

**Ю.В. КОСТАЛАНОВА<sup>1,2</sup>, С.В. КОЗЛОВ<sup>1</sup>, И.Л. ДАВЫДКИН<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Самарский областной клинический онкологический диспансер

**MALT-ЛИМФОМА ЖЕЛУДКА И ЛИМФОИДНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ  
НА ФОНЕ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА:  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ**

Целью исследования явилось определение новых механизмов возникновения MALT-лимфом желудка у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

В статье показано, что наименьшая степень экспрессии молекул Ki-67 и Bcl-2 наблюдается в лимфоидных фолликулах слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Экспрессия Ki-67 и Bcl-2 последовательно нарастает у пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, достигая максимальных значений у пациентов с мальгмой желудка, что позволяет рассматривать данную опухоль в качестве возможного варианта прогрессирования *H. pylori*-ассоциированного гастрита.

Полученные данные способны повысить эффективность прогнозирования течения *H. pylori*-ассоциированного гастрита.

**Ключевые слова:** MALT-лимфома желудка, хронический гастрит, *H. pylori*, Ki-67, Bcl-2

*Косталанова Юлия Владимировна* – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, заведующая отделением химиотерапии № 2. E-mail: kostalanova@yandex.ru.

*Козлов Сергей Васильевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии. E-mail: KozlovSV@samaraonko.ru.

*Давыдкин Игорь Леонидович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии. E-mail: dagi2006@mail.ru

**JU.V. KOSTALANOVA<sup>1,2</sup>, S.V. KOZLOV<sup>1</sup>, I.L. DAVYDKIN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Samara State Medical University

<sup>2</sup>Samara Regional Clinical Oncology Center

**MALT-LIMPHOMA OF THE STOMACH AND LYMPHOID HYPERPLASIA  
IN THE BACKGROUND OF HELICOBACTER-ASSOCIATED GASTRITIS:  
MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES**

The aim of the study was to identify new mechanisms of MALT-lymphoma of the stomach in patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis.

The article shows that the lowest level of the expression of Ki-67 and the molecule Bcl-2 is observed in lymphoid follicles of gastric mucosa in patients with chronic non-atrophic *H. pylori*-associated gastritis. Expression of Ki-67 and Bcl-2 has consistently increased in patients with chronic atrophic *H. pylori*-associated gastritis, reaching maximum values in patients with MALT-lymphoma of the stomach, which allows us to consider this as an option in the tumor progression of *H. pylori*-associated gastritis.

The data obtained are able to improve the forecasting of *H. pylori*-associated gastritis.

**Key words:** MALT-lymphoma of the stomach, chronic gastritis, *H. pylori*, Ki-67, Bcl-2

*Julija Vladimirovna Kostalanova* – Postgraduate student of the Chair of Hospital Therapy with the Course of Outpatient Therapy and Transfusion, Head of the Department of Chemotherapy № 2. E-mail: kostalanova@yandex.ru.

*Sergej Vasil'evich Kozlov* – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Oncology. E-mail: KozlovSV@samaraonko.ru

*Igor' Leonidovich Davydkin* – Doctor of Medicine, professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the Courses of Outpatient Therapy and Transfusion. E-mail: dagi2006@mail.ru

Заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, являются одними из наиболее распространенных болезней человечества. К *H. pylori*-ассоциированным бо-

лезням относятся хронический гастрит (ХГ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, полипы, рак желудка и MALT-лимфома желудка. В Ма-

астрихтском консенсусе IV доказыва-ется связь инфицирования *H. pylori* с  $V_{12}$ -дефицитной, железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, функциональной диспепсией, НПВП-гастропатией. 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. В свою очередь, последовательность событий, началом которых является инфицирование *H. pylori*, а конечным – 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. Определено наличие тесной взаимосвязи между нарушением клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ с нарушением клеточного баланса лимфоидной ткани у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом [9]. Показано, что у лиц с *H. pylori*-ассоциированной мальтомой желудка риск развития рака желудка кишечного типа возрастает в несколько раз [6]. Верифицировано, что при прогрессировании гастрита и MALT-лимфоме желудка нарушается экспрессия различных регуляторных молекул p53, Bcl-2 Ki-67, NF-kb [3, 4, 5, 7, 8].

В свою очередь, раскрытие новых механизмов прогрессирования хронического гастрита, ассоциированного с *H. Pylori*, позволит улучшить прогнозирование его течения и избежать возможной трансформации в MALT-лимфому.

**Цель исследования:** определение новых механизмов возникновения MALT-лимфом желудка на основе анализа эндоскопических и морфофункциональных данных.

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

Исследуемую группу составили 49 пациентов с MALT-лимфомами желудка. Больные находились на обследовании и лечении в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2010 по 2014 годы: 23 мужчины и 26 женщин. Медиана возраста составила 66 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.

Всего в исследования включены 3 однородные по полу, возрасту и численности группы сравнения: 30 чел. с ХНГ и наличием лимфоидной гиперплазией (ЛГ) 1 и 2 степеней; 30 чел. с хроническим атрофическим гастритом (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).

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 висмута. При неэффективности второй линии эрадикационной терапии после предварительного определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам применялась третья линия антихеликобактерной терапии.

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.

**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 и соавт. (1997). Инфицированность *H. pylori*. Больные с ХНГ и ХАГ с ЛГ. 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.

В исследовании применен стандартный набор клинических и инструментальных методов исследования. Для топографической диагностики патологических изменений слизистой оболочки желудка применяли хромоэндоскопию с метиленовым синим. Для диагностики *H. pylori*-инфекции применялся гистологический метод с использованием окраски по Романовскому-Гимзе и быстрый уреазный тест.

Общее гистоморфологическое исследование биоптатов и иммуногистохими-

ческое исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им Д.О. Отта, при научном консультировании д.м.н. 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 иммуногистохимического окрашивания серийные парафиновые срезы толщиной 4-6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном. Исследования проводились на депарафинизованных и дегидратированных срезах с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода.

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

Для выявления экспрессии Bcl-2 использовали Monoclonal Mouse Anti-Human Bcl-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 EnVision™). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса DAB+ и субстратного буфера (DAKO).

Изучение препаратов проводилось в исследовательском микроскопе Nikon Eclipse400 с использованием встроенной фотокамеры Nikon DXM1200. Для оценки результатов иммуногистохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений Морфология 5.2 (Видеотест). В каждом случае анализировали 5 полей зрения 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. Оптическую плотность экспрессии выявленных продуктов измеряли в условных единицах. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых молекул.

Диагностика MALT-лимфом желудка по стадиям основывалась на классификации Lugano (1994). Эндоскопическое описание MALT-лимфом желудка базировалось на классификации Б.К. Поддубного и соавт. (1981) [1].

Эффект от проводимой эрадикационной и химиотерапии оценивался по рекомендациям, предложенным И.В. Поддубной [2]. 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.

Обработка полученных данных производилась в программах «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 распределения исследуемых показателей определялась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При сравнении средних показателей между исследуемыми группами применяли  $t$  – критерий Стьюдента. При отсутствии нормальности распределения группы сравнивались по непараметрическим критериям Манна-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  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

На боль в эпигастральной области предъявляли жалобы 27 (90%) лиц с MALT-лимфомой II стадии; среди пациентов с I стадией MALT-лимфомы таковых было 11 (57,9%) человек, 15 (50%) пациентов с MALT-лимфомой II стадии характеризовали боль как умеренную или интенсивную, тогда как среди больных с I стадией заболевания таковых было 4 (21,1%) человека. Общая интенсивность болевого синдрома по ВАШ у лиц со II стадией ( $5,07 \pm 0,47$  баллов) заболевания достоверно превосходило ( $p \leq 0,05$ ) таковую у пациентов с I стадией болезни ( $3,73 \pm 0,45$  баллов). Также у больных со II стадией MALT-лимфомы достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению с I стадией заболевания встречались внежелудочные симптомы: снижение аппетита – у 14 (46,7%) против 6 (31,6%); похудание – у 8 (26,7%), при I стадии заболевания похудание не обнаруживалось; общая слабость – у 10 (33,3%) против 1 (5,3%); анемия – у 6 (20%), при I стадии не обнаруживалась.

У больных со II стадией заболевания достоверно чаще ( $p \leq 0,05$ ) встречалась язвенная форма заболевания: у 19 (63,3%) против 5 (26,3%), и достоверно реже ( $p < 0,05$ ) – гастритоподобная форма: при I стадии – у 9 (47,4%), при II стадии – не встречалась. По остальным формам достоверных различий не было ( $p > 0,05$ ): соответственно, инфильтративная форма определялась у 3 (10%) больных со II стадией болезни и у 5 (26,3%) – при I стадии; инфильтративно-язвенная форма – у 5 (16,7%) лиц со II стадией опухоли, при I стадии не обнаруживалась. Экзофитная форма зарегистрирована у 1 больного со II стадией; смешанная – у 2 больных. При I стадии заболевания данные формы опухоли не обнаруживались. У пациентов с MALT-лимфомой желудка I стадии опухоль, как правило, ограничивалась антральным отделом желудка (10 чел. – 52,6%); реже поражалось тело (4 чел. – 21,1%), у 3 чел. наблюдался мультицентрический рост опухоли, у 2 чел. опухоль располагалась в фундальном отделе желудка. У больных со II стадией заболевания достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), по сравнению с I стадией заболевания, верифицировался мультицентрический рост опухоли (у 11 чел. – 36,7%). Другие локализации по частоте встречаемости достоверно не различались по сравнению с I стадией заболевания: у 9 (30%) чел. определялось поражение антрального отдела желудка, у 7 (23,3%) чел. тело желудка, у 2 чел. определялось тотальное поражение желудка и

у 1 чел. – локализация опухоли в фундальном отделе.

Гистологическое исследование СОЖ вне опухолевого очага у всех пациентов диагностировало ХАГ, ассоциированный с *H. pylori*. Необходимо отметить, что у 34 (69,4%) больных верифицировался ХГ III-IV стадии по классификации OLGA. Это свидетельствовало о том, что тяжелый атрофический гастрит служит фоном для возникновения MALT-лимфомы. Еще у 15 (30,6%) больных определялся ХГ II стадии. У всех 49 (100%) пациентов с MALT-лимфомой вне зоны опухолевого очага обнаруживались различной степени выраженности инфильтративные изменения СОЖ мононуклеарными и нейтрофильными лейкоцитами, определяющие степень ХГ: I степень – у 24 (49%), II степень – у 17 (34,7%), III степень – у 8 (16,3%) лиц. У всех 49 пациентов с MALT-лимфомой диагностировалась различной степени выраженности кишечная метаплазия: незначительная – у 12 (24,5%), умеренная – у 25 (51%), выраженная – у 12 (24,5%) лиц. При этом у 33 (67,3%) больных определялась полная кишечная метаплазия, а у 16 (32,7%) – неполная. У 45 (91,8%) лиц верифицировалась различной степени выраженности дисплазия эпителия: у 20 (40,8%) – I ст., у 18 (36,7%) – II ст., у 7 (14,3%) – III ст. При сопоставлении результатов гистологического анализа СОЖ вне зоны опухолевого роста у пациентов с I и II стадиями MALT-лимфомы в частоте выявления тех или иных изменений достоверной разницы не обнаруживалось. Сопоставление результатов морфологического исследования СОЖ у пациентов с MALT-лимфомой и у больных с ХГ определяло достоверное увеличение стадии гастрита, дисплазии и кишечной метаплазии желудочного эпителия по мере нарастания степени ЛГ, достигающих наибольших значений при мальтоте желудка. При этом определялась сильная ассоциативная связь между MALT-лимфомой и кишечной метаплазией ( $r=0,73$ ) и умеренная – между MALT-лимфомой и дисплазией эпителия СОЖ ( $r=0,59$ ) (таблица 1).

Проведенные иммуногистохимические исследования свидетельствовали о нарастании площади экспрессии Ki-67 в эпителиальных клетках у пациентов с ХАГ. 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 экс-

**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.	MALT-лимфома желудка
	N=30 (100%)	N=30 (100%)	N=30 (100%)	N=49 (100%)
1	2	3	4	5
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%)	- (-%)*	- (-%)	- (-%)
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%)***
Степень обсемененности СОЖ H. 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%)*	- (-%)	- (-%)
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%)***
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%)

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

прессии 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 в эпителии СОЖ 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 ( $p \leq 0,05$ ). Площадь экспрессии Vcl-2 в СОЖ достоверно нарастала у пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV степени и MALT-лимфоме ( $p \leq 0,05$ ). Аналогичная закономерность отмечалась и в нарастании оптической плотности экспрессии Vcl-2. Нарастание экспрессии Ki-67, p53 и Vcl-2 в эпителии СОЖ по мере увеличения степени ЛГ, достигающей максимальных значений при MALT-лимфоме, объяснялась наличием более глубоких стадий гастрита, чаще ре-

гистрируемыми кишечной метаплазией и дисплазией при ЛГ III-IV ст. и мальтоме желудка (таблица 2).

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 площадей экспрессии и оптической плотности экспрессии Ki-67 и Vcl-2, а также площади экспрессии p53. В очаге MALT-лимфомы верифицировалось достоверное увеличение площади экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 по сравнению с ХАГ и ЛГ III-IV степени. При этом увеличения оптической плотности экспрессии указанных показателей не обнаруживалось. 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, что показывает общность механизмов их изменений под влиянием длительно персистирующей H. pylori-инфекции. Мы наблюдали досто-

верное увеличение площади экспрессии Ki-67, p53 и Vcl-2 в лимфоидной ткани ЛГ III-IV ст. по сравнению с ЛГ I-II ст. и достоверное увеличение площади экспрессии Ki-67, p53 и Vcl-2 в MALT-лимфоме по сравнению с ЛГ III-IV ст. Верифицировалось увеличение оптической плотности экспрессии указанных молекул по мере нарастания степеней ЛГ (таблица 3).

**Заключение**

Таким образом, MALT-лимфома желудка характеризуется неспецифичностью жалоб и длительным анамнезом диспепсического синдрома. 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. 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

Таблица 2

**Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках СОЖ при гастритах с лимфоидной гиперплазией и MALT-лимфоме желудка**

Показатели	ХНГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ III-IV ст.	ХАГ/ MALT-лимфома
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

Таблица 3

**Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в лимфоидной ткани СОЖ у пациентов с гастритами с лимфоидной гиперплазией и MALT-лимфомой желудка**

Показатели	ХНГ / ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ I-II ст.	ХАГ/ ЛГ III-IV ст.	ХАГ/ MALT-лимфома
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.

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. Развитие MALT-лимфомы происходит на фоне III и IV стадии гастрита, что ассоциируется с высокими показателями экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителии и лимфоидных элементах слизистой оболочки желудка, достоверно превышающими ( $p \leq 0,05$ ) 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 ( $p \leq 0,05$ ) более высокими показателями экспрессии Ki-67, p53 и Vcl-2 как в эпителиоцитах, так и в лимфоидных элементах слизистой оболочки желудка.

### Список литературы

1. Малихова О.А. Современная стратегия комплексной эндоскопической диагностики и мониторинг неходжкинских лимфом желудка: Автореф. дисс. доктор. мед. наук. – Москва, 2010. – 42 с.
2. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Поддубная И.В. и соавт. Возможности эндоскопической дифференциальной диагностики экстранодальных В-клеточных лимфом желудка маргинальной зоны MALT-типа // Современная онкология. – 2006. – № 1. – С.25-30.
3. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Роль Маркеров клеточного обновления (Vcl-2, Ki-67) и апоптоза эпителиоцитов в возникновении опухолевых заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86. – № 5. – С.33-38.
4. Сазонова О.В., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. Клинико-эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические особенности язвенной болезни желудка у *H. pylori*-инфицированных лиц с гемобластомами, получающих цитостатическую терапию // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2(126). – С.18-24.
5. Akoum R., Serhal W., Farhat H. 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 // Case Reports in Medicine. – 2015. – Vol. 2015(2015). – ID953297. – 9 p.
6. Capelle L.G., den Hoed C.M., de Vries A.C., Premalignant gastric lesions in patients with gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and metachronous gastric adenocarcinoma: a case-control study et al. // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2012, Jan. – Vol. 24(1). – P.42-7.
7. Kinkade K., Esan E.O., Rosado F.G. et al. Ileal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma presenting with small bowel obstruction: a case report // Diagn Pathol. – 2015. – Vol. 10. – P. 10.
8. Zhang G.P., Cao P.E., Feng L.G. Detection and clinical significance of genes in primary gastrointestinal MALT lymphoma // Tumour Biol. – 2014. – Vol. 35(4). – P. 3223-8.
9. Zullo A., Hassan C., Ridola L. et al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights // Annals of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 27. – P. 1-7.