой сравнения.

Нами выявлена сильная ассоциативная связь между MALT-лимфомой и кишечной метаплазией ( $r=0,73$ ) и умеренная – между MALT-лимфомой и дисплазией эпителия СОЖ ( $r=0,59$ ).

#### **4.3. Иммуногистохимическое, фенотипическое и генотипическое исследование слизистой оболочки желудка у пациентов с MALT-лимфомами**

Отсутствие достоверных различий в анализируемых иммуногистохимических показателях эпителиальных и лимфоидных элементов у пациентов с I и II стадиями MALT-лимфомы, а также у пациентов с разными субтипами опухоли позволило нам объединить результаты иммуногистохимических исследований пациентов с различными стадиями и гистологическими типами опухоли в одну группу. Проведенные иммуногистохимические исследования свидетельствовали о нарастании площади экспрессии Ki-67 в эпителиальных клетках по мере усиления атрофических изменений СОЖ, что подтверждает точку зрения о том, что усиление пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ прямо пропорциональной степени выраженности атрофического процесса [Ивашкин В.Т. и соавт., 2002; Исаков В.А. и соавт., 2003; Комаров Ф.И. и соавт., 2007]. Показано, что площадь экспрессии Ki-67 в СОЖ у пациентов с ХАГ и ЛГ I и II степени достоверно превышает таковую у больных с ХНГ и ЛГ I-II степени ( $p < 0,05$ ), а площадь экспрессии Ki-67 у больных с ХАГ и ЛГ III-IV степени достоверно превышает таковую у больных с ХАГ и ЛГ I-II степени ( $p < 0,05$ ). При этом площадь экспрессии Ki-67 в эпителии СОЖ у пациентов с MALT-лимфомой превышает таковую у больных с ХАГ, как с ЛГ I-II степени, так и с ЛГ III-IV степени ( $p < 0,05$ ), а оптическая плотность экспрессии Ki-67 у пациентов с ХАГ и ЛГ I-II степени достоверно не отличается от таковой при ХНГ и ЛГ I-II степени. У пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV степени и у лиц с MALT-лимфомой оптическая плотность экспрессии Ki-67 превышала таковую у пациентов с ХНГ и ЛГ I-II степени ( $p < 0,05$ ). При ХАГ и ЛГ I-II степени наблюдалось достоверное увеличение экспрессии p53 в эпителии СОЖ ( $p < 0,05$ ). По мере увеличения степени ЛГ экспрессия p53 усиливалась, достигая максимальных значений у больных с MALT-лимфомой ( $p < 0,05$ ). В свою очередь, оптическая плотность экспрессии p53 достоверно превышала соответствующее значение у больных с ХНГ и ЛГ I-



II степени только у пациентов с MALT-лимфомой желудка ( $p < 0,05$ ). Площадь экспрессии Vcl-2 в СОЖ достоверно нарастала у пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV степени и MALT-лимфоме ( $p < 0,05$ ). Аналогичная закономерность отмечалась и в нарастании оптической плотности экспрессии Vcl-2 (рис. 12,13,14) (таблица 21).

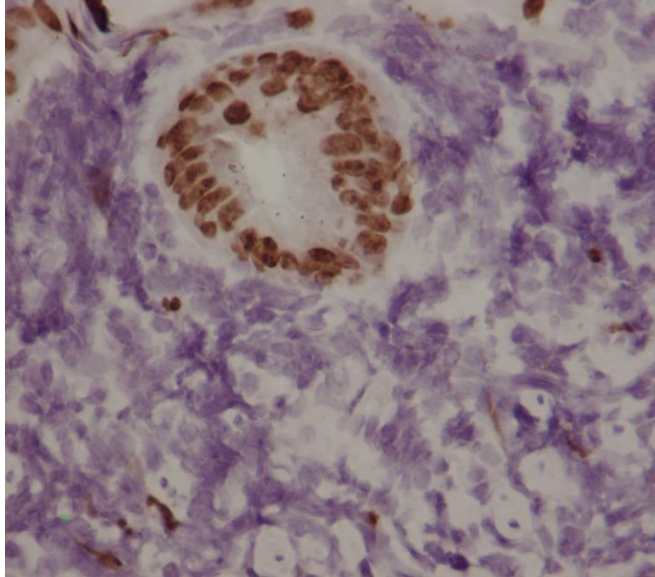


Рис. 12. MALT-лимфома желудка. Экспрессия Ki-67 в СОЖ. Увеличение X 400.

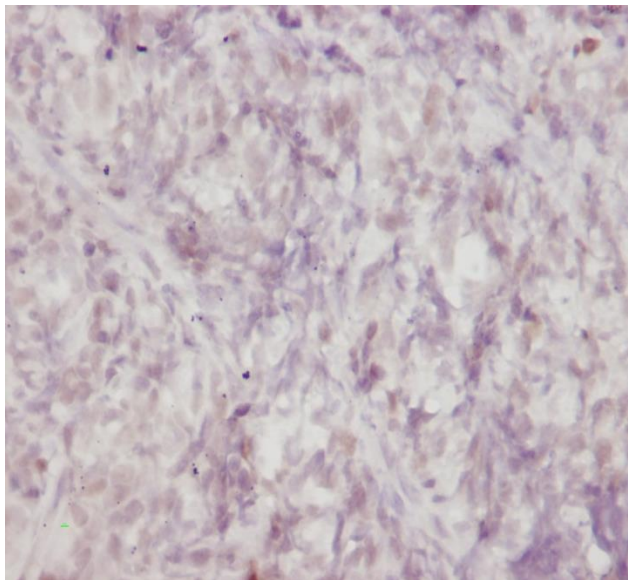


Рис. 13. MALT-лимфома желудка. Экспрессия p53 в СОЖ. Увеличение X 400.

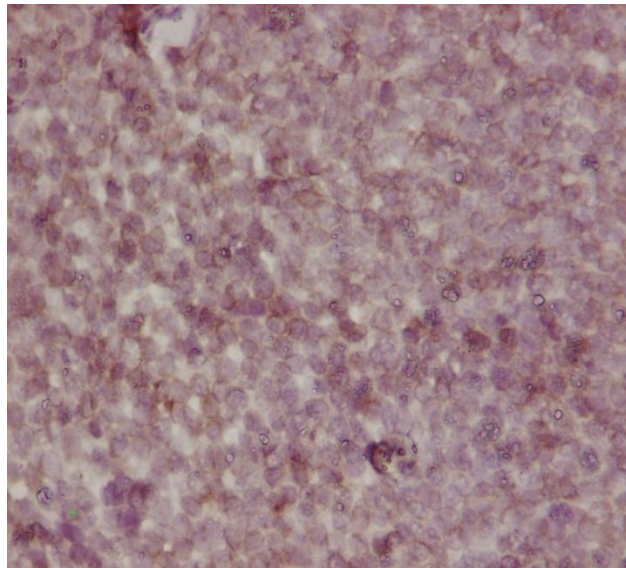


Рис. 14. MALT-лимфома желудка. Экспрессия Vcl-2 в СОЖ. Увеличение X 400.

Таблица 21

Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка при хроническом H. pylori-ассоциированном гастрите, лимфоидной гиперплазии и MALT-лимфоме

Показатели	ХНГ/ ЛГ I-II ст. (N=30)	ХАГ/ ЛГ I-II ст. (N=30)	ХАГ/ ЛГ III-IV ст. (N=30)	ХАГ/MALT- лимфома (N=49)
Площадь экспрессии Ki-67, %	18,5±1,6	25,6±2,1*	36,4±2,7*,**	47,7±3,8*,**,***
Оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	0,28±0,04	0,33±0,05	0,42±0,07*	0,46±0,08*,**
Площадь экспрессии p53, %	4,3±0,8	11,8±1,8*	16,8±2,2*,**	20,4±3,1*,**
Оптическая плотность p53, ус. ед.	0,22±0,03	0,25±0,04	0,27±0,05	0,32±0,05*
Площадь экспрессии Vcl-2, %	1,4±0,6	2,0±0,7	3,8±0,8*,**	4,7±0,9*,**
Оптическая плотность Vcl-2, ус. ед.	0,16±0,04	0,18±0,5	0,32±0,07*,**	0,34±0,07*,**

**Примечание:** знаком «\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) с I группой. Знаком «\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) со II группой. Знаком «\*\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) между III группой сравнения и MALT-лимфомой.

Проведенные исследования экспрессии p53 и Vcl-2 в эпителии желудка подтверждают точку зрения, свидетельствующую о достоверном увеличении экспрессии данных молекул по мере нарастания атрофии, что, безусловно, свидетельствует о генетическом изменении продуцирующих их клеток [Осадчук А.М. и соавт., 2008; Мозговой С.И., 2011].

Анализ экспрессии маркеров клеточного обновления в лимфоидной ткани СОЖ показал отсутствие их достоверных различий ( $p < 0,05$ ) у пациентов с ЛГ I-II степени при ХНГ и ХАГ. У пациентов с ЛГ III-IV степени определялось достоверное нарастание площади экспрессии и оптической плотности экспрессии Ki-67, площади экспрессии p53, площади экспрессии и оптической плотности экспрессии Vcl-2. При MALT-лимфоме верифицировалось достоверное увеличение площади экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 по сравнению с ЛГ III-IV степени, тогда как в увеличении оптической плотности экспрессии указанных показателей такой закономерности не было. Полученные данные, свидетельствуют о схожести нарушений экспрессии основных молекул клеточного гомеостаза (Ki-67, p53, Vcl-2) как в лимфоидной, так и в эпителиальной ткани СОЖ у пациентов с H. pylori-ассоциированной патологией, что обнажает общность механизмов их изменений (таблица 22).

Таблица 22

Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническими гастритами, лимфоидной гиперплазией и MALT-лимфоме

Показатели	ХНГ / ЛГ I-II ст. (N=30)	ХАГ/ ЛГ I-II ст. (N=30)	ХАГ/ ЛГ III-IV ст. (N=30)	ХАГ/ MALT-лимфома (N=49)
Площадь экспрессии Ki-67, %	4,73±0,88	5,13±0,79	11,53±0,4 **	21,1±1,22*, **, ***
Оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	0,18±0,01	0,19±0,01	0,27±0,01*, **	0,28±0,01*, **
Площадь экспрессии p53, %	4,57±0,75	4,73±0,65	7,33±0,87*, **	9,12±0,64*, **, ***
Оптическая плотность p53, ус. ед.	0,17±0,03	0,22±0,04	0,25±0,04*	0,26±0,04*
Площадь экспрессии Vcl-2, %	5,12±0,36	5,63±0,48	12,67±0,78*, **	20,2±1,25*, **, ***
Оптическая плотность Vcl-2, ус. ед.	0,2±0,03	0,22±0,04	0,28±0,04*	0,28±0,05*

**Примечание:** знаком «\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) с I группой. Знаком «\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) между II и III группами. Знаком «\*\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) между III группой сравнения и MALT-лимфомой желудка.

У всех пациентов с MALT-лимфомой при генотипическом исследовании В-клеток лимфоидных инфильтратов СОЖ с помощью иммуногистохимического исследования легких цепей определялся их моноклоновый характер. При этом у 38 (77,6%) обследованных пациентов наблюдалась экспрессия легких цепей  $\kappa$ , тогда как у 11 (22,4%) -  $\lambda$ -цепей. Специфических для MALT-лимфом иммунофенотипических признаков не существует и проведенные нами исследования подтверждают современное представление о мальтоте, как об опухоли, состоящей из В-лимфоцитов, имеющих иммунологически зрелый фенотип [Feller A.C. et al., 2004]. Так, иммунофенотипирование опухоли у обследованных нами пациентов подтверждало наличие ее способности экспрессировать CD79 $\alpha$  и CD20. При этом все обследованные являлись CD10, CD15, CD23, CD45RO негативными. Во всех случаях экспрессия CD20 доминировала над экспрессией CD3, что подтверждало диагноз MALT-лимфомы желудка.

#### **4.4. Клинические, морфологические и иммуногистохимические особенности MALT-лимфом желудка в динамике заболевания**

Всем пациентам с MALT-лимфомами назначалась эрадикационная терапия *H. pylori* в соответствии Маастрихтскими соглашениями IV (2010) по стандартной схеме 1 линии, включающей омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней [Malfertheiner P. et al., 2012]. Через 4 недели после завершения эрадикационной терапии проводилось исследование маркеров *H. pylori* посредством гистологического метода и быстрым уреазным тестом. Показано, что назначение 1 схемы эрадикационной терапии позволило достичь эрадикации *H. pylori* у 39 (79,6%) пациентов. 10 (21,4%) больным назначалась схема эрадикационной терапии с препаратами висмута, что позволило добиться эффекта эрадикации еще у 8 (16,3%) пациентов. У 2 (4,1%) больных эрадикация достигалась после 3 курса эрадикационной терапии и определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. В периоде гистологической ремиссии MALT-лимфомы клиническое состояние пациентов улучшалось, что связано с

уменьшением выраженности диспепсического синдрома. Уровень диспепсического синдрома у пациентов с I стадией заболевания оценивался в  $0,84 \pm 0,49$  баллов по ВАШ. У больных со II стадией MALT-лимфомы соответствовал  $0,9 \pm 0,36$  баллам по ВАШ. Наличие диспепсического синдрома у части пациентов в периоде ремиссии MALT-лимфомы объяснялось висцеральной гиперчувствительностью у данной группы больных. В стадии эндоскопической и гистологической ремиссии заболевания у пациентов с MALT-лимфомой определялась резидуальная клиническая симптоматика в виде периодически возникающей различной продолжительности незначительной боли в эпигастральной области, не связанной с приемом пищи у 12 (24,5%) пациентов или абдоминального дискомфорта у 15 (30,6%) чел. Часть лиц продолжали жаловаться на чувство раннего насыщения – 15 (30,6%), легкую изжогу – 10 (20,4%), тошноту – 6 (12,2%), снижение аппетита – 9 (18,4%), незначительную общую слабость – 4 (8,2%) чел. У некоторых больных верифицировались расстройства стула в виде диареи в виде жидкого или кашицеобразного стула 3-4 раза в день – 14,3% (7 чел.) или запора – 28,6% (6 чел.). Еще у 9 (18,4%) пациентов при лабораторном исследовании определялись признаки нормохромной легкой анемии. Достоверных различий в интенсивности диспепсического синдрома и частоте встречаемости отдельных клинических проявлений в периоде ремиссии у пациентов с различными стадиями MALT-лимфомы не обнаруживалось ( $p < 0,05$ ). (таблица 23).

Таблица 23

Клиническая характеристика пациентов с MALT-лимфомой желудка при достижении эндоскопической и морфологической ремиссии заболевания

Признак	MALT-лимфома I стадия		MALT-лимфома II стадия		MALT-лимфома I-II стадия	
	N=19	100%	N=30	100%	N=49	100%
1	2	3	4	5	6	7
Незначительная боль в эпигастрии	4	21,1	8	26,7	12	24,5
Абдоминальный дискомфорт	6	31,6	9	30	15	30,6
Чувство раннего насыщения	6	31,6	9	30	15	30,6
Изжога	4	21,1	6	20	10	20,4

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5	6	7
Тошнота	2	10,5	4	13,3	6	12,2
Снижение аппетита	3	15,8	6	20	9	18,4
Незначительная общая слабость	1	5,3	3	10	4	8,2
Диарея	2	10,5	5	16,7	7	14,3
Запор	6	31,6	8	26,7	14	28,6
Легкая анемия	2	10,5	7	23,3	9	18,4

При определении кислотопродуцирующей функции желудка у пациентов с ХНГ и ХАГ с ЛГ I-II степени верифицировалась достоверное уменьшение случаев базальной гиперхлоридрии ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV степени и MALT-лимфоме значимых изменений кислотопродуцирующей функции желудка после достижения ремиссии заболевания не определялось ( $p > 0,05$ ) (таблица 24).

Таблица 24

**Кислотопродуцирующая функция желудка  
у пациентов с различными формами хронического N. pylori-  
ассоциированного гастрита и MALT-лимфоме в динамике заболевания**

Тип кислотообразования в желудке	ХНГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)	ХАГ/ЛГ I-II ст. N=30 (100%)	ХАГ/ЛГ III-IV ст. N=30 (100%)	MALT-лимфома желудка N=49 (100%)
Нормохлоридрия	<u>12 (40%)</u> 20 (66,7%)*	<u>8 (26,7%)</u> 14 (46,7%)*	<u>9 (30%)</u> 12 (40%)	<u>6 (12,2%)</u> 6 (12,2%)
Гиперхлоридрия	<u>16 (53,3%)</u> 8 (26,7%)*	<u>13 (43,3%)</u> 8 (26,7%)*	- (-) - (-%)	- (-%) - (-%)
Гипохлоридрия	<u>2 (6,7%)</u> 2 (6,7%)	<u>9 (30%)</u> 8 (26,7%)	<u>19 (63,3%)</u> 17 (56,7%)	<u>43 (87,8%)</u> 43 (87,8%)

**Примечание:** в числители показаны показатели до проведения эрадикации N. pylori, в знаменатели – после проведения элиминации возбудителя. Знаком «\*» показаны достоверные различия с показателями до проведения эрадикации N. pylori.

При наступлении гистологической ремиссии MALT-лимфомы I стадии у части пациентов при эндоскопическом исследовании продолжали определяться признаки ХГ (отек и гиперемия СОЖ), соответственно, через 3 месяца от начала терапии – у 84,2% пациентов (16), у 42,1% чел. (8) через 6 месяцев и у 5 чел. (26,3%) через 12 мес. При наступлении ремиссии MALT-лимфомы II

стадии у части пациентов при эндоскопическом исследовании продолжались определяться признаки ХГ (отек и гиперемия СОЖ), соответственно, через 3 месяца от начала терапии – у 53,3% пациентов (16) и у 43,3% чел. (16) через 6 месяцев. У больных с эндоскопической ремиссией MALT-лимфомы заболевания верифицировалась эпителизация эрозивных и заживление язвенных дефектов с образованием белесоватого рубца, диагностировалось восстановление калибра и общего рисунка складок слизистой оболочки, исчезала инфильтрация и деформация стенок желудка. Определялось восстановление просвета эластичности стенок и перистальтики желудка. При динамическом эндосонографическом исследовании верифицировалось уменьшение, а затем исчезновение инфильтративного поражения желудка, уменьшение толщины и восстановление структуры стенки желудка. Гистологическое исследование биоптатов, патологически измененных участков СОЖ, взятых у пациентов с I стадией MALT-лимфомы через 3 месяца от начала наблюдения подтверждало данные эндоскопического исследования. Так, у 84,2% (16) пациентов с I стадией MALT-лимфомы определялась гистологическая ремиссия заболевания: среди них все пациенты с гастритоподобной формой (9 чел. -100%), 4 (80%) - с инфильтративной и 3 (60%) - с язвенной формой заболевания. Необходимо отметить, что у всех пациентов, у которых удавалось добиться ремиссии заболевания через 3 месяца, опухоль ограничивалась пределами слизистой и подслизистой оболочки желудка. При повторных гистологических исследованиях СОЖ у пациентов с диагностированной ремиссией выявлялись признаки, соответствующие категории pMRD (вероятная минимальная болезнь). При этом определялась несколько отечная собственная пластинка слизистой с рассеянными в ней плазматическими клетками и эозинофилами при отсутствии каких-либо признаков лимфомы. У части пациентов также обнаруживались агрегаты малых лимфоидных клеток, что интерпретировалось, в контексте современной онкогематологии как полная гистологическая ремиссия MALT-лимфомы [Nakamura S. et al., 2007], а указанные минимальные изменения соответствовали понятию эксхеликобактерного гастрита [Кононов А.В. и соавт., 2004].

У всех пациентов с MALT-лимфомой была достигнута гистологическая ремиссия заболевания к 18 месяцам наблюдения. У пациентов с I стадией заболевания гистологическая ремиссия категории pMRD достигнута у 10 (52,6%), категории CR - у 9 (47,4%) лиц.

Необходимо отметить, что 3 (15,8%) больных с I стадией MALT-лимфомы показали низкую степень чувствительности к проводимой эрадикационной терапии и через 12 мес. наблюдения им рекомендовалось проведение химиотерапии в соответствии со схемой R-CHOP. При этом назначение химиотерапии позволило достигнуть ремиссии категории pMRD к 18 мес. наблюдения. У больных с ремиссией категории pMRD (вероятная минимальная болезнь) определялась несколько отечная собственная пластинка слизистой с рассеянными в ней плазматическими клетками и эозинофилами при отсутствии каких-либо признаков лимфомы. У части пациентов также обнаруживались агрегаты малых лимфоидных клеток, что интерпретировалось, в контексте современной онкогематологии как полная гистологическая ремиссия MALT-лимфомы, а указанные минимальные изменения соответствовали понятию эксхеликобактерного гастрита. При этом у пациентов с ремиссией категории CR верифицировалась полная гистологическая ремиссия ХГ. Существенной разницы в сроках достижения гистологической ремиссии у лиц с различными стадиями MALT-лимфомы не наблюдалось. Так, через 3 мес. от начала наблюдения ремиссия категории pMRD констатировалась у 11 (36,7%) лиц, через 6 мес. – у 21 (70%), через 9 мес. – у 26 (86,7%), через 12 мес. – у 22 (73,3%) больных. При этом гистологическая ремиссия категории CR через 9 мес. диагностировалась у 4 (13%) чел., а через 12 мес. – у 8 (26,7%) больных. Через 18 мес. наблюдения частота обнаружения ремиссий категорий CR и pMRD у больных со II стадией MALT-лимфомы не изменялась (таблица 25).

У всех пациентов с ремиссией MALT-лимфомой категории CR верифицировалась полная гистологическая ремиссия *H. pylori*-ассоциированного ХГ. У части пациентов с гистологической ремиссией MALT-лимфомы 1 стадии кате-



гории pMRD при иммуногистохимическом исследовании легких цепей верифицировалась моноклональная природа лимфоцитов. Так, у 21,1% (4 чел.) с достигнутой гистологической ремиссией MALT-лимфомы 1 стадии диагностировались моноклональная экспрессия лимфоидными клетками к-цепей и у 5,3% (1 чел.) λ-цепей. У 15,8% (3) больных, 2 (10,5%) из которых с язвенной формой заболевания и 1 (5,3%) с инфильтративной - верифицировалось отсутствие эндоскопической и гистологической ремиссии заболевания в течение 12 мес. наблюдения после выполненной эрадикации *H. pylori*. При этом у 10,5% (2 чел.) определялись гистологические признаки, соответствующие категории NC (без ответа) и у 5,3% (1 чел.) - категории rRD (наличие остаточной болезни). О верификации остаточной болезни свидетельствовало наличие диффузной лимфоидной инфильтрации на фоне отсутствия фокусов лимфоэпителиальных повреждений. Таким пациентам с целью предотвращения прогрессирования заболевания рекомендовалось назначение схемы R-CHOP. Дальнейшее наблюдение за этими пациентами определяло наступлением фазы pMRD через 6 месяцев от начала применения химиотерапии по схеме R-CHOP. Иммуногистохимическое исследование, выполненное у данной когорты пациентов, через 6 месяцев от начала химиотерапии определяло моноклоновый характер лимфоцитов СОЖ с продукцией к-цепей.

У больных со II стадией гистологическая ремиссия категории pMRD достигнута у 19 (63,3%), тогда как у 11 (36,7%) верифицировалась гистологическая ремиссия категории CR. Так, через 3 мес. от начала наблюдения ремиссия категории pMRD определялась у 6 (31,6%) пациентов с I стадией MALT-лимфомы, через 6 мес. – у 63,2% (12 чел.), через 9 мес. – у 9 (47,4%) чел., через 12 мес. – у 7 (36,8%) пациентов и определялась гистологическая ремиссия заболевания категории pMRD, через 18 мес. – у такого же количества больных, что и через 12 мес. При этом ремиссия категории CR верифицировалась у 4 (21,1%) пациентов через 6 мес. от начала наблюдения, у 7 (36,9%) – через 9 мес., у 9 (56,3%) – через 12 мес., у 12 (63,2%) – через 18 мес. У всех пациентов с MALT-лимфомой II стадии удавалось достичь полной гистологической ремиссии за-

болевания через 9 мес. от начала проведения сочетанной терапии. Показано, что ремиссия через 3 месяца наступала у пациентов с поражением стенки желудка до подслизистого слоя – 8 чел. (26,7%) и у 3 (10%) чел. с поражением стенки желудка глубже подслизистого слоя. Ремиссия через 6 месяцев определялась у 2 (6,7%) пациентов с поражением стенки желудка не глубже подслизистого слоя и у 8 (26,7%) пациентов с поражением стенки желудка глубже подслизистого слоя. Ремиссия через 9 месяцев от начала терапии достигалась у 16,7% (5 чел.), имеющих поражение стенки желудка глубже подслизистого слоя и у 4 (13,3%) больных с распространением опухоли на соседние с желудком органы и поражением мезентериальных лимфатических узлов.

Таблица 25

Динамика достижения гистологической ремиссии у пациентов с MALT-лимфомой

Нозология	MALT-лимфома I стадии					MALT-лимфома II стадии				
	3	6	9	12	18	3	6	9	12	18
Месяцы										
Ремиссия										
pMRD,%	31,6	63,2	47,4	36,8	36,8	36,7	70	86,7	73,3*	73,3*
CR,%	-	21,1	36,8	56,3	63,2	-	-	13,3	26,7*	26,7*

**Примечание:** знаком «\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) между подгруппами больных с MALT-лимфомой.

При эндоскопическом исследовании через 3 месяца у 54,5% (6 чел.) из числа пациентов (11 чел.) с достигнутой гистологической ремиссии MALT-лимфомы II стадии определялись признаки характерные для хронического поверхностного гастрита (отек и гиперемия); через 6 месяцев у 52,4% (11 чел.) из числа пациентов с достигнутой ремиссией (21 чел.) также определялись эндоскопические признаки гастрита, а через – 9 месяцев – у 56,6% (17 чел.) из 30 обследованных пациентов. Через 12 месяцев от начала наблюдения у 12 (40%) пациентов определялись признаки ХГ. Также как у пациентов с I стадией заболевания при II стадии MALT-лимфомы определялось постепенное уменьшение гиперемии, отека, инфильтративных изменений СОЖ, наблюдалось рубцевание язвенных дефектов и эпителизация эрозий. У 2 (6,7%) пациентов на фоне рубцевания язвенных дефектов сформировался стеноз пилорического отдела желудка. При морфологическом исследовании биоптатов СОЖ пациен-

тов со II стадией MALT-лимфомы, у которых удалось достичь ремиссии заболевания через 3 мес. выявлялась категория изменений pMRD. Через 6 месяцев у всех 21 пациентов с достигнутой ремиссией MALT-лимфомы при гистологическом исследовании биоптатов СОЖ верифицировалась категория изменений pMRD. Через 9 месяцев только у 4 (13,3%) пациентов определялась категория CR (полная гистологическая ремиссия) и через 12 месяцев – у 8 (26,7%) больных. При этом у 22 (73,3%) больных выявлялись изменения характерные для pMRD. Иммуногистохимическое исследование биоптатов СОЖ у 12 (40%) больных верифицировало моноклоновый характер лимфоцитов. Полученные данные по частоте определения моноклональности лимфоцитов у пациентов с гистологической ремиссией MALT-лимфомы соответствует литературным данным [Bertoni F. et al., 2002; 2011].

Таким образом, достижение клинко-эндоскопической и морфологической ремиссии через 12 мес. от начала наблюдения определялось у 46 (93,9%) пациентов и через 18 мес. - у оставшихся 3 (6,1%) больных с MALT-лимфомой желудка.

Проведенное морфологическое исследование СОЖ у пациентов с клинко-эндоскопической и гистологической ремиссией MALT-лимфомы свидетельствовало о сохранении атрофических, метапластических изменений СОЖ, в том же проценте случаев, что и при манифестации заболевания. Количество выявленных случаев дисплазии эпителия недостоверно уменьшалось ( $p > 0,05$ ), что обосновывалось их воспалительным характером. Необходимо отметить, что в периоде гистологической ремиссии MALT-лимфомы мы обнаруживали практически полное отсутствие случаев активного воспаления. Оно определялось только у 3 (10%) пациентов. Определялось достоверное снижение случаев лейкоцитарной инфильтрации как антрального отдела, так и тела желудка ( $p < 0,05$ ), эпителизация неполных эрозий (таблица 26). Сохранение остаточных воспалительных изменений СОЖ у пациентов в периоде гистологической ремиссии MALT-лимфомы мы объясняли наличием эксхеликобактерного гастрита, основой которого, вероятно, служит иммунное воспаление [Кононов А.В. и соавт., 2004].

Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом и MALT-лимфомой в динамике заболевания

Тип морфологических изменений	MALT-лимфома желудка (до лечения)	MALT-лимфома желудка (ремиссия)
	N=49 (100%)	N=49 (100%)
1	2	3
Атрофия слизистой антрального отдела желудка:	49 (100%)	49 (100%)
I степень атрофии	12 (24,5%)	12 (24,5%)
II степень атрофии	16 (32,7%)	16 (32,7%)
III степень атрофии	21 (42,9%)	21 (42,9%)
Атрофия слизистой тела желудка:	49 (100%)	49 (100%)
I степень атрофии	15 (30,6%)	15 (30,6%)
II степень атрофии	14 (28,6%)	14 (28,6%)
III степень атрофии	20 (40,8%)	20 (40,8%)
Нейтрофильная инфильтрация слизистой антрального отдела желудка:	49 (100%)	3 (10%)*
слабая степень	41 (83,7%)	- (-%)*
умеренная степень	8 (16,3%)	- (-%)*
высокая степень	- (-%)	- (-%)*
Нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки тела желудка:	22 (44,9%)	-(-%)*
слабая степень	15 (30,6%)	- (-%)*
умеренная степень	7 (14,3%)	- (-%)*
высокая степень	- (-%)	- (-%)*
Лейкоцитарная инфильтрация слизистой антрального отдела желудка:	49 (100%)	37 (75,5%)*
слабая степень	41 (83,7%)	32 (65,3%)*
средняя степень	8 (16,3%)	5 (10,2%)
высокая степень	- (-%)	- (-%)*
Лейкоцитарная инфильтрация слизистой тела желудка:	49 (100%)	22 (44,9%)*
слабая инфильтрация	42 (85,7%)	19 (38,8%)*
средняя степень	7 (14,3%)	3 (6,1%)
высокая степень	- (-%)	- (-%)*
Кишечная метаплазия:	49 (100%)	49 (100%)
метаплазия полная	33 (67,3%)	33 (67,3%)
метаплазия неполная	16 (32,7%)	16 (32,7%)
Выраженность кишечной метаплазии:		
незначительная	12 (24,5%)	12 (24,5%)
умеренная	25 (51%)	25 (51%)
выраженная	12 (24,5%)	12 (24,5%)
Дисплазия:	45 (91,8%)	43 (87,8%)
I степень дисплазии	20 (40,8%)	18 (36,7%)
II степень дисплазии	18 (36,7%)	18 (36,7%)
III степень дисплазии	7 (14,3%)	7 (14,3%)
Стадия гастрита:		
I стадия	- (-%)	- (-%)
II стадия	15 (30,6%)	15 (30,6%)
III стадия	14 (28,6%)	14 (28,6%)
IV стадия	20 (40,8%)	20 (40,8%)

1	2	3
Степень гастрита:		
I-степень	24 (49%)	19 (38,8%)
II-степень	17 (34,7%)	16 (32,7%)
III-степень	8 (16,3%)	2 (6,7%)*
IV степень	- (-%)	-(-%)
Эрозии СОЖ:	11 (22,4%)	5 (10,2%)*
полные эрозии	7 (14,3%)	5 (10,2%)
неполные эрозии	4 (8,2%)	- (-%)
Лимфоидная гиперплазия:	49 (100%)	42 (85,7%)*
I - степень	- (-%)	8 (16,3%)*
II - степень	- (-%)	21 (42,9%)*
III - степень	2 (4,1%)	13 (26,5%)*
IV – степень	5 (10,2%)	- (-%)*
V - степень	42 (85,7%)	-(-%)*
Степень обсемененности СОЖ <i>H. pylori</i> :		
I степень	30 (61,2%)	- (-%)*
II степень	19 (38,8%)	- (-%)*
III степень	- (-%)	- (-%)*

**Примечание:** знаком «\*» показаны достоверные различия  $p < 0,05$  по сравнению с периодом, предшествующим назначению терапии.

Необходимо отметить, что после проведения эрадикационной терапии и элиминации *H. pylori* у всех обследованных пациентов отмечалось значительное улучшение параметров клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ. Так у больных с ХНГ и ХАГ с различными степенями ЛГ отмечалось достоверное снижение экспрессии Ki-67 в СОЖ ( $p < 0,05$ ). Тем не менее, оптическая плотность экспрессии Ki-67 не изменялась. Во всех обследованных группах определялось уменьшение оптической плотности экспрессии p53. Площадь экспрессии и оптическая плотность экспрессии Bcl-2 уменьшалась лишь в группах пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV степени и MALT-лимфомой желудка (таблица 27).

После проведения эрадикационной терапии и элиминации *H. pylori* у пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV ст. в лимфоидных элементах уменьшались площадь экспрессии Ki-67 и Bcl-2 ( $p < 0,05$ ), тогда как площадь экспрессии p53 достоверно не изменялась ( $p > 0,05$ ). У больных с MALT-лимфомой при достижении гистологической ремиссии, соответствующей категории pMRD определялась значительное снижение площади экспрессии Ki-67, p53, Bcl-2, достоверно различающееся с показателями, предшествующими назначению эрадикационной терапии *H. pylori* ( $p < 0,05$ ) (таблица 28).

Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка при хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите, лимфоидной гиперплазии и MALT-лимфоме в динамике

Показатели	ХНГ /ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ III-IV степени (N=30)	MALT-лимфома (N=49)
Площадь экспрессии Ki-67, %	$\frac{18,5 \pm 1,1}{9,6 \pm 1,28^{*****}}$	$\frac{25,6 \pm 1,6^*}{15,9 \pm 1,44^{****}, *****}$	$\frac{36,4 \pm 1,6^{*,**}}{16,8 \pm 1,44^{****}, *****}$	$\frac{47,7 \pm 1,35^{*,**,***}}{18,9 \pm 1,26^{****}, *****}$
Оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	$\frac{0,28 \pm 0,02}{0,25 \pm 0,02}$	$\frac{0,33 \pm 0,02^*}{0,26 \pm 0,02^{****}}$	$\frac{0,42 \pm 0,02^{*,**}}{0,31 \pm 0,02^{****}}$	$\frac{0,46 \pm 0,02^{*,**}}{0,39 \pm 0,02^{****}, *****}$
Площадь экспрессии p53, %	$\frac{4,3 \pm 0,7}{2,5 \pm 0,7^{****}}$	$\frac{11,8 \pm 0,8^*}{5,9 \pm 0,8^{****}, *****}$	$\frac{16,8 \pm 1,1^{*,**}}{6,6 \pm 0,9^{****}, *****}$	$\frac{20,4 \pm 1,1^{*,**,***}}{8,9 \pm 0,77^{***}, *****}, *****$
Оптическая плотность p53, ус. ед.	$\frac{0,22 \pm 0,01}{0,14 \pm 0,02^{****}}$	$\frac{0,25 \pm 0,01^*}{0,16 \pm 0,01^{****}}$	$\frac{0,27 \pm 0,02^*}{0,19 \pm 0,02^{****}, *****}$	$\frac{0,32 \pm 0,02^{*,**,***}}{0,22 \pm 0,01^{***}, *****}, *****$
Площадь экспрессии Vcl-2, %	$\frac{1,42 \pm 0,2}{1,2 \pm 0,5}$	$\frac{2,0 \pm 0,2^*}{1,6 \pm 0,5}$	$\frac{3,8 \pm 0,2^{*,**}}{2,3 \pm 0,6^{****}}$	$\frac{4,72 \pm 0,2^{*,**,***}}{3,9 \pm 0,5^{****}, *****}, *****$
Оптическая плотность Vcl-2, ус. ед.	$\frac{0,16 \pm 0,01}{0,15 \pm 0,02}$	$\frac{0,18 \pm 0,1}{0,16 \pm 0,02}$	$\frac{0,32 \pm 0,02^{*,**}}{0,18 \pm 0,02^{****}}$	$\frac{0,34 \pm 0,02}{0,21 \pm 0,02^{****}, *****}$

**Примечание:** в числителе дроби представлены показатели до проведения эрадикационной терапии *H. pylori*, в знаменателе - после проведения эрадикационной терапии. Знаком «\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) с I группой до проведения терапии. Знаком «\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) между II и III группами до проведения лечения. Знаком «\*\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) с между MALT-лимфомой и III группой. Знаком «\*\*\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) между периодами, предшествующим лечению и после проведения эрадикации *H. pylori* и достижения морфологической ремиссии MALT-лимфомы. Знаком «\*\*\*\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) со I группой после лечения. Знаком «\*\*\*\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) со II группой после лечения. Знаком «\*\*\*\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) между III группой сравнения и MALT-лимфомой желудка после достижения эрадикации *H. pylori* и морфологической ремиссии мальтомы.

Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка при лимфоидной гиперплазии и MALT-лимфоме в динамике заболевания

Показатели	ХНГ /ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ III-IV степени (N=30)	MALT-лимфома (N=49)
Площадь экспрессии Ki-67, %	$\frac{4,73 \pm 0,88}{4,57 \pm 0,94}$	$\frac{5,13 \pm 0,79}{4,9 \pm 0,98}$	$\frac{11,53 \pm 1,21^*, **}{9,47 \pm 1,28^{*****}, *****}$	$\frac{21,1 \pm 1,22^*, **, ***}{12,22 \pm 1,09^{****}, *****, *****}$
Оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	$\frac{0,18 \pm 0,01}{0,17 \pm 0,01}$	$\frac{0,19 \pm 0,01}{0,19 \pm 0,02}$	$\frac{0,27 \pm 0,01^*, **}{0,24 \pm 0,01^{****}, *****, *****}$	$\frac{0,28 \pm 0,01^*, **}{0,28 \pm 0,02^{****}, *****, *****}$
Площадь экспрессии p53, %	$\frac{4,57 \pm 0,75}{4,37 \pm 0,82}$	$\frac{4,73 \pm 0,65}{4,53 \pm 0,9}$	$\frac{7,33 \pm 0,87^*, **}{7,1 \pm 1,03^{****}, *****, *****}$	$\frac{9,12 \pm 0,64^*, **, ***}{7,65 \pm 0,87^{****}, *****, *****}$
Оптическая плотность p53, ус. ед.	$\frac{0,17 \pm 0,01}{0,17 \pm 0,01}$	$\frac{0,18 \pm 0,01}{0,19 \pm 0,02}$	$\frac{0,25 \pm 0,02^*, **}{0,24 \pm 0,01^{****}, *****, *****}$	$\frac{0,26 \pm 0,01^*, **}{0,25 \pm 0,1^{****}, *****, *****}$
Площадь экспрессии Vcl-2, %	$\frac{5,13 \pm 0,76}{5,03 \pm 0,85}$	$\frac{5,63 \pm 0,78}{4,93 \pm 0,77}$	$\frac{12,67 \pm 1,05^*, **}{10,3 \pm 0,96^{****}, *****, *****}$	$\frac{20,2 \pm 1,2^*, **, ***}{13,3 \pm 1,13^{****}, *****, *****}$
Оптическая плотность Vcl-2, ус. ед.	$\frac{0,2 \pm 0,02}{0,19 \pm 0,01}$	$\frac{0,22 \pm 0,01}{0,2 \pm 0,02}$	$\frac{0,28 \pm 0,02^*, **}{0,27 \pm 0,02^{****}, *****, *****}$	$\frac{0,28 \pm 0,01^*}{0,26 \pm 0,01^{****}, *****, *****}$

**Примечание:** в числителе дроби представлены показатели до проведения эрадикационной терапии H. pylori, в знаменателе – представлены показатели после проведения эрадикационной терапии. Знаком «\*» показаны различия (p<0,05) с I группой. Знаком «\*\*» показаны различия (p<0,05) между II и III группами до проведения лечения. Знаком «\*\*\*» показаны различия (p<0,05) между III группой и MALT-лимфомой. Знаком «\*\*\*\*» показаны различия (p<0,05) между периодами, предшествующим лечению и после проведения эрадикации H. pylori и достижения морфологической ремиссии MALT-лимфомы. Знаком «\*\*\*\*\*» показаны различия (p<0,05) со I группой после лечения. Знаком «\*\*\*\*\*» показаны различия (p<0,05) со II группой после лечения. Знаком «\*\*\*\*\*» показаны различия (p<0,05) между III группой сравнения и MALT-лимфомой желудка после достижения эрадикации H. pylori и морфологической ремиссии мальтомы.

**Резюме четвертой главы.** Проведен анализ клинико-эндоскопических, гистологических и иммуногистохимических показателей пациентов с MALT-лимфомой до проведения эрадикационной терапии и после достижения гистологической ремиссии заболевания. Показано, что экспрессия Ki-67, Vcl-2 p53 при MALT-лимфоме достоверно ( $p < 0,05$ ) превосходит показатели экспрессии соответствующих маркеров при ХАГ и ХНГ, как в эпителиальной, так и лимфоидной ткани СОЖ. При MALT-лимфоме желудка в периоде гистологической ремиссии наблюдается достоверное улучшение исследуемых показателей клеточного гомеостаза, значение которых остается значимо выше ( $p < 0,05$ ) относительно таковых у пациентов с ХГ. Это свидетельствует в пользу сохранения нарушенного клеточного баланса СОЖ у больных с MALT-лимфомой даже после достижения гистологической ремиссии. При этом верификация показателей экспрессии Ki-67, Vcl-2, p53 в лимфоидной ткани СОЖ может быть использована с целью проведения дифференциального диагноза между ЛГ у больных с ХГ и MALT-лимфомой, а также для оценки качества ремиссии заболевания.



## ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО Н. PYLORI-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА И MALT-ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

На основе исследования клинических, лабораторных, эндоскопических, морфологических и иммуногистохимических признаков ХГ, ассоциированного с *H. pylori* и MALT-лимфомы желудка проведен линейный дискриминантный анализ Фишера для 5 диагнозов: ХНГ и ЛГ I-II ст., ХАГ и ЛГ I-II ст., ХАГ и ЛГ III-IV ст., а также для MALT-лимфомы I и II стадий. Вычислялись линейные классификационные функции Фишера по формуле:

$$D_k = \sum_{i=0}^n b_{ik} X_i,$$

где  $D_k$  – линейная классификационная функция Фишера для каждого из диагнозов,  $X_i$  – значение признака, по которому ведется диагностический поиск,  $k$  – количество диагнозов,  $b_{ik}$  – коэффициент линейной классификационной функции Фишера, значение которого зависит от диагноза,  $n$  – число признаков, по которому ведут диагностику. В соответствии с проведенным пошаговым алгоритмом дискриминантного анализа отобраны 12 наиболее значимых диагностических признаков: длительность и выраженность диспепсического синдрома по ВАШ, площадь экспрессии Ki-67 и Vcl-2 в лимфоидной ткани, площадь экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителии, оптическая плотность экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани, оптическая плотность экспрессии p53 и Vcl-2 в эпителии слизистой оболочки желудка, стадия хронического гастрита, степень кишечной метаплазии (таблица 29).

Вероятность принадлежности к тому или иному диагнозу оценивалась по формуле:

$$P_k = e^{D_k} / \sum_{k=1}^5 e^{D_k}$$

где,  $D_k$  – диагностический коэффициент, 5 – число возможных диагнозов ( $D_1$  – ХНГ с ЛГ I-II ст,  $D_2$  - ХАГ с ЛГ I-II ст.,  $D_3$  - ХАГ с ЛГ III-IV ст.,  $D_4$  -

MALT-лимфома желудка I стадии,  $D_5$  - MALT-лимфома желудка II стадии),  $e$  – константа Эйлера, равная 2,72.

Таблица 29

## Коэффициенты линейной классификационной функции Фишера

Анализируемые параметры	ХНГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ III-IV ст.	MALT- лимфома I ст.	MALT- лимфома II ст.
Длительность синдрома диспепсии (годы)	0,66	1,02	1,36	1,57	1,65
Площадь экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани, %	0,21	0,20	0,67	1,67	1,37
Оптическая плотность Ki-67 в лимфоидной ткани, у.е.	117,86	124,79	179,72	184,43	190,24
Площадь экспрессии Vcl-2 в лимфоидной ткани, %	1,15	1,45	2,43	3,47	3,71
Площадь экспрессии Ki-67 в эпителии, %	1,23	1,76	2,49	3,17	3,15
Площадь экспрессии p53 в эпителии, %	0,46	1,26	1,84	2,15	2,26
Оптическая плотность p53 в эпителии, у.е.	151,88	182,72	223,92	282,31	282,26
Площадь экспрессии Vcl-2 в эпителии, %	6,59	8,50	14,40	17,49	18,18
Оптическая плотность Vcl-2 в эпителии, у.е.	53,57	56,51	90,45	85,05	95,96
Диспепсический синдром по ВАШ, баллы	3,23	3,23	3,39	6,41	8,14
Стадия гастрита	0,46	2,61	3,55	3,86	3,81
Степень кишечной метаплазии	0,78	2,49	3,46	6,36	5,33
(Constant)	-60,54	-100,47	-203,76	-321,20	-337,88

**Пример № 1.** Приводим расчет диагностических коэффициентов для больного М, 64 лет. Больной имеет следующие значения признаков: длительность диспепсического синдрома – 9 лет, площадь экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани – 5,0%, оптическая плотность экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани – 0,17 у.е., площадь экспрессии Vcl-2 в лимфоидной ткани – 5,0%, площадь экспрессии Ki-67 в СОЖ – 18%, площадь экспрессии p53 в СОЖ – 4,0%, оптическая плотность экспрессии p53 в СОЖ – 0,23 у.е., площадь экспрессии

Всl-2 в СОЖ – 1,9%, оптическая плотность экспрессии Всl-2 в СОЖ – 0,16, суммарный показатель ВАШ – 1,00, стадия гастрита – 0 и метаплазия СОЖ – 0:

$$D_1 = 0,66*9 + 0,21*5 + 117,86*0,17 + 1,15*5 + 1,23*18 + 0,46*4 + 151,88*0,23 + 6,59*1,9 + 53,57*0,16 + 3,231 + 0,46*0 + 0,78*0 - 60,54 = 55,34.$$

$$D_2 = 1,02*9 + 0,20*5 + 124,79*0,17 + 1,45*5 + 1,76*18 + 1,26*4 + 182,72*0,23 + 8,50*1,9 + 56,51*0,16 + 3,23*1 + 2,61*0 + 2,49*0 - 100,47 = 45,32.$$

$$D_3 = 1,36*9 + 0,67*5 + 179,72*0,17 + 2,43*5 + 2,49*18 + 1,84*4 + 223,92*0,23 + 14,40*1,9 + 90,45*0,16 + 3,39*1 + 3,55*0 + 3,46*0 - 203,76 = 3,43.$$

$$D_4 = 1,57*9 + 1,67*5 + 184,43*0,17 + 3,47*5 + 3,17*18 + 2,15*4 + 282,31*0,23 + 17,49*1,9 + 85,05*0,16 + 6,41*1 + 3,86*0 + 6,36*0 - 321,2 = -66,21.$$

$$D_5 = 1,65*9 + 1,37*5 + 190,24*0,17 + 3,71*5 + 3,15*18 + 2,26*4 + 282,26*0,23 + 18,18*1,9 + 95,96*0,16 + 8,14*1 + 3,81*0 + 5,33*0 - 337,88 = -76,61.$$

Полученные показатели диагностических коэффициентов свидетельствуют о том, что больший из них соответствует диагнозу  $D_1$ , т.е. ХНГ с ЛГ I-II ст. Также верификация заболевания возможна по определению вероятности каждого из возможных диагнозов. Это достигается вычислением экспонент каждой из линейных классификационных функций Фишера (т.е.  $e^D$ ), разделив её на суммы всех экспонент. В данном случае мы имеем:

$$\delta_{\partial\lambda\partial} = \frac{e^{55,34}}{e^{55,34} + e^{45,32} + e^{3,34} + e^{-66,21} + e^{-76,61}}$$

$$\delta_{\partial\lambda\partial} = \frac{1,08 \times 10^{24}}{1,08 \times 10^{24} + 4,80 \times 10^{19} + 3,08 \times 10 + 1,76 \times 10^{-29} + 5,38 \times 10^{-34}} \approx 1$$

Таким образом, прогноз соответствует действительности. Данный больной принадлежит к группе пациентов с ХНГ и ЛГ I-II ст.

**Пример № 2.** Приводим расчет диагностических коэффициентов для больного З..., 69 лет. Больной имеет следующие значения признаков: длительность диспепсического синдрома – 12 лет, площадь экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани – 5,0%, оптическая плотность экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани – 0,22 у.е., площадь экспрессии Vcl-2 в лимфоидной ткани – 8,0%, площадь экспрессии Ki-67 в СОЖ – 23%, площадь экспрессии экспрессии p53 в СОЖ – 12,0%, оптическая плотность экспрессии p53 в СОЖ – 0,28 у.е., площадь экспрессии Vcl-2 в СОЖ – 1,2%, оптическая плотность экспрессии Vcl-2 в СОЖ – 0,19, суммарный показатель ВАШ – 2,0, стадия гастрита – 1, степень метаплазии СОЖ – 1.

Вычисленные приведенным выше способом линейные классификационные функции равны:  $D_1=85,48$ ,  $D_2=91,08$ ,  $D_3=65,15$ ,  $D_4=12,2$ ,  $D_5=4,35$ . Наибольшее значение имеет линейная классификационная функция  $D_2$ , что соответствует диагнозу ХАГ и ЛГ I-II степень. Данный прогноз соответствует действительности. При этом вероятность определения данного диагноза в соответствии с расчетом экспоненты для каждой линейной классификационной функции Фишера составляет 0,996.

**Пример № 3.** Приводим расчет диагностических коэффициентов для больного П..., 60 лет. Больной имеет следующие значения признаков: длительность диспепсического синдрома – 20 лет, площадь экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани – 20,0%, оптическая плотность экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани – 0,33 у.е., площадь экспрессии Vcl-2 в лимфоидной ткани – 24,0%, площадь экспрессии Ki-67 в СОЖ – 47%, площадь экспрессии экспрессии p53 в СОЖ – 20,0%, оптическая плотность экспрессии p53 в СОЖ – 0,34 у.е., площадь экспрессии Vcl-2 в СОЖ – 5,6%, оптическая плотность экспрессии Vcl-2 в СОЖ – 0,36, суммарный показатель ВАШ – 4,00, стадия гастрита – 4 ст. и метаплазия СОЖ – 2 степень.

Вычисленные приведенным выше способом линейные классификационные функции равны:  $D_1=214,10$ ,  $D_2=266,31$ ,  $D_3=332,29$ ,  $D_4=357,92$ ,  $D_5=358,33$ . В

примере № 3 значение дискриминатных функций различаются незначительно, особенно,  $D_4$  и  $D_5$ , что соответствует MALT-лимфоме I ст. и II ст. При вычислении экспонент получается, что вероятность MALT-лимфомы I ст. составляет 0,40, а II ст. – 0,60. Вероятности других диагнозов приближаются к 0. В третьем примере прогноз по дискриминатному анализу оказался не точным, так как на самом деле у больного подтвердился диагноз MALT-лимфомы I ст., а не II ст. Тем не менее, представленный алгоритм безошибочно отделил MALT-лимфому от всех диагнозов хронического гастрита.

В соответствии с таблицей сопряженности диагнозов, полученных по компьютерному алгоритму и наблюдаемому в клинической практике, получено 100% распознавание ХНГ и ЛГ I-II ст., ХАГ с ЛГ I-II ст. и ХАГ с ЛГ III-IV ст., и MALT-лимфомы (таблица 30).

Таблица 30

Качество распознавания диагноза хронических гастритов и MALT-лимфомы

Клинический диагноз	Предсказанная принадлежность к группе по дискриминатному анализу					Итого
	ХНГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ III-IV ст.	MALT- лимфома I ст.	MALT- лимфома II ст.	
ХНГ/ ЛГ I-II ст.	30	0	0	0	0	30
ХАГ/ ЛГ I-II ст.	0	30	0	0	0	30
ХАГ/ ЛГ III-IV ст.	0	0	30	0	0	30
MALT- лимфома I ст.	0	0	0	23	7	30
MALT- лимфома II ст.	0	0	0	5	14	19

При этом чувствительность модели для определения стадий MALT-лимфомы оказалась равной  $14/19 = 73,7\%$ , а специфичность –  $23/30 = 76,7\%$ .

Таким образом, в соответствии с предложенной моделью дискриминатного анализа диагностика различных типов ХГ (ХНГ/ЛГ I-II ст., ХАГ/ЛГ I-II ст., ХАГ/ЛГ III-IV ст.) и MALT-лимфомы проводится абсолютно точно. При этом качество разделения MALT-лимфомы по стадиям значительно уступало качеству дифференциации MALT-лимфомы и ХГ.

**Резюме пятой главы.** На основе линейного дискриминанта Фишера для 5 диагнозов: ХНГ и ЛГ I-II ст., ХАГ и ЛГ I-II ст., ХАГ и ЛГ III-IV ст., MALT-лимфомы I и II стадий разработана математическая модель, позволяющая с абсолютной точностью разграничить MALT-лимфому и ХГ с ЛГ. При этом чувствительность модели в плане дифференцировании MALT-лимфомы по стадиям оказалась равной 73,7%, а специфичность - 76,7%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит является одним из наиболее распространенных заболеваний человечества. Его прогрессирование сопровождается появлением и нарастанием атрофии СОЖ, а затем - кишечной метаплазии и дисплазии, что служит причиной возникновения рака желудка кишечного типа. Показано, что рак желудка, ассоциированный с *H. pylori*-инфекцией, развивается через много лет после возникновения ХНГ у 1-2% лиц [Аруин Л.И., 2004]. Механизм формирования рака желудка у пациентов с ХГ, ассоциированным с *H. pylori*, хорошо изучен и получил название каскада Correa [Correa P. A. et al., 1998]. Тем не менее, прогрессирование ХНГ может сопровождаться развитием еще одного смертельно опасного заболевания – MALT-лимфомы желудка. Исследований посвященных этому вопросу относительно немного, что обусловлено относительной редкостью данной патологии. Необходимо отметить, что средняя распространенность MALT-лимфомы составляет 1 на 100000 населения в год [Morgner A. et al., 2000], тогда как, для сравнения, - рака желудка - 10-22 на 100000 населения в год [Crew K.D. et al., 2006]. В проведенных исследованиях показано, что у лиц, получающих химиотерапию по поводу MALT-лимфомы, риск развития рака желудка повышается в несколько раз [Farinha P. et al., 2005]. Показано, также, что ХАГ, кишечная метаплазия и дисплазия ассоциируются с развитием не только рака желудка, но и MALT-лимфомы [Capelle L.G. et al., 2012]. Это связано с тем, что существует параллелизм между изменением процессов клеточного гомеостаза эпителиоцитов и лимфоцитов в лимфоидной ткани СОЖ, связанных с патологическим воздействием *H. pylori*. Диагноз MALT-лимфомы желудка весьма труден, что связано с тем, что опухоль может принимать различные формы и порой быть не отличимой от язвы желудка или ХГ. В настоящее время в диагностике MALT-лимфомы ведущее место занимает гистологический метод. При этом он не отличается абсолютной чувствительностью и специфичностью. Так, данные недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что лимфоэпителиальные повреждения, являющиеся отличительным признаком MALT-лимфомы, верифицируются лишь у половины пациентов с этим типом опухоли [Кокосадзе

Н.В., 2005]. Иммунофенотипические признаки MALT-лимфомы желудка являются неспецифичными [Cohen S. et al., 2006], а молекулярно-генетические исследования не всегда доступны в клинической практике [Кунгуров Н.В. и соавт., 2010]. При этом оценка качества достижения ремиссии заболевания требует их динамического выполнения.

Все выше перечисленное послужило целью нашего исследования, повысить эффективность диагностики MALT-лимфомы желудка у пациентов с хроническим H. pylori-ассоциированным гастритом, на основе определения маркеров клеточного гомеостаза.

Для достижения поставленной цели был использован комплекс диагностических методов, включающих изучение клиники, анамнеза, данных объективного и лабораторных исследований, фиброгастродуоденоскопии с прицельной биопсией СОЖ, общее морфологическое исследование СОЖ, иммуногистохимическое исследование биоптатов с определением маркеров клеточного гомеостаза Ki-67, Bcl-2 и p53 в эпителиальной и лимфоидной ткани СОЖ. Для подтверждения диагноза MALT-лимфомы желудка применялись иммунофенотипический и молекулярно-генетический анализ лимфоидных фолликул СОЖ. Статистический анализ полученных результатов основывался на принципах доказательной медицины [Котельников Г.П. и соавт., 2000; 2009]. При обработке материала определялись средние значения, ошибка, доверительный интервал. При сравнении средних показателей между различными группами использовали t - критерий Стьюдента, Между параметрами оценивались корреляционные связи.

Обработка полученных данных производилась в программе «Microsoft Excel 5,0 for Windows» и «SPSS 21.0 for Windows» операционной системы Windows 2010.

С целью совершенствования диагностики MALT-лимфомы желудка на основе линейного дискриминанта Фишера разработана математическая модель, включающая наиболее информативные показатели.

Исследуемую группу составили 49 пациентов с MALT-лимфомами желудка, обследованные в динамике: до проведения первого курса эрадикацион-



ной и химиотерапии и далее каждые 3 месяца вплоть до наступления ремиссии заболевания. Больные находились на обследовании и лечении в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2010 по 2014 годы. Группу обследованных пациентов с MALT-лимфомой составили 23 мужчин и 26 женщин в возрасте от 60 до 74 лет. Средний возраст -  $66,2 \pm 1,16$  лет. Среди пациентов с MALT-лимфомой, вошедших в исследования 19 (38,8%) было с I стадией и 30 (61,2%) – со II стадией заболевания. Все больные с MALT-лимфомой желудка были разделены на 2 подгруппы в зависимости от стадии заболевания.

Критерии включения явились I и II стадия MALT-лимфомы желудка по классификации Lugano, 1994 с отсутствием транслокации – t (11;18). MALT-лимфомы низкого класса, в соответствии с классификацией D. de Jong et al. (1997). Инфицированность *H. pylori*. Успешно выполненная эрадикационная терапия *H. pylori*. Возраст пациентов от 60 до 74 лет. Из исследования исключались пациенты с IV стадией MALT-лимфомы желудка, пациенты с MALT-лимфомами с транслокацией – t (11;18). Отсутствие инфицированности *H. pylori*. Возраст моложе 60 и старше 74 лет.

Эрадикация *H. pylori* проводилась стандартной схемой 1 линии и включала омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. У 4 (13,3%) пациентов с недостаточной эффективностью антихеликобактерной терапии применена схема эрадикационной квадротерапии, включающая препараты висмута. У 3 (10%) пациентов назначалась третья линия антихеликобактерной терапии после предварительного определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

Принимая во внимание недостаточную эффективность эрадикационной терапии, наличие выраженных клинических симптомов и глубокое поражение СОЖ у пациентов со II стадией MALT-лимфомы таким больным наряду с эрадикационной терапией, назначалась химиотерапия, включающая схемы R-СНОР или R-СVP.

Группы сравнения составили пациенты с ХГ. Всего в исследования включены 3 однородные по полу, возрасту и численности группы сравнения, кото-

рые составили: 30 чел. с ХНГ и наличием ЛГ 1 и 2 степеней; 30 чел. с ХАГ в сочетании с наличием ЛГ 1 и 2 степени, 30 чел. с ХАГ и наличием ЛГ 3 и 4 степеней по шкале Wotherspoon A.C. (1993).

В ходе проведенного исследования расширено понимание механизма возникновения MALT-лимфомы желудка, ассоциированной с *H. pylori*-инфекцией. На основании исследования молекул Ki-67, Bcl-2 и p53 показано, что процесс нарушения их экспрессии в эпителиальной и лимфоидной ткани СОЖ происходит параллельно и прогрессирует по мере нарастания тяжести атрофических изменений и степени кишечной метаплазии. Корреляционный анализ показал, что прогрессирование ХГ с ЛГ ассоциируется с длительностью существования диспепсического синдрома и, соответственно, продолжительностью течения ХГ ( $r=0,62$ ). Прогрессирование ХГ с ЛГ вплоть до развития MALT-лимфомы желудка связано с нарастанием экспрессии Ki-67, как в эпителиальной, так и лимфоидной ткани СОЖ. Коэффициент корреляции между прогрессированием ХГ и размером площади экспрессии Ki-67 в эпителии СОЖ составил 0,94, оптической плотностью экспрессии – 0,79; в лимфоидных элементах, соответственно, 0,87 и 0,7. Также тесная корреляционная связь обнаружена между стадией ХГ и прогрессированием ЛГ, вплоть до развития MALT-лимфомы желудка ( $r=0,72$ ). Высокая степень ассоциации обнаружена между прогрессированием ХГ с ЛГ и размером площади экспрессии p53 в эпителии СОЖ ( $r=0,89$ ). Средний уровень корреляции определялся между оптической плотностью экспрессии p53 и стадией ХГ ( $r=0,67$ ). Соответственно, средний уровень корреляции установлен между прогрессированием ХГ с ЛГ и площадью экспрессии p53 в лимфоидных фолликулах ( $r=0,65$ ) и между прогрессированием ХГ с ЛГ и оптической плотностью экспрессии p53 в лимфоидной ткани ( $r=0,69$ ). Очень высокий уровень ассоциативной связи обнаружен между прогрессированием ХГ с ЛГ и площадью экспрессией молекулы Bcl-2, как в эпителиальной ( $r=0,91$ ), так и лимфоидной ткани СОЖ ( $r=0,87$ ). Корреляция между прогрессированием ХГ с ЛГ и оптической плотностью экспрессии молекулы Bcl-2 была несколько меньшей; в эпителии –  $r=0,79$ , в лимфоидных элементах –

$r=0,57$ . Также выявлен высокий уровень корреляционной связи между прогрессированием ХГ с ЛГ и выраженностью кишечной метаплазии СОЖ ( $r=0,73$ ).

Полученные нами данные позволяют представить MALT-лимфому желудка в качестве конечного этапа прогрессирования ХГ, ассоциированного с *H. pylori*. Иммуногистохимический анализ показал, что патологические клоны В-лимфоцитов могут располагаться вне предела таких очаговых изменений СОЖ, как язва, инфильтрат или полип, проявляя себя в виде генетических изменений (трисомия, транслокация хромосом), но также нарушением экспрессии основных регуляторов клеточного обновления (молекулы p53, Bcl-2, Ki-67). Изменение экспрессии молекул p53, Bcl-2, Ki-67 в фенотипически не измененных В-лимфоцитах свидетельствует о возникновении соответствующих генетических мутаций. При этом степень выраженности нарушений экспрессии указанных молекул тесно связано с прогрессированием, как ЛГ, так и MALT-лимфомы желудка.

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что в течение 10 лет ХАГ развивается у 43% пациентов с ХНГ, при этом у лиц старше 60 лет атрофия СОЖ регистрируется, более чем в 80% [Sakaki N. et al., 2002]. Наше исследование подтверждает эти данные. На примере обследования 1080 пациентов пожилого возраста с ХГ, мы выявили 965 (89,4%) лиц с атрофическим процессом в СОЖ. У 685 (71%) пациентов с ХАГ верифицировалась кишечная метаплазия различной степени выраженности и у 491 (50,9%) дисплазия эпителия различной степени выраженности. У всех пациентов с ХГ верифицировалась та или иная степень ЛГ, что подтверждает факт того, что *H. pylori*-ассоциированный гастрит является предшественником MALT-лимфомы желудка [Kuipers E.J., 1999]. Развитие и прогрессирование атрофического гастрита связано с преобладанием Th<sub>2</sub> иммунного ответа на *H. pylori*-инфекцию [Шкитин В.А. и соавт., 2002], но именно сдвиг иммунного ответа в сторону Th<sub>2</sub> способствует формированию и прогрессированию ЛГ вплоть до возникновения MALT-лимфомы желудка, через CD40-сигнальный путь [Greiner A. et al., 1997]. В свою очередь, при Th<sub>2</sub>-иммунном ответе возникает повышенная экспрессия ряда цитокинов (например, интерлейкин-6), участвующих, как в формировании

MALT-лимфомы желудка, так и канцерогенезе (рак желудка и поджелудочной железы) [Bartsch R. et al., 2006]. Движущими факторами формирования атрофии СОЖ выступает прогрессирующее нарастание пролиферативной активности эпителия СОЖ, ассоциированное с экспрессией молекулы Ki-67, накоплением мутаций, сопровождающиеся торможением апоптоза поврежденных клеток, ассоциирующиеся с гиперпродукцией p53 (маркер повреждения ДНК), экспрессией антиапоптозной молекулы Bcl-2. Высокий уровень экспрессии указанных молекул сопровождается прогрессированием атрофии СОЖ и увеличением риска развития кишечной метаплазии и дисплазии эпителия. Необходимо отметить, что развитие кишечной метаплазии, а в дальнейшем и дисплазии эпителия зависит не только от экспрессии выше перечисленных молекул. Процесс клеточного гомеостаза является чрезвычайно сложным и в его регуляции принимают участие ряда регуляторных молекул (CDX1, CDX2, Shh, каспазы-3, NF-κB), изменению которых при H. pylori-ассоциированных заболеваниях посвящен ряд современных исследований [Кононов А.В. и соавт., 2011; Mesquita P. et al., 2006]. Нами установлен тот факт, что развитие ХНГ наиболее часто ассоциируется с возникновением ЛГ I степени и редко – II степени ( $r=0,76$ ). В свою очередь, ХАГ наиболее часто ассоциируется с ЛГ II степени ( $r=0,71$ ), а - кишечная метаплазия – с ЛГ III степени ( $r=0,78$ ). Проведенный нами количественный анализ экспрессии молекул, регулирующих процесс клеточного обновления (Ki-67, Bcl-2, p53), свидетельствует о том, что в лимфоидной ткани СОЖ при H. pylori-ассоциированных гастритах наблюдается процесс близкий по сущности к происходящему в эпителии. У пациентов с ЛГ III-IV степени в лимфоидной ткани степень экспрессии Ki-67, p53 и Bcl-2 достоверно превышает таковой у лиц с ЛГ I-II степени ( $p<0,05$ ). А при MALT-лимфоме гиперэкспрессия указанных маркеров еще более выражена, чем при ЛГ III-IV степени ( $p<0,05$ ). При этом, определяется сильная ассоциативная связь между MALT-лимфомой и кишечной метаплазией ( $r=0,73$ ) и умеренная – между MALT-лимфомой и дисплазией эпителия СОЖ ( $r=0,59$ ). Суммируя полученные нами данные и сведения литературных источников процесс прогрессирования ХГ и ЛГ может быть представлен на схеме (рис.15)

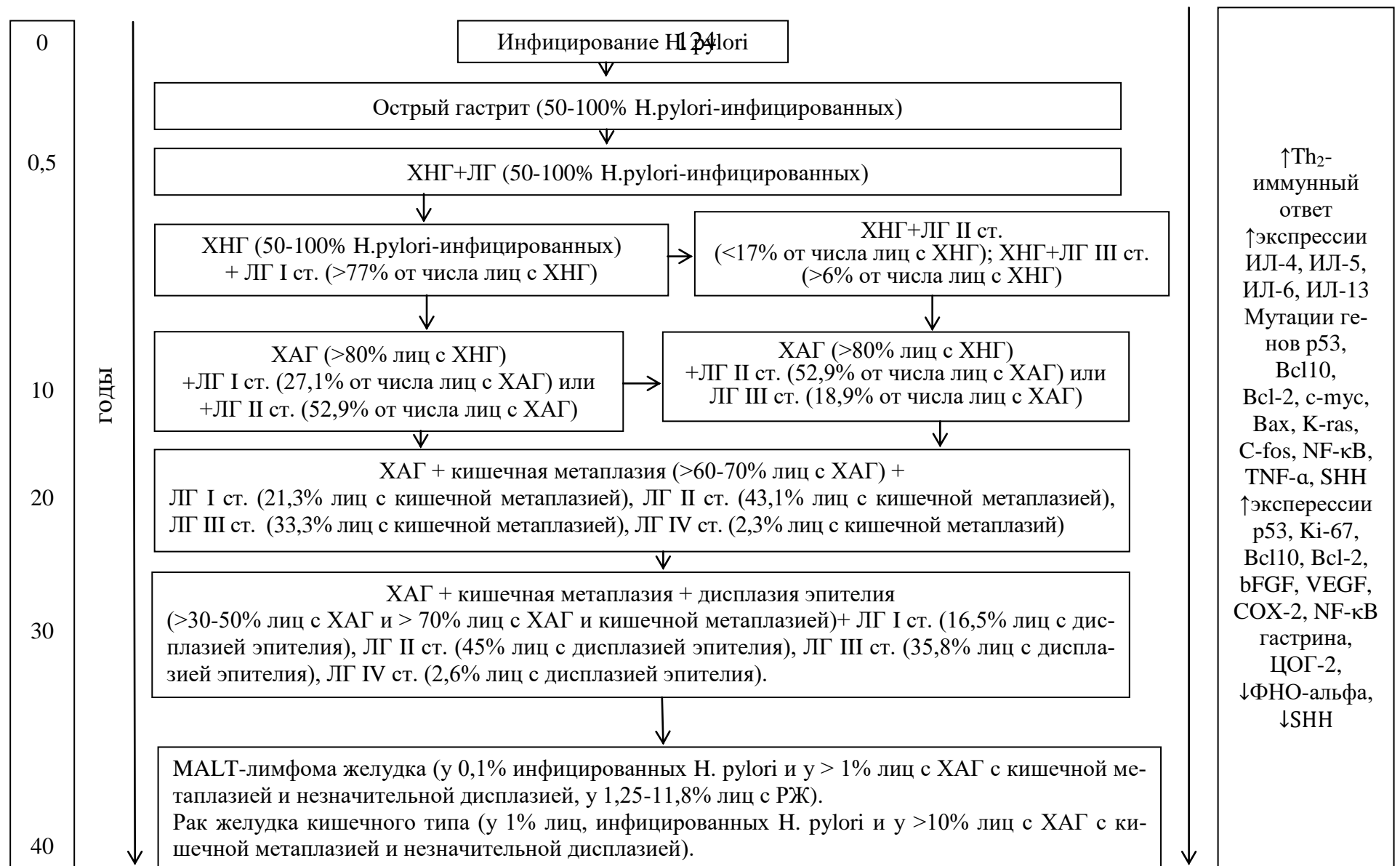


Рис. 15. Общие патогенетические аспекты формирования рака желудка и MALT-лимфомы у *H. pylori*-позитивных лиц.

Полученные данные на основе использования линейного дискриминанта Фишера позволили создать математическую модель обладающей абсолютной чувствительностью и специфичностью в плане дифференциальной диагностики хронического гастрита с высокой степенью ЛГ и MALT-лимфомы желудка, ассоциированных с *H. pylori*. При этом чувствительность модели в определении стадии MALT-лимфомы соответствует 73,7%, а специфичность – 76,7%.

## ВЫВОДЫ

1. MALT-лимфома желудка характеризуется неспецифичностью жалоб, длительным анамнезом диспепсического синдрома и продолжительным периодом времени от момента ухудшения состояния больного до постановки диагноза ( $9,24 \pm 1,25$  мес.). Характер эндоскопической формы MALT-лимфомы зависит от стадии заболевания. Для MALT-лимфомы I стадии наиболее характерной является гастритоподобная форма (47,4%), а для MALT-лимфомы II стадии – язвенная форма (63,3%) опухоли.

2. У *H. pylori*-инфицированных лиц MALT-лимфома желудка во всех случаях развивается на фоне хронического атрофического антрального гастрита с кишечной метаплазией. При этом у 40,8% пациентов диагностируется IV стадия, у 28,6% - III стадия и у 30,6% больных II стадия хронического гастрита. У 91,8% больных верифицируется различной степени выраженности дисплазия эпителия: у 14,3% – тяжелая, у 36,7% - умеренная и у 40,8% - легкая дисплазия эпителия.

3. Развитие MALT-лимфомы происходит на фоне III и IV стадии гастрита, что ассоциируется с высокими показателями экспрессии Ki-67, Bcl-2 и p53 в эпителии и лимфоидных элементах слизистой оболочки желудка, достоверно превышающих ( $p < 0,05$ ) таковые у лиц с хроническим гастритом. У лиц с лимфоидной гиперплазией III и IV степени определяются более тяжелые стадии гастрита, по сравнению с лицами с лимфоидной гиперплазией I и II степени, что ассоциируется с достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокими показателями экспрессии Ki-67, p53 и Bcl-2 как в эпителиоцитах, так и в лимфоидных элементах слизистой оболочки желудка.

4. При достижении гистологической ремиссии MALT-лимфомы и у пациентов с хеликобактер-ассоциированными хроническими гастритами после достижения эрадикации *H. pylori*, в большинстве случаев, наблюдается купирование или уменьшение диспепсического синдрома. Определяется достоверное

снижение выраженности гистологической активности гастрита в соответствии с классификацией OLGA и лимфоидной гиперплазии ( $p < 0,05$ ).

5. Атрофические и метапластические изменения слизистой оболочки желудка при достижении гистологической ремиссии MALT-лимфомы и после проведения эрадикационной терапии у лиц с гастритами сохраняются в том же проценте случаев, что и до назначения лечения. В периоде гистологической ремиссии MALT-лимфомы, соответствующей категории pMRD, и после достижения эрадикации *H. pylori* у лиц с гастритами определяется снижение ( $p < 0,05$ ) показателей экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 как в эпителиальной, так и в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка.

6. На основе использования линейного дискриминанта Фишера создана математическая модель, анализирующая 12 наиболее значимых показателей: длительность и выраженность диспепсического синдрома по ВАШ, площадь экспрессии Ki-67 и Vcl-2 в лимфоидной ткани, площадь экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителии, оптическая плотность экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани, оптическая плотность экспрессии p53 и Vcl-2 в эпителии слизистой оболочки желудка, стадия хронического гастрита, степень кишечной метаплазии. Разработанная программа обладает абсолютной точностью в плане разграничения хронического гастрита и MALT-лимфомы желудка. При этом чувствительность модели для определения стадий MALT-лимфомы составляет 73,7%, а специфичность – 76,7%.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Анализ 12 наиболее значимых показателей (выраженность и длительность диспепсического синдрома по ВАШ, площадь экспрессии Ki-67 и Vcl-2 в лимфоидной ткани, площадь экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителии, оптическая плотность экспрессии Ki-67 в лимфоидной ткани, оптическая плотность экспрессии p53 и Vcl-2 в эпителии слизистой оболочки желудка, стадия хронического гастрита, степень кишечной метаплазии) с помощью математической модели, разработанной на основе линейного дискриминанта Фишера позволит повысить эффективность диагностики MALT-лимфомы желудка у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

Для определения качества ремиссии MALT-лимфомы рекомендуется верификация показателей площадей экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 в лимфоидных элементах слизистой оболочки желудка, обладающих высокой степенью информативности. Так, полная гистологическая ремиссия MALT-лимфомы ассоциируется с площадью экспрессии Ki-67 равной  $12,22 \pm 1,09\%$ , площадью экспрессии p53 -  $7,65 \pm 0,87\%$  и площадью экспрессии Vcl-2 -  $20,2 \pm 1,2\%$ .

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным представляется дальнейшее исследование роли молекул регулирующих клеточный гомеостаз в развитии и прогрессировании хронического гастрита с лимфоидной гиперплазией и MALT-лимфомы желудка. В свою очередь, это послужит стимулом для разработки и внедрения новых таргетных препаратов, относящихся к группам, ингибиторов молекулы Vcl-2 или ингибиторов протеасом, использование которых может в значительной степени улучшить результаты терапии пациентов с MALT-лимфомами, рефрактерных к эрадикационной терапии *H. pylori*.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абдулкадыров, К.М.* Гематология: Новейший справочник /К.М. Абдулкадыров // М.: Иза-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, 2004. - 928 с.
2. *Аруин, Л.И.* Новая Международная классификация дисплазий слизистой оболочки желудка /Л.И. Аруин //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. - №3. – С.15-17.
3. *Аруин, Л.И.* Helicobacter pylori: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни /Л.И. Аруин // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2004. - № 1. - С. 36-41.
4. *Балин, П.А.* Оценка концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных перстневидноклеточным раком желудка /П.А. Балин //Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т.3. - №3. – С.803.
5. *Белковец, А.В.* Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные / А.В. Белковец, О.В. Решетников, С.А. Курилович и соавт. // Сибирский онкологический журнал. - 2014. - № 2 (62). – С.56-64.
6. *Гордеева, А.В.* Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция /А.В. Гордеева, Ю.А. Лабас, Р.А. Звягильская //Биохимия. – 2004. – В10. – Т.69. – С.1301-1313.
7. *Гриценко, Т.А.* Влияние различных схем лечения катарального поражения толстой кишки у пациентов с гемобластомами на клинические, микробиологические и иммуногистохимические показатели /Т.А. Гриценко, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук и соавт. // Мед. Альманах. – 2013 март. – Т. 25. - № 1. – С.78-82.
8. *Гриценко, Т.А.* Оптимизация лечения эрозивного поражения толстой кишки при гемобластозах: клинико-эндоскопические, микробиологические и иммуногистохимические особенности вмешательства / Т.А. Гриценко, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук // Бюллетень СО РАМН. – 2013. - Т. 33. - № 2. – С. 78-84.

9. *Должиков, А.А.* Клиническая морфология лимфом (руководство – атлас для врачей) / А.А. Должиков, В.А. Нагорный, А.В. Тверской // Белгород, БелГУ, 2005. – 103 с.
10. *Ивашкин, В.Т.* Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени /В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, О.Ю. Бондаренко и соавт. //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. - № 6. – С.38-43.
11. *Ивашкин, В.Т.* Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина //ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 376с.
12. *Ивашкин, В.Т.* Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина и соавт. //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2012. - Т.22. - №1. - С.87-89.
13. *Игнатова, Г.Л.* Состояние процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка и лимфоцитов крови при вариантах геликобактерной инфекции / Г. Л. Игнатова, А. С. Сарсенбаева, С.Н. Теплова и соавт. // Вестник Южноуральского государственного университета. – Челябинск. – 2006. – № 4. - С. 79-82.
14. *Исаков, В.А.* Хеликобактериоз /В.А. Исаков, И.В. Домарадский //М.: ИД Медпрактика – М. – 2003. – 412 с.
15. *Кокосадзе, Н.В.* MALT-лимфома желудка: морфоиммунологические основы диагноза на материале гастробиопсии / Н.В. Кокосадзе //автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2005. – 25 с.
16. *Кокосадзе, Н.В.* К вопросу о терминологии и принципах морфологической диагностики лимфопролиферативных процессов в слюнной железе /Н.В. Кокосадзе, Н.А. Пробатова, А.М. Ковригина //Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1. - №3. – С.200-205.
17. *Комаров, Ф.И.* Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, Vcl-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в

реализации каскада Корреа /Ф.И. Комаров, А.М. Осадчук, М.А. Осадчук и соавт. //Клин. мед. – 2007. – Т.85. - №10. – С.48-52.

18. *Кононов, А.В.* Эксхеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность / А.В. Кононов, М.А. Ливзан, С.И. Мозговой // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2004. №5. – С.55-59.

19. *Кононов, А.В.* Морфогенез атрофии слизистой оболочки желудка как основа фенотипа хронического гастрита /А.В. Кононов, С.И. Мозговой, М.В. Маркелова и соавт. //Архив патологии. – 2011. - №3. – С.26-31.

20. *Костючек, И.Н.* Методологические подходы к количественной иммуногистохимической оценке экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации в молочной железе /И.Н. Костючек, И.Ю. Коган, И.М. Кветной //Архив патологии. – 2006. - №1. – С.47-48.

21. *Котельников, Г.П.* Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: Монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель // Самара, 2000. – 116 с.

22. *Котельников, Г.П.* Доказательная медицина: Руководство для врачей / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель // Самара: ЦПР, 2009. - 124 с.

23. *Красильникова, Б.Б.* Первичные лимфатические опухоли орбиты и придаточного аппарата глаза / Б.Б. Красильникова // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 2009. - С. 20.

24. *Кунгуров, Н.В.* О совершенствовании оказания специализированной медицинской помощи больным злокачественными лимфомами кожи / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, И.А. Куклин и соавт. //Вест. дерматол. и венерол. – 2010. - №3. – С.4-11.

25. *Ливзан, М.А.* Клинико-морфологическая характеристика *Helicobacter-pylori*-ассоциированного гастрита в условиях эрадикационной терапии / М.А. Ливзан //автореф. дисс... доктор. мед. наук. – Омск. - 2006. – 39 с.

26. *Ливзан, М.А.* Течение хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* в постэрадикационном периоде /М.А. Ливзан, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Эксперим. и клин. фарм. - 2007. - № 5. - С. 116-123.

27. *Ледин, Е.В.* MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение / Е.В. Ледин, А.П. Серяков, В.Л. Асташов //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. - №1. – С.69-78.

28. *Маев, И.В.* Патогенетические и клинические параллели инфекции *Helicobacter pylori* и MALT-лимфомы желудка /И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый //Consilium medicum (приложение Гастроэнтерология). – 2014. - №2. – С.5-9.

29. *Мозговой, С.И.* Атрофия слизистой оболочки желудка при хроническом воспалении как общепатологический процесс и прогностический критерий канцерогенеза /С.И. Мозговой //автореф. дис... доктор. мед. наук. – 2011. – Омск. – 42с.

30. *Москаленко, О.А.* Первичные MALT-лимфомы желудка I-II стадии (клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение) / О.А. Москаленко // автореф. дисс... канд. мед. наук. - Москва. - 2008. - 32 с.

31. *Малихова, О.А.* Возможности эндоскопической дифференциальной диагностики экстранодальных В-клеточных лимфом желудка маргинальной зоны MALT-типа /О.А. Малихова, Б.К. Поддубный, Ю.П. Кувшинов и соавт. // Consilium Medicum: серий Современ. онколог. - 2006. - №1. - С.25-30.

32. *Малихова, О.А.* Современная стратегия комплексной эндоскопической диагностики и мониторинг неходжкинских лимфом желудка /О.А. Малихова //автореф. дисс.... доктор. мед. наук. - Москва. - 2010. - 42 с.

33. *Осадчук, А.М.* Роль маркеров клеточного обновления (Vcl-2, Ki-67) и апоптоза эпителиоцитов в возникновении опухолевых заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* /А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, И.М. Кветной //Клин. мед. – 2008. - №5. – С.33-38.

34. *Осадчук, М.М.* Пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в общей врачебной практике: алгоритм диагноза, индивидуализация вме-

шательства / М.М. Осадчук //автореф. дисс... канд. мед. наук. – Самара. – 2010. – 26 с.

35. *Панцырев, Ю.М.* Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта /Ю.М. Панцырев, Ю.И. Галлингер // М., 1984. – 192с.

36. *Петров, С.В.* Общие принципы иммуногистохимической диагностики и классификации опухолей /С.В. Петров, Н.Т. Райхлин //В кн. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина //Казань, 2000. - С.39-57.

37. *Поддубная, И.В.* Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах /И.В. Поддубная // Современная онкология. – 2002. – Т.4. - №1. - С. 3-7.

38. *Тимофеева, О.Л.* Неходжкинские лимфомы у пожилых (клинико-иммунологические характеристики) / О.Л. Тимофеева //автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2010. – 32 с.

39. *Черноусов, А.Ф.* Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка / А.Ф. Черноусов //М: ИздАТ. – 2002. – 253 с.

40. *Чумаков, П.М.* Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме /П.М. Чумаков //Успехи биологической химии. - Том. 47. – 2007. - С. 3–52.

41. *Шкитин, В.А.* Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека /В.А. Шкитин, А.И. Шпирна, Г.Н. Старовойтов //Клин. микроб. и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т.4. - №2. – С.128-145.

42. *Achyut, B.R.* Risk of lymphoid follicle development in patients with chronic antral gastritis: role of endoscopic features, histopathological parameters, CagA status and interleukin-1 gene polymorphisms / B.R. Achyut, N. Moorchung, A.N. Srivastava, et al. // Infl amm. res. – 2008. - Vol.57. – P.51-56.

43. *Akoum, R.* Disseminated Gastric MALT Lymphoma with Monoclonal Gammopathy, t(11;18)(q21;q21), and Subsequent Development of T-Large Granular Lymphocytic Leukemia: A Case Report and Review of the Literature /R. Akoum, W.

Serhal, H. Farhat //Case Reports in Medicine. – 2015. – Vol. 2015(2015). - ID953297, 9 pages.

44. *Alshenawy, H.* Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, basic fibroblastic growth factor, and microvessel density and their relation to cell proliferation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma /H. Alshenawy //Annals of diagnostic pathology. – 2010. – Vol. 14(5). – P.321-7.

45. *Andriani, A.* Management and long-term follow-up of early stage H. pylori-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study /A. Andriani, A. Miedico, L. Tedeschi, et al. //Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. – 2009. - Vol. 41(7). – P. 467-473.

46. *Andriani, A.* Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: a multicentre study /A. Andriani, A. Zullo, Di F. Raimondo, et al. //Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – Vol.23. – P.721-726.

47. *Arima, Y.* Transcriptional Blockade Induces p53-dependent Apoptosis Associated with Translocation of p53 to Mitochondria /Y. Arima, M. Nitta, S. Kuni-naka, et al. //Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280 (19). – P. 19166-19176.

48. *Asano N.* Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review / N. Asano, K. Iijima, T. Koike, et al. //World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21(26). – P. 8014–8020.

49. *Backhed, F.* Gastric mucosal recognition of Helicobacter pylori is independent of Toll-like receptor 4 /F. Backhed, B. Bachra Rokbi, E. Torstensson et al. // J Infect Dis. – 2003. – Vol.187. – P.829-36.

50. *Banks, P.M.* Gastrointestinal lymphoproliferative disorders / P.M. Banks //Histopathology. – 2007. – Vol. 50. – P. 42-54.

51. *Bartsch, R.* Serum interleukin-6 levels in patients with gastric MALT lymphoma compared to gastric and pancreatic cancer /R. Bartsch, S. Woehrer, M. Raderer, et al. // Anticancer Res. - 2006 Jul-Aug. – Vol.26(4B). – P.3187-90.

52. *Beere, H.M.* The stress of dying: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis / H.M. Beere // *J. Cell Sci.* – 2004. – Vol. 117 (13). – P. 2641-2651.
53. *Ben-Khelifa, H.* Gastric lymphoma: is the worldwide incidence rising? / H. Ben-Khelifa // *Gastrointest Endosc.* – 2002. – Vol. 56. – P.955.
54. *Bertoni, F.* Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial /F. Bertoni, A. Conconi, C. Capella, et al. // *Blood.* - 2002. – Vol. 99(7). – P.2541-4.
55. *Bertoni, F.* MALT Lymphomas: pathogenesis can drive treatment /F. Bertoni, B. Coiffier, G. Salles, et al. // *Oncology.* – 2011. – Vol.25. – P.1134-1142, 1147.
56. *Bertoni, F.* State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma /F. Bertoni, E. Zucca // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.6415-6420.
57. *Blaser, M.J.* The biology of cag in the *Helicobacter pylori*–human interaction / M.J. Blaser // *Gastroenterology.* - 2005. – Vol.128. – P.1512-5.
58. *Bonizzi, G.* The two NF- $\kappa$ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity / G. Bonizzi, M. Karin // *Trends Immunol.* – 2004. – Vol.25. – P.280-288.
59. *Bronner, M.P.* The bcl-2 proto-oncogene and the gastrointestinal epithelial tumor progression model / M.P. Bronner, C. Culin, J.C. Reed, et al. // *Am. J. Pathol.* – 1995. - Vol. 146. – P.20-26.
60. *Broyde, A.* Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma /A. Broyde, O. Boycov, Y. Strenov, et al. // *American Journal of Hematology.* – 2009. – Vol.84. – P.338-343.
61. *Bruno, S.* Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells /S. Bruno, Z. Darzynkiewicz // *Cell Prolif.* - 1992 Jan. – Vol.25(1). – P.31-40.
62. *Bullwinkel, J.* Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells /J. Bullwinkel., B. Baron-Lühr, A. Lüdemann, et al. // *J. Cell. Physiol.* – 2006; March. – Vol.206 (3). – P. 624–35.



63. *Capelle, L.G.* Gastric MALT lymphoma: Epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study /L.G. Capelle, de A.C. Vries, C.W.N. Looman, et al. // European Journal of Cancer. – 2008. – Vol.44(16). – P.2470-6.
64. *Capelle, L.G.* Premalignant gastric lesions in patients with gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and metachronous gastric adenocarcinoma: a case-control study / L.G. Capelle, den C.M. Hoed, de A.C. Vries, et al. //Eur J Gastroenterol Hepatol. - 2012 Jan. – Vol.24(1). – P.42-7.
65. *Carbott, D.E.* Phosphoinositol 3 kinase inhibitor, LY294002 increases bcl-2 protein and inhibits okadaic acid-induced apoptosis in Bcl-2 expressing renal epithelial cells /D.E. Carbott, L. Duan, M.A. Davis, et al. //Apoptosis. - 2002 Feb. – Vol.7(1). – P.69-7.
66. *Cavalli, F.* MALT lymphomas / F.Cavalli, P.G. Isaacson, R.D. Gascoyne. et al. // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. - 2001. – P.241-258.
67. *Chang, D.K.* Lymph node involvement rate in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma--too high to be neglected / D.K. Chang, Y.J. Chin, J.S. Kim et al. // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46(28). – P.2694-70.
68. *Chang, M-C.* Current Treatment and Controversy of Primary Gastric Lymphoma / M-C. Chang //Journal of Cancer Therapy. – 2013. – Vol. 4. – P. 145-152.
69. *Chen, L.T.* Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma / L.T. Chen, J.T. Lin, J.J. Tai, et al.: // J Natl Cancer Inst. - 2005. – Vol.97 (18). – P.1345-53.
70. *Cohen, S.* Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue / S. Cohen, M. Petryk, M. Varma // The Oncologist. – 2006. – Vol. 11. – P. 1100-1117.
71. *Cooper, D.L.* Primary gastrointestinal lymphomas / D.L. Cooper, R. Doria, E. Salloum // Gastroenterologist. – 1996. – Vol.4(1). – P.54-64.
72. *Copie-Bergman, C.* Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma / C. Copie-Bergman, P. Gaulard, A. Lavergne-Slove, et al. //Gut. – 2003. – Vol.52. – P.1656.

73. *Copie-Bergman, C.* Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma? / C. Copie-Bergman, C. Locher, M. Levy // *Ann Oncol.* – 2005. – Vol. 16 (8). – P. 1232-1236.
74. *Correa, P.* A human model of gastric carcinogenesis / P. Correa // *Cancer Res.* - 1998. - Vol. 48. - P. 3554-3560.
75. *Crew, K.D.* Epidemiology of gastric cancer / K.D. Crew, A.I. Neugut // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.354-362.
76. *Dai, Y.* Cyclin-dependent kinase inhibitors / Y. Dai, S. Grant // *Curr Opin Pharmacol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 362-370.
77. *Damalas, A. et al.* Deregulated beta-catenin induces a p53- and ARF-dependent growth arrest and cooperates with Ras in transformation / A. Damalas, S. Kahan, M. Shtutman et al. // *Embo J.* - 2001. - Sep.; Vol. 20 (17). – P. 4912-4922.
78. *Darom, A.* Molecular markers (PECAM-1, ICAM-3, HLA-DR) determine prognosis in primary non-Hodgkin's gastric lymphoma patients / A. Darom, I.P. Gomas, E. Leandros, et al. // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.1924-1932.
79. *D'Amore, F.* Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis // Danish Lymphoma Study Group / F. d'Amore, H. Brincker, K. Cronbaek, et al. // *J Clin Oncol.* – 1994. – Vol.12(8). – P.1673-84.
80. *De Francesco V.* Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review / V. De Francesco, F. Giorgio, C. Hassan, et al. // *J Gastrointestin Liver Dis.* – 2010. – Vol.19. – P.409-414.
81. *De Jong D.* Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance / D. De Jong, H. Boot, P. van Heerde, et al. // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol.112. – P.1466-1474.
82. *Deppert, W.* Mutant p53: from guardian to fallen angel? / W. Deppert // *Oncogene.* - 2007. -Vol. 26. - P. 2142–2144.

83. *De Vita, V.* Cancer /V. De Vita, S. Hellman, S. Rosenberg //Principles and practice of oncology. – 2008. – P. 2098–2143.
84. *Dixon, M.F.* Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. /M.F. Dixon //Gut. – 2002. – Vol.51. – P.130-1.
85. *Dixon, M.F.* Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M.F. Dixon, R.M. Genta, J.H. Yardley, et al. // Am J Surg Pathol. – 1996. – Vol.20. – P.1161-81.
86. *Dogliani, C.* Gastric lymphoma: The histology report // C. Doglioni, M. Ponzoni, A.G.M. Ferreri, et al. / Digestive and Liver Disease. – 2011. – Vol. 43S. - S310–S318.
87. *Dreyling, M.* ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma / M. Dreyling, C. Thieblemont, A. Gallamini, et al. //Ann Oncol. – 2013. – Vol.24. – P.857-877.
88. *Du, M.* MALT lymphoma: Recent advances in a etiology and molecular genetics / M. Du //J Clin Exp Hematopathol. - 2007. – Vol.47. – P.31-42.
89. *Du, M-Q.* Molecular subtyping of gastric MALT lymphomas: implications for prognosis and management / M-Q Du, J.C. Atherton // Gut. – 2006. – Vol. 55(6). – P.886-893.
90. *Farinha, P.* Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma / P. Farinha, R. Gascoyne // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 6370-6378.
91. *Feller, A.C.* Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas (based on the WHO classification) / A.C. Feller, J. Diebold, K. Lennert // 3rd ed. – Berlin ; New York: Springer, 2004. – xii. – 428 p.
92. *Fennerty, M.B.* Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy / M.B. Fennerty //Gastroenterology. – 2003. – Vol.125. – P.586-590.

93. *Fischbach, W.* There is a difference in the prevalence of *Helicobacter pylori* between low grade and high grade primary gastric lymphoma of MALT [Abstract] / W. Fischbach, M.E. Kolve, B. Dragosics // *Gastroenterology*. - 1995. – Vol.108. - A468.
94. *Fuccio, L.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection /L. Fuccio, L. Laterza, R.M. Zagari, et al. // *BMJ*. – 2008. – Vol. 337. - A1454.
95. *Fung, C.Y.* Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: long term outcome after local treatment / C.Y. Fung, M.L. Grossbard, R.M. Linggood, et al. // *Cancer*. – 1999. – Vol.85. – P.9–17.
96. *Garcia, M.* Study of regulatory T-cells in patients with gastric MALT lymphoma: influence on treatment response and outcome / M. Garcia, B. Bellosillo, B. Sanchez-Gonzalez, et al. // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol.7. - e51681.
97. *Gartel, A.L.* Transcriptional inhibitors, p53 and apoptosis / A.L. Gartel // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2008. – Vol. 1786. – P. 83-86.
98. *Genta, R.M.* Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution and response to triple therapy / R.M. Genta, H.W. Hamner, D.Y. Graham // *Hum Pathol*. – 1993. – Vol. 24. – P.577-83.
99. *Gisbert, J.P.* Gastric MALT lymphoma: clinical characteristics and prevalence of *H. pylori* infection in a series of 37 cases / J.P. Gisbert, B. Aguado, M. Luna, et al. // *Rev Esp Enferm Dig*. - 2006 Sep. – Vol.98(9). – P.655-65.
100. *Greiner, A.* Low-grade B cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-type)-require CD40-mediated signaling and Th2-type cytokines for in vitro growth and differentiation /A. Greiner, C. Knörr, Y. Qin, et al. // *Am J Pathol*. - 1997 May. – Vol.150(5). – P.1583-93.
101. *Gross, A.* BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis / A. Gross, J.M. McDonnell, S.J. Korsmeyer // *Genes Dev*. - 1999 Aug 1. – Vol.13(15). – P.1899-911.

102. Hashim, D. The Evolution in the Management of Gastric Lymphoma / D. Hashima, M. Apostolova, S. Lavotskin, et al.// *Gastroenterology Research*. – 2009; October – Vol. 2 (5). – P. 253-258.
103. Hellmig, S. Association study of a functional Toll-like receptor 4 polymorphism with susceptibility to gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma / S. Hellmig, W. Fischbach, M.E. Goebeler-Kolve, et al.// *Leuk Lymphoma*. – 2005. – Vol.46. – P.869-872.
104. Hellmig, S. A functional promotor polymorphism of TNF-alpha is associated with primary gastric B-Cell lymphoma /S. Hellmig, W. Fischbach, M.E. Goebeler-Kolve, et al. // *Am J Gastroenterol*. – 2005. – Vol.100. – P.2644-2649.
105. Hussell, T. Helicobacter pylori-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue / T. Hussell, P.G. Isaacson, J.E. Crabtree., et al. // *J. Pathol*. – 1996. – Vol.178. – P.122-127.
106. Inaba, K. Increased risk of gastric adenocarcinoma after treatment of primary gastric diffuse large B-cell lymphoma / K. Inaba, R. Kushima, N. Murakami, et al. // *BMC Cancer*. – 2013. – Vol. 13. – P. 499.
107. Isaacson, P.G. Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma / P.G. Isaacson // *Cancer*. -1983. – Vol.52(8). – P.1410-1416.
108. Isaacson, P.G. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types / P.G. Isaacson // *Mod Pathol*. -1999. – Vol.12(2). – P.151-158.
109. Isaacson, P.G. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) / P.G. Isaacson, A. Chott, S. Nakamura, et al. // *In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon, France: IARC Press. - 2008. - P. 214-217.*
110. Isaacson, P.G. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) / P.G. Isaacson, H.K. Mueller-

Hermelink, M.A. Piris, et al. // In: Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., et al., eds. World Health Organisation Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001:157–160.

111. *Isaacson, P.G.* Extranodal lymphomas / P.G. Isaacson, A.J. Norton //Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 1994. – viii. – 340 p.

112. *Isaacson, P.G.* Follicular colonisation in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue /P.G. Isaacson, A.C. Wotherspoon, T.C. Diss, et al. // Am J Surg Pathol. – 1991. – Vol. 15. – P. 819-28.

113. *Ishii, E.* Immunoglobulin G1 antibody response to Helicobacter pylori heat shock protein 60 is closely associated with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma /E. Ishii, K. Yokoto, T. Sugiyama, et al. //Clin Diagn Lab Immunol. – 2001. – Vol.8(6). – P.1056-9.

114. *Iwaya, Y.* High levels of FOXP3+ regulatory T cells in gastric MALT lymphoma predict responsiveness to Helicobacter pylori eradication / Y. Iwaya, M. Kobayashi, M. Momose, et al. // Helicobacter. – 2013. – Vol.18. – P.356-362.

115. *Jacobson, M.D.* Apoptosis: Bcl-2-related proteins get connected / M.D. Jacobson //Curr Biol. - 1997 May 1. – Vol.7(5). - R277–R281.

116. *Jaffe, E.S.* Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein et al. // Lyon: IARC Press. – 2001. – 351 p.

117. *Jost, P.J.* Aberrant NF- $\kappa$ B signaling in lymphoma: Mechanisms, consequences, and therapeutic implications / P.J. Jost, J. Ruland //Blood. – 2007. – Vol.109. – P.2700-2707.

118. *Jung, J.E.* Differentiation of Compact and Extended Conformations of Di-Ubiquitin Conjugates with Lysine-Specific Isopeptide Linkages by Ion Mobility-Mass Spectrometry / J.E. Jung, N.A. Pierson, A. Marquardt //Journal of The American Society for Mass Spectrometry. - 2011. – Vol.22(8). – P.1463-1471.

119. *Kametaka, A.* Interaction of the chromatin compaction-inducing domain (LR domain) of Ki-67 antigen with HP1 proteins / A. Kametaka., T. Masatoshi., H. Tomohiro, et al. //Genes Cells (England). – 2002. – Vol.7 (12). – P. 1231-42.
120. *Kawahara, Y.* HLA-DQA1\*0103-DQB1\*0601 haplotype and Helicobacter pylori-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma / Y. Kawahara, M. Mizuno, T. Yoshino T, et al. // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2005. – Vol.3. – P.865-868.
121. *Kido, M.* Helicobacter pylori promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses /M. Kido, J. Tanaka, N. Aoki, et al. // Infect Immun. - 2010 Jan. – Vol.78(1). – P.108-14.
122. *Kinkade, K.* Ileal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma presenting with small bowel obstruction: a case report /K. Kinkade, E.O. Esan, F.G. Rosado, et al. //Diagn Pathol. – 2015. – Vol. 10. – P. 10.
123. *Koch, P.* Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT `NHL 02/96) / P. Koch, A. Probst, W.E. Berdel et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 7050–7059.
124. *Konturek, P.C.* Gastric MALT-lymphoma, gastrin and cyclooxygenases / P.C. Konturek, S.J. Konturek, P. Pierzchalski et al. //Acta Gastroenterol Belg. - 2002 Jan-Mar. – Vol.65(1). – P.17-23.
125. *Grgov S.* Treatment of low-grade gastric MALT lymphoma using Helicobacter pylori eradication / S. Grgov, V. Katić V., K. Miljan, et al. //Vojnosanit Pregl. – 2015. – Vol.72(5). – P. 431–436.
126. *Kuipers, E.J.* Helicobacter pylori, MALT-lymphoma and gastric cancer /E.J. Kuipers //J. Chemother. – 1999. – Vol. 11(2). – P.25.
127. *Kuo, S.H.* Detection of the Helicobacter pylori CagA protein in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma cells: clinical and biological significance / S.H. Kuo, L.T. Chen, C.W. Lin, et al. //Blood Cancer J. - 2013. – Vol.3. - E125.

128. *Kuo, S.H.* Helicobacter pylori eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas / S.H. Kuo, K.H. Yeh, M.S. Wu, et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 119 (21). – P. 4838-44.
129. *Kuo S.H.* Helicobacter pylori-related diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: a distinct entity with lower aggressiveness and higher chemosensitivity / S.H. Kuo., K.H. Yeh, L.T. Chen// *Blood Cancer Journal*. – 2014. – Vol. 4. - e220.
130. *LaCasse, E.C.* The inhibitors of apoptosis (IAPs) and their emerging role in cancer / E.C. LaCasse, S. Baird, R.G. Korneluk, et al. // *Oncogene*. – 1998. – Vol. 17 (25). – P. 3247-3259.
131. *Levine, A.J.* p53, the celular gatekeeper for growth and division / A.J. Levine // *Cell*. – 1997. – Vol. 88. – P.323- 331.
132. *Li, H-L.* Expression of COX-2, iNOS, p53 and Ki-67 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma / H-L. Li, B-Z. Sun, F-C. Ma et al. // *World J Gastroenterol*. – 2004 July 1. – Vol. 10 (13). – P.1862-1866.
133. *Lin, W.C.* Translocation of Helicobacter pylori CagA into human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma / W.C. Lin, H.F. Tsai, S.H. Kuo, et al. // *Cancer Res*. – 2010. – Vol.70. – P.5740-5748.
134. *Liu, H.* T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10 / H. Liu, H. Ye, A. Dogan, et al. // *Blood*. – 2001. – Vol.98(4). – P.1182-1187.
135. *Liu, Y.X.* Loss of expression of alpha-4-beta-7-integrin and L-selectin is associated with high-grade progression of low-grade MALT lymphoma / Y.X. Liu, T. Yoshino, N. Ohara, et al. // *Mod Pathol*. - 2001. – Vol.14(8). – P.798-805.
136. *Lowe, S.W.* Tumor suppression by Ink4a-Arf: progress and puzzles / S.W. Lowe, C.J. Sherr // *Curr Opin Genet Dev*. – 2003. – Vol.13. – P.77–83.
137. *Luminari, S.* Decreasing incidence of gastric MALT lymphomas in the era of anti-Helicobacter pylori interventions: results from a population-based study on extranodal marginal zone lymphomas / S. Luminari, M. Cesaretti, L. Marcheselli, et al. // *Ann Oncol*. – 2010. – Vol.21 (4). – P.855–9.



138. *Malfertheiner, P.* European Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O' Morain, et al. //Florence Concensus Report //Gut. – 2012. – Vol.61(5). – P.646-664.

139. *Martinelli, G.* Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy / G. Martinelli, D. Laszlo, A.J. Ferreri, et al. // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P.1979-1983.

140. *Meda, B.A.* BCL-2 is consistently expressed in hyperplastic marginal zones of the spleen, abdominal lymph nodes, and ileal lymphoid tissue / B.A. Meda, M. Frost, J. Newell et al. // Am J Surg Pathol. - 2003 Jul. – Vol.27(7). – P.888-94.

141. *Megraud, F.* Epidemiology of Helicobacter pylori infection / F. Megraud// Gastroenterol Clin North Am. – 1993. – Vol.22. – P.73-88.

142. *Mesquita, P.* Metaplasia - a transdifferentiation process that facilitates cancer development: the model of gastric intestinal metaplasia / P. Mesquita, A. Raquel, L. Nuno et al. // Crit. Rev. Oncog. - 2006. – Vol.12. – P. 3-26.

143. *Morgan, D.D.* Molecular fingerprinting of Helicobacter pylori: an evaluation of methods /D.D. Morgan, C. Clayton, H. Kleanthous // Basic and clinical aspects of Helicobacter pylori infection 1994, Berlin, Heidelberg, P. 206-212.

144. *Morgner, A.* Malignant tumors of the stomach: gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori /A. Morgner, E. Bayerdorffer, A. Neubauer et al. //Gastroenterol Clin orth Am. – 2000. – Vol. 29(3). – P.593–7.

145. *Muchmore, S.W.* X-ray and NMR structure of human Bcl-xL, an inhibitor of programmed cell death / S.W. Muchmore, M. Sattler, H. Liang, et al. // Nature. - 1996 May 23. – Vol.381(6580). – P.335-41.

146. *Müller, W.* Prognostic value of bcl-2 expression in gastric cancer / W. Müller, A. Schneiders, G. Hommel, et al. // Anticancer Res. - 1998 Nov-Dec;18(6B). – P.4699-704.

147. *Nakamura, S.* Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends /S. Nakamura, T. Matsumoto, M. Iida, et al. // *Cancer*. – 2003. – Vol.97. – P.2462-2473.

148. *Nakamura, S.* Synchronous and metachronous primary gastric lymphoma and adenocarcinoma: a clinicopathological study of 12 patients / S. Nakamura, K. Aoyagi, S. Iwanaga et al. // *Cancer*. - 1997. – Vol.79. – P.1077–85.

149. *Nakamura, S.* Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori* / S. Nakamura, T. Matsumoto, H. Suekane, et al. // *Gut*. – 2001. – Vol.48. – P.454–460.

150. *Nakamura, S.* Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicenter cohort follow-up study of 420 patients in Japan / S. Nakamura, T. Sugiyama, T. Matsumoto, et al. // *Gut* 2012. – Vol. 61. – P.507–513.

151. *Nakamura, S.* *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients /S. Nakamura, T. Yao, K. Aoyagi et al. // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – P. 3-1.

152. *Nakamura, S.* Gastric MALT lymphoma with t(14;18)(q32;q21) involving *IGH* and *BCL2* genes that responded to *Helicobacter pylori* eradication / S. Nakamura, H. Ye, C.M. Bacon, et al. // *J Clin Pathol*. – 2007. – Vol.60(10). – P. 1171–1173.

153. *Neumeister, P.* Deletion analysis of the p16 tumor suppressor gene in gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas /P. Neumeister, G. Hoefler, C. Beham-Schmid, et al. // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol.112(6). – P.1871-1875.

154. *Oken, M.M.* Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey et al. // *Am J Clin Oncol*. – 1982. - Vol. 5. - 649-655.

155. *Oltvai, Z.* Bcl-2 heterodimerizes in vivo conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death / Z. Oltvai, C. Miliman, C. Korsmeyer C. //Cell. - 1999. – Vol. 74(4). – P.609-619.
156. *Omonishi, K.* bcl-6 protein is identified in high-grade but not low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas of the stomach /K. Omonishi, T. Yoshino, I. Sakuma et al. //Mod Pathol. - 1998. – Vol.11(2). – P.181-185.
157. *O'Rourke, J.L.* Gene expression profiling in Helicobacter-induced MALT lymphoma with reference to antigen drive and protective immunization / J.L. O'Rourke //J Gastroenterol Hepatol. – 2008. – Vol. 23(2). – S.151-6.
158. *Parker, A.* Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting Specific disease appendix /A. Parker, B. Bain, S. Devereux, et al. //London, 2012.
159. *Parsonnet, J.* Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma / J. Parsonnet, S. Hansen, L. Rodriguez, et al. //N Engl J Med. – 1994. – Vol.330. – P.1267-71.
160. *Pinotti, G.* Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma /G. Pinotti, E. Zucca, E. Roggero, et al. // Leuk Lymphoma. – 1997. – Vol.26. – P.527-537.
161. *Qin, J-Z.* Interleukin-7 and interleukin-15 regulate the expression of the bcl-2 and c-myb genes in cutaneous T-cell lymphoma cells / J-Z. Qin, C-L. Zhang, J. Kamarashev, et al. //Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 2778-2783.
162. *Radaszkiewicz, T.* Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis /T. Radaszkiewicz, B. Dragosics, P. Bauer // Gastroenterology. – 1992. – Vol.102(5). – P.1628-1638.
163. *Raderer, M.* High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up /M. Raderer, B. Streubel, S. Woehrer, et al. //Clin Cancer Res. – 2005. – Vol.11. – P.3349–3352.
164. *Raderer, M.* Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive stag-

ing: a single-center experience /M. Raderer, S. Wöhrer, B. Streubel, et al. //J Clin Oncol. – 2006. – Vol.24. – P.3136-3141.

165. *Rahmanzadeh, R.* Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis /R. Rahmanzadeh, G. Hüttmann, J. Gerdes et al. //Cell Prolif. – 2007; June. – Vol. 40 (3). – P. 422–30.

166. *Rawal, A.* Sitespecific morphologic differences in extranodal marginal zone B-cell lymphomas / A. Rawal, W.G. Finn, B. Schnitzer, et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2007. – Vol. 131. – P. 1673-8.

167. *Reed, J.C.* Bcl-2 and the regulation of programmed cell death / J.C. Reed// J Cell Biol. -1994 Jan. – Vol.124(1-2). – P.1-6.

168. *Rohatiner, A.* Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma /A. Rohatiner, F. d'Amore, B. Coiffier et al. //Ann Oncol. – 1994. – Vol.5. – P.397-400.

169. *Rosenstiel, P.* Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of Helicobacter pylori infection / P. Rosenstiel, S. Hellmig, J. Hampe, et al. //Cell Microbiol. – 2006. – Vol.8. – P.1188-1198.

170. *Ross, J.S.* DNA Ploidy and Cell Cycle Analysis in Pathology / J.S. Ross, G.P. Linette, J. Stec, et al. // Am J Clin Pathol. - 2003. – Vol.120 (Suppl 1). - S72-S84.

171. *Royds, J.* p53 and disease: when the guardian angel fails / J. Royds, B. Jacopetta, J. Royds // Cell death. differ. - 2006. - Vol. 13. - P. 1017–1026.

172. *Ruefli-Brasse, A.A.* Regulation of NF- $\kappa$ B-dependent lymphocyte activation and development by paracaspase /A.A. Ruefli-Brasse, D.M. French, V.M. Dixit //Science. – 2003. – Vol.302. – P.1581–1584.

173. *Ruggea, M.* OLGA staging for gastritis: A tutorial /M. Ruggea, P. Correa, F. Di Mariod, et al. // Digestive and Liver Disease. – 2008. - Vol. 40. – P. 650-658.

174. *Ruland, J.* From antigen to activation: Specific signal transduction pathways linking antigen receptors to NF-kappaB /J. Ruland, T.W. Mak // *Semin Immunol.* – 2003. – Vol.15. – P.177–183.

175. *Ruskone-Fourmesttraux, A.* EGILS Consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT / A. Ruskone-Fourmesttraux, W. Fischbach, B.M. Aleman, et al. // *Gut.* - 2011. – Vol.60. – P.747-758.

176. *Ruskone-Fourmesttraux, A.* Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment /A. Ruskone-Fourmesttraux, A. Lavergne, P.H. Aegerter, et al. // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – P. 297–303.

177. *Sackmann, M.* Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group /M. Sackmann, A. Morgner, B. Rudolph, et al. // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol.113. – P.1087–1090.

178. *Saito Y.* Overexpression of miR-142-5p and miR-155 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma resistant to *Helicobacter pylori* eradication / Y. Saito, H. Suzuki, H. Tsugawa, et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. - e47396.

179. *Sakaki, N.* Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings /N. Sakaki, H. Kozawa, N. Egawa, et al.// *Aliment Pharmacol Ther.* – 2002. – Vol.16 (2). – P.198-203.

180. *Sakugawa, S.T.* Correlation between histological evaluation and PCR-based clonality analysis of gastric Malt-lymphomas treated by eradication of *Helicobacter pylori* / S.T. Sakugawa, T. Yoshino, T. Mannami, et al // *J. Clin. Exp. Hematopathol.* – 2002. – Vol.42 (2). – P.61-67.

181. *Schlemper, R.J.* The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia / R.J. Schlemper, R.H. Riddell, Y. Kato et al.// *Gut.* - 2000. - Vol. 47. - P. 251-255.

182. *Scholzen, T.* The Ki-67 protein: from the known and the unknown / T. Scholzen, J. Gerdes // *J. Cell. Physiol.* – 2000. - Vol.182 (3). – P.311–22.

183. *Schmausser, B.* Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection /B. Schmausser, M. Andrulis, S. Endrich, et al. //Clin Exp Immunol. – 2004. – Vol. 136. – P. 521-6.
184. *Sharon, N.* *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoma in a girl /N. Sharon, G. Kenet, A. Toren, et al.//Pediatr Hematol Oncol. – 1994. – Vol.14(2). – P.177-180.
185. *Sherman, A.E.* Role of Sonic Hedgehog signaling during progression from inflammation to cancer in the stomach / A.E. Sherman, Y. Zavros // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2011. – Vol.2(6). – P. 103-108.
186. *Shiesh, S.C.* Serologic response to lower-molecular-weight proteins of *H. pylori* is related to clinical outcome of *H. pylori* infection in Taiwan / S.C. Shiesh, B.S. Sheu, H.B. Yang, et al. //Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol.45(4). – P.781-8.
187. *Shiotani, A.* Evidence that Loss of Sonic Hedgehog is an Indicator of *Helicobacter pylori*-induced Atrophic Gastritis Progressing to Gastric CancerLoss of Sonic Hedgehog is an Indicator of *H. pylori*-induced Atrophic Gastritis / A. Shiotani, H. Iishi, N. Uedo, et al. // The American Journal of Gastroenterology. – 2005. - Vol. 100. – P.581-587.
188. *Sionov, R.V.* The cellular response to p53: the decision between life and death / R.V. Sionov, Y. Haupt //Oncogene. – 1999. – Vol. 18. – P. 6145 - 6157.
189. *Staros, E.B.* Different Chromosomal Translocations in MALT Lymphoma Promote Cancer Through a Common Mechanism / E.B. Staros // Lab Medicine. 2010. – Vol.41. – P.334-337.
190. *Stolte, M.* *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma /M. Stolte, E. Bayerdorffer, A. Morgner, et al. // Gut. – 2002. – Vol.50 (Suppl 3). – P.19-24.
191. *Sugano, K.* Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis /K. Sugano, J. Tack, E. Kuipers, et al. //Gut. - 2015 Sep. – Vol. 64(9). – P. 1353–1367.

192. *Sutak, J.* Solitary epithelial cells in B cell gastric MALT lymphoma / J. Sutak, C. Stoddard, M.E.F. Smith // *J Clin Pathol.* - 2005 November. – Vol. 58(11). – P.1226-28.
193. *Suzuki, H.* Helicobacter pylori and gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma: Updated review of clinical outcomes and the molecular pathogenesis / H. Suzuki, Y. Saito, T. Hibi // *Gut and Liver.* – 2009. – Vol. 3 (2). – P. 81–87.
194. *Suzuki, S.* Endoscopic dyeing method for the diagnosis of early gastric cancer and intestinal metaplasia of the stomach / S. Suzuki, H. Suzuki, M. Endo et al. // *Endoscopy.* – 1973. – Vol.5. – P.124-9.
195. *Taal, B.G.* Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept / B.G. Taal, H. Boot, van P. Heerde, et al. // *Gut.* – 1996. – Vol.39. – P.556-561.
196. *Taylor, C.R.* Immunomicroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologist / C.R. Taylor, R.J. Cote // *In Major Problems in Pathology Series.* – 1994. -Vol. 19. 2nd edn. W.B. Saunders, Philadelphia.
197. *Terada, T.* Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) of the ileum in a 35-year-old Japanese woman / T. Terada // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2013. – Vol.6(5). – P.951-956.
198. *Thieblemont, C.* Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas / C. Thieblemont // *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* – 2005. – P.307-313.
199. *Thieblemont, C.* Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed / C. Thieblemont, F. Berger, C. Dumontet et al. // *Blood.* - 2000. – Vol.95(3). – P.802-6.
200. *Tsang, R.W.* Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas / R.W. Tsang, M.K. Gospodarowicz // *Hematol Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 10–17.

201. *Van den Brink, G.R.* Sonic hedgehog expression correlates with fundic gland differentiation in the adult gastrointestinal tract / van den G.R. Brink, J.C.H. Hardwick, C. Nielsen // *Gut*. - 2002. – Vol. 51. – P. 628-633.

202. *Vega, F.* Splenic marginal zone lymphomas are characterized by loss of interstitial regions of chromosome 7q, 7q31.32 and 7q36.2 that include the protection of telomere 1 (*POT1*) and sonic hedgehog (*SHH*) genes / F. Vega, J.H. Cho-Vega, P.A. Lennon, et al. // *British Journal of Haematology*. – 2008. – Vol. 142(2). – P. 216-226.

203. *Veijola, L.* Persisting chronic gastritis and elevated *Helicobacter pylori* antibodies after successful eradication therapy / L. Veijola, A. Oksanen, A. Linnala, et al. // *Helicobacter*. - 2007 Dec. – Vol. 12(6). – P.605-8.

204. *Wang, H.L.* Role of p16 gene promotor methylation in gastric carcinogenesis: a meta-analysis / H.L. Wang., P.Y. Zhou., P. Liu, et al. // *Molecular Biology Reports*. – 2014. – Vol.41. – P.4481–92.

205. *Weisenburger, D.D.* Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: distribution and clinical relevance of different epidemiological factors / D.D. Weisenburger // *Haematologica*. – 1994. – Vol.79 (3). – P.213-7.

206. *Wirth, A.* Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group Study / A. Wirth, M. Gospodarowicz, B.M. Aleman, et al. // *Ann Oncol*. – 2013. – Vol. 24. – P. 1344-1351.

207. *Wotherspoon, A.C.* *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma /Wotherspoon A.C. // *British Medical Bulletin* – 1998. – Vol.54 (1). – P.79-85.

208. *Wotherspoon, A.C.* Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori* /A.C. Wotherspoon, C. Doglioni, T.C. Diss, et al. // *Lancet*. – 1993. – Vol.342(8871). – P.575-7.

209. *Ye, H.* Variable frequencies of t(11;18) (q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *H. pylori* in gastric



MALT lymphoma / H. Ye, H. Liu, A. Attygalle, et al. // *Blood* – 2003. – Vol.102. – P.1012-1018.

210. *Yu, L-Y.* Combined Adenocarcinoma and Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma in Atrophic Gastritis: A Case Report and Review of the Literature / L-Y. Yu, H-Y. Wang, S-C. Shih, et al. // *內科學誌*. – 2013. – Vol. 24. – P. 227-233.

211. *Zamzami, N.* Subcellular and submitochondrial mode of action of Bcl-2-like oncoproteins / N. Zamzami, C. Brenner, I. Marzo, et al. // *Oncogene*. – 1998; April. – Vol.16 (17). – P. 2265–82.

212. *Zhang, G.P.* Detection and clinical significance of genes in primary gastrointestinal MALT lymphoma / G.P. Zhang, P.E. Cao, L.J. Feng // *Tumour Biol.* - 2014. - Vol.35(4). – P.3223-8

213. *Zucca, E.* Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при MALT- лимфоме желудка /Е. Зукка // Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). – Москва. – 2010. – С.276-278.

214. *Zucca, E.* Molecular analysis of the progression from Helicobacter pylori-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach /E. Zucca, F. Bertoni, E. Roggero, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol.338. – P.804-810.

215. *Zucca, E.* The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type / E. Zucca, F. Bertoni, E. Roggero et al. // *Blood.* - 2000; July. – Vol. 96(2). – P.410-419.

216. *Zucca, E.* Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginalzone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study /E. Zucca, A. Conconi, D. Laszlo, et al. // *J Clin Oncol.* - 2013. – Vol. 31. – P. 565–572.

217. *Zucca, E.* High incidence of other neoplasms in patients with low-grade gastric MALT lymphoma / E. Zucca, G. Pinotti, E. Roggero, et al. // *Ann Oncol.* – 1995. – Vol.6. – P.726–8.

218. *Zukerberg, L.* Lymphocytic infiltrates of the stomach: evaluation of histologic criteria for diagnosis of low grade lymphoma on endoscopic biopsy specimens / L. Zukerberg, J. Ferry, Y. Southern, et al. //Am J Surg Pathol. - 1990. – Vol. 14. – P.1087-99.

219. *Zullo, A.* Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis / A. Zullo, C. Hassan, A. Andriani, et al. // Am J Gastroenterol. - 2009. – Vol.104. – P.1932-1937.

220. *Zullo, A.* Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation: a systematic review / A. Zullo, C. Hassan, A. Andriani, et al. //J Clin Gastroenterol. - 2010. – Vol.44. – P. 340-344.

221. *Zullo, A.* Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma / A. Zullo, C. Hassan, F. Cristofari, et al. //Clin Gastroenterol Hepatol. - 2010. – Vol. 8. – P. 105–110.

222. *Zullo, A.* Eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma patients. A systematic review / A. Zullo, C. Hassan, L. Ridola, et al. // J Clin Gastroenterol. - 2013 Feb. – Vol. 24.

223. *Zullo, A.* Gastric MALT lymphoma: old and new insights / A. Zullo, C. Hassan, L. Ridola, et al. //Annals of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 27. – P. 1-7.