



ПЕРВИЧНАЯ НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

Лазебник Л. Б., Винницкая Е. В., Самохвалова А. В., Чикунова Б. З., Ефремов Л. И., Князев О. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, Москва

Винницкая Елена Владимировна

E-mail: evinn@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлен краткий обзор последних данных по неходжкинской лимфоме. Описан частный случай первичной изолированной неходжкинской лимфомы печени у больного хроническим гепатитом С. Проанализированы врачебные ошибки и заблуждения на всех этапах обследования и лечения больного. Представленное наблюдение демонстрирует случай редкого, трудно диагностируемого заболевания, дополняет немногочисленные публикации по этому поводу, и в очередной раз обращает внимание гепатологов на необходимость своевременного проведения прижизненного морфологического исследования печени.

SUMMARY

The article provides a brief overview of recent data on non-Hodgkin's lymphoma. We describe a special case primary isolation non-Hodgkin's lymphoma of the liver in a patient with chronic hepatitis C. Were analyzed medical errors at all stages of inspection and treatment of the patient. This exceptional case supplements small number of publications on a problem of the isolated lymphoma of a liver. We also wanted to pay attention once again to need of lifetime morphological research of a liver.

Изолированная лимфома печени — крайне редко встречающееся, трудно диагностируемое лимфопролиферативное заболевание, при котором лимфатическая опухоль ограничена только пределами печени в отсутствии признаков вовлечения селезенки, лимфатических узлов, костного мозга или любых других лимфоидных органов.

В клинической практике вторичное поражение печени при генерализованных формах лимфомы и лимфогранулематозе не является редкостью, однако первичная лимфома печени, по данным различных авторов, составляет не более 0,016% от всех лимфатических опухолей. На сегодняшний день в литературе описано всего около 200 случаев первичной лимфомы печени [1, 2].

Существуют данные, указывающие на более высокую частоту возникновения лимфом у больных хроническим вирусным гепатитом С по сравнению с неинфицированными больными. Современные достижения гепатологии позволяют представлять

себе хронический гепатит как единый патологический процесс, затрагивающий различные органы и системы, в ряде случаев индуцирующий формирование самостоятельных заболеваний, таких, например, как неходжкинская лимфома (НХЛ) [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Неходжкинские лимфомы (лимфосаркомы) (термин, предложенный в 1972 г. Джонсом (Jones) и сотрудниками для обозначения злокачественных заболеваний лимфатических узлов, за исключением злокачественного лимфогранулематоза — болезни Ходжкина) относятся к злокачественным новообразованиям лимфоидной и кроветворной тканей (МКБ 10) и представляют собой группу различных по клиническим и морфологическим проявлениям заболеваний.

По современной классификации ВОЗ в раздел опухолей лимфоидной ткани включены неходжкинские лимфомы и лимфогранулематоз. Классификация неходжкинских

лимфом представляет собой перечень клинико-морфологических рубрик (форм), не имеющих иерархической соподчиненности. Формы описываются шестью классификационными признаками: 1. Морфология (гистология и цитология); 2. Иммунофенотип; 3. Генетические признаки; 4. Первичная локализация; 5. Характер диссеминации; 6. Другие клинические признаки [8, 12, 13].

Кроме того, разделяют Т- и В-клеточные НХЛ. Большая часть (около 75%) лимфосарком происходит из моноклональной популяции В-лимфоцитов, 18–20% — из Т-клеток, и лишь в некоторых случаях — из гистиоцитов и недифференцированных опухолевых клеток [5, 16, 17].

Особенностью эпидемиологии НХЛ как в России, так и в странах Запада является значительный рост заболеваемости, который до настоящего времени не находит однозначного объяснения [10, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. С начала 70-х годов отмечено почти двукратное увеличение частоты НХЛ. Например, в Англии увеличение числа случаев НХЛ с 1971 г. было одним из наиболее высоких среди прочих злокачественных новообразований [25]. В США заболеваемость НХЛ возросла в период с 1970 по 1990 гг. с 10,2‰ до 18,2‰ [26]. Начиная с конца 90-х, отмечена некоторая стабилизация частоты возникновения лимфосаркомы. В 2002 г. в России было выявлено 5532 случая НХЛ у взрослых пациентов. Одним из объяснений этого явления может служить повышение точности гистологической диагностики, широкое применение иммуногистохимических методик, изменение классификации НХЛ, принципов регистрации заболеваемости, однако полностью это не раскрывает причины роста заболеваемости лимфосаркомой [25]. Иммунодефицитные состояния различной природы могут расцениваться как факторы риска НХЛ. Доказана связь НХЛ с ВИЧ-инфекцией [27, 28]. У ВИЧ-инфицированных больных заболеваемость НХЛ в 100 раз превышает таковую в общей популяции [29]. У больных, подвергающихся иммуносупрессивной терапии, риск развития НХЛ возрастает в 30–50 раз. [26]. В качестве важного фактора риска НХЛ может выступать лимфоцитарный вирус типа I (HTLV-I). Хроническое инфицирование *H. pylori* 6-кратно увеличивает риск развития т.н. MALT-лимфомы. [30]. Возраст также считается одним из наиболее важных факторов риска в развитии НХЛ. В последние годы доказано, что ионизирующая радиация практически не увеличивает риск возникновения неходжкинских лимфом и наиболее значимым ятрогенным фактором является иммуносупрессия [5].

Указания на роль вирусов гепатита В и С в развитии неходжкинской лимфомы подтверждаются эпидемиологическими исследованиями, проводимыми в этом направлении [31], однако результаты их неоднозначны. Ряд исследований не обнаруживает корреляции НХЛ и вирусных гепатитов В и С-вирусной этиологии [24] и,

напротив, по данным шведских исследователей [20] лица, инфицированные вирусом гепатита С, имеют более высокий риск развития НХЛ и других внепеченочных злокачественных новообразований. Уровень развития НХЛ у больных гепатитом С почти в 2 раза превышал уровень в общей популяции, хотя и оставался относительно небольшим. Исследователи проанализировали истории болезни 27150 больных, инфицированных вирусом гепатита С, для выявления связи наличия вируса с развитием неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, рака щитовидной железы, хронической лимфомы, острой лейкемии и ходжкинской лимфомы [20]. Мультицентровое исследование по изучению взаимосвязи гепатита С и НХЛ проведено также испанскими учеными [32], которые, обследовав 529 пациентов с НХЛ, выявили HCV-инфекцию в 7,5% случаев (по сравнению с 3,8% в контрольной группе), что указывает на повышенный риск развития лимфомы у больных хроническим гепатитом С. По данным японских исследователей [22], риск развития НХЛ в 1,8 раза выше у HCV-инфицированных, чем в обычной популяции. В отношении В-вирусной инфекции данные о влиянии вируса гепатита В недостаточны, описываются лишь единичные случаи НХЛ [31, 33]. В последние годы учеными доказана роль курения табака в качестве фактора риска развития НХЛ у больных вирусным гепатитом С. Заболеваемость НХЛ среди больных вирусным гепатитом С курильщиков возрастает в 4 раза по сравнению с пациентами этой же группы, не злоупотребляющими курением [34].

Характер формирования внепеченочных проявлений при HBV- и HCV-вирусной инфекции определяется возрастом и исходным состоянием иммунной системы пациента, а также характером иммунопатологических реакций, развивающихся в ответ на воздействие вирусов. Гепатотропные В и С-вирусы вызывают формирование аутоантител и иммунных комплексов, взаимодействующих с антигенами тканей различных органов [3, 4, 5, 35, 36]. Тропность вируса гепатита С к клеткам слюнных желез может объяснить тесную связь вируса с синдромом Шегрена, а его тропность к клеткам лимфоидной ткани — с криоглобулинемией (КГ), аутоиммунными цитопениями и лимфомой. Является ли КГ первичной в развитии лимфопролиферативных заболеваний остается до последнего времени неясным [37, 38, 39].

На основании клинико-морфологического исследования выделяют две группы патогенетических механизмов развития внепеченочных поражений при инфицировании HCV [35, 40, 41, 42]. Особое значение при инфицировании HCV имеет патология системы крови, обусловленная лимфотропностью вируса, в сочетании с поражением печени или как самостоятельное заболевание: иммунная и периферическая панцитопении; аутоиммунная гемолитическая анемия; гипопластическая анемия; моноклональная иммуноглобулинопатия;

злокачественные лимфопролиферативные процессы (хронический лимфолейкоз, В-клеточная неходжкинская лимфома); смешанная криоглобулинемия [6, 14, 22, 34, 35, 43, 44].

Среди других факторов риска развития лимфомы при HCV-инфекции рассматривают длительное течение HCV-инфекции, коинфекцию вирусом Эпштейна — Барр [45], увеличение количества В-клеточных инфильтратов в костном мозге и /или в печени и сухой синдром.

Биологические процессы, связывающие НХЛ и хронический вирусный гепатит С, активно изучаются. Широкое распространение получила гипотеза злокачественного перерождения лимфоцитов под влиянием персистенции вируса гепатита С [38, 46]. Доказана роль РНК вируса гепатита С как независимого фактора риска, связанного с маркерами лимфопролиферации [47]. Существует также гипотеза о стимуляции В-клеток антигенами вируса гепатита С и повышении активности рецептора ВLγS-лиганда [43, 48, 49, 50]. Длительная стимуляция вирусными агентами может приводить к нарушению регуляции роста и в итоге к развитию злокачественного лимфопролиферативного заболевания. Таким образом, повышенный риск НХЛ связан, с одной стороны с хронической антигенной стимуляцией и с другой — с выраженным снижением иммунитета [19].

Клинические проявления. Неходжкинские лимфомы часто начинаются с увеличения одного или более лимфатических узлов, на которые в течение определенного времени обычно не обращают внимания. Увеличенные лимфатические узлы имеют плотную консистенцию, подвижны, безболезненны и не сопровождаются общими симптомами, но при развитии болезни появляются обычные для опухолей признаки интоксикации — лихорадка, ночные поты, общая слабость, похудание. Прогноз заболевания зависит, главным образом, от локализации процесса и его распространенности. Приблизительно у 1/3 больных опухоль первоначально может локализоваться во внелимфоидных органах и тканях — печени, костях, коже и т. д. Внелимфатическая первичная локализация более характерна для больных с диффузными формами неходжкинских лимфом и редко наблюдается при нодулярной форме. Поражение может локализоваться в любом органе, в том числе в печени, вызывая его увеличение и изменение структуры. При этом элементы тканей органов замещаются диффузно разрастающимися опухолевыми элементами.

При изолированной лимфоме печени лимфатические узлы не увеличены, клинические проявления, как правило, на первых этапах болезни отсутствуют. Заболевание может сопровождаться гипогаммаглобулинемией и нарушением клеточного иммунитета, которые клинически проявляются развитием инфекции и аутоиммунных осложнений, таких как гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура. Только при вовлечении в процесс костного

мозга возникает лейкемизация, появляются изменения в периферической крови, сходные с острым или с хроническим лимфолейкозом в зависимости от варианта лимфосаркомы [51, 52].

Информативность УЗИ и КТ. При лимфоме печени, по данным УЗИ, гепатомегалия отмечается во всех случаях [14, 15], и только в 46% случаев в печени выявляются гипоэхогенные очаговые изменения. Выделяют 3 варианта ультразвуковой картины печени и селезенки при НХЛ: это гепатоспленомегалия с очаговыми образованиями внутри органов; гепатоспленомегалия без очаговых образований, экзогенность селезенки и печени понижена (диффузное поражение); а также при длительном течении НХЛ — гепатоспленомегалия без очаговых образований, эхоструктура органов усилена, неоднородна (диффузное поражение + фиброз) и очаговые образования в селезенке и печени при сохранении их нормальных размеров [14].

Верификация диагноза лимфомы осуществляется с помощью морфологического исследования и является окончательным методом диагностики лимфомы. Большое значение имеет использование иммунологических маркеров, применяемых в гистологической диагностике лимфом. Создано огромное число моноклональных антител к субпопуляционным антигенам лимфоидных клеток, что позволяет использовать их в качестве иммунофенотипических маркеров в диагностике лимфом. Для лейкоцитарных антигенов разработана CD-классификация (CD-cluster of differentiation — кластер дифференцировки). Своевременное выявление и лечение (оперативное, химиотерапия) в ряде случаев приводят к полному исчезновению этих признаков [5].

Приводим наблюдение изолированной лимфомы печени у больного хроническим вирусным гепатитом С.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ:

Больной Г. 1960 г.р. (51 год). Поступил в ЦНИИГ с жалобами на общую слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, желтушность кожных покровов и склер, увеличение живота в объеме (в отсутствие периферических отеков), резкое снижение аппетита.

Из анамнеза жизни известно, что больной родился в Москве, образование высшее, работал консультантом по финансовым вопросам, проживал с женой и дочерью в отдельной квартире. Наследственность отягощена: отец умер от рака пищевода, мать от рака желудка.

Впервые антитела к вирусу гепатита С обнаружены в 1998 году при диспансерном обследовании. До 2010 года к врачам не обращался, жалоб не предъявлял. В 2010 году отметил нарастание слабости,



которую связал с наличием вируса. При амбулаторном обследовании в июне 2010 года состояние было удовлетворительным, в анализах крови — без отклонений от нормы, по данным УЗИ — изменений в печени и селезенке не выявлено; при фиброэластометрии печени эластичность печени соответствовала F0 по Metavir. Диагностирован хронический вирусный гепатит С минимальной активности, генотип 1b, и по настоянию больного в течение года по апрель 2011 г. проводилась противовирусная терапия интерфероном альфа 2b и рибавирином, без побочных эффектов. Через год от начала противовирусной терапии был достигнут окончательный вирусологический ответ. В течение лечения и по окончании противовирусной терапии регулярно проводилось исследование клинического и биохимического анализов крови, однако контрольного УЗИ и врачебного осмотра больного не проводилось. В августе 2011 года при контрольном анализе крови вновь выявлена HCV RNA.

В ноябре 2011 года на фоне нервного стресса впервые возник приступ интенсивных болей опоясывающего характера в верхней половине живота, купированный приемом кетонала, отмечалось повышение температуры тела до фебрильных значений. Больной был консультирован терапевтом частной клиники, состояние расценено как проявление ОРВИ, принимал жаропонижающие и противовирусные препараты — без эффекта. 24.11.11 был госпитализирован по 03 в московский медицинский коммерческий центр с жалобами на опоясывающие боли, тошноту, фебрильную лихорадку. При обследовании: по данным УЗИ впервые выявлены множественные очаговые изменения печени, расцененные как узлы регенерации, не исключалась возможность метастатического поражения печени, диффузные изменения поджелудочной железы, холециститиаз. При компьютерной томографии (без контрастирования) выявлены диффузно-очаговые изменения, расцененные как признаки цирроза печени, начальные проявления портальной гипертензии. Асцит не определялся. При ЭГДС — ВРВП не определялись. В биохимическом анализе крови — АЛТ до 4N, ЩФ- 3,5N. Онкомаркеры (СА 19,9, α -фетопроtein) отрицательные. Проводилась дезинтоксикационная и антибактериальная терапия — без эффекта. Состояние больного ухудшалось: появились асцит, желтуха, слабость.

29.11.11 выписан с диагнозом: *Цирроз печени в исходе вирусного гепатита С. Асцит.* 30.11.11 по 03 поступил в одну из ГКБ г. Москвы с жалобами на слабость, желтуху, увеличение живота в объеме. В общем анализе крови отмечались лейкоцитоз — до $31,0 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, нарастание синдрома холестаза: билирубин вырос до 245 мкмоль/л, ГГТП 1492 ед/л, ЩФ 692 ед/л. Онкомаркеры — СА 19,9–166 (при норме до 37), альфа-фетопроtein, простатспецифический антиген — нормальные значения. При повторном УЗИ — множественные очаговые образования печени, очаговое образование

селезенки. Генез множественного очагового поражения печени оставался неясным, была предложена лапароскопия с биопсией печени, от которой больной отказался. Проводилась гормональная терапия преднизолоном коротким курсом — без эффекта. Больной консультирован онкологом — в данных за онкологический процесс не отмечено. Выписан с диагнозом: цирроз печени в исходе вирусного гепатита С. Асцит. Направлен в ЦНИИГ для обследования и лечения.

Объективно: при поступлении в гепатологическое отделение ЦНИИГ: общее состояние тяжелое, астеническое телосложение (рост — 180 см, вес 78 кг, ИМТ — 24). Сознание ясное, однако на вопросы отвечает не сразу, несколько заторможен. Кожные покровы желтушны, склеры иктеричны. На сгибательных поверхностях обеих рук сине-сиреневые гематомы. На передней поверхности брюшной стенки множественные петехиальные высыпания. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка при пальпации безболезненная, эластичная. При сравнительной перкуссии притупление перкуторного звука в нижних отделах обоих легких: слева до 5-го ребра, справа до 4-го ребра. При аускультации дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, хрипов нет. ЧДД 20 в минуту. Область сердца и крупных сосудов шеи визуально не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в 5-ом межреберье на 1 см кнутри от левой срединноключичной линии, ограниченный. Границы относительной сердечной тупости: верхняя — 3-е ребро; левая совпадает с верхушечным толчком; правая по правому краю грудины. Тоны сердца звучные, ритм правильный. PS=ЧСС=99 в минуту, АД 110 и 70 мм рт. ст. Язык влажный, немного увеличен в объеме (за счет отека), отпечатки зубов, густо обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет асцита и печени, которая выступает из-под края реберной дуги на 15 см (размеры по Курлову 30 x 19 x 18). Левая доля заходит далеко в левое подреберье, нижний край правой доли достигает гребешка подвздошной кости. Пальпаторно печень плотная, бугристая, край заострен, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Перкуторно определяется небольшое количество жидкости.

На основании жалоб больного (общая слабость, одышка при незначительной физической нагрузке, желтушность кожных покровов и склер, увеличение живота в объеме), данных анамнеза (хронический вирусный гепатит «С» с 1998 г., признаки цирроза печени по данным КТ, УЗИ), объективного обследования (желтуха, асцит, признаки коагулопатии) больному выставлен *предварительный диагноз: цирроз печени в исходе вирусного гепатита С, класс В-С по классификации Чайлд-Пью. Портальная гипертензия. Асцит. Двусторонний гидроторакс. Желчнокаменная болезнь: холециститиаз. Хронический панкреатит.*

В дальнейшем при обследовании в клиническом анализе крови обращал на себя внимание

нарастающий лейкоцитоз ($24,7 \times 10^6/\text{мм}^3$), лимфоцитопения (3%). При биохимическом исследовании крови: снижение цитолитического синдрома (АСТ-4N, АЛТ-2N); сохранялся синдром холестаза (общий билирубин — 232,1 мкмоль/л, прямой билирубин — 116,8 мкмоль/л, ГГТП — 407 ед/л, щелочная фосфатаза — 332 ед/л); нарушение белково-синтетической функции печени (альбумин — 27,2 г/л, общий белок — 42,5 г/л); гипонатриемия — 131,9 ммоль/л; повышение уровня мочевины до 12,8 ммоль/л. При исследовании коагулограммы — все показатели в пределах нормы. Проведено иммунологическое исследование: подтверждено наличие ат НСV, РНК НСV — обнаружено, $2,4 \times 10^4$ МЕ, генотип 16.

По данным УЗИ выявлены признаки выраженных диффузно-очаговых изменений печени (специалистами высказывалось предположение о вероятности опухолевого генеза, не исключалась диффузная форма ГЦК), диффузные изменения поджелудочной железы, УЗИ признаки холецистолитиаза, очаговые изменения селезенки (mts?), признаки лимфоаденопатии (печеночные и парааортальные лимфоузлы), асцит.

В день поступления больной был консультирован гематологом, который не исключал миело-лимфолипролиферативное поражение печени и рекомендовал проведение пункционной биопсии печени, стерильной пункции. По данным стерильной пункции: костный мозг клеточный, тип кроветворения смешанный (эритро-нормобластический и мегалобластический); эритроидный росток гиперплазирован; миелоидный росток сохранен, созревание не нарушено; мегакариоцитарный росток угнетен; мегакариоциты 1:500 с отшнуровкой тромбоцитов (реактивные изменения костного мозга).

По данным непрямой ультразвуковой эластометрии печени эластичность печени F4 по Metavir, что соответствует выраженному фиброзу — циррозу печени, однако не позволяет исключить снижение эластичности, обусловленное застойными явлениями в печени и холестазом.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлено небольшое количество жидкости в задних синусах с обеих сторон на фоне высокого стояния куполов диафрагмы. Сохранились асцит, лихорадка, лейкоцитоз, уровень СРБ поднялся до 37 г/л (7 норм), больному был проведен диагностический парацентез, по данным которого выявлен цитоз $1000 \text{ кл}/\text{мл}$, атипичные клетки не обнаружены. Диагностирован спонтанный бактериальный перитонит, проводилась антибактериальная терапия амписидом 6 г/сутки, гепатопротективная терапия гептралом 0,4 г x 2 раза в сутки, восполнение дефицита альбумина. Больной был переведен в отделение реанимации в связи с ухудшением состояния (нарастание одышки, тахикардия). С целью определения характера поражения печени больному планировалось проведение диагностической лапароскопии, однако риск анестезиологического пособия был выше риска

хирургического вмешательства, и от оперативного вмешательства под общей анестезией было решено отказаться.

В клиническом анализе крови отмечалось нарастание лейкоцитоза до $33,6 \times 10^6/\text{мм}^3$; в биохимическом анализе крови — нарастание общего билирубина до 368 мкмоль/л, креатинина до 143 мкмоль/л, мочевины до 18 ммоль/л; в коагулограмме — снижение протромбина до 36%, фибриногена до 1,17 г/л, повышение МНО до 2,14, АЧТВ до 40 сек. Учитывая наличие очага инфекции в виде высоконейтрофильного асцита, признаков системного воспалительного ответа в виде лихорадки, лейкоцитоза, одышки, тахикардии, повышения уровня СРБ (до 38 мг/л), а также нарастания явлений полиорганной недостаточности, предполагалось формирование септического процесса. С целью исключения септического эндокардита была произведена ЭХО-кардиография — вегетаций на створках клапанов не обнаружено.

Больному проводилась массивная дезинтоксикационная, антибактериальная терапия, коррекция нарушений белково-синтетической функции печени (переливание растворов альбумина, свежезамороженной плазмы). На фоне проводимой антибактериальной терапии отмечалась некоторая положительная динамика в виде снижения лейкоцитоза с 45 до 18 тыс., снижение числа нейтрофилов в асцитической жидкости с 1000 до 300 кл/мл, однако в то же время продолжали нарастать явления почечной недостаточности (уровень мочевины до 88 ммоль/л, креатинина до 580 мкмоль/л, анурия), сердечно-сосудистой недостаточности (выражавшейся в нестабильности гемодинамики), дыхательной недостаточности, усилились признаки энцефалопатии. Несмотря на проводимую терапию, 30.12.11 у больного зафиксирована остановка сердечной деятельности, констатирована клиническая смерть. В течение 30 минут проводились мероприятия по сердечно-легочной реанимации, которые оказались неэффективными, и в 17:15 констатирована биологическая смерть больного.

ПОСМЕРТНЫЙ ДИАГНОЗ:

- **Основное заболевание:** гепатоцеллюлярная карцинома — мультифокальная форма с метастазированием в селезенку, ворота печени, парааортальные лимфоузлы на фоне хронического вирусного гепатита С с трансформацией в цирроз печени.
- **Осложнение основного заболевания:** двусторонний гидроторакс. Асцит. Спонтанный бактериальный перитонит. Полиорганная недостаточность: печеночно-клеточная, почечная, сердечно-легочная, энцефалопатия смешанного



генеза. Сепсис. Эндотоксемия. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Токсическая кардиомиопатия. ЖКБ. Холецистолитиаз. Хронический панкреатит, обострение. Непосредственная причина смерти: полиорганная недостаточность.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- *Основное заболевание:* первичная неходжкинская лимфома печени. T3M0N0.
- *Фоновое заболевание:* хронический вирусный гепатит С.
- *Осложнения основного заболевания:* портальная гипертензия. Спонтанный бактериальный перитонит. Варикозно расширенные вены пищевода и кардиального отдела желудка. Двусторонний гидроторакс. Анемия. Кахексия. Отек легких. Больной страдал первичной неходжкинской лимфомой печени на фоне хронического вирусного гепатита С. Течение болезни осложнилось развитием портальной гипертензии, осложнившейся спонтанным бактериальным перитонитом.

Непосредственная причина смерти: печеночно-почечная недостаточность.

Расхождение клинического и патологоанатомического основного заболевания.

Гипердиагностика сепсиса.

При гистологическом исследовании ткани печени:

Ткань состоит из скоплений клеток типа микролимфоцитов и местами макролимфоцитов с большим количеством фигур митоза. Заключение: лимфобластная лимфосаркома (рис. 1, рис. 2 на цветной вклейке). Иммуногистохимическое исследование не проводилось в связи с тем, что проведение этого исследования на аутопсийном материале не возможно по техническим причинам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше наблюдение демонстрирует развитие изолированной неходжкинской лимфомы печени на фоне длительного (более 10 лет) персистенции HCV-инфекции.

Врачам различных лечебных учреждений, наблюдавших больного в течение 1,5 лет, не удалось своевременно установить правильный диагноз и направить больного к специалистам, занимающимся проблемами лечения лимфомы печени, что вероятно могло бы продлить жизнь больному в данном конкретном случае.

Цель данной публикации не только напомнить врачам широкого профиля о таких редких заболеваниях как изолированная лимфома печени, но и проанализировать врачебные ошибки и заблуждения на всех этапах обследования и лечения больного.

Прежде всего следует отметить, что всего 1,5 года назад при тщательном амбулаторном обследовании больному, у которого развилась резкая,

немотивированная слабость, был диагностирован хронический вирусный гепатит С, и, несмотря на отсутствие признаков активности по клинико-лабораторным данным, отсутствие фиброза по данным фиброэластометрии печени, **по настоянию больного** была начата противовирусная терапия. Действительно, существует такая практика, когда лечение проводится по настоянию пациента, однако в данном случае было бы целесообразно проведение пункционной биопсии печени, подтверждающее наличие у больного **гепатита**.

Тем не менее, противовирусная терапия была проведена, больной в течение 48 недель регулярно сдавал анализы крови, однако ему ни разу *не был проведен врачебный осмотр*, не повторялось УЗИ брюшной полости, что не позволило уловить тот момент, когда печень стала резко увеличиваться в размерах (напомним, что при поступлении в стационар край печени достигал гребешка подвздошной кости).

Именно этот первый этап обследования и лечения направил дальнейший диагностический поиск в ложном направлении.

Та же ошибка была повторена и терапевтом частной клиники, когда у больного впервые возник приступ интенсивных болей опоясывающего характера в верхней половине живота, купированный приемом кетонала, отмечалось повышение температуры тела до фебрильных значений. Врач, ограничившись аускультацией легких, состояние больного расценил как проявление ОРВИ и назначил жаропонижающие и противогриппозные препараты.

Таким образом, до первого поступления в стационар данные об увеличении печени отсутствуют, однако уже через неделю при стационарном обследовании выявлена гепатомегалия, выставлен диагноз цирроз печени, к сожалению, тоже ошибочный.

И действительно, врачи московского медицинского коммерческого центра, куда был направлен больной, располагали анамнестическими и другими данными, указывающими на длительную, более 10 лет, персистенцию вируса гепатита С, длительный курс противовирусной терапии, рецидив HCV-инфекции, имела место выраженная гепатомегалия, асцит — все это заставило остановиться на диагнозе цирроз печени в исходе вирусного гепатита С. Даже данные УЗИ печени, указывающие на наличие множественных гипоехогенных очагов, расценивались как очаги регенерации при циррозе печени, обсуждался вопрос о метастатическом поражении печени.

При переводе в другой московский стационар диагностическая концепция оставалась прежней, однако наличие очаговости, по данным КТ и УЗИ, заставило провести подробный онкопоиск с целью исключения метастатического поражения печени и определения первичного очага, который не увенчался успехом, и больной был выписан с диагнозом цирроз печени.

В ЦНИИГ больной поступил в тяжелом состоянии, когда уже был проведен целый ряд

обследований, лечащими врачами был вновь выставлен предварительный диагноз цирроза печени. Над врачами довели анамнестические данные о длительной вирусной инфекции, заключения специалистов различных московских стационаров, кроме того, имело место снижение белково-синтетической функции печени, наличие портальной гипертензии (портальная гипертензия, гипоальбуминемия были обусловлены массивной инфильтрацией печени лимфоидными элементами, практически полностью заместившими ткань печени).

Тем не менее, клиническая картина заболевания полностью не укладывалась в цирроз печени.

Перед лечащими врачами возник ряд вопросов:

1. Мог ли развиться и декомпенсироваться цирроз печени за 1,5 года на фоне длительной, относительно успешной противовирусной терапии?

2. Какие патологические изменения в печени могли бы соответствовать акустической картине, которая разными исследователями интерпретировалась как очаговые изменения печени?

Проводился дифференциальный диагноз со следующими заболеваниями:

1. Миело-лимфопролиферативный процесс в печени.

В пользу миело-лимфопролиферативных процессов в печени свидетельствовала акустическая картина печени, наличие лимфоцитопении, лейкоцитоза, лихорадки.

Следует отметить, что лечащим врачом этот диагноз был выдвинут одним из первых. По данным УЗИ, множественные очаги не имели четких контуров, местами носили сливной характер, отсутствовали изменения, характерные для очагов ГЦК на фоне неизменной печени. Кроме того, именно для этой патологии характерны нормальные уровни ракового эмбрионального антигена и α -фетопротеина. Уже в день поступления больной был консультирован гематологом, который не исключал миело-лимфопролиферативное поражение печени и рекомендовал проведение пункционной биопсии печени, стеральной пункции. По данным стеральной пункции, костный мозг клеточный, тип кроветворения смешанный: эритро-нормобластический и мегалобластический; эритроидный росток гиперплазирован; миелоидный росток сохранен, созревание не нарушено; мегакариоцитарный росток угнетен; мегакариоциты 1:500 с отшнуровкой тромбоцитов (реактивные изменения костного мозга), т. е. результаты стеральной пункции и исследования костного мозга были неинформативными из-за отсутствия миелинизации процесса, что как раз характерно для первичной лимфатической опухоли печени. От проведения пункционной биопсии печени пришлось отказаться

из-за тяжести состояния, обусловленного развившимся спонтанным бактериальным перитонитом.

2. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК).

Наличие этого заболевания основывалось на длительности течения хронического вирусного гепатита С, который в ряде случаев может трансформироваться в ГЦК, на данных УЗИ и КТ, свидетельствующих о множественных диффузно-очаговых изменениях печени и очаговом изменении в воротах селезенки и представлялось наиболее вероятным. Однако, как правило, при ГЦК имеет место повышение α -фетопротеина, увеличенная СОЭ, в то время как у нашего больного эти показатели оставались неизменными.

3. Вторичное (метастатическое) поражение печени и селезенки также рассматривалось в качестве основной причины появления множественных очаговых изменений печени и очага в воротах селезенки по данным УЗИ, КТ, повышения уровня СА 19.9. В связи с этим проводился поиск первичного очага. Было проведено тщательное обследование органов брюшной полости, малого таза — патологических изменений выявлено не было.

4. Множественные абсцессы печени (бактериальные, холангиогенные, паразитарные) также полностью исключить не удавалось в силу выраженных признаков системного воспалительного ответа — лихорадка, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, повышение уровня С-реактивного белка, а также нечеткость и гипоехогенность очагов в ткани печени по данным УЗИ.

Против этого предположения свидетельствовало отсутствие прогрессирования в акустической картине, нарастания размеров предполагаемых очагов абсцедирования.

Тем не менее, несмотря на правильный подход к дифференциальной диагностике, заключительный диагноз не был правильно установлен.

Наличие очага, по данным УЗИ, в воротах селезенки (впоследствии оказавшимся артефактом), множественные очаги по данным КТ и УЗИ на фоне измененной печени заставили остановиться на диагнозе «мультифокальная гепатоцеллюлярная карцинома».

Таким образом, представленное наблюдение НХЛ демонстрирует случай редкого, трудно диагностируемого заболевания, дополняет немногочисленные публикации по этому поводу и в очередной раз обращает внимание гепатологов на необходимость своевременного проведения прижизненного морфологического исследования печени.



ЛИТЕРАТУРА

1. Звонков Е. Е. Первичные лимфатические опухоли печени // Атлас опухолей лимфатической системы; под ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2007. — С. 199–200.
2. Masood A., Kairouz S., Hudhud K. H. et al. Curr Oncol. Primary non-Hodgkin lymphoma of liver // Oncol. — 2009. — Vol. 16 (4) — P. 74–7.
3. Игнатова Т. М., Анросина З. Г., Серов В. В. и др. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Рос. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 13–18.
4. Карнов С. Ю., Крель П. Е., Лопаткина Т. Н. и др. Спектр, частота и прогностическая значимость системных проявлений при хроническом гепатите с низкой активностью // Тер. Архив. — 2005. — № 2. — С. 59–65.
5. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей./Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — С. 366–376.
6. Лукина Е. А., Сысоева Е. П., Гущина А. Е. и др. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с цитопеническими и миелолипролиферативными синдромами // Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол. — 2000. — № 1. — С. 23–28.
7. Carli P. M., Jootse V., Guyen X. et al. Association between Hepatitis C and non-Hodgkin's lymphoma // Blood. — 2003. — Vol. 100. — P. 773.
8. Hartridge-Lambert S. K., Stein E. M., Markovitz A. J., Portlock C. S. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma: the clinical perspective // Hepatology. — 2012. — Vol. 55 (2). — P. 634–41.
9. McGinnis K. A. et al. Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: the roles of HIV, hepatitis C infection, and alcohol abuse // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, № 31. — P. 5005–5009.
10. Ohsawa M., Shungu N., Miwa H. et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma patients with hepatitis C virus infections // Int. J. Cancer. — 1999. — Vol. 80. — P. 237–239.
11. Saikia U. N., Dey P., Saikia B., Das A. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of follicular lymphoma: cytomorphologic and immunohistochemical analysis // Deign. Cytopathol. — 2002. — Vol. 115. — P. 136–142.
12. Harris N. L., Jaffe E. S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms from the International Lymphoma Study Group // Blood. — 1994. — Vol. 84. — P. 1361–1392.
13. Joffe E. S., Harris N. L., Stein H. et al. (eds). Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. — Lyon.: IARC Press, 2001.
14. Бессмельцев С. С. Сонографическая диагностика неходжкинских злокачественных лимфом // Журнал «SonoAce-International». — 2001. — № 8. — С. 11–22.
15. Kostakoglu L., Leonard J. P., Kuji I. et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma // Cancer. — 2002. — Vol. 94. — P. 897–888.
16. Поддубная И. В. Лечение индолентных неходжкинских лимфом // Практическая онкология. — 2004. — № 3. — С. 203–208.
17. Ma Y. J., Chen E. Q., Chen X. B. et al. Primary hepatic diffuse large B cell lymphoma: A case report: Primary hepatic diffuse large B cell lymphoma // Hepat Mon. — 2011. — Vol. 11 (3). — P. 203–205.
18. Chindamo M. C., Spector N., Segadas J. A. et al. Prevalence of hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin's lymphomas // Oncol. Rep. — 2002. — Vol. 9. — P. 657–659.
19. Dominguez A., Bruguera M., Vidal J. et al. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia // Spain J. Med. Virol. — 2001. — Vol. 65. — P. 688–693.
20. Duberg A. S. et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection // Hepatology. — 2005. — Vol. 41 (3). — P. 652–659.
21. Mele A., Pulsoni A., Bianco E. et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: an Italian multicenter case-control study // Blood. — 2003. — Vol. 102. — P. 996–999.
22. Rabkin C. S., Tess B. H., Christianson R. E. Prospective study of hepatitis C viral infection as a risk factor for subsequent B-cell neoplasia // Blood. — 2002. — Vol. 99. — P. 4240–42.
23. Seve P., Renaudier P., Sasso A. J. et al. Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a cross-sectional study in Lyon, France // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 16 (12). — P. 1361–65.
24. Vose J. M., Cbui B. C., Cbeson B. D. et al. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma // Hematology. — 2002. — Vol. 2. — P. 241–262.
25. Swerdlow A. J., dos Santos S., Doll R. Cancer Incidence and Mortality in England and Wales: trends and risk factors. — Oxford University Press, 2001.
26. Хансон К. П., Имянитов Е. Н. Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом // Практическая онкология. — 2004. — № 3. — С. 163–204.
27. Engels E. A., Frisch M., Lubin J. H. Prevalence of hepatitis B or C virus infection and risk for hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma in ADIS // J. Acquir Immune Defic. Syndr. — 2002. — Vol. 31. — P. 536–541.
28. Sprano J. A. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma // Euro. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37 (10). — P. 1296–1305.
29. Beral V., Peterman T., Berkelman R., Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma // Lancet. — 1991. — Vol. 338 — P. 884–885.
30. Wotberspoon A. C. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma // Brit. Med. Bull. — 1998. — Vol. 54. — P. 79–85.
31. Marcucci F., Spada E., Mele A. et al. The association of hepatitis B virus infection with B-cell non-Hodgkin lymphoma — a review // Am J Blood Res. — 2012. — Vol. 2 (1). — P. 18–28.
32. Sanjose S., A. Nieters A., Goedert J. et al. Role of hepatitis C virus infection in malignant lymphoma in Spain // Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 111. — P. 81–85.
33. Caldwell C. et al. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among patients exposed to hepatitis B virus. Abstract M914. Digestive Disease Week. — May 14–19. — 2005. — Chicago II.
34. Rauscher M. Smoking and Hepatitis C infection increase the risk of non-Hodgkin's lymphoma // Int. J. Cancer. — 2005. — Vol. 115. — P. 606–610.
35. Анросина З. Г., Серов В. В., Крель П. Е., Игнатова Т. М. Внепеченочные проявления хронических вирусных заболеваний печени // Архив патол. — 1999. — № 5. — С. 51–55.
36. Мухин А. Н. Диагностика и терапия в клинике внутренних болезней: Лекции для практикующих врачей. — М., 2004.
37. Константинова Н. А. Криоглобулины и патология. — М.: Медицина, 1999. — 175 с.
38. Machida K., Cheng K. T., Sung V. M. et al. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and proto-oncogenes // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2004. — Vol. 101. — P. 4262–4267.
39. Monti G., Pioltelli P., Saccardo F. et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias // Arch Intern Med. — 2005. — Vol. 165. — P. 101–105.
40. Mazzaro C., Baracetti S., Camiello G. S. et al. Prevalence of extrahepatic manifestations of HCV infection // Hepatology. — 2001. — Vol. 1. — P. 18–22.
41. Urba W. J., Dan L. Longo Lymphocytes lymphomas In: Internal Medicine. Second edition. Ed. in chief William N. Kelly. — 1992. — P. 1096–1102.
42. Zucherman E. Hepatitis C infection and B-cell non-Hodgkins lymphoma // Clin. Lymphoma. — 2002. — Vol. 3. — P. 161–162.
43. De Vita S., Quartuccio L., Fabris M. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia and BlyS upregulation: targeting the infectious trigger, the autoimmune response, or both? // Autoimmun Rev. — 2008. — Vol. 8 — P. 95–99.
44. Harford J. B. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma: the clinical perspective // Hepatology. — 2012. — Vol. 5 (2) — P. 634–41.
45. Libra M., Ghoghini A., De Re V. et al. Aggressive forms of non-Hodgkin's lymphoma in two patients bearing coinfection of Epstein-Barr and hepatitis C viruses. // Int. J. Oncol. — 2005. — Vol. 26 (4) — P. 945–50.
46. Zein N. N., Peres R. G., Wiesner R. H. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders after liver transplantation // Hepatology. — 2000. — Vol. 31. — P. 808–809.
47. Inokuchi M., Ito T., Uchikoshi M. et al. Infection of B cells with hepatitis C virus for the development of lymphoproliferative disorders in patients with chronic hepatitis C // J Med Virol. — 2009. — Vol. 81. — P. 619–627.
48. Durand J. M. Affections extrahepatiques certainement liees au virus de l'hepatite C // Presse Med. — 1997. — Vol. 26 — P. 1014–22.
49. Kuniyoshi M., Nakamuta M., Sakai H. et al. Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 16. — P. 215–219.
50. Landau D. A., Rosenzweig M., Saadoun D. et al. The BlyS/BAFF receptor-ligand system in HCV induced B-cell clonal disorders // Ann Rheum Dis. — 2009. — Vol. 68. — P. 337–344.
51. Ткаченко Н. Я., Варясин В. В., Жукова М. Е. и др. Поражение почек при диссеминированной неходжкинской лимфоме (лимфосаркоме) — случай почечной недостаточности вследствие билатеральной лимфоматозной инфильтрации // Журнал «Нефрология и диализ». — 2001. — № 4.
52. Luppi M., Longo G., Ferrani M. G. et al. Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia // Ann. Oncol. — 1998. — Vol. 9. — P. 495–498.
53. Gisbert J. P., Garcia-Buey L., Pajares J. M., Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection // Aliment Pharmacol Ther. — 2005. — № 3. — P. 653–62.
54. Rasul I., Shepherd F. A., Kamel-Reid S. et al. Detection of occult low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with chronic hepatitis C infection and mixed cryoglobulinemia // Hepatology. — 1999. — Vol. 29. — P. 543–547.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

**ПЕРВИЧНАЯ НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА ПЕЧЕНИ
У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ**

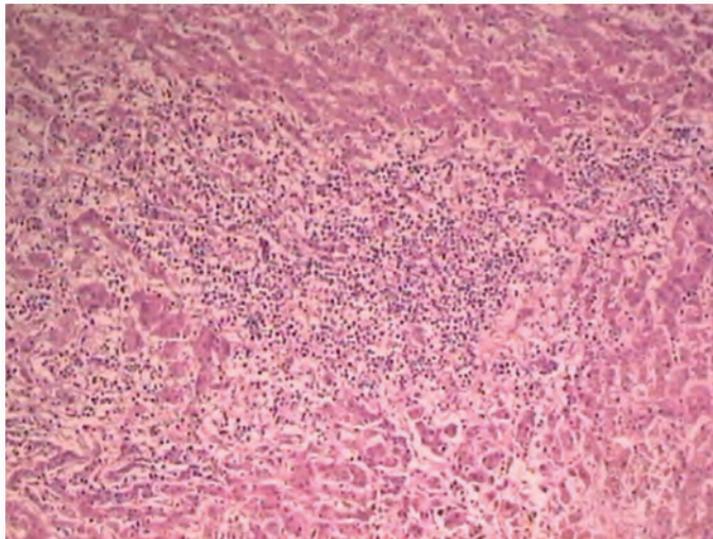


Рис. 1. Обильная диффузная инфильтрация ткани печени опухолевыми лимфоидными клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

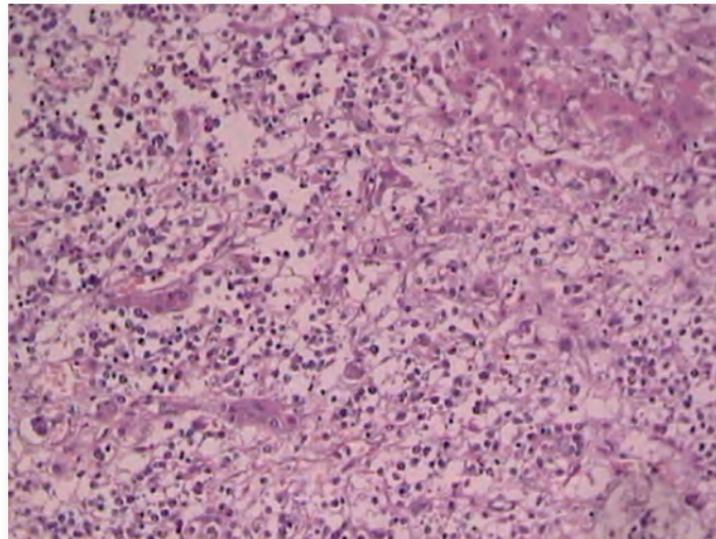


Рис. 2. Обильная диффузная инфильтрация ткани печени опухолевыми лимфоидными клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250.