

MALT-лимфома и эрозивно-язвенные поражения желудка: современные подходы к дифференциальной диагностике и собственное клиническое наблюдение

И.Г. Бакулин¹, Н.В. Бакулина¹, С.Л. Воробьев², Е.А. Попова¹, О.А. Малихова^{3,4},
П.А. Зейналова³, Т.А. Ильчишина⁵, В.В. Лозовая³, Ф.М. Аббасбейли³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»;
Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴кафедра онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника»; Россия, 195030 Санкт-Петербург, проспект Ударников, 19, корп. 1

Контакты: Ольга Александровна Малихова talikhova@inbox.ru

Из-за выраженного полиморфизма эндоскопических проявлений MALT-лимфомы желудка, зачастую имитирующих воспалительные изменения различной этиологии, возникают сложности своевременной диагностики данного заболевания. Настороженность врача-эндоскописта и применение комплексных подходов к эндоскопической диагностике с учетом разработанных критериев дифференциации, несомненно, позволят улучшить результаты лекарственного лечения.

Ключевые слова: MALT-лимфома, лимфома желудочно-кишечного тракта, эндоскопическая диагностика лимфом, неходжкинская лимфома желудка, *Helicobacter pylori*, эндосонография, гастритоподобный вариант неходжкинской лимфомы желудка, антихеликобактерная терапия, эрадикационная терапия

Для цитирования: Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Воробьев С.Л. и др. MALT-лимфома и эрозивно-язвенные поражения желудка: современные подходы к дифференциальной диагностике и собственное клиническое наблюдение. Онкогематология 2019;14(3):23–37.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-23-37

MALT lymphoma and erosive and ulcerative lesions of the stomach: modern diagnostic approaches and own clinical observation

I.G. Bakulin¹, N.V. Bakulina¹, S.L. Vorobyov², E.A. Popova¹, O.A. Malikhova^{3,4}, P.A. Zeynalova³,
T.A. Ilchishina⁵, V.V. Lozovaya³, F.M. Abbasbeyli³

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

²National Center for Clinical Morphological Diagnostics; Build. 2, 8 Oleko Dundicha St., Saint-Petersburg 192283, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Department of Oncology and Palliative Medicine; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵Multidisciplinary medical holding "SM Clinic"; Build. 1, 19 Prospekt Udarnikov, Saint-Petersburg 195030, Russia

Due to the pronounced polymorphism of stomach MALT-lymphoma endoscopic manifestations, often mimicking inflammatory changes of various etiologies, difficulties arise in the timely diagnosis of this disease. The alertness of the endoscopist and the use of integrated approaches to endoscopic diagnosis, taking into account the existing criteria for differential diagnosis, will undoubtedly improve the results of treatment.

Key words: MALT lymphoma, gastrointestinal lymphoma, endoscopic diagnosis of lymphomas, non-Hodgkin's lymphoma of the stomach, *Helicobacter pylori*, endosonography, gastritis-like variant of stomach non-Hodgkin's lymphoma, anti-*Helicobacter pylori* therapy, eradication therapy

For citation: Bakulin I.G., Bakulina N.V., Vorobyov S.L. et al. MALT lymphoma and erosive and ulcerative lesions of the stomach: modern diagnostic approaches and own clinical observation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(3):23–37.

MALT-лимфома. Общие положения

В течение последних лет произошли значительные изменения в представлениях о неходжкинской лимфоме (НХЛ) в целом и MALT-лимфоме (mucosa-associated lymphoid tissue — лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками) в частности. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении НХЛ, отмечается неуклонная тенденция роста заболеваемости. В России лимфомы составляют 2,8 % от числа всех злокачественных опухолей. Заболеваемость среди мужчин составляет 6,8 на 100 тыс. населения, среди женщин — 5,0 на 100 тыс. населения [1].

Среди всех НХЛ на долю экстранодальных лимфом гастроинтестинального тракта приходится от 14 до 27 % всех экстранодальных поражений, что составляет 1–10 % всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при этом в 50–75 % случаев поражается желудок, в 20–35 % — тонкая кишка, в 5–10 % — толстая кишка [2].

В настоящее время показано, что в желудке могут развиваться лимфомы с различным потенциалом злокачественности разных морфоиммунологических вариантов, однако среди первичных лимфом желудка наиболее часто встречается MALT-лимфома.

Согласно современным данным MALT-лимфома желудка представляет собой экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны (MALT-тип), развивающуюся на фоне длительного воспалительного процесса. Установлено, что 90 % больных MALT-лимфомой инфицированы *Helicobacter pylori*, а приблизительно 75 % *H. pylori*-положительных желудочных MALT-лимфом достигают полной ремиссии только путем элиминации этой бактерии. На фоне длительного антигенного воздействия на слизистую оболочку желудка, обусловленного *H. pylori*, формируются хронические воспалительные изменения, преимущественно в антральном и препилорическом отделах [3]. Помимо этого, *H. pylori* непосредственно и посредством цитотоксина вызывает активизацию Т-лимфоцитов и макрофагов. Цитокины вызывают пролиферацию В-клеток и способствуют развитию лимфоидных фолликулов, агрегатов лимфоцитов в толще слизистой оболочки желудка. Таким образом, возникает и разрастается организованная лимфоидная ткань. Под влиянием перманентной антигенной стимуляции в В-лимфоцитах могут происходить различные молекулярно-генетические повреждения, в частности возникают следующие генетические aberrации: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) и t(14;18)(q32;q21). В 30–50 % случаев зрелоклеточных MALT-лимфом определяют высокоспецифичную транслокацию t(11;18), которую не отмечают при других вариантах лимфом. Эта транслокация приводит к образованию и экспрессии химерного сливного продукта генов AP12-MLT, обладающего антиапоптотическим действием [4]. Параллельно с нарушением пролиферации

снижается активность важного супрессора опухоли — гена *bcl10*. Совокупность этих факторов приводит к активации NF-κB, который транслоцируется в ядро и активирует онкогены [5, 6].

Для MALT-лимфом характерна низкая пролиферативная активность, что отражает основной патогенетический механизм этих опухолей — дефект апоптоза. Транслокация t(11;18) ассоциируется с более агрессивным течением MALT-лимфом. По данным ряда авторов, при наличии этой транслокации ремиссии опухоли после эрадикации *H. pylori* с помощью антибиотиков не происходит.

Ранняя диагностика MALT-лимфомы желудка сложна из-за отсутствия клинических проявлений заболевания либо наличия у пациента неспецифических жалоб, характерных для многих заболеваний ЖКТ (боли в эпигастральной области, изжога, отрыжка, рвота) [7].

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика MALT-лимфомы основывается на эндоскопическом и морфологическом исследовании. При этом ранняя диагностика лимфом ЖКТ проблематична, поскольку при локализации опухоли в ЖКТ не возникает патогномичных для НХЛ симптомов. Больные жалуются на общую слабость, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита и снижение массы тела. Эти жалобы нивелируются симптомами интеркуррентных заболеваний, тем самым ограничивая возможности правильной интерпретации жалоб больных. При подобных обстоятельствах для установления лимфомы ЖКТ неоспоримое значение приобретают эндоскопические и рентгенологические методы исследования. Целями этих методов диагностики, в частности эндоскопических, выступают ревизия различных отделов ЖКТ, выявление новообразований с возможным забором материала для бактериологического, цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследования.

Для эндоскопической диагностики лимфом ЖКТ важными критериями являются знания о внешнем виде злокачественных неэпителиальных новообразований. Уже в первой классификации сарком желудка в 1921 г. были отмечены экзогастрические, эндогастрические, экзоэндогастрические и инфильтративные формы роста опухоли. Затем была выделена смешанная форма роста (З.И. Карташев, 1938).

Макроскопические проявления этих опухолей в пищеварительном тракте в целом весьма вариабельны и зависят от степени дифференцировки клеток, характера и темпа роста опухоли, распространенности по отношению к стенке органа. В работе А.А. Машалова отмечается, что дифференцированные формы лимфом желудка имеют большую склонность к инфильтративному росту, преимущественно по собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистому слою, что приводит к резкому утолщению складок,

на поверхности которых часто визуализируются полиповидные разрастания и поверхностные эрозии [5]. Дальнейшее увеличение массы опухоли приводит к появлению обширных плоских новообразований, утолщению стенки органа, уменьшению просвета, а также к снижению эластичности и замедлению перистальтики на пораженных участках. При менее дифференцированных опухолях отмечается их склонность к инвазивному росту с образованием язв неправильной формы и мелкобугристым дном. При этом зачастую язвы глубокие и являются источником различного рода осложнений. Все эти изменения в желудке стало возможным видеть с помощью эндоскопа. По данным И.В. Поддубной, инфильтративная форма роста опухоли встречается наиболее часто (50%), экзофитная форма – в 20–25% случаев, реже отмечаются смешанная и язвенная формы (менее 15%). Этим может объясняться высокая частота осложнений в виде кровотечения, перфорации, развития перитонита, кишечной непроходимости с высокой смертностью от осложнений (12–19%) [3, 6].

Информативность эндоскопической диагностики ЖКТ возрастает еще за счет сведений о микроскопических особенностях возникновения и развития лимфомы. Согласно последним представлениям лимфома возникает из мутированных В- и Т-лимфоцитов лимфоидных фолликулов, которые диффузно располагаются преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ. Несмотря на то что в норме в толще слизистой оболочки желудка лимфоидной ткани не существует, она возникает и разрастается в ответ на длительно текущий бактериальный воспалительный процесс в желудке, ассоциированный с *H. pylori*. При этом в большей степени лимфоидная ткань скапливается в дистальном (в антральном и препилорическом) отделе желудка.

В настоящее время техническое усовершенствование эндоскопической аппаратуры позволило не только визуализировать эндоскопическую картину участка патологии, ее структурную характеристику в режиме увеличения, но и сохранять видеозапись для динамического наблюдения за больным.

По свидетельству многих авторов, при эндоскопическом исследовании по ряду признаков можно визуально установить границы новообразований, получить достоверную информацию о состоянии поверхности слизистой оболочки, оценить перистальтику, инструментально пропальпировать опухоль, правильно определить ее характер, взять материал для морфологического исследования. Независимо от локализации первичной опухоли обеспечивается тщательное исследование отделов органа в связи с возможным мультицентричным характером ее роста или наличием интрамуральных метастазов.

Направление увеличительной эндоскопии и исследования в узком спектре света в последнее время

занимают одно из ведущих мест в уточняющей диагностике патологии желудка, так как способствуют проследить различные типы эпителия в разных отделах желудка, изменения архитектоники слизистой оболочки желудка, ее неоднородность, нерегулярность, которая появляется при том или ином патологическом процессе, а также оценивать состояние микрососудистого рисунка слизистой оболочки.

В настоящее время в целях повышения качества и точности эндоскопической диагностики стало возможным применение в повседневной практике врача-эндоскописта витального окрашивания. Для витальной окраски слизистой оболочки желудка используют красители, которые по механизму действия подразделяются на 3 группы: 1) контрастные; 2) абсорбирующие; 3) реактивные.

Проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с витальной окраской слизистой оболочки желудка позволяет визуализировать невидимые при обычном осмотре патологические очаги (в том числе очаги опухолевого роста), выполнять их прицельную биопсию, получать адекватный биопсийный материал для морфологического исследования, уточнять истинный характер измененных участков слизистой оболочки, планировать и проводить лечение с учетом реальной распространенности опухоли.

При имеющихся трудностях визуальной дифференциации эндоскопической картины целесообразным считается применение наиболее расширенных методик забора материала для морфологического исследования. Наиболее важным для верификации диагноза является правильно выбранный участок для взятия биопсии. Этому способствует использование таких современных уточняющих эндоскопических диагностических методик, как прижизненная окраска слизистой оболочки, увеличительная эндоскопия, узкоспектральный анализ, эндосонография.

Также для улучшения морфологической верификации диагноза лимфопролиферативного поражения желудка в последнее время стали применять способ эндоскопической резекции слизистой оболочки и частично подслизистого слоя, а также аспирационную цитобиопсию опухоли под контролем эндосонографа. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки как диагностическая процедура показала свою высокую информативность. По данным различных авторов, ее диагностическая ценность при лимфомах желудка достигает 97%.

В последние годы не вызывает сомнений необходимость совершенствования догоспитальной уточняющей диагностики заболеваний ЖКТ. На современном этапе ведущая роль в уточнении характера поражения верхних отделов ЖКТ отводится эндосонографическому методу [8].

Эндоскопическая картина гастритоподобной формы НХЛ желудка наиболее вариабельна и по преобла-

данию макроскопических признаков может проявляться в виде:

- антрального гастрита;
- эрозивного гастрита;
- очагового гиперпластического гастрита;
- смешанного гастрита.

Естественно, такое деление является относительно условным, и эти формы выделяются нами по преобладанию наиболее выраженных указанных признаков, симулирующих ту или иную форму гастрита.

Анализ данных, которые мы получили в процессе научной работы, проведенной в отделении эндоскопии и отделении химиотерапии гемобластозов, показал, что чаще всего (33,4 %) отмечался поверхностный антральный гастрит, вторым по частоте был эрозив-

ный гастрит (25,0 %), с одинаковой частотой (22,2 %) встречаются очаговый гиперпластический гастрит и смешанный гастрит.

При гастритоподобной форме НХЛ желудка в виде антрального гастрита, как следует из самого определения, визуальные проявления опухоли симулируют воспалительные изменения в антральном отделе желудка, которые отмечены нами в 33,4 % случаев. При сохраненной эластичности стенок желудка наблюдаются пастозность, разрыхленность и очаговая гиперемия слизистой оболочки антрального отдела желудка, чередующаяся с участками белесоватого цвета, ее повышенная контактная кровоточивость. Как и при других вариантах, характерно появление стекловидного блеска (рис. 1). При осуществлении биопсии

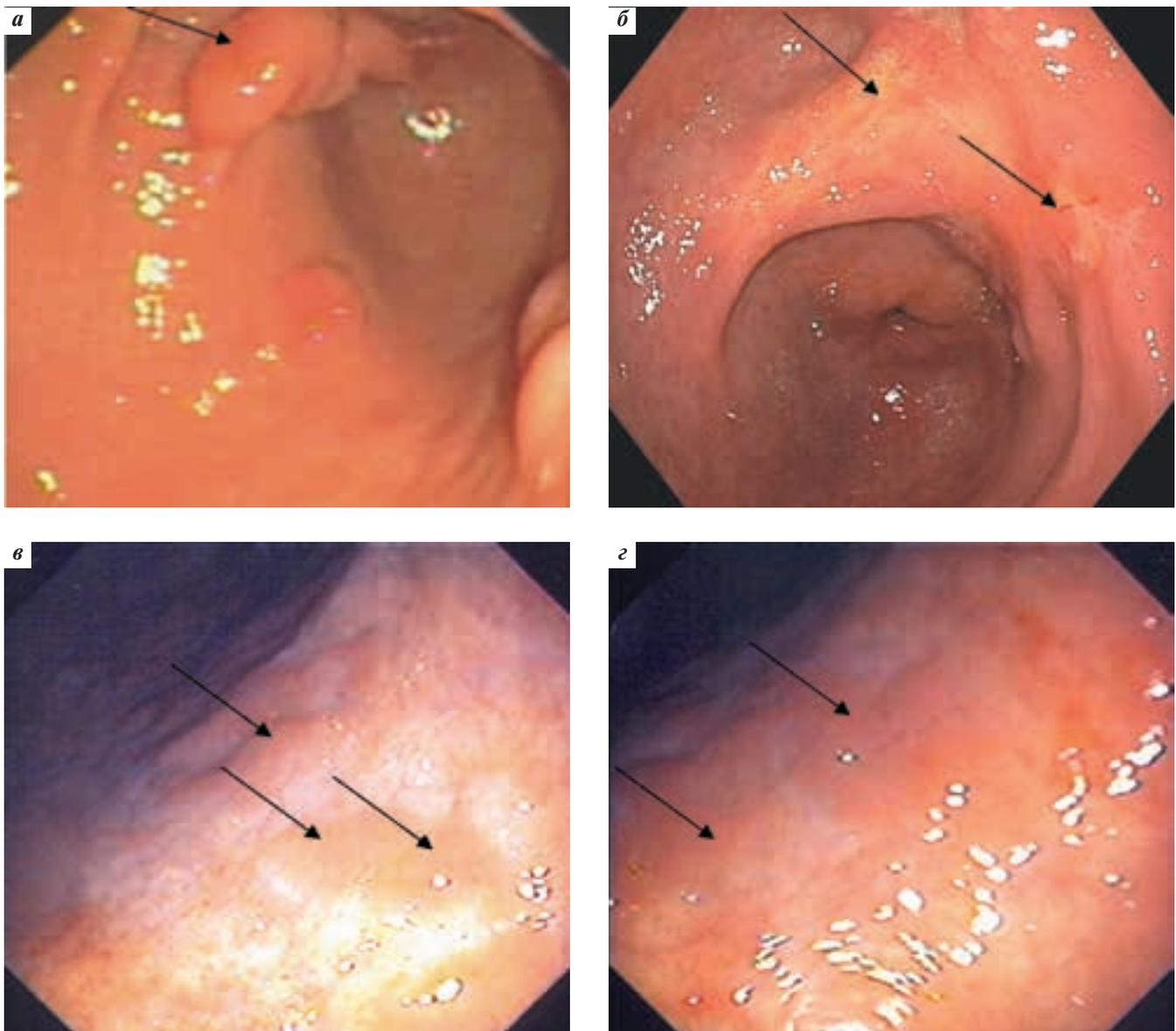


Рис. 1. Гастритоподобный вариант неходжкинской лимфомы желудка (стрелки) в виде антрального эрозивного гастрита (а, б) и поверхностного гастрита в теле желудка (в, г)

Fig. 1. Gastritis-like variant of non-Hodgkin lymphoma of the stomach (arrows) in the form of antral erosive gastritis (a, б) and surface gastritis in the body of the stomach (в, г)

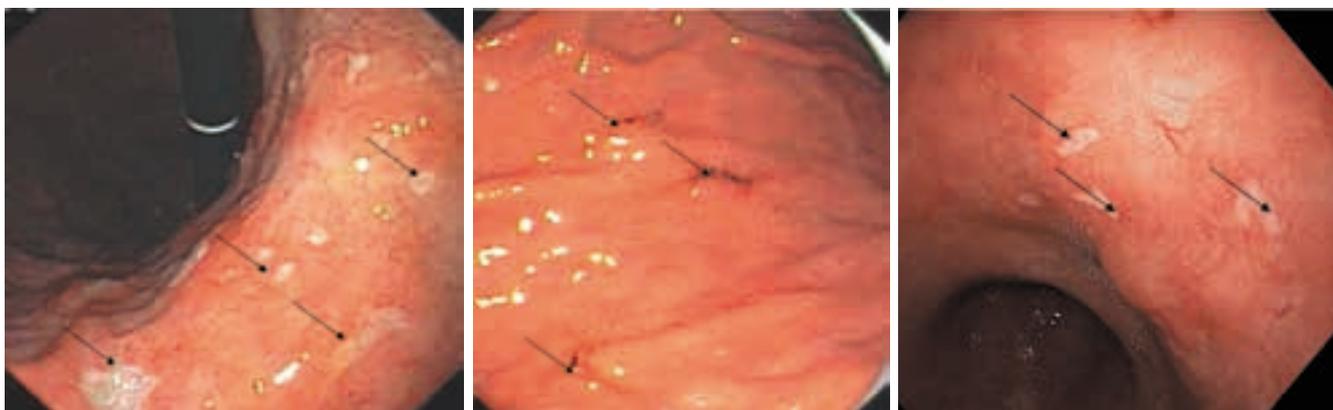


Рис. 2. Гастритоподобный вариант неходжкинской лимфомы желудка: а – в виде эрозивного гастрита; б – в виде острого эрозивно-геморрагического гастрита; в – по типу эрозивного гастрита (MALT-лимфома желудка). MALT-лимфома – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками

Fig. 2. Gastritis-like variant of non-Hodgkin lymphoma of the stomach: a – in the form of erosive gastritis; б – in the form of acute erosive hemorrhaging gastritis; в – by type of erosive gastritis (MALT lymphoma of the stomach). MALT lymphoma of the stomach is mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

подвижность и эластичность слизистой оболочки снижены, отмечается ее фрагментация.

Изменения при НХЛ желудка в виде эрозивного гастрита отмечаются в 25,0 % случаев и характеризуются наличием множественных поверхностных острых эрозий неправильной или щелевидной формы на фоне пастозной, неравномерно гиперемированной слизистой оболочки с усиленным сосудистым рисунком. Участки эрозий могут локализоваться в различных отделах желудка, чередуясь с неизменной слизистой оболочкой, либо занимать изолированную, ограниченную зону (рис. 2). Эластичность стенок остается, как правило, сохраненной или снижена незначительно.

Неходжкинская лимфома желудка в виде очагового гиперпластического гастрита отмечается в 22,2 % случаев и характеризуется умеренным неравномерным утолщением складок на ограниченном участке чаще по большой кривизне и в проксимальном отделе желудка иногда с переходом на переднюю или заднюю стенку. Эластичность стенки сохранена, подвижность складок может быть сохраненной или сниженной. Поверхность складок покрыта вязкой стекловидной слизью, разрыхлена. При инсuffляции складки слизистой оболочки пораженного участка, как правило, не расправляются полностью.

Диагноз устанавливают на основании иммуногистохимического исследования материала гастробиоптата [III, A] с обязательным подтверждением наличия инфекции *H. pylori* одним из референтных методов.

Для MALT-лимфомы при световой микроскопии характерны следующие гистологические свойства: плотный лимфоидный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки, формирование фолликулоподобных скоплений лимфоцитов нередко со светлыми (герминативными) центрами, а также изредка отдельные рассеянные в инфильтрате трансформированные бласты. Главным морфологическим

признаком является наличие так называемых лимфо-эпителиальных поражений в виде внедрения лимфоцитов через базальные мембраны в структуры слизистых оболочек желез с их частичным или полным разрушением.

В настоящее время специфичных иммуногистохимических маркеров для MALT-лимфом не выявлено. Диагноз остается диагнозом исключения; отмечаются реакции с общими маркерами В-лимфоцитов CD20, CD43, CD79. Реакция с антителами к CD5, CD10, CD23, как правило, отрицательная, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с лимфомами из малых лимфоцитов, в частности из клеток мантии, и с фолликулярными лимфомами (табл. 1) [9].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) показано для исключения поражения региональных лимфатических узлов и инфильтрации стенки желудка [III, A]. Комплексное обследование должно включать общий анализ крови с подсчетом формулы, биохимический анализ крови с определением уровня лактатдегидрогеназы и β_2 -микроглобулина, компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также исследование аспирата и трепанобиоптата костного мозга [IV, C]. Позитронно-эмиссионная томография имеет небольшую диагностическую ценность, и необходимость применения метода сомнительна [IV, D].

Для выявления пациентов с маловероятным ответом на антибактериальную терапию в дополнение к стандартному иммуноморфологическому исследованию желательна дополнительное определение t(11;18) методом флуоресцентной гибридизации *in situ* [III, B] [10].

Дополнительным достоверным методом, позволяющим оценить изменения структуры стенки желудка и регионарные лимфатические узлы, является эндосонография [11]. При MALT-лимфомах (гастритоподобной форме) отмечается неравномерное утолщение

Таблица 1. Иммунофенотипические свойства неоплазий из В-лимфоцитов

Table 1. Immunophenotypic characteristics of B-cell neoplasms

Тип лимфомы Lymphoma type	CD5	CD10	CD23	CD43
MALT-лимфома MALT lymphoma	–	–	–	+
Лимфома из мелких лимфоцитов Small lymphocytic lymphoma	+	–	+	+
Фолликулярная лимфома Follicular lymphoma	–	+	–/+	–
Лимфома из клеток мантийной зоны Mantle cell lymphoma	+	–/+	–	+

Примечание. MALT-лимфома желудка – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками.
Note. MALT lymphoma of the stomach is mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.

Таблица 2. Эндосонаграфические дифференциально-диагностические критерии неходжкинской лимфомы желудка и хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*Table 2. Endosonographic criteria for differential diagnosis of non-Hodgkin lymphoma of the stomach and chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*

Эндосонаграфический дифференциально-диагностический критерий Endosonographic criterion for differential diagnosis	Критерий, характерный для хронического гастрита Criterion specific to chronic gastritis	Критерий, характерный для неходжкинской лимфомы желудка Criterion specific to non-Hodgkin lymphoma of the stomach
Слой стенки желудка, из которого исходит опухоль Layer of the stomach wall where the tumor originates	Слизистый Mucosa	Глубокие слои слизистого слоя и подслизистый слой Deep layers of the mucosa and submucosa
Слой стенки желудка, по которому распространяется патологический процесс Layer of the stomach wall where the pathological process spreads	Слизистый Mucosa	Подслизистый Submucosa
Мультицентричность Multicentricity	–	+
Эхогенность Echogenicity	Снижена, в пределах слизистого слоя Decreased, within the mucosa	Снижена или гетероэхогенная с гипоэхогенными включениями Decreased or heteroechogenic with hypoechogenic inclusions
Состояние стенки желудка Condition of the stomach wall	Пятислойная, структура слоев не нарушена Five layers, intact layer structure	Резкое утолщение подслизистого слоя, может быть отсутствие дифференцировки слоев стенки желудка Dramatic thickening of the submucosa, possible absence of layers differentiation

слизистого слоя за счет очаговой или диффузной лимфоидной инфильтрации, нередко распространяющейся в подслизистый слой. Измененные участки слизистой оболочки могут чередоваться с неизмененными. При наличии эрозий отмечаются нарушение целостности слизистого слоя, его локальное утолщение и очаги гиперэхогенности в центре эрозий за счет фибринозных наложений (табл. 2) [8].

При диагностике MALT-лимфомы следует учитывать, что наблюдаемые при данной патологии эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка

однотипны с воспалительными изменениями, характерными для целого ряда заболеваний верхних отделов ЖКТ, проявляющихся эрозивно-язвенными дефектами.

Несмотря на мировое снижение распространенности язвенной болезни, **эрозивно-язвенные поражения** желудка и двенадцатиперстной кишки по-прежнему остаются частой патологией верхних отделов ЖКТ. Один из самых удобных с практической точки зрения алгоритмов, определяющих последовательность действий врача при эрозивно-язвенном поражении желудка, представлен в Южнокорейских рекомендациях



Рис. 3. Последовательность действий врача при труднорубцующейся язвенной болезни (D. Y. Cheung и соавт.)

Fig. 3. The sequence of actions in case of poorly healing peptic ulcer (D. Y. Cheung et al.)

по лечению язвенной болезни, неосложненной кровотечением (рис. 3) [12].

Работы 1980-х и 1990-х годов показывали, что при язве двенадцатиперстной кишки и в 70 % случаев при язве желудка распространенность инфекции *H. pylori* составляет 90 % [13]. Однако эпидемиологические исследования последних 20–30 лет отразили тенденцию к резкому снижению заболеваемости, темпов госпитализации и смертности от *H. pylori*-ассоциированной патологии, что, по-видимому, можно связать с постоянным улучшением социально-экономических и гигиенических условий, появлением современных антисекреторных препаратов, а также с широким внедрением в клиническую практику эрадикационной терапии [14, 15].

Помимо *H. pylori* следует учитывать возможность существования в желудке **нехеликобактерной инфекции**. Как правило, эти виды (*Helicobacter suis*, *Helicobacter salomonis*, *Helicobacter felis*, *Helicobacter heilmannii*) относятся к зоонозным инфекциям, более характерным для стран Азии, где их частота достигает 2–6 %. Данные микроорганизмы имеют сходные бактериологические особенности с *H. pylori*, вызывают аналогичные клинические проявления и могут приводить к язвенной болезни, аденокарциноме желудка и MALT-лимфоме. Наличие менее выраженной, чем у *H. pylori*, собственной уреазной активности, а также более низкая плотность колонизации нехеликобактерных видов гастритов часто являются причиной несовпадения результатов диагностических методов [16].

При подтвержденном несколькими тестами отсутствии *H. pylori* основным фактором язвенного поражения верхних отделов ЖКТ следует считать **прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)**

и аспирина, что особенно ожидаемо среди пожилого населения. Существует высокая вероятность злоупотребления, чаще всего неумышленного, данными препаратами, когда пациенты не подозревают о приеме безрецептурных лекарств, содержащих НПВП. Применение НПВП увеличивает риск осложнений язвенной болезни в 4 раза, аспирин — в 2 раза. Осложнения приема НПВП в значительной степени обусловлены коморбидностью, возрастом и сопутствующей терапией [17, 18].

Так, применение НПВП или аспирина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, кортикостероидами, антагонистами альдостерона или антикоагулянтами существенно увеличивает риск развития желудочно-кишечного кровотечения [19]. Результаты некоторых исследований показали связь использования аспирина с повышенным риском язвенной болезни у пациентов с генетическими полиморфизмами (T-1676C, PSCA rs2 294 008), но клиническая значимость этих исследований до конца не ясна [20].

Следует иметь в виду, что на практике многие пациенты, обычно принимающие НПВП или аспирин, одновременно имеют инфекцию *H. pylori*. Взаимодействие этих 2 факторов при язвенной болезни является спорным. Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что искоренение *H. pylori* имеет преимущества у пациентов, которые только начинают принимать НПВП, но не у тех, кто находится на длительном лечении, что нашло отражение в последних Маастрихтских консенсусах [21]. Метаанализ наблюдательных исследований [22] показал, что неосложненное язвенное заболевание было более распространено в группе *H. pylori*-положительных пациентов, чем у пациентов с отсутствием инфекции (отношение

рисков 2,12; 95 % доверительный интервал 1,68–2,67). Авторы сделали вывод о том, что как инфекция *H. pylori*, так и использование НПВП/аспирина независимо повышает риск язвенной болезни.

Помимо аспирина и НПВП к язвенным лекарственным средствам относятся медикаменты, содержащие хлористый калий (бертолетова соль), бисфосфонаты, клопидогрел, кортикостероиды, противоопухолевые химиотерапевтические агенты и микофенолата мофетил [23].

У молодых пациентов, особенно с перфоративными формами язвенной болезни, в круг дифференциальной диагностики следует включать применение крэк-кокаина – кристаллической формы кокаина, представляющей собой смесь солей кокаина с пищевой содой и используемой путем не вдыхания, а выкуривания [24]. Точный механизм повреждающего действия крэка остается неясным. Установлено, что кокаин блокирует обратный захват норэпинефрина и дофамина пресинаптическими окончаниями и действует как мощный симпатомиметический агент, что, в свою очередь, приводит к увеличению производства эндотелина и уменьшению производства оксида азота. Обычно возникновение патологических изменений в слизистой оболочке связывают с местной ишемией, вызванной глубокой вазоконстрикцией [25].

В последнее время на фоне снижения инфицированности *H. pylori* все большее внимание привлекают случаи **идиопатической язвенной болезни**, при которых не удается выявить *H. pylori*, отсутствует связь с приемом лекарственных препаратов и нет признаков симптоматических язв. В зависимости от времени проведения, страны и дизайна исследований частота идиопатических язв колеблется от 2 до 35 % [26]. Отличительными чертами, свидетельствующими об автономном характере данной подгруппы язвенной болезни, являются более выраженные клинические симптомы, старший возраст, полиморбидность, меньшая восприимчивость к терапии ингибиторами протонной помпы и высокая частота рецидивирования [27, 28].

Среди факторов риска идиопатической язвы рассматриваются психологический стресс и курение. Показательными исследованиями, свидетельствующими в пользу данного факта, принято считать работы Т. Канно и соавт., проанализировавших частоту идиопатической язвенной болезни за год до Великого землетрясения Восточной Японии магнитудой 9,1 балла, произошедшего в 2011 г., и через 3 мес после него [29]. После землетрясения и цунами частота язвенной болезни в целом возросла в 1,5 раза, а частота ее идиопатической формы увеличилась с 13 % в 2010 г. до 24 % после бедствия.

Курение является не только независимым фактором риска язвенной болезни, но и связано с увеличением частоты труднорубцующихся язв [30]. Результаты популяционных исследований демонстрируют удвоение частоты встречаемости пептической язвы

у курильщиков или бывших курильщиков (11,43 и 11,52 %) по сравнению с группой пациентов без данной привычки (6,0 %) [31]. Желудочно-кишечные эффекты, вызванные курением сигарет, частично связаны с большим количеством твердых частиц, поступающих в организм курильщика. Так, количество никотина в желудочном соке в 10 раз выше, чем в артериальной крови, и в 80 раз выше, чем в венозной крови. Хроническое курение сигарет (стаж курения более 2 лет) ведет к увеличению уровня гастрина, секреции соляной кислоты, снижает синтез простагландинов и выработку бикарбонатов. Более того, вазоконстрикторные и прокоагулянтные характеристики сигаретного дыма изменяют микроциркуляцию и значительно снижают приток крови к слизистой оболочке ЖКТ [32]. В нескольких исследованиях показано, что сигаретный дым и его активные ингредиенты, снижая уровень антиоксидантов в слизистой оболочке, повышают риск заражения *H. pylori* [33].

Стрессовые язвы, возникающие в экстремальных ситуациях, относят к группе симптоматических язв. Как правило, это острые, чаще поверхностные и множественные язвенные поражения гастродуоденальной зоны, возникающие у тяжелых больных на фоне ожогов (язвы Курлинга), тяжелых травм, включая церебральные (язвы Кушинга), сепсиса, геморрагического шока, при обморожениях, критических состояниях у больных с тяжелой легочной, сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, столбняком, полиомиелитом, брюшным тифом, разлитым перитонитом и другими тяжелыми заболеваниями. Клиническими особенностями стрессовых язв являются их малосимптомность, склонность к желудочно-кишечным кровотечениям (их частота достигает 40–45 %), повышение частоты летальных исходов, обусловленных тяжелым течением фоновых заболеваний [34]. Чаще всего такие симптоматические стрессовые язвы образуются в слизистой оболочке дна и тела желудка, реже – в двенадцатиперстной кишке.

Отдельные характеристики симптоматических язв, возникающих на фоне **тяжелых соматических заболеваний**, представлены в табл. 3 [35].

Ряд таких инфекционных заболеваний, как туберкулез, сифилис, стронгилоидоз, мукормикоз, цитомегаловирус или вирус герпеса, могут проявляться эрозивно-язвенными дефектами, как правило, с рефрактерным течением. Важно отметить, что желудочные проявления цитомегаловирусной инфекции могут встречаться и у иммунокомпетентных лиц. В таком случае, как правило, эрозивно-язвенные дефекты заживают на фоне стандартной кислотосупрессивной терапии и не требуют дополнительного противовирусного лечения [36].

С учетом глобализации культурных кулинарных практик следует также учитывать возможность заражения анизакидозом даже у лиц, не проживающих в прибрежных регионах или традиционно потребляющих

Таблица 3. Отличительные особенности гастроудоденальных язв при хронических соматических заболеваниях

Table 3. Distinctive features of gastroduodenal ulcers in chronic somatic diseases

Вид язв Type of ulcers	Патогенетический механизм Pathogenesis	Особенность Feature
Гепатогенные Hepatogenic	Снижение инактивации гистамина и гастрин в печени, гиперпродукция соляной кислоты; нарушение кровотока в портальной системе; снижение секреции желудочной слизи Decreased inactivation of histamine and gastrin in the liver, hyperproduction of hydrochloric acid; impaired blood flow in the portal system; decreased secretion of gastric mucus	Чаще при циррозах (до 27 %). Преимущественно в желудке, стертая клиника, частые кровотечения, низкая эффективность терапии More frequently with cirrhosis (up to 27 %). Mostly in the stomach, not obvious symptoms, frequent bleeding, low therapy efficacy
Панкреатогенные Pancreatogenic	Снижение секреции гидрокарбонатов Decreased bicarbonate secretion	У 8–24 % больных хроническим панкреатитом, чаще в двенадцатиперстной кишке. Возникают остро, меньшая склонность к кровотечению In 8–24 % of patients with chronic pancreatitis, more frequently in duodenum. Acute, less tendency to bleeding
Гипоксические (при сердечно-сосудистых заболеваниях) Hypoxic (in cardiovascular disease)	Резкое снижение трофики, ишемия слизистой оболочки, нарушение показателей свертываемости крови A severe decrease in tissue trophism, mucosal ischemia, impaired blood coagulation	Большие и гигантские размеры, множественные, скудная клиника, характерны кровотечения Large and giant sizes, multiple, not obvious symptoms, frequent bleeding
При хронических неспецифических заболеваниях легких In chronic non-specific lung diseases	Гипоксия и гиперкапния, вызывающая спазм артерий подслизистого слоя стенки желудка. Побочное действие используемых лекарственных средств Hypoxia and hypercapnia, causing arterial spasm in submucosal layer of the stomach wall. Side effects of drugs used	У 9,2–30,0 % больных. Желудочная локализация, слабая выраженность болевого синдрома, отсутствие связи боли с приемом пищи, склонность к кровотечениям, наличие у больных хронической дыхательной недостаточности In 9.2–30 % of patients. Gastric localization, weak severity of pain, no association of pain with eating, tendency to bleeding, the presence of chronic respiratory failure in patients
При хронической почечной недостаточности In chronic renal failure	Уменьшение разрушения в почках гастрин. Повреждающее влияние на слизистую оболочку желудка уремических токсических веществ. Нарушение электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия Reducing gastrin destruction in kidneys. Damaging effect on stomach mucosa of uremic toxic substances. Impaired electrolyte metabolism and acid-base balance	В 3,0–7,4 % случаев. Чаще у пациентов на системном гемодиализе, после трансплантации, локализуются в двенадцатиперстной кишке, склонны к выраженным кровотечениям In 3.0–7.4 % of cases. More frequently in patients on systemic hemodialysis, after transplantation, duodenum localization, tendency to severe bleeding
При сахарном диабете In diabetes	Диабетическая микроангиопатия, стрессовые ситуации (гиперацидотическая кома, оперативные вмешательства), ulcerогенное действие инсулина Diabetic microangiopathy, stressful situations (hyperacidotic coma, surgical interventions), insulin ulcerogenic effect	В 0,25–7,3 % случаев. Обычно в желудке, стертая клиническая картина, сочетаются с эрозиями, высокая частота кровотечений In 0.25–7.3 % of cases. Usually in the stomach, not obvious symptoms, accompanied by erosion, high bleeding frequency
Синдром Золлинге-Эллисона Zollinger–Ellison Syndrome	Резкая гиперсекреция соляной кислоты как результат наличия гастринпродуцирующей опухоли (чаще в поджелудочной железе) Hypersecretion of hydrochloric acid as a result of gastrin-producing tumor (usually in the pancreas)	Язвы множественные, локализуются в желудке, двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, пищеводе. Выраженные болевые ощущения, упорная диарея Multiple ulcers are localized in the stomach, duodenum, jejunum, esophagus. Severe pain, persistent diarrhea

сырую, маринованную или плохо приготовленную рыбу и морепродукты. В литературе представлен ряд клинических случаев данного инфекционного заболевания, проявляющегося желудочной язвой, в том числе осложненной кровотечением [37–39].

Принципиальное значение для выбора лечебной тактики и прогноза заболевания имеет дифференциальный диагноз между доброкачественными язвенными поражениями, малигнизацией в краях хронических язв и первичной инфильтративно-язвенной формой

рака желудка. На фоне антисекреторной терапии возможна временная эпителизация изъязвления при карциноме с последующим ухудшением при прогрессии опухоли. Решающую роль в дифференциальной диагностике рака и язвы желудка имеет эндоскопическое исследование с прицельной множественной биопсией. С учетом возможности ложноотрицательных результатов биопсию следует проводить повторно, вплоть до полного заживления язвы, с взятием при каждом исследовании не менее 4 кусочков ткани. Злокачественное поражение чаще характеризуется большими размерами изъязвления локализацией язвенного дефекта на большой кривизне желудка, повышением скорости оседания эритроцитов и гистаминустойчивой ахлоргидрией [40].

Таким образом, тактика ведения пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка требует глубоких знаний врача по очень широкому спектру заболеваний, входящих в круг дифференциальной диагностики и остается сложной врачебной проблемой.

Лечение MALT-лимфомы

Алгоритм лечения пациентов с MALT-лимфомой определяется в зависимости от распространенности процесса. В течение долгого времени хирургическое лечение MALT-лимфомы желудка являлось стандартом, однако 5-летняя выживаемость пациентов составляла 60 %, что сопоставимо с результатами консервативного лечения. Также в 50 % случаев после оперативного вмешательства были отмечены как ранние, так и отсроченные осложнения [41].

При локализованных формах заболевания 1-й линией лекарственной терапии является эрадикация *H. pylori* (антибиотикотерапия). У пациентов, не ответивших на указанную терапию, к полной ремиссии приводит 2-я линия антихеликобактерной терапии. Прежде чем констатировать резистентность к проведенному лечению и переходить ко 2-й линии терапии, рекомендуется выжидательная тактика в течение 12 мес после 1-й линии эрадикационной терапии [42].

Первое эндоскопическое исследование с множественной биопсией должно быть проведено через 2–3 мес после окончания терапии. Далее для мониторинга гистологической регрессии лимфомы исследование должно повторяться как минимум 2 раза в год на протяжении первых 2 лет.

MALT-лимфома желудка отличается лимитированной способностью к дистанционному метастазированию и гистологической трансформации. Описаны транзиторные локальные рецидивы, имеющие тенденцию к самоограничению (самокупированию), особенно при отсутствии реинфицирования *H. pylori* [10].

Один из важных аспектов MALT-лимфомы — возможность существования *H. pylori*-негативных форм заболевания, при которых терапией 1-й линии также являются антибиотики [43]. Существует несколько

возможных предположений, почему *H. pylori*-негативные желудочные MALT-лимфомы реагируют на антибиотикотерапию. Одно из них заключается в том, что такие пациенты возможно инфицированы другими бактериями, отличными от *H. pylori*, и эрадикационная терапия оказывает бактерицидный эффект на эти виды [44]. Другим объяснением является иммуномодулирующий эффект кларитромицина, включенного в состав эрадикационных схем [45, 46].

При неэффективности антихеликобактерной терапии лучевая терапия считается методом выбора у пациентов с ранними стадиями MALT-лимфомы [47].

У пациентов, не ответивших на антибактериальную и лучевую терапию, а также при диссеминированной стадии заболевания показано проведение иммунохимиотерапии (режимы, рекомендованные при фолликулярной лимфоме 1–2-го цитологического типа) [43].

Клинический случай

Пациентка Г., 69 лет, была госпитализирована в плановом порядке в отделение гастроэнтерологии в августе 2017 г. с жалобами на чувства переполнения в эпигастральной области, быстрого насыщения, снижение аппетита, потерю массы тела на 10 кг за последние 3 мес на фоне соблюдения жесткой диеты и склонность к запорам в целях проведения индукционного курса биологическим препаратом (ритуксимаб) по поводу MALT-лимфомы желудка.

*Из анамнеза заболевания известно, что в марте 2017 г. пациентка стала отмечать появление чувства «раннего насыщения» и «переполнения» в эпигастрии после обильного приема пищи, в связи с чем сократила объем порции в каждый прием пищи с положительным клиническим эффектом: диспептические проявления регрессировали. В мае 2017 г. с диагностической целью пациентка выполнила эндоскопическое исследование ЖКТ. При илеоколоноскопии данные о наличии органической патологии кишечника не получены. При ЭГДС в антральном отделе выявлены эрозии и плоские язвы под фибрином от 0,3 до 0,5 см в диаметре. Быстрый уреазный тест на наличие *H. pylori* положительный.*

*При морфологическом исследовании биоптатов обнаружены признаки хронического *H. pylori*-ассоциированного антрального гастрита с умеренным воспалительным компонентом и активностью, эрозированием, участками эпителия регенераторного типа, слабая степень обсеменения *H. pylori* (+).*

*В связи с выявленными эндоскопическими изменениями пациентка обратилась к гастроэнтерологу. Состояние расценено как хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит с эрозивно-язвенным поражением антрального отдела желудка. Рекомендовано проведение эрадикационной квадротерапии по схеме: кларитромицин 1000 мг/сут, амоксициллин 2000 мг/сут, висмута трикалия дицитрат 240 мг/сут, пантопразол 40 мг/сут в течение 14 дней, бифидоформ.*

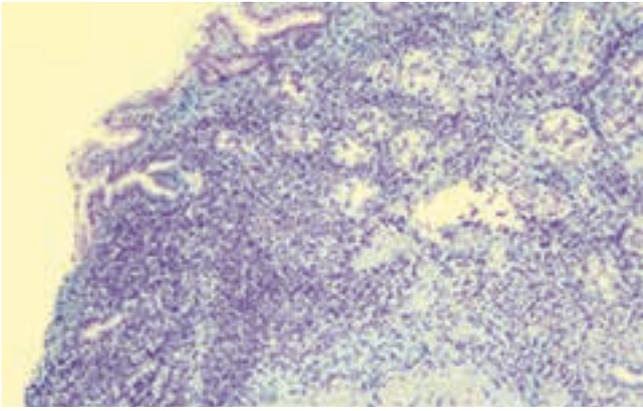


Рис. 4. Биоптат слизистой оболочки тела желудка с признаками MALT-лимфомы. Окраска альциановым синим (из личного архива к.м.н. С.Л. Воробьева). MALT-лимфома – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками

Fig. 4. Biopsy of stomach body mucosa with signs of MALT lymphoma. Stained with Alcian blue (from the personal archive of S.L. Vorobyov, PhD). MALT lymphoma is mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

При контрольном эндоскопическом исследовании через 1 мес после окончания эрадикационной терапии была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения количества эрозий в антральном отделе желудка и размеров язвенных дефектов до $1,0 \times 0,5$ см по большой кривизне желудка, появления контактной ранимости. Быстрый уреазный тест резко положительный.

По результатам морфологического исследования (5 биоптатов) в одном из биоптатов отмечена картина хронической язвы антрального отдела желудка с очагами интраэпителиальной неоплазии низкой степени в краевом эпителии, наличием значительного количества эозинофильных лейкоцитов в грануляционной ткани в области дна язвы.

В 2 биоптатах выявлены фрагменты слизистой оболочки тела желудка с неравномерным избыточным плотным инфильтратом, состоящим преимущественно из зрелых лимфоцитов, с выраженной очаговой атрофией и вытеснением желез, проникающим в глубокие отделы собственной пластинки и в мышечную пластинку слизистой оболочки, с наличием феномена лимфо-эпителиального поражения (рис. 4). По данным

морфологического исследования было высказано предположение о MALT-лимфоме желудка.

В биоптате определяются типичные гистологические признаки: 1) плотный лимфоидный инфильтрат с нарушением гистоструктуры слизистой оболочки желудка с участками утолщения последней; 2) вытеснение желез и замещение лимфоидной тканью; 3) формирование фолликулоподобных скоплений лимфоидной ткани; 4) феномен «лимфоэпителиального поражения» (проникновение лимфоцитов через базальную мембрану в межэпителиальные пространства желез с атрофией последних); 5) распространение инфильтрации на мышечную пластинку слизистой оболочки; 6) возможно эрозивное и изъязвленное.

В целях верификации диагноза пациентке было проведено иммуногистохимическое исследование (рис. 5).

Данные гистологической картины и иммунофенотип опухоли желудка соответствуют экстранодальной маргинальной зоне лимфомы, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфоме).

В связи с выявленными инструментально-морфологическими изменениями пациентка была консультирована онкологом отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

В клиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы не обнаружено. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости, грудной клетки и малого таза с внутривенным контрастированием очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Органы малого таза без патологии. Обращают на себя внимание лимфатические узлы, локализующиеся по малой кривизне желудка в групповом скоплении до 9 мм, а также визуализируются лимфатические узлы в воротах селезенки до 5 мм, между головкой поджелудочной железы и нижней полой веной до 8 мм, в брыжейке толстой кишки до 6 мм, все группы с признаками накопления контрастного препарата.

В целях контроля эрадикации *H. pylori* был проведен ^{13}C -уреазный дыхательный тест; результат отрицательный.

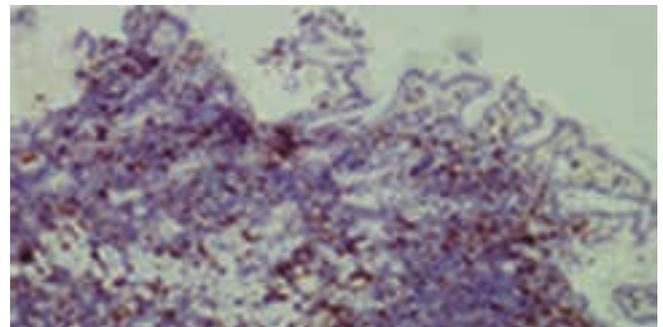
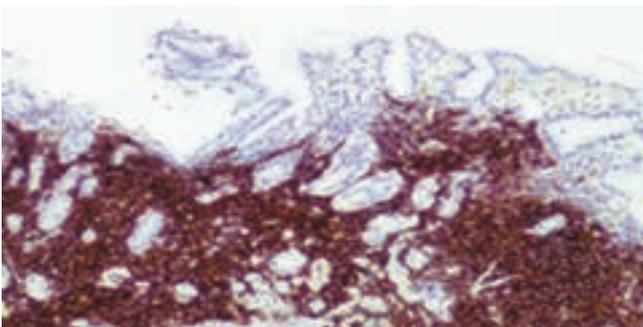


Рис. 5. Стандартный иммуногистохимический профиль: CD20+++ (пролиферация малых В-лимфоцитов, рисунок слева), CD3– (Т-лимфоциты определяются в неопухолевых клетках окружения, рисунок справа), CD10–, CD1–, CD23– (из личного архива к.м.н. С.Л. Воробьева)

Fig. 5. Standard immunohistochemical profile: CD20+++ (proliferation of small B-lymphocytes, figure left), CD3– (T-lymphocytes are detected in non-tumor environment cells, figure right), CD10–, CD1–, CD23– (from the personal archive of S.L. Vorobyov, PhD)

По данным УЗИ периферических лимфатических узлов и забрюшинного пространства отклонений не выявлено.

При повторном исследовании (ЭГДС, УЗИ) в антральном отделе желудка по большой кривизне передней и задней стенок сохранялись эрозивно-язвенные поражения от 5 до 9 мм в диаметре с налетом фибрина, слизистая оболочка с признаками инфильтрации, гиперемии и полнокровными сосудами. При выполнении УЗИ желудка (частота сканирования 12 МГц) отмечена картина гипэзогенного образования в пределах слизистого и подслизистого слоев, толщина которых достигает 8 мм. По ходу левой желудочной артерии по малой кривизне визуализируются лимфатические узлы от 5–6 до 13 мм в диаметре, гипэзогенные, с ровными четкими контурами. Заключение: визуальная картина гастритоподобной формы лимфомы желудка.

Установлен диагноз: MALT-лимфома желудка с поражением парагастральных лимфатических узлов (T1N1M0) по Лугано ПЕ1.

Пациентке было рекомендовано проведение индукционного курса генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб в дозе 700 мг (из расчета дозы 375 мг/м²) парентерально с кратностью 1 раз в неделю №4, затем 4 введения препарата в той же дозе с интервалом в 2 мес, всего 8 введений.

Из анамнеза жизни: аллергологический анамнез не отягощен. Со стороны матери наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии. Вредные привычки отрицает.

После 50 лет в течение 18 лет пациентка отмечала ежегодные острые респираторные заболевания с обострением хронического бронхита, в связи с чем проводилась антибиотикотерапия (азитромицин, амоксициллин + клавулановая кислота) с последующим приемом пробиотиков. После вакцинации «Пневмо 23» в 2016 г. обострения не возникали.

В связи с варикозным расширением вен нижних конечностей больная принимала аспирин в течение 3 лет (2014–2017 гг., отмена в июле 2017 г.) в дозе 75 мг, а также курсами детралекс. У пациентки диагностирован хронический цистит.

В 2006 г. пациентка проходила стационарное лечение с диагнозом обострения хронического панкреатита. При ЭГДС впервые были обнаружены эрозивные изменения в антральном отделе желудка. Назначена терапия ингибиторами протонной помпы с положительной клинической динамикой, однако при контрольной ЭГДС через 2 мес отмечено сохранение эрозивных поражений. Тактика врачей не изменилась, дополнительной терапии не проводилось.

Ретроспективное наблюдение представляет несомненный интерес. Есть основания полагать, что эрозивные изменения в антральном отделе желудка в 2006 г. (на тот момент аспирин пациентка не принимала, что исключает НПВП-гастропатию) уже представляли собой MALT-лимфому желудка с эрозиями, которые

без специфической терапии не заживали. Ежегодное (а иногда 2 раза в год) проведение антибиотикотерапии (по поводу обострения хронического бронхита) в неадекватной схеме лечения для эрадикации *H. pylori*, вероятно, резко уменьшало число микроорганизмов и таким образом снижало антигенную нагрузку в ткани, что способствовало длительному бессимптомному протеканию процесса. Однако с 2016 г. после вакцинации «Пневмо 23» антибиотикотерапия не проводилась, что и вызвало прогрессирование данного заболевания.

При поступлении в отделение состояние у пациентки удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Рост 164 см, масса тела 77 кг, индекс массы тела 28 кг/м². Кожный покров физиологической окраски, на коже туловища определяются единичные кератомы. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Над легкими выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 64 в минуту, артериальное давление 110/75 мм рт. ст. Живот участвует в акте дыхания, не вздут, симметричный. При поверхностной пальпации живот безболезненный, мягкий. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Индукционный курс по рекомендованной схеме проводился стационарно в гастроэнтерологическом отделении с сентября 2017 г. по июнь 2018 г.

В октябре 2017 г. при выполнении эндоскопического контроля (после 4 инфузий генно-инженерного биологического препарата) получена положительная динамика в виде отсутствия эрозивно-язвенных поражений желудка и выявления рубцов тела и антрального отдела желудка на фоне атрофического гастрита. Визуальная картина расценена как эндоскопическая ремиссия на фоне проводимой терапии. Согласно данным гистологического исследования (2 биоптата из рубца антрума желудка) морфологических признаков MALT-лимфомы в объеме исследованного материала не выявлено. По результатам плановой контрольной МСКТ (январь 2018 г.) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза с внутривенным болюсным контрастированием отмечена картина стабильных парагастральных лимфатических узлов. В остальном визуальная картина прежняя.

За время проведения инфузий пациентке потребовалось стационарное лечение в городской инфекционной больнице по поводу опоясывающего герпеса, гангионеврита LI–LII, в связи с чем плановый эндоскопический контроль был перенесен на май 2018 г. По результатам ЭГДС визуальная картина прежняя и соответствует эндоскопической ремиссии на фоне специфического лечения. При морфологическом исследовании выявлены признаки хронического антрального гастрита с незначительным воспалительным компонентом, слабой активностью,

выраженным атрофическим компонентом, очаговой неоплазией низкой степени. *H. pylori*-обсеменение.

В 2 биоптатах фрагменты слизистой оболочки тела желудка с диффузным умеренным воспалительным компонентом, слабой активностью, распространенной смешанной кишечной метаплазией эпителия, выраженным атрофическим компонентом, а также с очаговым неравномерным плотным лимфоидным инфильтратом с вытеснением желез, распространением в глубокие отделы собственной пластинки и мышечную пластинку слизистой оболочки, слабым лимфоэпителиальным поражением. Морфологическая картина может соответствовать MALT-лимфоме желудка.

Результат иммуногистохимического исследования: имеющийся инфильтрат представлен смесью В-клеток (CD20+, CD19+), формирующих фолликулоподобные структуры, в которых определяются элементы сети фолликулярных дендритных клеток (CD23+), и малым количеством Т-клеток (CD3+, CD5+), расположенных диффузно. Большинство клеток инфильтрата экспрессирует *bcl2*. *CD10* и циклин *D1* в лимфоидных клетках отрицательны. *Ki-67* не более 1%. Заключение: хронический атрофический гастрит с умеренным воспалительным компонентом, распространенной кишечной метаплазией покровного эпителия. Достоверных данных в отношении лимфомы в пределах исследованного материала не получено.

Пациентке планоно проводится динамическое наблюдение, включающее МСКТ шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, эндоскопический мониторинг (эндоскопическое УЗИ), выполняются Strip-биопсии для проведения морфологического и иммуногистохимического исследований. На февраль 2019 г. убедительных эндоскопических и морфологических признаков MALT-лимфомы не получено. Динамическое наблюдение продолжается.

Таким образом, основной диагноз: хронический атрофический гастрит (эрадикация – май 2017 г., *H. pylori*-статус отрицательный по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста, морфологический метод); MALT-лимфома желудка с поражением парагастральных лимфатических узлов (TINIM0) по Лугано ПЕ1; эндоскопическая и морфологическая ремиссия на фоне биологической терапии ритуксимабом (с сентября 2017 г. по июнь 2018 г.). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени; артериальная гипертензия I степени; риск сердечно-сосудистых осложнений 2; варикозная болезнь; варикозное расширение вен нижних конечностей; хронический цистит вне обострения; дивертикулы мочевого пузыря; хронический запор; высокая осложненная миопия обоих глаз; периферическая витреохориоретинальная дистрофия обоих глаз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3): 52–90. [Davydov M.I., Aksel E.M. The incidence of malignant neoplasms of the population of Russia and the CIS countries in 2007. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RONC 2009;20(3):52–90. (In Russ.)].
2. Gan J.L., Tang Z.J. Clinical, endoscopic and pathological features of primary colorectal non-Hodgkin lymphoma: 24 cases report. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2006;9(6):502–5.
3. Ferreri A.J., Ernberg I, Copie-Bergman C. Infectious agents and lymphoma development: molecular and clinical aspects. J Intern Med 2009;265(4):421–38. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02083.x.
4. Крячок И.А., Ульянов Е.О., Кадникова Т.В. и др. MALT-лимфома: причины возникновения, патогенез, классификация, клиническая картина. Клиническая онкология 2017;1:33–6. [Kriachok I.A., Ulyanchenko E.O., Kadnikova T.V. et al. MALT-lymphoma: etiology, pathogenesis, classification, clinical issues. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2017;1:33–6. (In Russ.)].
5. Farinha P., Gascoyne R. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol 2005;23(26):6370–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.011.
6. Ming-Quing Du. MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics. J Clin Exp Hematopathol 2007;47(2):31–42. DOI: 10.3960/jslr.47.31.
7. Morgner A., Schmelz R., Christian Thiede C. et al. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. World J Gastroenterol 2007;13(26):3554–66. DOI: 10.3748/wjg.v13.i26.3554.
8. Малихова О.А. Современная стратегия комплексной эндоскопической диагностики и мониторинг неходжкинских лимфом желудка. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. [Malikhova O.A. A modern strategy for comprehensive endoscopic diagnosis and monitoring of non-Hodgkin lymphomas of the stomach. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.)].
9. Ледин В., Серяков А.П., Асташов В.Л. MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2011;21(1):69–78. [Ledin V., Seryakov A.P., Astashov V.L. MALT-lymphoma of the stomach: clinical features, diagnosis and treatment. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2011;21(1):69–78. (In Russ.)].
10. Zucca E., Dreyling M. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при MALT-лимфоме желудка. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества медицинской онкологии (ESMO). Под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. С. 276–278. [Zucca E., Dreyling M. MALT lymphoma. ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Minimum clinical guidelines from the European Society of Medical Oncology (ESMO). Eds.: S.A. Tyulyandin, D.A. Nosov, N.I. Perevodchikova. Moscow: Publishing Group of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2010. Pp. 276–278. (In Russ.)].

11. Орлов Е.Ю., Федоров Е.Д., Душкина В.Ф. Возможности эндоскопической ультрасонографии при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта и панкреатобилиарной зоны. Новые медицинские технологии. Новое медицинское оборудование 2004;5:64–6. [Orlov E.Yu., Fedorov E.D., Dushkina V.F. Diagnostic potential of endoscopic ultrasonography for diseases of the upper digestive tract and pancreatobiliary area. *Novye meditsinskiye tekhnologii. Novee meditsinskoe oborudovanie = New medical technology. New Medical Equipment* 2004;5:64–6. (In Russ.)].
12. Cheung D.Y., Jung H.Y., Song H.J. et al. Guidelines of treatment for non-bleeding peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:285–97.
13. Kuipers E.J., Thijs J.C., Festen H.P. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):59–69.
14. Carli D.M., Pires R.C., Rohde S.L. et al. Peptic ulcer frequency differences related to *H. pylori* or aines. *Arq Gastroenterol* 2015;52(1):46–9. DOI: 10.1590/S0004-28032015000100010.
15. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив* 2019;91(2):16–24. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000156. [Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G. et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(2):16–24. (In Russ.)].
16. Bento-Miranda M., Figueiredo C., Shiratori S. et al. *Helicobacter heilmannii sensu lato*: an overview of the infection in humans. *World J Gastroenterol* 2014;20(47):17779–87. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17779.
17. González-Pérez A., Sáez M.E., Johansson S. et al. Risk factors associated with uncomplicated peptic ulcer and changes in medication use after diagnosis. *PLoS One* 2014;9(7):101768. DOI: 10.1371/journal.pone.0101768.
18. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66. [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2019;18(1):5–66. (In Russ.)].
19. Masclee G.M., Valkhoff V.E., Coloma P.M. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014;147(4):784–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.007.
20. Wang P.Y., Chen H.P., Chen A. et al. Impact of blood type, functional polymorphism (T-1676C) of the COX-1 gene promoter and clinical factors on the development of peptic ulcer during cardiovascular prophylaxis with low-dose aspirin. *Biomed Res Int* 2014;2014(3):616018. DOI: 10.1155/2014/616018.
21. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report Gut 2012;61:646–64. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
22. Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359(9300):14–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2.
23. Graham D.Y. What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. *Dig Dis Sci* 2002;47:1665–78. DOI: 10.1023/a:1016495221567.
24. Sharma R., Organ C.H.Jr., Hirvela E.R. et al. Clinical observation of the temporal association between crack cocaine and duodenal ulcer perforation. *Am J Surg* 1997;174(6):629–32. DOI: 10.1016/S0002-9610(97)00215-8.
25. Schuster K.M., Feuer W.J., Barquist E.S. Outcomes of cocaine-induced gastric perforations repaired with an omental patch. *J Gastrointest Surg* 2007;11(11):1560–3. DOI: 10.1007/s11605-007-0257-1.
26. Charpignon C., Lesgourgues B., Pariente A. et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(8):946–54. DOI: 10.1111/apt.12465.
27. Wong G.L., Au K.W., Lo A.O. et al. Gastroprotective therapy does not improve outcomes of patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1124–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.06.012.
28. Kanno T., Iijima K., Abe Y. et al. A multicenter prospective study on the prevalence of *Helicobacter pylori*-negative and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(5):842–8. DOI: 10.1111/jgh.12876.
29. Kanno T., Iijima K., Abe Y. et al. Peptic ulcers after the Great East Japan earthquake and tsunami: possible existence of psychosocial stress ulcers in humans. *J Gastroenterol* 2013;48:483–90. DOI: 10.1007/s00535-012-0681-1.
30. Li L.F., Chan R.L., Lu L. et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review) *Int J Mol Med* 2014;34(2):372–80. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1786.
31. Garrow D., Delegge M.H. Risk factors for gastrointestinal ulcer disease in the us population. *Dig Dis Sci* 2010;55(1):66–72. DOI: 10.1007/s10620-008-0708-x.
32. Berkowitz L., Schultz B., Salazar G. et al. Impact of cigarette smoking on the gastrointestinal tract inflammation: opposing effects in crohn's disease and ulcerative colitis. *Front Immunol* 2018;9:74. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00074.
33. Parasher G., Eastwood G.L. Smoking and peptic ulcer in the *Helicobacter pylori* era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(8):843–53. DOI: 10.1097/00042737-200012080-00003.
34. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2016;26(6):40–54. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V. et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2016;26(6):40–54. (In Russ.)].
35. Костюкевич О.И., Карнута Г.Г. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике. *РМЖ* 2016;17:1153–7. [Kostyukevich O.I., Karnuta G.G. Symptomatic (secondary) gastroduodenal ulcers in clinical practice. *RMJ = RMJ* 2016;17:1153–7. (In Russ.)].
36. Kastenbauer U., Ließ H., Kremer M. et al. CMV-associated gastric ulcer in an immunocompetent male patient. *Internist (Berl)* 2016;57(7):724–7. DOI: 10.1007/s00108-016-0046-6.
37. Khan M.Q., Williams J. Anisakidosis: a fortuitous mimicker of gastrointestinal malignancy. *BMJ Case Rep* 2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-216164.
38. Hamada K., Uedo N., Tomita Y. A bleeding gastric ulcer caused by anisakiasis. *Ann Gastroenterol* 2016;29(3):378. DOI: 10.20524/aog.2016.0039.
39. Hashimoto R., Chonan A. Gastric anisakiasis with a gastric ulcer. *Intern Med* 2016;55(24):3681. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.7433.
40. Koçak E., Kılıç F., Akbal E. et al. The usefulness of ulcer size and location in the differential diagnosis of benign and malignant gastric ulcer. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(1–2):21–5. DOI: 10.1007/s00508-012-0309-8.
41. Koch P., Probst A., Berdel E. et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered

- within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005;23:7050–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.031.
42. Nakamura T., Seto M., Tajika M. et al. Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to *H. pylori* eradication and API2-MALT1 status. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):62–70. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01521.x.
43. Asano N., Iijima K., Koike T. et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review. *World J Gastroenterol* 2015;21(26):8014–20. DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.8014.
44. Morgner A., Lehn N., Andersen L.P. et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118(5):821–8. DOI: 10.1016/s0016-5085(00)70167-3.
45. Govi S., Dognini G.P., Licata G. et al. Six-month oral clarithromycin regimen is safe and active in extranodal marginal zone B-cell lymphomas: final results of a single-centre phase II trial. *Br J Haematol* 2010;150:226–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08179.x.
46. Kiesewetter B., Raderer M. Antibiotic therapy in nongastrointestinal MALT lymphoma: a review of the literature. *Blood* 2013;122(8):1350–7. DOI: 10.1182/blood-2013-02-486522.
47. Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4157–64. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.085.

Вклад авторов

И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина: написание текста рукописи;
 С.Л. Воробьев, Т.А. Ильчишина: обзор публикаций по теме статьи;
 Е.А. Попова, В.В. Лозовая: анализ полученных данных;
 О.А. Малихова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

I.G. Bakulin, N.V. Bakulina: article writing;
 S.L. Vorobyov, T.A. Ilchishina: reviewing of publications on the article's topic;
 E.A. Popova, V.V. Lozovaya: analysis of the obtained data;
 O.A. Malikhova: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 P.A. Zeynalova: study design development.

ORCID авторов/ORCID of authors

И.Г. Бакулин/I.G. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>
 Н.В. Бакулина/N.V. Bakulina: <http://orcid.org/0000-0003-4075-4096>
 С.Л. Воробьев/S.L. Vorobyov: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>
 О.А. Малихова/O.A. Malikhova: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.