УДК 616-066.441

Штыгашева О.В., Вершинина Г.Р.

ТРУДНОСТИ ПРИЖИЗНЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА

ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан

Резюме. *Представлен обзор литературы и клиническое наблюдение больного в возрасте 23 лет, с диффузной В-крупноклеточной лимфомой желудка. Лонгитюд составляет 2 года, от момента выявления лимфомы до полной ремиссии. Продемонстрированы трудности постановки диагноза на раннем этапе заболевания, особенности дебюта и течения заболевания, последовательность лечения, сложности достижения ремиссии заболевания.*

Ключевые слова*: «неуточненная» диспепсия, лимфома желудка, диагностика.*

O.V. Shtygasheva, G.R .Vershinina

DIFFICULTIES OF INTRAVITAL DIAGNOSTIC DIFFUSIVE B - LARGE CELL GASTRIC LYMPHOMA

Summary*. Presents the literature review clinical observation of the patient at the age of 23 years, with diffuse large B-cell gastric lymphoma.Longityud makes 2 years, from the moment of identification of a lymphoma before full remission.Demonstrated the difficulties of diagnosis at an early stage of the disease, feature of a debut and the course of a disease, sequence of treatment, the difficulties of achieving remission of the disease.*

Key words: *«uninvestigated» dyspepsia, gastric lymphoma, diagnostics.*

Среди всех видов злокачественных новообразований рак органов пищеварительной системы, включая пять основных локализаций (пищевод, желудок, кишечник, печень, поджелудочная железа), занимает первое место в мире по уровню заболеваемости и смертности [2]. Низкая частота выявления злокачественных опухолей на ранней стадии, когда лечение наиболее эффективно, лимитирует продолжительность последующей жизни больных. Анализ причин поздней диагностики указывает на три основные группы факторов: диагностические ошибки и длительное обследование (15%), скрытое течение болезни (35%), несвоевременное обращение пациента, связанное с каждым вторым случаем выявления рака в III - IV стадии (50%). Для изменения неблагоприятной ситуации требуются симультанные меры, адресованные врачам – по тактике ведения больного с проявлениями диспепсии, а также населению – по информированию о факторах риска заболеваний опухолевой природы.

Профессиональным сообществом в Западной Европе и Северной Америке уделяется огромное внимание проблеме диспепсии. Врачи нуждаются в обоснованных рекомендациях по стратификации факторов риска и доказательном выборе тактики ведения пациентов с диспепсией. Диспепсия, по своей сути, представляет симптоматику большой группы заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Римские критерии II дают определение «неисследованной диспепсии», в ряде случаев она представляет собой симптомы органической патологии.

Термин «неисследованная диспепсия», к которой относится диспепсия у пациентов с преобладающей болью или дискомфортом в эпигастрии, не прошедших обследование для выявления пептической язвы или опухолевых поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, заслуживает самого пристального внимания. У обследованных пациентов с диспепсией имеются четыре главные причины: хроническая пептическая язва (5-15%)*;* гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом или без него (5-15%); аденокарцинома желудка/ пищевода (2%); функциональная диспепсия, которая является диагнозом исключения [13, 14, 16]. Ежегодная распространенность болей или дискомфорта в эпигастрии составляет около 25%. Если сюда включают частую изжогу (определяемую как «высокую» ретростернальную боль или дискомфорт, возникающие еженедельно или чаще), то распространенность приближается к 40% [9, 14].

Возникает естественный вопрос: стоит ли всем пациентам с диспепсией проводить эндоскопическое исследование, если органические изменения будут обнаружены у одной трети из них? Согласно большинству протоколов и рекомендаций, ведение пациентов с диспепсией зависит от *возраста больного*. В протоколах США и Канады рекомендуется обязательное эндоскопическое исследование пациентам с диспепсическими жалобами в возрасте *более 55 лет*. Основным фактором, определяющим возрастной критерий, является уровень заболеваемости раком желудка (РЖ) в стране и ее распределение по возрастным группам. При сравнительном анализе эпидемиологических показателей РЖ, в России ежегодно выявляется около 60 тысяч таких больных, в США – 22 тысячи. Заболеваемость РЖ тесно связана с инфицированностью населения Helicobacter pylori (HP), которая в США достигает 60%, а в России – 95% [2]. Заболеваемость РЖ на 100000 населения в РФ – 30,9 (40 у мужчин, 16,8 у женщин), стандартизированный показатель ВОЗ – 19,0. Смертность от РЖ на 100 000 населения в РФ – 27,8 (стандартизированный показатель ВОЗ – 17,3), что имеет ассоциацию с низким показателем выявления РЖ на I - II стадиях заболевания (20% больных). Возрастной порог все еще продолжает обсуждаться, особенно в случаях с негативным тестом на HP-инфекцию, однако эпидемиологические данные по РЖ диктуют необходимость в обязательном проведении эндоскопического исследования в России всем пациентам с симптомами диспепсии в возрасте *уже после 40-45 лет*. К другим случаям обязательного проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) при первичных диспепсических жалобах относятся пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные средства. Кроме того, для выявления пациентов, нуждающихся в ранней эндоскопической диагностике, используют сигнальные симптомы, ассоциированные с опасностью онкологических заболеваний. К сигнальным симптомам относятся: прогрессирующая дисфагия, длительная рвота, желудочно-кишечные кровотечения, необъяснимая потеря веса, необъясняемая железодефицитная анемия, снижение или отсутствие аппетита, стойкое повышение температуры тела; пальпируемые увеличенные лимфатические узлы, желтуха; пациенты с отягощенным семейным анамнезом по раку желудка. Только исключив вышеуказанные сигнальные симптомы, можно остановиться на промежуточном заключении «неисследованная диспепсия», которое предполагает выбор одной из тактик ведения больных: тестирование на HP-инфекцию с последующей эрадикационной терапией у HP-позитивных пациентов; эмпирическое лечение без дополнительного обследования; первичное проведение эндоскопии с дальнейшим дополнительным обследованием [14, 16].

Актуальность ранней диагностики диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) обусловлена традиционными аспектами. Первый аспект – тенденция к росту заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ): в развитых странах за последние 20 лет заболеваемость НХЛ увеличилась более чем на 50%, а по темпу прироста превышает лимфогранулематоз [1]. Заболеваемость составляет 4 - 8 случаев на 1000000 населения в год у европейцев и среди белого населения США. В России ежегодно выявляется 10 - 12 тысяч новых случаев. По распространенности среди злокачественных заболеваний с первичным поражением желудка ДВКЛ лидирует, занимая второе место после аденокарциномы. Первичные экстранодальные лимфомы составляют от 24% до 48% всех НХЛ. Спектр экстранодального поражения очень широк, самой частой локализацией опухоли является желудок (38,7%). Средний возраст больных – около 50 - 60 лет (от 14 до 94 лет), максимальный уровень заболеваемости приходится на 70-79 лет. Среди взрослого населения экстранодальная лимфома желудка чаще встречается у женщин [1, 3, 15].

Второй аспект связан с невыразительным клиническим дебютом заболевания, что отодвигает полноценную диагностику на поздние стадии. В последние годы получено много сведений о клинических и патоморфологических свойствах ДВКЛ и ее молекулярно-генетических особенностях, однако оптимального подхода к лечению, особенно местнораспространенных стадий заболевания, пока не разработано. Результаты исследований указывают на более низкую продолжительность жизни больных с III - IV стадиями в сравнении с I

– II; зависимость прогноза течения лимфомы от возраста; наличия экстранодальных очагов; общего состояния больного и содержания сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [3].

Еще один аспект диагностики обусловлен неготовностью врачей первичной сети к интегративной оценке полученных клинических данных о пациенте и эндоскопического заключения, чтобы выйти из стереотипа представления о «просто гастрите» или «просто язвы», особенно у пациентов молодого и среднего возраста.

Дефиниция ДВКЛ – гетерогенная группа лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и с разным ответом на терапию. Субстрат опухоли – крупные В-лимфоидные клетки с выраженным атипизмом и полиморфизмом. Лимфома ассоциирована с хроническими воспалительными процессами, сопровождающимися повышенной пролиферацией экстранодальной лимфоидной ткани. В большинстве случаев фактором, стимулирующим хроническое воспаление, является Helicobacter pylori, при лимфоме бактерия выявляется более чем в 90% биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ), с HP связано шестикратное увеличение риска возникновения лимфомы. В 5% случаев активация онкогенного пути запускается вне зависимости от инфицирования HP, например, при длительной персистенции другой инфекции и постоянной антигенной стимуляции [5, 7, 12].

ДВКЛ – наиболее часто встречающийся вариант агрессивных НХЛ (40%), течение которой характеризуется склонностью к быстрой генерализации опухолевого роста, что определяет неблагоприятный прогноз и высокую летальность больных: 5-летняя выживаемость составляет в среднем 38%, а медиана выживаемости нелеченных больных не превышает года. К данной категории лимфом относится несколько подвидов, существование которых подтверждает разнообразие клинической картины и ответа на стандартную терапию. Молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани, включающий изучение 12 тыс. генов, выявил расхождения в профиле экспрессии ключевых генов, на основании которых были идентифицированы три основных подтипа ДВКЛ [7].

При лимфоме из В-клеток герминального центра – germinalcenter B-celllike type (GCB) опухолевые клетки экспрессируют большинство антигенов, характерных для экспрессии нормальных В-клеток герминального центра (CD10, BCL6, SERPINA9, GCET2). На парафиновых блоках возможно проведение иммуногистохимического определения маркеров CD10, BCL-6 и MUM-1. Развитие лимфомы из клеток герминального центра является независимым неблагоприятным прогностическим фактором ДВКЛ. Эти лимфомы характеризуются более агрессивным течением и низкой выживаемостью. Патологические лимфоциты при втором подтипе ДВКЛ по профилю экспрессии генов похожи на активированные В-клетки крови - activated B-cell (ABC-подтип), для которых характерна высокая экспрессия ядерных транскрипционных факторов (NFkB). Данный подтип ДВКЛ обладает негативной экспрессией CD10, позитивной экспрессией IRF4, при этом экспрессия BCL6 может быть как позитивной, так и негативной. Этот подтип ДВКЛ имеет наиболее неблагоприятный прогноз: 5-летняя выживаемость больных не превышает 35%. Третья молекулярная подгруппа ДВКЛ – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома – primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL). Профиль экспрессии ее генов отличается от GCB - и ABC-подтипов ДВКЛ, но имеет большое сходство на молекулярном уровне с лимфомой Ходжкина. Для этого подтипа характерна позитивная экспрессия антигенов CD30, IRF4 и NFkB p65, негативная экспрессия CD10 и CD5 [10, 17].

Клиническое течение заболевания неспецифично. Субъективные и объективные проявления лимфомы желудка на ранних стадиях отсутствуют или не отличаются от проявлений хронического гастрита, язвенной болезни (ЯБ), аденокарциномы. Разные авторы представляют схожие результаты исследований по семиотике заболевания. Доминирует болевой синдром в виде эпизодических ноющих болей в эпигастральной области, не связанных с приемом пищи (76%), тошнота и рвота (21%), снижение веса (20%), реже признаки кровотечения (8%), перфорации желудка (2%) или непроходимости (1%). Симптомы опухолевой природы

(снижение веса, повышение температуры, потливость) встречаются крайне редко. Уровень ЛДГ повышен почти у 30% больных [3, 5, 7, 11, 17].

ЭГДС – основной метод диагностики лимфом желудка, выполняется с множественными биопсиями из каждой области желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), желудочно-эзофагеального перехода и из каждой подозрительной области. Однако ЭГДС не может выявить характерные признаки опухоли, изменения СОЖ (очаги гиперемии, отека, эрозии, язвы) свойственны хроническому гастриту или ЯБ. В случаях динамического наблюдения, обращает внимание быстрый рост инфильтративного поражения слизистой желудка, но признак неспецифичен. При ЭГДС выявляется инфильтративно-язвенное поражение дистальных отделов тела желудка (49%), антрума (28%), реже – дна (14%), кардии (5%) или пилорического отдела (4%). У 20% больных выявляется тотальное инфильтративно-язвенное поражение всех отделов желудка, часто с выраженным экзофитным ростом и формированием стеноза. Характерен подслизистый и мультифокальный рост опухоли, превосходящий визуальную эндоскопическую картину [8].

Диагноз основывается на морфологической характеристике СОЖ, при этом гистологический диагноз лимфомы часто является неожиданной находкой. Морфологическая картина характеризуется массивной инфильтрацией стенки желудка крупными лимфоидными клетками, с полным стиранием рисунка, признаками атипизма и полиморфизма. Опухоль образована крупыми лимфоидными клетками, превышающими размеры малого лимфоцита в два и более раза. Часто сопутствует фиброз, высокая митотическая активность и обилие макрофагов [4]. При цитологическом исследовании биоптатов СОЖ, в препарате доминируют лимфоидные элементы на фоне отдельных обрывов железистого эпителия. Клетки лимфосаркомы, несмотря на признаки атипии и полиморфизма, имеют черты сходства между собой. Характерны округлая форма центрально расположенного ядра, омоложенная структура хроматина с наличием одной или нескольких атипичных нуклеол, узкий голубой или синий ободок цитоплазмы без включений [12].

Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить точную локализацию клеточного компонента (антигена) благодаря связыванию его с мечеными антителами, цитогенетическое исследование методом FISH или полимеразной цепной реакции, направлено на детекцию хромосомных изменений. Иммунофенотип ДВКЛ (желудка, лимфатических узлов) характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD79a. Не экспрессируются ранние антигены CD34 TdT, а также CD5 и циклин D1. Около 30% ДВКЛ желудка экспрессируют CD10 и BCL6, что указывает на их происхождение из центра размножения. В других случаях преобладают антигены активированных лимфоцитов. Пролиферативная активность опухоли высокая, пролиферативный пул, определяемый по Ki-67, колеблется от 40 до 90% и имеет самостоятельное прогностическое значение. Специфических цитогенетических нарушений, характерных для ДВКЛ желудка, не выявлено, обычно наблюдаются комплексные нарушения, а сложность оценки обусловлена скудным количеством биопсийного материала при ЭГДС [4, 11].

К методам обязательного обследования относится компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) основан на гликолитической активности, которая увеличивается в опухолевых тканях, обладает высокой специфичностью и меньшей нагрузкой, чем КТ, однако его роль при данной патологии остается спорной [10]. Эндоскопическое ультразвуковое исследование для визуализации регионарных лимфатических узлов и определения степени инфильтрации стенки желудка помогает установить стадию заболевания [18]. Исследование материала трепанобиоптата костного мозга позволяет получить дополнительную диагностическую информацию для планирования лечения. Комплексное иммуноморфологическое исследование аспирата и трепанобиоптата костного мозга, с применением метода проточной цитофлуориметрии для установления иммунофенотипа экстрамедуллярного компонента опухоли, считают наиболее достоверным [5]. Проводят также исследование крови на основ-

ные клинические и биохимические показатели, включая определение уровня ЛДГ, β2-микроглобулина.

На основании определения Isaacson, первичной экстранодальной лимфомой считается лимфома, представленная опухолью в любом экстранодальном органе и требующая к нему направленного лечения. Диагноз устанавливается в соответствии с классификацией REAL (1994г.) и ВОЗ (2001г.) на основании морфологического и иммунологического исследований. Стадирование осуществляется согласно классификации AnnArbor, а для опухолей ЖКТ – согласно классификации Lugano (1994г.). К диагностическим критериям первичной ДВКЛ желудка относят следующие показатели:

1. Первичное опухолевое поражение желудка по данным анамнеза и доминирование клинической симптоматики, обусловленной опухолевым поражением желудка.
2. Преобладание массы опухоли в желудке, составляющей более 75% по отношению к вовлеченным регионарным и лимфатическим узлам.
3. Отсутствие признаков вовлечения костного мозга, массивной спленомегалии, генерализованной (но не регионарной) лимфоаденопатии и значительного расширения тени средостенья.
4. Отсутствие в анамнезе других В-клеточных лимфатических опухолей.
5. Гистологические признаки: диффузный рост крупных атипичных В-лимфоидных клеток, экспрессирующих общие В-клеточные антигены (CD19, CD20,CD22, CD79a) с размером ядра в два и более раза превышающим размер ядра нормального лимфоцита, с высокой пролиферативной активностью (40 - 100%).
6. Отсутствие антигенов CD34, TdT, характерных для лимфобластной лимфосаркомы; циклинаD1, характерного для лимфомы из клеток мантийной зоны.
7. Отсутствие цитогенетических маркеров: транслокации t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24;q11), t(2;8)(pl2;q24) - характерных для лимфомы Беркитта; транслокации t(ll;14)(ql3;q32) - характерной для лимфомы из клеток мантийной зоны [1, 3, 4].

Методы лечения варьируют в зависимости от подтипа и стадии заболевания, в большинстве случаев эффективным подходом является полихимиотерапия (ПХТ). Длительное время «золотым стандартом» в лечении ДВКЛ считался режим CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), обеспечивающий возможность излечивать 40 - 50 % пациентов. С добавлением ритуксимаба (R-CHOP), потенциал ПХТ увеличился до 70 %, включая опухоли, клетки которых происходят из герминального центра. Стандартно проводят шесть курсов, с возможными вариантами по длительности и выбору схемы лечения. В случае неэффективности лечения, терапией «второй линии» является высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными стволовыми клетками [6]. В соответствии с критериями ВОЗ, результат первичного лечения оценивается как полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация, прогрессирование и рецидив. Критериями полной ремиссии считают: полное исчезновение всех клинических, эндоскопических и гистологических признаков заболевания, а также нормализация биохимических показателей (ЛДГ); сокращение всех лимфатических узлов до нормального размера (≤1,5см в наибольшем поперечном диаметре для узлов, имевших до лечения размеры 1,5см) [4].

В качестве демонстрации случая, приводим собственное клиническое наблюдение пациента П., 23 лет, период наблюдения составляет два года.

10 августа 2012 года. На консультацию представлен пациент, находившийся на лечении в III терапевтическом отделении Республиканской клинической больницы им. Г. Я. Ремишевской (г. Абакан) с 12 июля 2012 г с диагнозом: Язвенная болезнь желудка в стадии обострения, с локализацией язвы на границе нижней трети тела и антрального отдела желудка по задней стенке, ассоциированная с инфекцией HP, впервые выявленная. Хронический гастрит с высокой степенью активности, ассоциированный с инфекцией HP, в стадии обострения.

Жалобы и анамнез. До госпитализации, в течение трех недель предшествовал болевой синдром в эпигастральной области: беспокоили боли преимущественно натощак и ночью,

уменьшались от приема пищи и антацидов, что укладывалось в клиническую картину ЯБ. Регресс болевого синдрома наступил на пятые сутки от начала лечения. В отделении в течение 14 дней проводилась эрадикационная терапия в стандартных дозах, включающая эзомепразол, амоксициллин, кларитромицин, висмута трикалия дицитрат. Из анамнеза установлено, что уже более года назад, в апреле 2011г., впервые появились периодически повторяющиеся боли в эпигастральной области без четкой связи с приемом пищи. При визитах к врачу районной больницы по месту жительства пациента, жалобы были оценены, как «просто гастрит» без проведения дополнительного обследования.

Пациент из благополучной полной семьи, где родился вторым ребенком, рос и развивался соответственно возрасту. Не имел и не имеет вредных привычек. Отмечает частые эпизоды обострения инфекции вируса простого герпеса 1 типа (HSV-1) и ОРВИ. В момент обращения на консультацию являлся студентом университета (в настоящее время, окончив вуз, работает по специальности). Установлено *наследственное предрасположение* к ЯБ (болеют отец пациента и все братья отца) и семейный анамнез по раку желудка (болел дед, по линии отца). *Объективное исследование*. Возраст юноши 21 год. Состояние удовлетворительное. Телосложение правильное, рост 183 см, вес 77 кг. ИМТ 22,9кг/м^2. Пальпация живота безболезненная во всех отделах. Четко отмечает локализацию, где бывает боль, высоко в эпигастральной области. Нижний край печени пальпируется на высоте вдоха под правой реберной дугой. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не пальпируется. Деятельность сердца ритмичная, ЧСС до 84 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, перкуторный звук легочный. **Вывод первый**: длительность «необследованной диспепсии» составляет больше года, имеется «сигнальный признак» - отягощенный семейный анамнез по раку желудка.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Общий анализ крови. Эритроциты - 4,83*10^{12}/л, тромбоциты - 277*10^{9}/л, гемоглобин – 156г/л, лейкоциты - 8,8*10^{9}/л (эозинофилов – 1%, сегментоядерных – 67%, палочкоядерных – 2%, лимфоцитов – 22%, моноцитов - 8%); СОЭ – 3 мм/час.

Биохимический анализ крови. Общий белок – 66 г/л, холестерин-3,67 ммоль/л, общий билирубин -17,4 мкмоль/л, АЛТ-13,3 Ед/л, АСТ-16,9 Ед/л, креатинин-80,6 мкмоль/л, мочевина-5,5 ммоль/л, железо-16,7 мкмоль/л.

ЭГДС от 11.07.12 . Пищевод без особенностей, кардия смыкается. В желудке на границе нижней трети тела и антрального отдела на задней стенке язвенный дефект до 3,0 см в диаметре, глубокий, на дне фибрин, с подрытыми плотными краями. Привратник смыкается. Луковица ДПК без особенности. *Заключение:* дифференцировать каллезную язву желудка с блюдцеобразным раком желудка. *ЭГДС от 25.07.12*. Эндоскопическая картина с отрицательной динамикой: язвенный дефект в указанной ранее локализации более 3,5 см в диаметре, глубокий с подрытыми плотными краями на дне некротическая ткань. Складывается впечатление о блюдцеобразном раке желудка. *Гистологические исследования препаратов фрагментов СОЖ* от 11 и 25 июля 2012 г свидетельствуют о наличии НР, хронического воспаления высокой активности, гнойно-некротического детрита. В исследовании от 30.07.2012г появляется грануляционная ткань.

УЗИ внутренних органов. Печень: ПЗР правой доли-12,3см, левой доли - 6,6см, Размеры нормальные, контур ровный, эхоструктура однородная. Просвет холедоха свободен. Печеночные вены не расширены, сосудистый рисунок не деформирован. Стенки внутрипеченочных протоков утолщены. В забрюшинном пространстве лимфатические узлы не увеличены. Желчный пузырь: размеры 5 см*2,2 см, содержимое гомогенное, конкрементов нет. Поджелудочная железа: головка – 2 см, тело - 1,4 см хвост – 2 см; контур ровный, четкий; структура однородная, эхогенность обычная. Вирсунгов проток нормален. Селезенка: 9,5 см*4,4 см. Размеры нормальные, контур ровный, четкий, структура однородная, эхогенность нормальная. Диаметр селезеночной вены в воротах - 0,5 см. Почки: правая 10,5 см*4,8 см, контуры ровные, четкие, паренхима среднего сегмента 1,7см, у полюса-1,7см, структура

нормальная. Левая 10,8 см*5,2 см, контуры ровные, четкие, паренхима среднего сегмента- 1,7см, у полюса- 1,7см, структура нормальная.

Представление о больном после первого осмотра

Принимая во внимание эндоскопическую картину от 11 и 25 июля 2012 года, указывающую на *атипичный характер язвенного дефекта СОЖ* (большого диаметра, глубокий, с подрытыми плотными краями); *диссонанс* между клиническим улучшением (регресс болевого синдрома, ассоциированный с приемом ингибиторов протонной помпы) и отрицательной эндоскопической динамикой (увеличение площади СОЖ с патологическими изменениями); данные *анамнеза* о длительности «необследованной диспепсии» в течение года, семейного анамнеза по раку желудка, принято решение о необходимости повторного проведения ЭГДС, биопсии СОЖ, консультации онколога, поставив задачу по дифференциальной диагностике впервые выявленной ЯБ желудка с опухолью желудка с изъязвлением.

На *ЭГДС от 10.08.2012г*: слизистая пищевода розовая, в нижней трети гиперемирована, эластичная, сосудистый рисунок сохранен. Z-линия проксимальнее кардии на 2см, кардия не смыкается. В желудке около 30 мл прозрачной жидкости. СОЖ во всех отделах гиперемирована, складки сглажены, сосудистый рисунок смазан. В нижней трети тела по задней стенке - полушаровидное образование до 6-7см на широком основании, на вершине – язвенный глубокий дефект 3*2см с подрытыми краями, при биопсии ткань очень плотная, выражено кровоточит. Привратник смыкается. Рельеф ДПК сохранён, слизистая гиперемирована. БДС конусовидной формы, желчь поступает. Заключение: опухоль в диаметре 6 - 7 см (лейоимома или GIST?), расположенная в нижней трети тела по задней стенке желудка под СОЖ с изъязвлением.

Проведена повторная консультация онколога по вопросу оперативного лечения подслизистой опухоли антрального отдела желудка с изъявлением. Получено согласие пациента и его родителей на проведение операции. **Вывод второй:** отсутствие атипичных клеток в гистологическом препарате не всегда гарантирует отсутствие опухолевого заболевания, особенно если опухоль расположена под СОЖ.

14 августа 2012 года проведена радикальная операция – субтотальная резекция желудка в модификации Бильрот I, по поводу подслизистой опухоли антрального отдела желудка. Заключение *гистологического исследования:* лимфобластная лимфома желудка, в лимфатических узлах гиперпластические изменения, края резекции без опухолевого роста. Заключение *иммуногистохимического исследования*: иммунофенотип опухолевых клеток с учетом гистологической картины соответствует диффузной В-крупноклеточной лимфоме из клеток герминогенного происхождения, с высокой пролиферативной активностью. Антиген Ki 67: 90%.

Через неделю после операции пациент возобновил прием пищи в обычном режиме, появились жалобы на давящие боли в эпигастральной области после еды, лимитирующие объем принимаемой пищи. Состояние удовлетворительное. ИМТ 20,6кг/м^2. За период болезни произошло снижение веса на 8 кг, из них на 6 кг – в послеоперационный период. *Спиральная КТ (СКТ)* 19.09.2012: единичные паратрахеальные, надключичные, подключичные, подмышечные, паховые лимфатические узлы до 6 мм, единичный воротный лимфатический узел 10 мм. В период с 20.09.1012 г по 19.02.2013 г проведено восемь курсов ПХТ в режиме R-CHOP в стандартных дозах. Отмечалась высокая степень соответствия между поведением пациента и рекомендациями, полученными от врача, удовлетворительная переносимость ПХТ (продолжал очное обучение в университете). С целью профилактики проявлений болезни оперированного желудка, рекомендован прием пищи небольшими порциями до шести раз в день; соблюдение диеты (смешанный рацион с высоким содержанием белка), исключение жидких и горячих блюд, особенно утром. В ранние сроки после резекции желудка механически и химически щадящий характер пищи, с оптимальной температурой, прием одного из ферментных препаратов во время еды и антацидов, для снижения скорости пассажа пищи, за 30 минут до еды (по требованию).

Апрель 2013 г. По инициативе родителей пациента, проведена консультация в Университетской клинике г. Фрайбурга (Германия), Центре гематологии и онкологии, с целью получения второго мнения. **ПЭТ–КТ исследование** (г. Мюнхен): радиоизотопное сканирование лимфатической системы не выявило признаков метаболически активной опухолевой ткани с увеличением накопления фтордезоксиглюкозы, что свидетельствует о полной ремиссии. Итоговое мнение немецких специалистов: первичный диагноз установлен в августе 2012 г (Россия) – Диффузная неходжкинская В-крупноклеточная лимфома, первоначальная стадия IVE (желудок, лимфатические узлы шеи, паратрахеальные, паховые, парааортальные). В период консультации – стадия полной ремиссии. Фенотип: маркер CD20 положительный. Общее состояние по шкале Карновского – 100%. **Вывод третий:** своевременная диагностика и адекватное лечение по поводу ДВКЛ позволяют достигать целевого значения (полной ремиссии), независимо от статуса лечебного учреждения.

Январь 2014г. Плановая госпитализация пациента в III терапевтическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г.Я. Ремишевской. Жалобы на пароксизмы резкой слабости, возникающие после еды через 15-20 минут, особенно после сладких и молочных блюд, продолжающиеся до ¼ часа, сопровождаются учащением сердцебиения, дрожанием пальцев рук, потливостью; периодически возникает тяжесть в эпигастральной области, урчание в животе, жидкий неустойчивый стул; снижение веса на 2 кг за два месяца. Ухудшение самочувствия обусловлено неудовлетворительной комплаентностью в отношении режима питания и диеты, при их соблюдении чувствует себя хорошо, имеет удовлетворительную толерантность к нагрузкам, трудоспособность. Общее состояние удовлетворительное. ИМТ 21кг/м^2. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД - 17 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, ЧСС 68 в минуту. АД 120/70мм.рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Общий анализ крови. Эритроциты - 4,54*10^{12}/л; гемоглобин - 151 г/л; тромбоциты - 226*10^9/л; лейкоциты - 4,54*10^9/л (эозинофилов – 4%, сегментоядерных – 45%, моноцитов – 14%, лимфоцитов – 37%), СОЭ- 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови. Общий белок- 74,43 г/л, альбумин - 50,7 г/л, калий - 4,67 мМ/л, натрий - 146,96 мМ/л, кальций - 2,45 мМ/л, мочевина- 5,36 мМ/л, креатинин -78,3 мкМ/л, общий билирубин -27,0 ммоль/л , АЛТ- 15,7 Е/л, АСТ - 21,4 Е/л, ГГТП - 15,0 Е/л, ЩФ - 250 Е/л, амилаза - 58,1 Е/л, глюкоза - 5,1 мМ/л, холестерин - 4,61 мМ/л, ТГ- 0,54 ммоль/л, ЛПВП- 1,48 ммоль/л, ЛПНП - 2,48 ммоль/л. Онкомаркеры: СА242 - **37, 1** МЕ/мл (норма 30 МЕ/мл); СА72-4 - 1,1 нг/мл (норма 4 нг/мл); СА19-9 - 14,5 МЕ/мл (норма 37 МЕ/мл).

Рентгеноскопия желудка. Пищевод свободно проходим, кардия не смыкается. Желудок оперирован по Бильрот I, культя соответствует резекции 2/3, контуры ее ровные, дефектов наполнения нет. Анастомоз расширен до 2,5 см в диаметре, опорожнение по нему начинается с первым глотком крупной порцией - симптом «провала». Петли тонкой кишки умеренно расширены, гипермобильны. В течение 15 минут культя полностью опорожняется. Заключение: Резецированный желудок по Бильрот I, признаки демпинг-синдрома.

ЭГДС. Слизистая пищевода тонкая, эластичная, сосудистый рисунок сохранен. Z – линия проксимальнее кардии на 2см, кардия не смыкается. Расстояние от резцов до пищеводно-желудочного перехода 42 см. Оперированный желудок по Бильрот I. Анастомоз зияет, в желудке и ДПК прозрачная желчь. В области анастомоза умеренная гиперемия слизистой. Рельеф ДПК сохранен, слизистая розовая. Заключение: Недостаточность кардии. Оперированный желудок по Бильрот I. Рефлюкс-гастрит культи желудка. Проведена многоточечная биопсия. *Гистологическое исследование*: кусочки СОЖ без особенностей строения, бактерий НР нет.

УЗИ внутренних органов. Печень: КВР правой доли –15 см, левой доли - 6,4 см. Эхогенность нормальная. Контур ровный. Просвет холедоха свободен, эхоструктура однородная. Печеночные вены не расширены. Сосудистый рисунок не деформирован. Стенки внутрипе-

ченочных протоков не утолщены. Диаметры: v. portae - 1,2 см, холедох - 0,3 см. Желчный пузырь: 7,5 * 2,4см, форма нормальная, стенки не утолщены, содержимое гомогенное, конкрементов нет. Поджелудочная железа: 2,3*0,9*1,4см, контур ровный, четкий, эхогенность умеренно повышенная, структура однородная. Селезенка: 8,6*3,6см, эхогенность обычная, контур ровный, структура однородная. Диаметр селезеночной вены 0,7 см. *Заключение: диффузные изменения поджелудочной железы.*

СКТ органов брюшной полости. Печень обычной формы. КВР правой доли 14,3 см, ККР левой доли 11,1 см. Контуры ровные, четкие. Структура неоднородная, *в S7 - кальцинат диаметром 6 мм*. Признаков портальной и билиарной гипертензии не выявлено. Воротная вена 1,2 см. Желчный пузырь размерами 5,5*2,4 см, стенка ровная, не утолщена, полость однородная. Холедох 5 мм. Селезенка размерами 9,7*4,2 см, структура однородная, контуры ровные. Селезеночная вена 0,7 см. Поджелудочная железа размерами головка 2,5 см, тело 2,2 см, хвост 2,2 см. Вирсунгов проток не расширен, структура железы однородная, контур ровный. Надпочечники не деформированы, не увеличены. Плотность обычная. Узлов не найдено. Почки обычно распложены, размерами справа 10,1*5,6 см, слева 10,0*4,7 см. Контуры ровные, четкие. В брюшной полости и полости малого таза не определяется увеличенных лимфатических узлов, свободной жидкости. Костно-деструктивных изменений на исследуемом уровне нет. *Заключение: кальцинат правой доли печени.*

СКТ органов грудной клетки. Легочная ткань без очаговых и инфильтративных изменений. Трахея и видимые бронхи проходимы, стенки их обычной толщины. Медиастинальные лимфатические узлы не визуализируются. Жидкости в плевральных полостях нет. Кости грудной клетки на исследуемом уровне без деструктивных изменений. *Патологических изменений не выявлено.*

Представление о больном. На основании клиники и инструментальных обследований можно выделить демпинг-синдром (группа сосудистых и нейровегетативных симптомов, связанных с приемом пищи, что соответствует данным рентгеноскопии (опорожнение анастомоза с первым глотком бария, крупной порцией, эвакуация бария из желудка в течение 15 минут); синдром нарушения моторно-эвакуаторной деятельности ЖКТ и расстройства внешнесекреторной функции поджелудочной железы (признаки абдоминального дискомфорта, урчание в животе, жидкий неустойчивый стул, небольшой дефицит веса).

Клинический диагноз: Болезнь оперированного желудка: рефлюкс-гастрит культи желудка; демпинг-синдром I степени тяжести.

Диффузная неходжкинская В-крупноклеточная лимфома, выявленная в стадии IV E (желудок, лимфатические узлы шеи, паратрахеальные, паховые, парааортальные). Фенотип CD20 положительный. Состояние после комплексного лечения в 2012 г: субтотальная резекция желудка в модификации Бильрот I и восемь курсов ПХТ по схеме R–CHOP. Стадия полной ремиссии.

Заключение. ДВКЛ – заболевание неустановленной этиологии, для которого не существует профилактики, а лечение связано с определенными трудностями. Поскольку прогноз главным образом зависит от времени начала терапии, распространенности поражения и наличия осложнений, наиболее актуальной становится проблема своевременной диагностики заболевания. Для этого врачу любой специальности важно помнить о существовании данного заболевания, чтобы объединить неспецифическую полиморфную симптоматику в единую картину заболевания.

Стратегия ведения пациентов с неисследованной диспепсией предлагает алгоритм действий для своевременного выявления пациентов, нуждающихся в полноценной и ранней диагностике. В описанном случае имели место трудности верификации диагноза ДВКЛ субъективного и объективного характера. Невыразительность клинических проявлений заболевания снижает онкологическую настороженность врачей особенно у молодых пациентов, а целенаправленный поиск доказательств опухолевого роста не всегда находит быстрое подтверждение. Диагностика – пролог адекватного лечения. Комплексный подход создает условия для достижения удовлетворительных отдаленных результатов лечения ДВКЛ: резекция

желудка повышает радикализм, а ПХТ с использованием химерных моноклональных антител к CD20-рецепторам В-лимфоцитов позволяет достичь полной ремиссии заболевания.

Литература:

1. Бабичева Л.Г. Значение прогностических факторов при лечении больных фиброзной крупноклеточной В–клеточной лимфомой антрациклинсодержащими режимами химиотерапии: дисс. … канд. мед.наук: 14.00.14:защищена 04.2004/Л.Г. Бабичева. – М., 2004. – С.4.
2. Ивашкин В.Т. О состоянии организации медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения в Российской Федерации // РЖГГК. – 2004. – № 3 – С. 4-9.
3. Поддубная И.В. Факторы прогноза при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме [Электронный ресурс] / И.В. Поддубная, Л.Г. Бабичева // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004. URL: http://www.rosoncoweb.ru/library/journals/practical.../arh019/ (дата обращения: 15.03.2014).
4. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / Под ред. В.Г.Савченко. – М.: Практика, 2012. – С. 661-670.
5. Роль иммунофенотипирования в диагностике опухолевого поражения костного мозга при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Иммунология гемопоэза/ Е.В. Чигринова [и др.]. – М. : Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006. – С. 91-117.
6. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDGPET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma / M. Hoffmann [et al.] // Oncology. – 2003. – Vol. 64, №4. – P. 336–340.
7. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of Helicobacter pylori / S.Veldhuyzen van Zanten [et al.] // CMAJ. –2000. – №162. – P.3-23.
8. Bertoni F. State-of-the-art therapeutics: Marginal-zone lymphoma / F.Bertoni, E.Zucca // J. Clin. Oncol. – 2005.– Vol. 23. – P. 6415-6420.
9. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray / C.P.Hans [et al.] // Blood. – 2004. – Vol.103. – P.75–82
10. Connor J. Gastric and intestinal diffuse large B-cell lymphomas are clinically and immunophenotycally different. An immunohistochemical and clinical study. / J. Connor, M. Ashton-Key // Histopathology. – 2007. -Vol. 51, №5. – P.697-703.
11. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. /A.A. Alizadeh [et al.] // Nature. –2000. – Vol. 403, №503. –P.11.
12. El-Serag H.B. Systematic review (the prevalence and clinical course of functional dyspepsia) / H.B. El-Serag, N.J. Talley // Aliment PharmacolTher. – 2004. - Vol.19. – P.643-654.
13. Management guidelines for uninvestigated and functional dyspepsia in the Asia-Pacific region (First Asian Pacific Working Party on Functional Dyspepsia) / N. Talley [et al.] // J.Gastroenterol. hepatol. – 1998. – №13. – P. 335-353.
14. Molecular profiling provides evidence of primary mediastinal large B-cell lymphoma as a distinct entity related to classic Hodgkin lymphoma: implications for mediastinal gray zone lymphomas as an intermediate form of B-cell lymphoma / K. R. Calvo[et al.] // Adv. Anat. Pathol. – 2004. -Vol. 11,№5. – P.227-238.
15. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern ad prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept/ B.Taal[et al.] // Gut. – 1996. – Vol. 39. – P. 556-561.
16. Psyrril A. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management / A. Psyrril, S. Papageorgiou, T.Economopoulos // Ann. Oncol. – 2008. – Vol. 19. – P. 1992-1999.
17. Value of the unaided clinical diagnosis indyspeptic patients in primary care / The Danish Dyspepsia Group // J Gastroenterol. – 2001. – №96. – P.1417-1421.

18. Zucca E. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Zucca, M. Dreyling // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21. – P. 175–176.