

© ФИЛЬКИН Г. Н., ДЫХНО Ю. А., ЗУКОВ Р. А., ГОРБУНОВА Е. А.

УДК 616-006.442:616.341-07

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ ТОНКОЙ КИШКИ

Г. Н. Филькин, Ю. А. Дыхно, Р. А. Зуков, Е. А. Горбунова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н. проф. И. П. Артюхов; кафедра клинической онкологии
и лучевой терапии с курсом ПО, зав. — д. м. н. проф. Ю. А. Дыхно.

Резюме. Лимфогранулематоз крайне редко локализуется в стенке тонкой кишки. Авторы наблюдали трех пациентов с интестинальной формой болезни Ходжкина, осложнившейся перфорацией и перитонитом. Заболевание не сопровождалось характерной клинической картиной: увеличением периферических лимфатических узлов, спленомегалией, гектической температурой, что затрудняло диагностику. Своевременное распознавание заболевания и химиотерапевтическое лечение могло способствовать предотвращению осложнений, угрожавших жизни больных.

Ключевые слова: лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина, тонкая кишка, диагностика, осложнение.

Лимфогранулематоз (ЛГМ) — опухолевидное заболевание, при котором первично поражается лимфатическая система. Первое описание болезни относится к 1832 г., когда английский исследователь Tomas Hodgkin сообщил о результатах аутопсии 7 больных с генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией и лихорадкой, не связанной с инфекцией. В 1865 году S. Wilks проанализировал клиническое течение и результаты аутопсии 15 больных с увеличением селезенки и гиперплазией лимфатических узлов и предложил впредь именовать данное заболевание болезнью Ходжкина. В 1890 году С.Я. Березовский обнаружил в увеличенных лимфоузлах крупные многоядерные клетки, характерные для патоморфологического субстрата болезни Ходжкина, что было подтверждено в исследованиях K.Stenberg (1898) и D.Reed (1902). Термин «лимфогранулематоз» был предложен в 1904 году на VII съезде немецких патологоанатомов в Вене. В настоящее время ЛГМ относится к лимфомам — лимфома Ходжкина, а по своему цитоморфогенезу входит в обширную группу ретикуло- и гемобластозов [1].

С помощью методов иммунофенотипирования и цитогенетики было показано, что одноядерные клетки Ходжкина и многоядерные Березовского-Штенберга в 80% случаев происходят из зрелых, медленно пролиферирующих В-лимфоцитов терминального (зародышевого) центра фолликулов лимфатического узла, а в 20% — являются их деривантами (потомками Т-клеточной линии цитотоксических лимфоцитов) и, что менее вероятно, — деривантами натуральных киллеров (NK-клеток). Активизированные В-лимфоциты трансформируются в центробласты, которые в свою очередь пролиферируют и дифференцируются в центроциты. Одновременно с этим процессом происхо-

дят соматические гипермутации в вариабельных участках генов, отвечающих за синтез иммуноглобулинов. Это приводит к разделению В-лимфоцитов на центроциты, способные синтезировать высокоспецифичные антитела (иммуноглобулины), которые в результате последовательных действий выживают и дифференцируются в плазматические клетки или клетки памяти, и центроциты, которые не могут синтезировать иммуноглобулин (они получают сигнал к апоптозу, и погибают). Молекулярно-генетические исследования показали, что клетки Березовского-Штенберга являются клетками, в которых произошли нежелательные мутации, но по каким-то причинам апоптоз в них был блокирован, и они получили способность к неконтролируемой пролиферации. Факторами, блокирующими апоптоз, могут быть вирусы. A.S. Evans (1971) и N. Muller et al. (1989) выявили зависимость между инфицированностью вирусом Эпштейна-Барр и частотой возникновения ЛГМ. Считается, что вирус Эпштейна-Барр является активатором протоонкогена bcl-2, с-туса, который блокирует процесс апоптоза [1,4].

Лимфогранулематозом, в основном, поражается лимфатическая система. Начавшись в одном участке тела, опухолевый процесс долгое время может оставаться локальным. Локальные формы заболевания рассматриваются как истинные опухоли и лечение их включает биопсию лимфоузлов с последующей лучевой и химиотерапией [2].

Литературные данные свидетельствуют, что изолированное поражение лимфогранулематозом органов желудочно-кишечного тракта является большой редкостью. При этом наиболее часто поражается желудок. Л.И. Савиных за 30 лет наблюдал всего 4 случая ЛГМ тонкой кишки,

подтвержденных гистологически. И.В. Столярова за 22 года изолированное поражение тонкого кишечника ЛГМ обнаружила у 1 больного и считает, что такие случаи являются случайной находкой хирурга или патологоанатома [3].

За многолетний период лечения больных ЛГМ под нашим наблюдением находилось трое пациентов с изолированным поражением тонкого кишечника лимфомой Ходжкина.

Двух пациентов машина скорой медицинской помощи доставила в хирургическое отделение городской клинической больницы № 7 с диагнозом — перитонит. Приводим одно из наблюдений.

Больной К., 21 год, при поступлении жаловался на интенсивные боли в животе, без четкой локализации, не связанные с приемом пищи, снижение аппетита, слабость и периодическую субфебрильную температуру.

Из анамнеза: болен в течение 1 месяца, за медицинской помощью не обращался.

Объективно: общее состояние больного средней степени тяжести. Нормостеник. Подкожно-жировая клетчатка слабо выражена. Кожные покровы повышенной влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела 37,3°C. Пульс 85 ударов в минуту, ритмичный. Границы сердца не расширены, тоны чистые, АД 115/80 мм рт. ст. Границы легких в норме, дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Живот правильной формы, слабо участвует в акте дыхания. При пальпации: умеренное напряжение мышц передней брюшной стенки и разлитая болезненность, печень и селезенка не увеличены; печеночная тупость сохранена. Симптомы Щеткина-Блюмберга, Воскресенского положительные. Симптом XII ребра отрицательный с обеих сторон. Диурез достаточный. Стул в течение двух недель 2-3 раза в день, жидкий, без слизи и крови.

Анализ крови: Нв — 96 г/л, ЦП — 0,9, эритроциты — $3,0 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $12,5 \times 10^9/л$ (эозинофилы — 1, п/я — 7, с/я — 64, лимфоциты — 20, м — 8), СОЭ — 46 мм/ч. Резко выражен анизо- и пойкилоцитоз.

Анализ мочи: количество — 200 мл, уд. вес — 1013, белок — 0,015, лейкоциты — единичные в п/зр., эритроциты — единичные в п/зр. Диастаза — 64 ед.

Выставлен диагноз перитонита неясной этиологии.

24.12.1983 г. выполнена операция. Под эндотрахеальным наркозом, после обработки операционного поля спиртовым раствором хлоргексидина, произведена лапаротомия. Ревизия брюшной полости: выпота нет, в средней части тощей кишки на фоне легкой гиперемии висцеральной брюшины определяются три очага серо-мраморного цвета, округлой формы, размером до 1,5 см в диаметре

на расстоянии 10-12 см друг от друга. В центральном узле перфоративное отверстие до 3 мм в диаметре, через которое поступает кишечный химус. Произведена резекция тонкой кишки на протяжении 85 см с анастомозом бок в бок. Санация брюшной полости и дренирование по Redon'у. Рана брюшной стенки послойно ушита. Асептическая наклейка.

Послеоперационное течение гладкое. Результат гистологического исследования — в подслизистом слое тонкой кишки продуктивный гиперпластический процесс с выраженной пролиферацией лимфоидных клеток и гистиоцитов, клетки Березовского-Штенберга.

Приводим другое наблюдение.

Больной Б., 28 лет, поступил в инфекционное отделение Городской клинической больницы №6 в августе 1989 г. в связи с выраженной слабостью, повышением температуры до 39°C.

Анамнез заболевания. В июле 1989 г. впервые повысилась температура тела до 38-39°C. Больной обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. Заподозрена ОРВИ. Лечился амбулаторно в течение месяца, однако улучшение не наступило. Участковым терапевтом направлен в инфекционное отделение с подозрением на паратифозное заболевание.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные. Подкожно-жировая клетчатка умеренно выражена. Периферические лимфоузлы не увеличены. Границы сердца не расширены, тоны ритмичные, АД 125/80 мм рт. ст. Пульс 78 ударов в минуту. Границы легких в норме, дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Живот правильной формы. Мышцы передней брюшной стенки не напряжены. В мезогастральной области слабая разлитая болезненность. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптомов раздражения брюшины нет. Симптом XII ребра отрицательный с обеих сторон. Диурез достаточный. Стул учащен до 3-х раз в день, без слизи и крови.

Анализ крови от 18.08.1989 г.: Нв — 98 г/л, ЦП — 0,9, эритроциты — $3,3 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $9,8 \times 10^9/л$ (б — 1, э — 3, п/я — 8, с/я — 68, лимфоциты — 18, моноциты — 2), СОЭ — 28 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок — 68 г/л; билирубин: общий — 22 $\mu\text{mol/L}$; прямой — 16 $\mu\text{mol/L}$; непрямой — 6 $\mu\text{mol/L}$; креатинин — 95 $\mu\text{mol/L}$; мочевины — 6,5 $\mu\text{mol/L}$; сахар — 4,5 $\mu\text{mol/L}$; K^+ — 4,5; Na^+ — 135.

Анализ мочи: количество — 250 мл, уд. вес — 1015; белок — нет, сахар — нет, лейкоциты — 1-2 в п/зр, эритроциты выщелоченные — 2-3 в п/зр.

Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования: обзорная рентгенография грудной

клетки, КТ и УЗИ брюшной полости — очаговых образований не выявлено, забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Бактериологическое исследование кала — отрицательное.

Больному проводилась инфузионно-дезинтоксикационная терапия кристаллоидными растворами. На фоне проводимой терапии у больного появились головные боли, нарастала мышечная слабость, сохранялась гектическая температура (39-39,5°C). 12.09.1989 г. в 12 часов у больного усилились боли в животе. Больной консультирован хирургом: данных за острые хирургические заболевания нет, рекомендовано динамическое наблюдение.

15.09.1989 г. в 23 часа у пациента появились резкие боли в животе. Осмотрен дежурным хирургом.

Состояние больного тяжелое. Кожные покровы бледные, влажные. Температура тела 38,5°C. Пульс 100 ударов в минуту, ритмичный. АД 105/70 мм рт. ст. Границы сердца не расширены, тоны чистые. Границы легких в норме, дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Язык сухой, обложен серым налетом. Живот правильной формы, втянут, слабо участвует в акте дыхания. При пальпации выраженное напряжение мышц передней брюшной стенки. Симптомы Щеткина-Блюмберга, Воскресенского положительные. Стул и диурез не нарушены. Лейкоцитоз — $15 \times 10^9/\text{л}$. Диагноз: перитонит. Больной переведен в хирургическое отделение.

16.09.1989 г. в 01:10 операция — лапаротомия. В брюшной полости серозный выпот до 200 мл, без запаха. Ревизия: в средней части тонкой кишки обнаружены 5 плоских образований серо-мраморного цвета, округлой формы, размерами 0,2×1,3 — 0,2×1,0 см. В двух из них — перфоративные отверстия 0,1×0,2 см. На протяжении 90 см — инфильтрация стенки тонкой кишки. Лимфатические узлы брыжейки тонкой и толстой кишки не увеличены. Произведена резекция 110 см ТК в пределах здоровых тканей. Анастомоз конец в конец. Брюшная полость промыта 8 литрами фурацилина 1:5000, осушена, дренирована по Redon'у. Асептическая повязка. Послеоперационное течение гладкое, заживление раны первичным натяжением.

Гистологическое исследование — ЛГМ подслизистого слоя тонкой кишки, нодулярный вариант.

Все больные после выписки из хирургического стационара были направлены в онкологический диспансер для проведения химиотерапии.

Таким образом, органная форма лимфогранулематоза тонкой кишки является редким заболеванием, не имеющим специфической клинической картины, что вызывает определенные трудности диагностики.

LYMPHOGRANULEMATOSIS OF SMALL INTESTINE

G. N. Filkin, Yu. A. Dykhno, R. A. Zukov, E. A. Gorbunova
Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. Lymphogranulematosis is extremely rare localized in the wall of the small intestine. The authors observed three patients with intestinal form of Hodgkin's disease, complicated by perforation and peritonitis. The disease was not accompanied by typical clinical presentation: the increasing of peripheral lymph nodes, splenomegaly, hectic fever, that made it difficult to diagnose. Timely detection of the disease and chemotherapy could help to prevent life-threatening complications of patients.

Key words: lymphogranulematosis, Hodgkin's disease, small intestine, diagnosis, complication.

Литература

1. Лимфогранулематоз: сб. науч. тр. / Под ред. И.А. Кассирского, Г. П. Шульцева. — М., 1968. — 134 с.
2. Онкология: национальное руководство / Под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 909-915.
3. Шмурун Р. И., Витко С. В. Изолированный лимфогранулематоз тонкой кишки, осложненный острой кишечной непроходимостью и инфарктом миокарда // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2006. — № 4. — С. 107-108.

Steidl C., Connors J.M., Gascoyne R.D. Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma: Increasing Evidence of the Importance of the Microenvironment // J. Clin. Oncol. — 2011. — Vol. 29. — P. 1812-1826.

Сведения об авторах

Филькин Геннадий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2671710; e-mail: onko@krasgma.ru

Дыхно Юрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2671710; e-mail: dykhno-yury@mail.ru.

Зуков Руслан Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280861; e-mail: zukov_rus@mail.ru.

Горбунова Екатерина Александровна — клинический ординатор кафедры клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2671710; e-mail: opium-100@yandex.ru.