

**На правах рукописи**

**КОСТАЛАНОВА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА**

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

**14.01.04 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

**САМАРА - 2017**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Давыдкин Игорь Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**Козлова Ирина Вадимовна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, заведующая кафедрой.

**Яковенко Эмилия Прохоровна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра гастроэнтерологии и диетологии, профессор кафедры.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 27 апреля 2017г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте организации (<http://www.samsmu.ru/science/referats>).

Автореферат разослан

2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Осадчук Алексей Михайлович

## Общая характеристика работы

**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, рак желудка и MALT-лимфома желудка. В Маастрихтском консенсусе IV доказывалась связь инфицирования *H. pylori* с  $B_{12}$ -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. Zullo A. с соавт. определили наличие тесной взаимосвязи между нарушением клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ с нарушением клеточного баланса лимфоидной ткани у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Capelle L.G. с соавт. показано, что у лиц с *H. pylori*-ассоциированной мальтомой желудка, риск развития рака желудка кишечного типа возрастает в несколько раз. Zhang G.P. с соавт., Akoum R с соавт. и Kinkade Z. с соавт. определили, что при прогрессировании гастрита и MALT-лимфоме желудка нарушается экспрессия различных регуляторных молекул p53, Bcl-2 и Ki-67.

**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 являться опухолевым субстратом MALT-лимфомы желудка. В многочисленных исследованиях показано, что формирование рака желудка и MALT-лимфомы связано с увеличением пролиферативного потенциала, при одновременном снижении – апоптозной активности. Соответственно, при раке желудка – эпителиоцитов, а при MALT-лимфоме В-лимфоцитов. Регуляция пролиферации и апоптоза контролируется различными молекулами, экспрессия и функция, которых может нарушаться под воздействием *H. pylori*-инфекции, способной индуцировать изменения генетического аппарата клеток. 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 расширит понимание патогенеза данного заболевания и послужит основанием для совершенствования диагностической и терапевтической тактики.

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

**Задачи исследования**

1. Определить клиничко-эндоскопические и гистологические особенности MALT-лимфомы и *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита.
2. Сопоставить уровень экспрессии молекул Ki-67, Vcl-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.
3. Выявить клиничко-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.
4. Разработать новые диагностические критерии хеликобактер-ассоциированного хронического атрофического гастрита и MALT-лимфомы желудка на основе оценки взаимоотношений между клиничко-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 клиничко-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 госрегистрации программы ЭВМ № 2016613643 от 01 апреля 2016 г). Впервые оценены взаимоотношения между клиничко-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 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 и амбулаторного отделения ММУ «Медико-санитарной части №5» г. Самары, поликлинического отделения городского бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области Самарская городская клиническая поликлиника №15.

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 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, отделений химиотерапии № 1 и № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер», гастроэнтерологического и амбулаторных отделении ММУ «Медико-санитарной части №5» г. Самары, поликлинического отделения городского бюд-

жетного учреждения здравоохранения Самарской области Самарская городская клиническая поликлиника №15; 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 15 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 15 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, Двадцать второй Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе 3-5 октября 2016 г, 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. 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 страниц. 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.

### **Основное содержание работы**

**Характеристика изучаемых групп пациентов.** 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 дис-

пансере с 2010 по 2014 годы. Группу обследованных пациентов с MALT-лимфомой составили 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.

Для формирования групп сравнения обследовано 1080 чел. с ХГ, ассоциированным с *H. pylori*, 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 и с ХАГ. 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). 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 пациентов с MALT-лимфомой иммуногистохимическое исследование СОЖ и лимфоидных образований выполнялось двукратно: до назначения терапии и после наступления клинико-эндоскопической и гистологической ремиссии заболевания.

**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.

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.

**Методы исследования.** 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 полихимиотерапии оценивалась по критериям ВОЗ.

В качестве обязательных исследований у обследованной группы пациентов проводили общий анализ крови и мочи, ЭКГ. Биохимическое исследование крови до начала лечения и затем каждые 3 месяца, включающие определение общего белка, белковых фракций, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, тимоловой пробы, билирубина и его фракций, 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. В качестве инструментальных методов исследования применяли ФГДС, выполняемую панэндоскопом фирмы «Olympus» (Япония) с торцевой оптикой и эндокамерой 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. Эндоскопическое описание MALT-лимфом желудка базировалось на классификации Б.К. Поддубного и соавт. (1981). Для топографической диагностики патологических изменений СОЖ (кишечная метаплазия) применяли хромоэндоскопию с метиленовым синим (0,5% раствор). 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.

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 (pH=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 диагностическую пятибалльную шкалу Wotherspoon A. (1993). 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 А. Parker (2012). Также у всех обследованных пациентов с наличием лимфодных фолликулов и изменений, подозрительных на MALT-лимфому (3, 4 балл по шкале Wotherspoon A.C.), выполнялось иммуногистохимическое исследование поверхностных IgM и их легких цепей. Для определения κ-цепи использовался клон R10-21-F3 (1:25, ДАКО), для верификации λ-цепи – клон N10/2 (1:75, ДАКО), для определения IgM - клон R1/69 (1:50, ДАКО). 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 Assesment) (2008) и Сиднейской классификации (1996), а диспластические изменения оценивались в соответствии с пересмотренной Венской классификацией (2002). Для верификации MALT-лимфомы биоптаты СОЖ забирались из подозрительного участка СОЖ (язвенный дефект, гиперплазия, полипы, участки кишечной 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 и быстрый уреазный тест. При этом оценка степени обсемененности слизистой *H. pylori* осуществлялась по классификационным критериям, предложенным Л.И. Аруином (1993).

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 0,01M 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, ДАКО), разведение 1:50, время инкубации 30 минут при комнатной температуре; для выявления экспрессии p53 использовали Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein (Clone DO-7, ДАКО), 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, ДАКО), разведение 1:75, время инкубации 30 минут при комнатной температуре. В качестве вторичных антител использовали антитела конъюгированные с полимером, маркированным пероксидазой (универсальный набор ДАКО EnVision™). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса DAB+ и субстратного буфера (ДАКО). Для иммуногистохимического определения CD79α использовали предварительно разведенную поликлональную кроличью сыворотку (1:25; кроличий клон HM57; Dako, Carpinteria, CA), CD3 - 1:25, Biomedica, 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 использова-

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

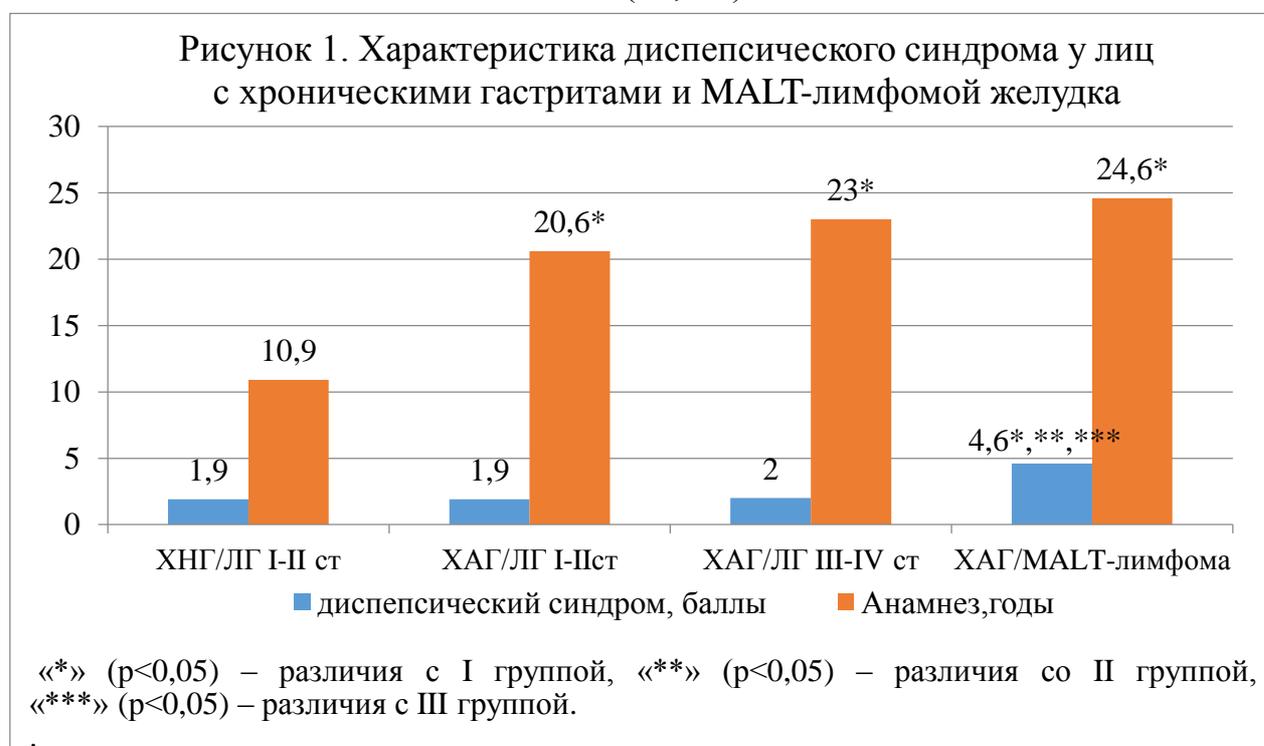
Диагностика MALT-лимфом желудка по стадиям основывалась на классификации Lugano (1994). Эффект от проводимой эрадикационной и химиотерапии оценивался по рекомендациям, предложенным И.В. Поддубной (2002). Для оценки эффекта терапии использовалась также шкала гистологических изменений GELA (2010).

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 распределения 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 форм 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».

**Результаты исследования.** 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 длительность 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. Общая продолжительность диспепсического синдрома, связанного с предшествующим гастритом у пациентов с MALT-лимфомой была достоверно больше ( $p < 0,05$ ), по сравнению с больными с ХНГ и не отличалась ( $p > 0,05$ ) от лиц, страдающих ХАГ (рисунок 1). Интенсивность и распространенность диспепсического синдрома у пациентов со II стадией MALT-лимфомы достоверно превосходили таковые у больных с I стадией заболевания. Проведенное сопоставление характера диспепсического синдрома по шкале ВАШ у пациентов MALT-лимфомой желудка показало, что его интенсивность значительно превышала таковую у больных с различными формами ХГ ( $p < 0,05$ ). При

этом при всех формах ХГ интенсивность диспепсического синдрома не различалась ( $p > 0,05$ ).

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%) чел. 15 (50%) пациентов с MALT-лимфомой II стадией характеризовали боль, как умеренную или интенсивную, тогда как среди больных с I стадией заболевания таковых было 4 (21,1%) чел.



У всех пациентов со II стадией заболевания эпигастральная боль регистрировалась как натощак, так и после еды, тогда как у 10 (52,6%) больных с I стадией заболевания боли отмечались натощак, а у 19 (100%) – после еды. Следует отметить, что у 9 (47%) пациентов с мальтой I стадии боль уменьшалась при приеме антикислотных препаратов и у такого же количества лиц – после употребления прокинетики. Достоверных отличий в количестве пациентов, отмечающих уменьшение болевого синдрома, после приема антикислотных средств, между больными с I и II стадиями заболевания не наблюдалось. При этом число лиц, связывающих уменьшение болевого синдрома с приемом прокинетики среди лиц со II было достоверно меньшим ( $p < 0,05$ ) – 5 (16,7%). Небольшая часть пациентов предъявляли жалобы на изжогу, тошноту, рвоту, нарушение стула, потливость и повышение температуры тела. Общая интенсивность болевого синдрома по ВАШ у лиц со II стадией ( $5,07 \pm 0,47$  баллов) заболевания достоверно превосходило ( $p < 0,05$ ) 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 (таблица 1). Показано, что интенсивность диспепсического синдрома по ВАШ при II стадии MALT-лимфомы достоверно ( $p < 0,05$ ) превышала таковую у больных с I стадией заболевания (таблица 1).

У больных со II стадией заболевания достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) 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%).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с MALT-лимфомой желудка

Признак	MALT-лимфома I-II стадии	MALT-лимфома I стадия	MALT-лимфома II стадия
	N=49 (100%)	N=19 (100%)	N=30 (100%)
Время до постановки диагноза, месяцы:			
< 3 мес.	5 (10,2%)	2 (10,5%)	3 (10%)
3-6 мес.	7 (14,3%)	3 (15,8%)	4 (13,3%)
6-9 мес.	13 (26,5%)	5 (26,3%)	8 (26,7%)
9-12 мес.	15 (30,6%)	6 (31,6%)	9 (30%)
>12 мес.	9 (18,4%)	3 (15,8%)	6 (20%)
Боль в эпигастрии:			
незначительная	38 (77,6%)	11 (57,9%)	27 (90%)*
умеренная	19 (38,8%)	7 (36,8%)	12 (40%)
выраженная	17 (34,7%)	4 (21,1%)	13 (43,3%)*
	2 (4,1%)	-(-%)	2 (6,7%)
Абдоминальный дискомфорт	11 (22,4%)	8 (42,1%)	3 (10%)*
Боль или дискомфорт: после еды натошак уменьшаются от прие- ма антикислотных препаратов прокинетики	49 (100%) 30 (61,2%) 20 (40,8%) 14 (28,6%)	19 (100%) 10 (52,6%) 9 (47,4%) 9 (47,4%)	30 (100%) 30 (100%) 11 (36,7%) 5 (16,7%)*
Баллы, по ВАШ	4,55±0,39	3,73±0,45	5,07±0,47*
Изжога	8 (16,3%)	3 (15,8%)	5 (16,7%)
Тошнота	6 (12,2%)	2 (10,5%)	4 (13,3%)
Снижение аппетита	20 (40,8%)	6 (31,6%)	14 (46,7%)*
Анорексия	4 (8,2%)	-(-%)	4 (13,3%)
Рвота	4 (8,2%)	1 (5,3%)	3 (10%)
Рвота с прожилками крови	2 (4,1%)	-(-%)	2 (6,7%)
Похудание	8 (16,3%)	-(-%)	8 (26,7%)*
< 5 кг	3 (6,1%)	-(-%)	3 (10%)
> 5 кг	5 (10,2%)	-(-%)	5 (16,7%)
Общая слабость:			
незначительная	11 (22,4%)	1 (5,3%)	10 (33,3%)*
умеренная	5 (10,2%)	1 (5,3%)	4 (13,3%)
	6 (12,2%)	-(-%)	6 (20%)*
Диарея	9 (18,4%)	1 (5,3%)	8 (26,7%)
Мелена	1 (2%)	-(-%)	1 (3,3%)
Запор	13 (26,5%)	6 (31,6%)	7 (23,3%)

Потливость	3 (6,1%)	- (-%)	3 (10%)
Лихорадка	2 (4,1%)	- (-%)	2 (6,7%)
Пальпация опухоли	2 (4,1%)	- (-%)	2 (6,7%)
Анемия:	6 (12,2%)	- (%)	6 (20%)*
Незначительная	4 (8,2%)	- (%)	4 (13,3%)
Умеренная	2 (4,1%)	- (%)	2 (6,7%)

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

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. У 16 (84,2%) пациентов с MALT-лимфомой I стадии опухоль ограничивалась слизистым и подслизистым слоем, у 3 (15,8%) – распространялась на субсерозный и серозный слой. У 10 (33,3%) больных со II стадией опухоль ограничивалась слизистым и подслизистым слоем, что было достоверно реже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с I стадией заболевания. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) у больных со II стадией опухоль распространялась на субсерозный и серозный слой - у 16 (53,3%) чел. У 4 (13,3%) чел. со II стадией MALT-лимфомы опухоль выходила за пределы желудка. У всех пациентов со II стадией наблюдалось поражение региональных лимфатических узлов: соответственно, у 26 (86,7%) – парагастральных и у 4 (13,3%) - мезентериальных.

При гистологическом исследовании у больных с MALT-лимфомой определялась «диффузная инфильтрация собственной пластинки СОЖ centroцитоподобными клетками и малыми лимфоцитами, верифицировались лимфоэпителиальные повреждения с разрушением железистого эпителия, внутриопухолевые реактивные лимфоидные фолликулы. Необходимо отметить, что лимфоэпителиальные повреждения верифицировались у 85,7% (42 чел.) пациентов 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 СОЖ III-IV степени: соответственно, III степени – у 4,1% (2 чел.) и IV степени – у 10,2% (5 чел.) лиц. Тем не менее, у всех пациентов с отсутствием лимфоэпителиальных повреждений в СОЖ при иммуногистохимическом исследовании легких цепей верифицировался моноклональный характер лимфоидного инфильтрата.

При иммуногистохимическом исследовании, у пациентов с I стадией заболевания верифицировался субтип А MALT-лимфомы, определяемая как 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.

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, что 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

га 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 это 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 2).

Таблица 2

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%)
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				
Метаплазия полная	- (-%)	18 (60%)*	24 (80%)**	49 (100%)***
Метаплазия неполная	- (-%)	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%)
Дисплазия	- (-%)	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  $p < 0,05$  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.

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 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 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 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 ( $p < 0,05$ ). Площадь экспрессии Bcl-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 Bcl-2. Нарастание экспрессии Ki-67, p53 и Bcl-2 в эпителии СОЖ по мере увеличения степени ЛГ, достигающей максимальных значений при MALT-лимфоме объяснялась наличием более глубоких стадий гастрита, чаще регистрируемыми кишечной метаплазией и дисплазией при ЛГ III-IV ст. и мальтоме желудка (таблица 3).

Таблица 3

Показатели экспрессии молекул Ki-67, Bcl-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 Bcl-2, %	1,2±0,3	2,1±0,4*	3,5±0,6*,**	5,8±0,9*,**,***
Оптическая плотность Bcl-2, ус. ед.	0,05±0,01	0,08±0,01*	0,12±0,01*,**	0,18±0,02*,**,***

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.

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 и 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 (таблица 4).

Таблица 4

Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в лимфоидной ткани СОЖ у пациентов с гастритами 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, %	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.

Показано, что назначение I схемы эрадикационной терапии позволило достичь эрадикации *H. pylori* у 39 (79,6%) пациентов. Назначение эрадикационной терапии второй линии с препаратами висмута у 10 (21,4%) больных 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. Таким образом, у всех пациентов с

MALT-лимфомой достигалась элиминация *H. pylori*. Во всех случаях определялось наступление гистологической ремиссии заболевания.

В периоде гистологической ремиссии MALT-лимфомы клиническое состояние пациентов улучшалось, что связано с уменьшением выраженности диспепсического синдрома. Достоверных различий в интенсивности диспепсического синдрома и частоте встречаемости отдельных клинических проявлений в периоде ремиссии у пациентов с различными стадиями MALT-лимфомы не обнаруживалось ( $p < 0,05$ ). Наличие диспепсического синдрома у части пациентов в периоде ремиссии MALT-лимфомы объяснялось висцеральной гиперчувствительностью у данной группы больных. В стадии 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.

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. 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. 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 ремис-

сия 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 5).

Таблица 5

Динамика достижения гистологической ремиссии у пациентов с MALT-лимфомой										
Нозология	MALT-лимфома I стадии					MALT-лимфома II стадии				
Месяцы	3	6	9	12	18	3	6	9	12	18
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.

У больных в фазе ремиссии MALT-лимфомы 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 и перистальтики стенок желудка. У 2 (6,7%) пациентов со II стадией заболевания на фоне рубцевания язвенных дефектов сформировался стеноз пилорического отдела желудка. При динамическом эндосонографическом исследовании верифицировалось уменьшение, а затем исчезновение инфильтративного поражения, уменьшение толщины и восстановление структуры стенки желудка. Проведенное морфологическое исследование СОЖ у пациентов с 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 достоверно 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, определяющегося только у 3 (10%) пациентов. Диагностировалось достоверное снижение случаев лейкоцитарной инфильтрации как антрального отдела, так и тела желудка ( $p < 0,05$ ), эпителизация неполных эрозий. Сохранение остаточных воспалительных изменений СОЖ у пациентов в периоде гистологической ремиссии MALT-лимфомы мы объясняли наличием эксхеликобактерного гастрита, основой которого, вероятно, служит иммунное воспаление. 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 эпителиоцитах СОЖ ( $p < 0,05$ ) (таблица 6). Тем не менее, оптическая плотность экспрессии Ki-67 не изменялась. Во всех обследованных группах определялось уменьшение оптической плотности и плотности экспрессии p53. Площадь экспрессии и оптическая плотность экспрессии Vcl-2 уменьшалась лишь в группах пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV степени и MALT-лимфомой желудка. После проведения эрадикационной терапии и элиминации *H. pylori* в лимфоидных элементах СОЖ у пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV ст. уменьшались площадь экспрес-

сии Ki-67 и Bcl-2 ( $p < 0,05$ ), тогда как площадь экспрессии p53 достоверно не изменялась ( $p > 0,05$ ). У больных с MALT-лимфомой в периоде гистологической ремиссии, соответствующей категории pMRD в лимфоидных элементах СОЖ определялась значительное снижение площади экспрессии Ki-67, p53, Bcl-2, достоверно различающееся с показателями, предшествующими назначению эрадикационной терапии *H. pylori* ( $p < 0,05$ ) (таблица 7).

Таблица 6

Экспрессия молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках СОЖ при гастритах и MALT-лимфоме в динамике заболевания

Показатели	ХНГ /ЛГ I-II ст.	ХАГ/ЛГ I-II ст.	ХАГ/ЛГ III-IV ст.	MALT-лимфома
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.	$\frac{0,16 \pm 0,01}{0,15 \pm 0,02}$	$\frac{0,18 \pm 0,1}{0,16 \pm 0,02}$	$\frac{0,32 \pm 0,02^{*,**}}{0,18 \pm 0,02^{****}}$	$\frac{0,34 \pm 0,02}{0,21 \pm 0,02^{****}, *****}$

Таблица 7

Экспрессия молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в лимфоидной ткани СОЖ при гастритах и MALT-лимфоме в динамике заболевания

Показатели	ХНГ /ЛГ I-II ст.	ХАГ/ЛГ I-II ст.	ХАГ/ЛГ III-IV ст.	MALT-лимфома
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 к таблицам 6,7:** в числителе дроби представлены показатели до проведения эрадикационной терапии *H. pylori*, в знаменателе – представлены показатели после проведения эрадикационной терапии и достижения ремиссии MALT-лимфомы категории pMRD. 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, предшествующими лечению и после проведения эрадикации *H. pylori* и достижения морфологической ремиссии MALT-лимфомы. Знаком «\*\*\*\*\*» показаны различия ( $p < 0,05$ ) с 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.

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 прогнозирование. В соответствии с проведенным пошаговым алгоритмом дискриминантного анализа отобраны 12 наиболее значимых прогностических 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 8).

Таблица 8

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.
1	2	3	4	5	6
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 Vc1-2 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

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.

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., ХАГ с ЛГ III-IV ст. и MALT-лимфомы. 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.

## 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, Vcl-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 Vcl-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

1. 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.

2. 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 Vc1-2 или ингибиторов протеасом, использование которых может в значительной степени улучшить результаты терапии пациентов с MALT-лимфомами, рефрактерных к эрадикационной терапии *H. pylori*.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

#### Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. **Косталанова Ю.В.**, Королева И.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. MALT-лимфомы желудка у пациентов пожилого возраста: клинико-эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические особенности //Медицинский Альманах. – 2014. - №1(31). – С.40-43.
2. **Косталанова Ю.В.**, Давыдкин И.Л., Королева И.А., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. Морфологические и иммуногистохимические механизмы эволюции хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита в MALT-лимфому желудка //Известия Самарского научного центра РАН. – 2014. – Т.16. - №5 (4). – С.1219-1223.
3. Гриценко Т.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., **Косталанова Ю.В.** Динамика клинико-эндоскопических, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, получающих полихимиотерапию //Медицинский альманах. – 2015. - №1(36). – С.25-30.
4. **Косталанова Ю.В.**, Давыдкин И.Л., Королева И.А., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. MALT-лимфома желудка и хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит: клинико-эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические сопоставления //Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т.35. - №1. – С.98-106.
5. Гриценко Т. А., Давыдкин И. Л., Осадчук А. М., **Косталанова Ю.В.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов, получающих полихимиотерапию: клинические, эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические особенности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. - Т 114. - №2. – С. 17–24.
6. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Куртов И.В., Кривова С.П., Хайретдинов Р.К., Данилова О.Е., **Косталанова Ю.В.**, Рогозина Л.А. Эзофагиты у лиц, получающих цитостатическую и противоопухолевую терапию. Современное Состояние проблемы. Известия Самарского научного центра РАН. – 2015. – Т.17. – № 2(3). – С.603-610.

#### Публикации в других изданиях

1. **Косталанова Ю.В.**, Королева И.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы //Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. - 2013. - № 4. – С.26-29.

2. **Косталанова Ю.В.**, Королева И.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. Иммуногистохимические предпосылки прогрессирования хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита в MALT-лимфому желудка //Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. - №3 (22). - Часть 4 – С.99-102.
3. **Косталанова Ю.В.**, Королева И.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. MALT-лимфома желудка как этап прогрессирования *H. pylori*-ассоциированного гастрита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014. - №5. - Приложение 44 (материалы Двадцатой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели 6-8 октября 2014). – С.22.
4. Gricenko T.A., Davydkin I.L., Osadchuk A.M., **Kostalanova Ju.V.** Immunohistochemical features of gastroesophageal reflux disease in patients with hematological malignancies receiving combination chemotherapy // 2015. - Abstract submission: EHA20, Submission identifier: EHA-5072.
5. **Косталанова Ю.В.**, Давыдкин И.Л., Королева И.А., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. Новые аспекты патогенеза MALT-лимфомы желудка // Доктор. Ру. - Гастроэнтерология (сборник тезисов 41 Научной сессии ЦНИИГ). - 2015. - № 2 (103). – Часть II. - С.12-13.
6. **Косталанова Ю.В.**, Давыдкин И.Л., Королева И.А., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности MALT-лимфом желудка у пациентов пожилого возраста // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии: сборник научных трудов, посвященный 70-летию Великой Победы под ред. академика РАН Г.П. Котельникова, профессора Захаровой Н.О. – Самара. – 2015. – С.189-194.
7. **Косталанова Ю.В.**, Давыдкин И.Л., Королева И.А., Осадчук А.М. Патогенетические аспекты MALT-лимфом желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол (приложение 46, материалы Двадцать первой Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели. – 2015. - Т. XXV. - № 5. – С.24.
8. **Косталанова Ю.В.**, Давыдкин И.Л., Королева И.А., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. Морфологические и иммуногистохимические особенности хронического *Helicobacter pylori* - ассоциированного гастрита у пациентов с MALT-лимфомой желудка// Сборник тезисов 42-й Научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику» 2-3 марта, 2016. – С.14.
9. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., **Косталанова Ю.В.** Язвенная болезнь желудка у пациентов с гемобластозами, получающих полихимиотерапию // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол (приложение 48, материалы Двадцать второй Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели. – 2016. - Т. 26. - № 5. – С.25.

#### Список использованных сокращений

- ЛГ – лимфоидная гиперплазия
- СОЖ – слизистая оболочка желудка
- ХАГ – хронический атрофический гастрит
- ХГ – хронический гастрит
- ХНГ – хронический неатрофический гастрит