

УДК 616.33-006.441

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭВОЛЮЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО H. PYLORI-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА В MALT-ЛИМФОМУ ЖЕЛУДКА

© 2014 Ю.В. Косталанова¹, И.Л. Давыдкин¹, И.А. Королева², А.М. Осадчук¹,
Т.А. Гриценко¹

¹ Самарский государственный медицинский университет

² Самарский областной клинический онкологический диспансер

Поступила в редакцию 01.12.2014

В динамике обследовано 49 пациентов с I и II стадиями MALT-лимфомы желудка в возрасте от 60 до 74 лет субтипов A и B по классификации D. de Jong (1997) с отсутствием транслокации – t (11;18). Исследовалась экспрессия молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальной и лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка до назначения эрадикационной и химиотерапии и при достижении морфологической ремиссии заболевания. Подтверждено наличие ассоциативной связи между прогрессированием атрофического гастрита, нарастанием выраженности кишечной метаплазии, дисплазии желудочного эпителия, степени лимфоидной гиперплазии слизистой оболочки желудка, нарушением экспрессии основных регуляторных молекул (Vcl-2, Ki-67, p53). Установлены новые механизмы прогрессирования хронического H. pylori-ассоциированного гастрита с лимфоидной гиперплазией, на заключительном этапе которого происходит формирование MALT-лимфомы желудка. Достижение клинико-эндоскопической и морфологической ремиссии MALT-лимфомы сопровождается значимым снижением экспрессии исследуемых маркеров клеточного гомеостаза (Ki-67, Vcl-2, p53).

Ключевые слова: *MALT-лимфома, хронический гастрит, H. pylori, лимфоидная гиперплазия, атрофия*

Распространенность H. pylori-инфекции на территории России варьирует от 71% до 86-88% [1, 5]. Более чем в 50% случаев, попадая в организм человека, H. pylori индуцирует развитие хронического гастрита (ХГ), способного прогрессировать в рак желудка кишечного типа и MALT-лимфому [7, 8]. Предпосылками для возникновения опухолевых заболеваний желудка, ассоциированных с H. pylori, является нарушение клеточной пролиферации, апоптоза и дифференцировки клеток. Показано, что процессы клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка (СОЖ) находятся под

контролем генов, экспрессирующих различные регуляторные молекулы, такие как Vcl-2, p53, Ki-67 [2, 3, 6]. MALT-лимфома желудка практически всегда развивается на фоне ХГ, ассоциированного с H. pylori [7, 9]. При этом роль Ki-67, p53, Vcl-2 в возникновении и прогрессировании MALT-лимфомы желудка требует уточнения [4]. Раскрытие новых патогенетических механизмов возникновения MALT-лимфомы желудка, ассоциированной с H. pylori, позволит расширить понимание механизмов развития данного заболевания, улучшит показатели его диагностики и, следовательно, лечения.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики MALT-лимфомы на основе определения иммуногистохимических показателей экспрессии Ki-67, p53 и Vcl-2.

Объект и методы исследования. В динамике обследовано 49 пациентов с I и II стадиями MALT-лимфомы желудка в возрасте от 60 до 74 лет с отсутствием транслокации – t (11;18). Группы сравнения составили 30 пациентов с хроническим неатрофическим H. pylori-ассоциированным гастритом (ХНГ) в сочетании с лимфоидной гиперплазией (ЛГ) СОЖ I-II степеней, 30 пациентов с хроническим атрофическим H. pylori-ассоциированным гастритом

Косталанова Юлия Владимировна, аспирантка. E-mail: kostalanova@yandex.ru

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: dagi2006@rambler.ru

Королева Ирина Альбертовна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии №2. E-mail: korolevaia_samara@mail.ru

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: maxlife2004@mail.ru

Гриценко Тарас Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: taras876@mail.ru

(ХАГ) в сочетании с ЛГ I-II степеней и 30 больных с ХАГ в сочетании с ЛГ III-IV степеней. Степень ЛГ оценивалась по шкале Wotherspoon A.C. (1993). Эрадикация *H. pylori* проводилась в соответствии с Маастрихтскими соглашениями IV (2010) по схеме, включающей омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Химиотерапия MALT-лимфом включала схемы R-СНОР или R-СVP. Для диагностики *H. pylori*-инфекции использовался гистологический метод с использованием окраски по Романовскому-Гимзе и быстрый уреазный тест.

Общее гистоморфологическое исследование биоптатов и иммуногистохимическое исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН при научном консультировании з.д.н. РФ, профессора И.М. Кветного. Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (рН=7,2) в течение 24 часов. Последующую обработку проводили в изопропиловом спирте по стандартной методике с изготовлением парафиновых блоков. С каждого блока были выполнены срезы толщиной 4 мкм и окрашены гематоксилином и эозином. Для 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.

Температурная демаскировка антигенов проводилась с использованием 0,01М цитратного буфера рН 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 рН 7,6. В качестве специальных методов использовали иммуногистохимическую верификацию молекул Ki-67, Bcl-2 и p53 в эпителии СОЖ и лимфоидной ткани в собственной пластинке слизистой.

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 x 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 исследуемых молекул измеряли в условных единицах.

Диагностика MALT-лимфом желудка по стадиям основывалась на классификации Lugano (1994). Морфологические проявления хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита оценивались по классификации OLGA (2008). У пациентов с 3 и 4 баллами ЛГ по шкале Wotherspoon A., а также MALT-лимфоме желудка (5 балл изменений) с целью подтверждения диагноза проводились иммунофенотипическое и генотипическое исследования. Иммуногистохимическое исследование биоптатов у пациентов с ХГ проведено в динамике: до эрадикационной терапии и при достижении эрадикации *H. pylori*; у пациентов с MALT-лимфомой: до проведения терапии и при достижении морфологической ремиссии заболевания.

Результаты исследования. У пациентов с ХАГ и ЛГ III и IV ст. реже верифицировалась I стадия ХГ ($p < 0,05$) и чаще – IV стадия ($p < 0,05$), по сравнению с группой больных с ХАГ и ЛГ I и II ст. В свою очередь, у пациентов с ХАГ с ЛГ I и II ст. реже диагностировалась I степень ХГ ($p < 0,05$) и чаще – 2 степень ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что в группе пациентов с ХАГ и I-II ст. ЛГ стадия гастрита была ниже, а степень выше, по сравнению с лицами с ХАГ и III-IV ст. ЛГ ($p < 0,05$). У пациентов с MALT-лимфомой желудка по сравнению с ХАГ и ЛГ III и IV ст. определяется прогрессирующее нарастание атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка ($p < 0,05$), не достоверное снижение степени лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела желудка ($p > 0,05$), значительное увеличение частоты встречаемости

и выраженности неполной кишечной метаплазии и дисплазии эпителия желудка ($p < 0,05$). При этом стадия ХГ достоверно увеличивалась ($p < 0,05$).

Проведенные иммуногистохимические исследования свидетельствовали о нарастании площади экспрессии Ki-67 в эпителиальных клетках по мере усиления атрофических изменений СОЖ, что подтверждает точку зрения о том, что усиление пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ прямо пропорционально степени выраженности атрофического процесса. Показано, что площадь экспрессии Ki-67 в СОЖ у пациентов с ХАГ и ЛГ I и II ст. достоверно превышает таковую у больных с ХНГ и ЛГ I-II ст. ($p < 0,05$), а площадь экспрессии Ki-67 у больных с ХАГ и ЛГ III и IV ст. достоверно превышает таковую у больных с ХАГ I и II ст. ($p < 0,05$). При этом площадь экспрессии Ki-67 в эпителии СОЖ у пациентов с MALT-лимфомой превышает таковую у больных с ХАГ, как с ЛГ I

и II ст., так и с ЛГ III и IV ст. ($p < 0,05$) и оптическая плотность экспрессии Ki-67 у пациентов с ХАГ и ЛГ I-II ст. достоверно отличается от таковой при ХНГ и ЛГ I-II ст. ($p < 0,05$). У пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV ст. и MALT-лимфомой желудка оптическая плотность экспрессии Ki-67 превышала таковую у пациентов с ХАГ и ЛГ I-II ст. и ХНГ (таблица 1).

При ХАГ и ЛГ I-II ст. наблюдалось достоверное увеличение площади экспрессии p53 в эпителии СОЖ ($p < 0,05$). Площадь экспрессии p53 достоверно увеличивалась у пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV ст., достигая максимальных значений у больных с MALT-лимфомой ($p < 0,05$). Оптическая плотность экспрессии p53 у пациентов с ХАГ и ЛГ I-II ст. достоверно превышала оптическую плотность экспрессии p53 у пациентов с ХНГ ($p < 0,05$). При этом оптическая плотность экспрессии p53 у пациентов с MALT-лимфомой желудка была достоверно выше, чем у пациентов с ХАГ ($p < 0,05$).

Таблица 1. Показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка при хроническом Н. pylori-ассоциированном гастрите, лимфоидной гиперплазии и MALT-лимфоме

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

Примечание: в числителе дробы представлены показатели до проведения эрадикационной терапии Н. pylori, в знаменателе – после проведения эрадикационной терапии. Знаком «*» показаны различия ($p < 0,05$) с I группой до проведения терапии. Знаком «2*» показаны различия ($p < 0,05$) со II группой до проведения лечения. Знаком «3*» показаны различия ($p < 0,05$) с III группой. Знаком «4*» показаны различия ($p < 0,05$) с периодом, предшествующим лечению. Знаком «5*» показаны различия ($p < 0,05$) со I группой после лечения. Знаком «6*» показаны различия ($p < 0,05$) со II группой после лечения. Знаком «7*» показаны различия ($p < 0,05$) с III группой после лечения.

Площадь экспрессии Vcl-2 в СОЖ достоверно нарастала у пациентов с ХАГ, а также больных с MALT-лимфомой желудка ($p < 0,05$). Оптическая плотность экспрессии Vcl-2 достоверно увеличивалась у пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV ст. и MALT-лимфомой ($p < 0,05$).

Анализ экспрессии маркеров клеточного обновления в лимфоидной ткани СОЖ показал отсутствие достоверных различий между ЛГ I-II ст. при ХНГ и ХАГ с ЛГ I-II ст. У пациентов с ЛГ III-IV ст. определялось достоверное нарастание

площади экспрессии и оптической плотности экспрессии Ki-67, p53, Vcl-2. При MALT-лимфоме верифицировалось достоверное увеличение площади экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 по сравнению с ЛГ III-IV ст., тогда как соответствующее увеличению оптической плотности верифицировалось лишь в отношении молекулы Ki-67 ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о схожести нарушений механизмов экспрессии молекул Ki-67, p53 и Vcl-2 в лимфоидной и эпителиальной ткани СОЖ у пациентов с

Н. pylori-ассоциированной патологией и обнажает общность механизмов их изменений.

Необходимо отметить, что после проведения эрадикационной терапии и элиминации Н. pylori у всех обследованных пациентов отмечалось значительное улучшение параметров клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ. Так у больных с ХНГ и ХАГ в сочетании с различными степенями ЛГ отмечалось достоверное снижение экспрессии Ki-67 в эпителии СОЖ

($p < 0,05$). Оптическая плотность экспрессии Ki-67 достоверно уменьшалась в группах пациентов с ХАГ и MALT-лимфомой ($p < 0,05$) (таблица 2). Во всех обследованных группах определялось достоверное уменьшение площади экспрессии и оптической плотности p53 ($p < 0,05$). Площадь экспрессии и оптическая плотность экспрессии Vcl-2 уменьшалась лишь в группах пациентов с ХАГ и ЛГ III-IV ст. и MALT-лимфомой желудка.

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

Показатели	ХНГ /ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ I-II степени (N=30)	ХАГ/ЛГ III-IV степени (N=30)	ХАГ/MALT-лимфома (N=49)
площадь экспрессии Ki-67, %	4,73±0,88 4,57±0,94	5,13±0,79 4,9±0,98	11,53±1,21 ^(*, 2*) 9,47±1,28 ^(3*, 6*)	21,1±1,22 ^(*, 2*, 3*) 12,22±1,09 ^(4*, 5*, 6*, 7*)
оптическая плотность Ki-67, ус. ед.	0,18±0,01 0,17±0,01	0,19±0,01 0,19±0,02	0,27±0,01 ^(*, 2*) 0,24±0,01 ^(4*, 5*, 6*)	0,28±0,01 ^(*, 2*) 0,28±0,02 ^(5*, 6*, 7*)
площадь экспрессии p53, %	4,57±0,75 4,37±0,82	4,73±0,65 4,53±0,9	7,33±0,87 ^(*, 2*) 7,1±1,03 ^(5*, 6*)	9,12±0,64 ^(*, 2*, 3*) 7,65±0,87 ^(5*, 6*)
оптическая плотность p53, ус. ед.	0,17±0,01 0,17±0,01	0,18±0,01 0,19±0,02	0,25±0,02 ^(*, 2*) 0,24±0,01 ^(5*, 6*)	0,26±0,01 ^(*, 2*) 0,25±0,1 ^(5*, 6*)
площадь экспрессии Vcl-2, %	5,13±0,76 5,03±0,85	5,63±0,78 4,93±0,77	12,67±1,05 ^(*, 2*) 10,3±0,96 ^(4*, 5*, 6*)	20,2±1,2 ^(*, 2*, 3*) 13,3±1,13 ^(4*, 5*, 6*, 7*)
оптическая плотность Vcl-2, ус. ед.	0,2±0,02 0,19±0,01	0,22±0,01 0,2±0,02	0,28±0,02 ^(*, 2*) 0,27±0,02 ^(5*, 6*)	0,28±0,01 [*] 0,26±0,01 ^(5*, 6*)

Примечание: в числителе дроби представлены показатели до проведения эрадикационной терапии Н. pylori, в знаменателе - после проведения эрадикационной терапии. Знаком «*» показаны различия ($p < 0,05$) с I группой до проведения терапии. Знаком «2*» показаны различия ($p < 0,05$) со II группой до проведения лечения. Знаком «3*» показаны различия ($p < 0,05$) с III группой. Знаком «4*» показаны различия ($p < 0,05$) с периодом, предшествующим лечению. Знаком «5*» показаны различия ($p < 0,05$) со I группой после лечения. Знаком «6*» показаны различия ($p < 0,05$) со II группой после лечения. Знаком «7*» показаны различия ($p < 0,05$) с III группой после лечения.

Обобщение и разъяснение полученных данных. У пациентов с ХАГ, наблюдается усиление пролиферативных процессов, как в эпителиальной, так и лимфоидной ткани СОЖ, наряду с возрастанием экспрессии антиапоптозной молекулы Vcl-2 и, вероятно, компенсаторным увеличением экспрессии проапоптозной молекулы p53. Формирование MALT-лимфомы желудка сопровождается максимально выраженной экспрессией молекул Ki-67, p53 и Vcl-2, как в клетках эпителия, так и лимфоидных структурах СОЖ, достоверно отличающейся от таковой у пациентов с ХГ и ЛГ. Таким образом, MALT-лимфома желудка может рассматриваться в качестве стадии прогрессирования ХГ, а определение степени экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 в эпителиоцитах СОЖ и лимфоидной ткани может использоваться в дифференциальной диагностике MALT-лимфомы, ЛГ и ХГ. После эрадикационной терапии Н. pylori у пациентов с ХАГ и MALT-лимфомой желудка экспрессия регуляторных молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 остается нарушенной, что создает вероятность рецидива MALT-лимфомы и прогрессирования ХГ. С

другой стороны, достоверное снижение экспрессии данных молекул у пациентов с MALT-лимфомой может служить маркером наступления ремиссии заболевания.

Выводы:

1. У пациентов с хроническим атрофическим Н. pylori-ассоциированным гастритом наблюдается усиление пролиферативных процессов, как в эпителиальной, так и лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка, наряду с возрастанием экспрессии антиапоптозной молекулы Vcl-2 и компенсаторным увеличением экспрессии проапоптозной молекулы p53.

2. У пациентов с MALT-лимфомой желудка наблюдается максимально выраженная экспрессия молекул Ki-67, p53 и Vcl-2, как в клетках эпителия, так и лимфоидных структурах слизистой оболочки желудка, достоверно отличающаяся от таковой у пациентов с хроническим Н. pylori-ассоциированным гастритом, сопровождающимся лимфоидной гиперплазией. Это позволяет рассматривать MALT-лимфому в качестве стадии прогрессирования хронического гастрита, ассоциированного с Н.

pylori и свидетельствует о перспективах использования данного метода в дифференциальной диагностике MALT-лимфомы и лимфоидной гиперплазии у пациентов с хроническими гастритами.

3. После эрадикационной терапии *H. pylori* у пациентов с ХАГ и у больных в периоде морфологической ремиссии MALT-лимфомы экспрессия регуляторных молекул Ki-67, Bcl-2 и p53 остается нарушенной, что создает вероятность рецидива MALT-лимфомы и прогрессирования хронического гастрита. С другой стороны, достоверное снижение искомым маркеров служит диагностическим маркером наступления ремиссии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Герман, С.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы / С.В. Герман, И.Е. Зыкова, А.В. Модестова и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2010. №2. С. 25-30.
2. Исаков, В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Домарадский. – М.: ИД Медпрактика, 2003. 412 с.
3. Комаров, Ф.И. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, Bcl-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в реализации каскада Корреа / Ф.И. Комаров, А.М. Осадчук, М.А. Осадчук и др. // Клин. мед. 2007. Т.85, №10. С. 48-52.
4. Косталанова, Ю.В. MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы / Ю.В. Косталанова, И.А. Королева, И.Л. Давыдкин и др. // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2013. № 4. С. 26-29.
5. Курилович, С.А. Некоторые итоги и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции в Западной Сибири / С.А. Курилович, О.В. Решетников, Л.Г. Шлыкова // Педиатрия. 2002. № 2 (приложение). С. 65-71.
6. Осадчук, А.М. Роль маркеров клеточного обновления (bcl-2, Ki-67) и апоптоза эпителиоцитов в возникновении опухолевых заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* / А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, И.М. Кветной // Клин. мед. 2008. №5. С. 33-38.
7. Capelle, L.G. Gastric MALT lymphoma: Epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study / L.G. Capelle, A.C. de Vries, C.W.N. Looman et al./ European Journal of Cancer. 2008. Vol. 44(16). P. 2470-6.
8. Correa, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process // Cancer Res. 1992. Vol. 52. P. 6735-6740.
9. Parsonnet, J. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma / J. Parsonnet, S. Hansen, L. Rodriguez et al. // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 1267-1271.

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL MECHANISMS OF EVOLUTION THE CHRONIC *H. PYLORI*-ASSOCIATED GASTRITIS IN STOMACH MALT-LYMPHOMA

© 2014 Yu.V. Kostalanova¹, I.L. Davydkin¹, I.A. Koroleva², A.M. Osadchuk¹, T.A. Gritsenko¹

¹ Samara State Medical University

² Samara Regional Clinical Oncological Hospital

In dynamics 49 patients with I and II stages of stomach MALT-lymphoma aged from 60 till 74 years of subtypes A and B on classification of D. de Jong (1997) with lack of translocation – t (11,18) are examined. The expression of molecules of Ki-67, Bcl-2 and p53 in epithelial and lymphoid tissue of mucous membrane of a stomach before destination the eradication and chemotherapy and at achievement of morphological remission of disease was investigated. Existence of associative communication between progressing of atrophic gastritis, increase of expressiveness of an intestinal metaplasia, displasia of gastric epithelium, degree of a lymphoid hyperplasia of stomach mucous membrane, violation of expression the main regulatory molecules is confirmed (Bcl-2, Ki-67, p53). New mechanisms of progressing the chronic *H. pylori*-associated are installed gastritis with lymphoid hyperplasia at which final stage there is a formation of stomach MALT-lymphoma are installed. Achievement of clinical-endoscopic and morphological remission of MALT-lymphoma is followed by significant decrease in expression of the studied markers of cellular homeostasis (Ki-67, Bcl-2, p53).

Key words: *MALT-lymphoma, chronic gastritis, H. pylori, lymphoid hyperplasia, atrophy*

Yuliya Kostalanova, Post-graduate Student. E-mail: kostalanova@yandex.ru; Igor Davydkin, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Rector on Scientific and Innovative Work, Head of the Department of Hospital Therapy with the Course of Transfusiology. E-mail: dagi2006@rambler.ru; Irina Korolyova, Doctor of Medicine, Chief of the Chemical Therapy Department №2. E-mail: korolevaia_samara@mail.ru; Aleksey Osadchuk, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy with the Course of Transfusiology. E-mail: maxlife2004@mail.ru; Taras Gritsenko, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy with the Course of Transfusiology. E-mail: taras876@mail.ru