

# Случай редкой формы неходжинской лимфомы желудочно-кишечного тракта в виде энтеропатии, ассоциированной с Т-клеточной лимфомой

Б.В. Трапезникова, О.Н. Семагина

Сургутская окружная клиническая больница

**Ключевые слова:** энтеропатия, Т-клеточная лимфома, целиакия.

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) – это опухоли, происходящие из зрелых (посттимических) Т-лимфоцитов и НК-клеток. Эта редкая группа заболеваний характеризуется биологической гетерогенностью и составляет около 15 % от всех лимфом. Вне зависимости от особенностей своего развития и течения это агрессивные лимфомы с плохим прогнозом. В отличие от В-клеточных лимфом большинство ПТКЛ в настоящее время не имеют чётких генетических и молекулярных признаков, а морфологические и иммунологические черты различных нозологических форм нередко пересекаются [2, 3].

Энтеропатия, ассоциированная с Т-клеточной лимфомой, – одна из самых редких форм Т-клеточных лимфом ЖКТ, которая клинически характеризуется диареей и выраженной потерей массы тела [1]. Для стран азиатского континента её встречаемость относится к казуистическим случаям (в Европе и Америке – несколько чаще) [3, 4, 7]. В 2003 году в Корее описан случай энтеропатии, ассоциированной с Т-клеточной лимфомой у 60-летней женщины, единственным проявлением которой было повторяющееся кишечное кровотечение [7].

Этой формой лимфом может осложниться (через длительное время) глютенная энтеропатия. Однако чаще всего она возникает на фоне целиакии. У большинства больных может развиваться диссеминация опухоли на печень, селезёнку, лёгкие, кожу и костный мозг [4].

Морфологические изменения в тонкой кишке характеризуются обширным язвообразованием и некрозом. Клетки опухоли экспрессируют Т-клеточные антигены. Прогноз обычно неблагоприятный. Хирургическое лечение и химиотерапия малоэффективны [5]. Лечение затруднено в связи с истощением и высоким риском перфорации толстого кишечника. В конечном итоге, выживаемость крайне низкая, длительные ремиссии редки [4]. В 2000 году в Великобритании опубликованы результаты лечения 31 пациента (исследование

длилось с 1979 по 1996 год). В 35 % случаев в анамнезе была целиакия. Кратковременный эффект от химиотерапии был у 10 человек. 5-летняя выживаемость составила 19,4 % [6].

**Приводим собственное наблюдение.** Больная Я., 18 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение в крайне тяжёлом состоянии из поселковой больницы с жалобами на частый стул (от 5 до 15 раз в сутки), кашицеобразный или жидкий, от коричнево-зелёного до чёрного цвета с примесью тёмно-вишнёвой крови до 50 мл в сутки, повышение температуры тела до фебрильных цифр (максимум 39 °С), нарастающую сильную общую слабость, опущение левого верхнего века, общую отёчность.

Из анамнеза известно, что больная страдает неустойчивым стулом и эпизодами неутонченной гипертермии с рождения. В 5 лет впервые обследовалась по поводу кишечной диспепсии, выставлен диагноз: первичная экссудативная энтеропатия, непрерывно-рецидивирующее течение. Тогда же впервые зарегистрировано снижение общего белка крови до 26 г/л и снижение Hb до 105 г/л. Самочувствие несколько стабилизировалось после начала приёма пероральных гормональных препаратов (преднизолон 30 мг/сут), переливания СЗП, альбумина, эритроцитарной массы. Регулярно наблюдалась, госпитализировалась в стационар при ухудшении.

В 15 лет впервые отметила появление примеси крови тёмно-вишнёвого цвета в каловых массах. От проведения колоноскопии пациентка регулярно отказывалась. По ФГДС и УЗИ ОБП – без значимой патологии. С 17 лет частый кашицеобразный стул с небольшой примесью крови сохраняется постоянно, появляются отёки на нижних конечностях. Пациентка постоянно принимает ферментные препараты, пробиотики, препараты железа, периодически – преднизолон 30 мг/сут. Без особого эффекта. Последнее ухудшение – с августа 2008 года, когда стул участился до 15 раз в сутки, с примесью крови, повысилась температура тела до 39 °С, нарасла слабость. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния, пациентка переведена в сопровождении врача-реаниматолога из поселковой больницы в реанимационное отделение окружной клинической больницы.

При поступлении: состояние крайне тяжёлое, температура тела 38,6 °С, выраженный астенический синдром. Пациентка вялая, адинамичная, бледная, в сознании. Множественные геморрагии в местах инъекций, скудное суковичное отделяемое из места установки подключичного катетера. Умеренно выраженное опущение левого верхнего века. В лёгких дыхание везикулярное ослабленное с обеих сторон, хрипов нет, ЧДД – 18 в мин. АД – 70/40 мм рт. ст., ЧСС – 122 в мин. Живот несколько увеличен в объёме за счёт свободной жидкости, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень и селезёнка не увеличены. Стул в день поступления 10 раз, жидкий, тёмно-коричневый с примесью тёмно-вишнёвой крови.

При обследовании на момент поступления: снижение Hb до 26 г/л, лейкоциты –  $4,4 \times 10^{12}$ , палочкоядерный сдвиг (п. – 19 %), тромбоциты –  $2 : 100$ , некоторое увеличение количества тромбоцитов ( $352 \times 10^9$ ). В биохимическом анализе крови обратило внимание значительное снижение уровня общего белка – до 14 г/л, альбуминов – до 14,9 г/л, холестерина – до 0,8 ммоль/л, повышение активности АСТ – до 91 ед/л. В коагулограмме: ФГ – 0,45 г/л, ПТИ – 39 сек, АТ-3 – 23 %, STA–плазминоген – 26 %, Д-димеры – 0,21. Прокальцитонин – отрицательный, ЦИК – 20 ЕД, ОЖСС – 33,04 мкмоль/л, сывороточный ферритин – 699 нг/мл. В копрограм-

ме: стул жидкий, зелёный, слизь (++) , детрит (++) , лейкоциты – 15–18, дрожжи (++++). Рентгенологически подтверждена двухсторонняя пневмония. УЗИ ОБП: умеренное увеличение печени (правая доля – 158 мм, левая доля – 93 мм, эхоструктура однородная, свободная жидкость – до 500 мл). Выставлен диагноз: экссудативная энтеропатия, тяжёлое течение, врождённая аутоиммунная форма, непрерывно-рецидивирующее течение. Синдром мальабсорбции, мальдигестии. Выраженная диспротеинемия. Вторичная панцитопения. Анемия тяжёлой степени. ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции. Гипотрофия. Язвы прямой кишки. Внебольничная двухсторонняя пневмония. Птоз левого века. Миастеноподобный синдром? Объёмное образование головного мозга? НЯК? Болезнь Крона?

Начата терапия, направленная на поддержание гемодинамики, восполнение ОЦК, гемокомпонентная, гемостатическая, салофальк, антибактериальная терапия (меропенем), экстракорпоральная коррекция гемостаза на аппарате PRISMA, энтеральное и парентеральное питание, назначен преднизолон в дозе 150 мг/сут. Запланировано проведение колоноскопии при стабилизации состояния. На фоне лечения: повышение общего белка – до 41 г/л, альбумина – до 16,25 г/л, холестерина – до 1,82 ммоль/л, ФГ – до 2,04 г/л, ПТИ – до 50 сек, АТ-3 – до 52 %. Из кала получен рост *Saccharomyces cerevisiae*. По ЭКГ увеличение ЧСС до 135 в минуту, выраженные диффузные изменения миокарда. От ФГДС пациентка категорически отказалась. ФКС, в связи с неудовлетворительной подготовкой, проведено не в полном объёме, аппарат введён в купол слепой кишки. В просвете слепой кишки «старая» жидкая кровь. В прямой кишке 2 язвы в диаметре 0,5–0,6 см с фибрином белого цвета на дне. Взята биопсия слизистой и с краев язв. Биопсия язв: хронический атрофический колит. Биопсия тонкой кишки: хронический активный энтерит.

После стабилизации состояния пациентка переведена на 5-й день в отделение гастроэнтерологии. При переводе состояние стабильно тяжёлое, бледная, адинамичная. Температура тела 38,0 °С, в ночное время до 39,0 °С. Птоз левого века стал более выраженным. Геморрагии в местах инъекций несколько уменьшились. АД – 95/60 мм рт. ст., ЧСС – 100–110 в мин. Болей в животе нет, сохраняются явления асцита. Стул в день до 5 раз в сутки, жидкий, тёмно-коричневый со слизью без крови, полифекалия до 1 500 мл/сутки. Сохраняется гипопротейнемия, коагулопатия, нейтропения. Клинического ответа на преднизолон, салофальк, антибактериальные препараты нет. Доза преднизолона увеличена до 300 мг/сут. Продолжена терапия, начатая в отделении реанимации, добавлен флуконазол 300 мг/сутки, многократные инфузии аминокислот, жировых эмульсий. Учитывая тяжесть состояния, неоднократно собирались консилиумы в составе заведующих кафедрами терапии, хирургии, заведующими профильными отделениями. Проводилась дифференциальная диагностика болезней тонкой кишки (туберкулёзное поражение, болезнь Крона, болезнь Уиппла, глютеносная энтеропатия).

Продолжено дообследование: Ig A – 1,4 г/л, Ig G – 12,5 г/л, Ig M – 2,5 г/л, а/т к ДНК – 20 МЕ/мл, ANA, антитела к кардиолипинам, криоглобулин, РФ – отрицательные, АСЛО – 63 ЕЕ/мл, щелочная фосфатаза – 2,84 МЕ/л. По УЗИ ОБП в динамике сохраняется умеренное количество жидкости – до 500 мл. При контроле рентгенографии грудной клетки – признаки застойных явлений. ЭХО-КГ: полости сердца не расширены, ФВ – 60 %. ЭКГ в динамике: снизился вольтаж зубцов в стандартных и усиленных отведениях.

Пациентка осмотрена невропатологом, не исключался объёмный процесс головного мозга. По МРТ головного мозга данных за объёмное образование не получено, незначительно выраженная смешанная гидроцефалия. Заподозрено гематологическое заболевание. Пациентка осматривается гематологом, выполнена костно-мозговая пункция: лейкоемизации не выявлено (костный мозг малоклеточный, лейко-эритробластическое отношение 10,5 : 1, задержка созревания на стадиях миелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов).

При пассаже бария по тонкой кишке отмечается дуоденогастральный рефлюкс. Через 1,5 часа – поступательное заполнение петель тонкой кишки, преимущественно левых отделов без признаков нарушения эвакуации.

Проведено ФГДС, от которого ранее пациентка категорически отказывалась. Заключение: слизистая желудка гиперемирована в области тела, там же множественные язвы, покрытые фибрином (у большой кривизны до 1,0 см в диаметре, глубиной до 0,2 см). В луковице ДПК и проксимальной части постбульбарного отдела тоже имеются язвы до 1,0 см, покрытые фибрином. Вокруг некоторых язв разрастания по типу гипергрануляций (взята биопсия). Также имеются полиповидные образования до 0,2 см с гиперемированной поверхностью и налётом фибрина. Дистальнее слизистой представлена в виде чередования участков гиперемии (взята биопсия) слизистой с участками с выраженной атрофией (взята биопсия). При гистологическом исследовании в образцах участков атрофии и гиперемии морфологическая картина хронического атрофического дуоденита. При гистологическом исследовании участков гипергрануляции в строме выявлены фрагменты, инфильтрированные крупными лимфоцитами с овальным ядром и 2 ядрышками, видны единичные фигуры митоза. В железах исчезновение бокаловидных клеток, гиперхромия ядер. Не исключается MALT-лимфома. Исследование отправлено на иммуногистохимическое исследование: крупные клетки в строме экспрессируют на мембране маркер лимфоцитарной дифференцировки CD 45/LCA. Эпителий желез экспрессирует эпителиальные маркеры Cytokeratin-PAN и Cytokeratin № 8. Для оценки экспрессии CD20 недостаточного материала. Учитывая тяжесть состояния пациентки, брать повторную биопсию из кишечника и ДПК не представлялось возможным. На 20-й день после госпитализации проведена телемедицинская консультация с Московской ЦКБ № 1. Консультант согласилась с диагнозом экссудативной энтеропатии и возможным присоединением злокачественной лимфомы. Рекомендовано повторное ФКС для уточнения диагноза после стабилизации состояния пациентки, уменьшение дозы преднизолона до 50 мг/сутки.

На фоне лечения состояние сохранялось тяжёлым, с ухудшением. Температура тела неоднократно немотивированно поднималась в течение суток до фебрильных цифр. Учитывая подозрение на лимфому, нарастающий птоз левого века был расценен как возможный очаг экстрамедуллярного поражения. В динамике нарастание общей слабости, геморрагического синдрома (появилась мелкоочечная геморрагическая сыпь на груди, спине). АД несколько повысилось на фоне инфузионной терапии до 102/70 мм рт. ст., ЧСС снизилось до 75–78 в мин, появились умеренные боли в эпигастрии, правом подреберье. Стул участился до 10–12 раз в сутки, жидкий, тёмно-вишнёвый с примесью слизи, появилась вновь свежая кровь до 20–30 мл за одну дефекацию, полифекалия до 2 000–2 300 мл/сутки. Наросла гипопротейнемия, коагулопатия, панцитопения (табл. 1). В течение

День госпитализации	Лейкоциты, $\times 10^9$	Палочко-ядерные формы, %	СОЭ, мм рт. ст.	Тромбоциты, $\times 10^9$	Нб, г/л	Общий белок, г/л	ФГ, г/л	ПТИ, %
При поступлении	4,4	19	7	352	26	14	0,45	39
На 2-й день	5,2	62	10	136	70	41	2,0	42
На 5-й день	5,0	88	14	179	96	30	2,04	50
На 10-й день	1,57	65	5	56	42	26,4	0,9	30
На 20-й день	1,7	55	13	26	59	36,0	0,8	41

нескольких дней на фоне массивных переливаний СЗП, эритроцитарной массы, тромбоконцентрата состояние ухудшалось, температура тела постоянно на уровне фебрильных цифр, кровоизлияние в склеры, АД 80/45 мм рт. ст., ЧСС увеличилось до 132 в минуту, жидкий стул до 12 раз в сутки, по-лифекалия до 2 500 мл/сутки. Стул вишнёвый со свежей кровью сгустками до 500 мл/сутки. Пациентка с клиникой кишечного кровотечения переведена в реанимационное отделение, неоднократно осматривается хирургами. Прогрессивно нарастает панцитопения, состояние ухудшается, и при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности наступает клиническая смерть на 24 сутки от поступления в стационар.

**Протокол патологоанатомического вскрытия:** сердце размером 11 × 9 × 8 см, массой 210 г, миокард на разрезе бледно-коричневый, во всех отделах сливающиеся очаги светло-бежевого цвета. В брюшной полости 2,5 л жёлтой жидкости с хлопьями. Желудок растянут, содержит 1,5 л геморрагической жидкости. Слизистая желудка бордовая, в теле и антруме – сливающиеся язвы от 1 до 3 см в диаметре, часть с приподнятыми краями, некоторые – с чёрным дном и налетом фибрина. ДПК с округлыми разрастаниями слизистой диаметром до 1 см, слизистая бордовая, отёчная. На всём протяжении кишечника – отёк слизистой оболочки с формированием язв со глаженными краями. Слизистая кишки бордовая, отёчная, сплошь – сливающиеся язвы с фибриновым налетом. Печень на разрезе коричневая с многочисленными серо-жёлтыми очагами 0,2–1 см, в части очагов – кровоизлияния в центре. Лимфоузлы брыжейки и ворот печени увеличены до 3 см, рыхлые, на разрезе розовые с бордовыми участками. В верхнем полюсе правой почки выявляется очаг размягчения серо-розового цвета, диаметром 1,2 см.

**Гистологическое исследование:** кардиомиоциты с явлениями вакуольной дистрофии цитоплазмы. Строма миокарда с диффузно-очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Среди клеток инфильтрата выявляются клетки с округлым ядром и выраженным ядрышком, обильной светлой цитоплазмой. Часто встречаются крупные клетки, многие из которых – многоядерные. Структура печени нарушена за счёт выраженной жировой дистрофии гепатоцитов. Во всех полях зрения выявляются инфильтраты из крупных атипичных клеток и малых лимфоцитов. В почках выявляются единичные инфильтраты из крупных атипичных клеток и малых лимфоцитов. В желудке и кишечнике – обширные участки некроза слизистой оболочки глубиной до

мышечной пластинки. Собственная пластинка слизистой оболочки, подслизистый и частично мышечный слой диффузно-очагово инфильтрованы малыми лимфоцитами с примесью атипичических клеток. Инфильтрат проникает интраэпителиально и разрушает эпителиоциты. Вне язвенных дефектов слизистая оболочка с отёком и набуханием волокон собственной пластинки, умеренно выраженной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией.

**Иммунофенотипирование клеточного инфильтрата:** атипичические опухолевые клетки и реактивные лимфоциты ярко экспрессируют на мембране и в цитоплазме CD3 и CD45RO. В опухолевых клетках выявляется яркая экспрессия bcl2. Отмечается высокая пролиферативная активность клеток опухоли Ki67 – 90 %. Экспрессия В-клеточных антигенов (CD20, CD79 $\alpha$ ), ЭМА, CD5, CD10, CD15, CD30, CyclinD1, CD23, ALK отсутствует.

На основании анамнеза, данных исследований, морфологического и иммуногистохимического исследования мы пришли к выводу, что в данном случае имело место комбинированное заболевание: Т-клеточная лимфома типа энтеропатии на фоне первичной экссудативной энтеропатии. Редкая клиническая форма лимфомы, тяжесть состояния пациентки затруднили раннюю и точную верификацию диагноза, но на прогноз это, в конечном счёте, не повлияло. Хирургическое лечение и химиотерапия, по данным литературы, малоэффективны, и выживаемость при Т-клеточной лимфоме типа энтеропатии крайне низкая.

#### Рекомендуемая литература

1. Богданов А.Н., Максимов А.Г., Саржевский В.О., Аносов Н.А. Особые формы неходжкинских лимфом // Практическая онкология. 2004; 3: 216–222.
2. Доронин В.А. Обзор по Т-клеточным лимфомам. Материалы Американского общества гематологов. Сан-Франциско, 2008 год. www.doctorlymphoma.ru.
3. Криволапов Ю.А. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования первичных биопсий у 400 больных неходжкинскими лимфомами в Северо-Западном регионе России (в соответствии с классификацией ВОЗ // Терапевтический архив. 2004; 7: 13–25.
4. Саваж К.Д. Агрессивные периферические Т-клеточные лимфомы. Образовательная программа американского общества гематологов, 2005.
5. Dieter R.S., Duque K. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a case report and literature review // WMJ. 2000; 99: 7: 28–31.
6. Gale J.S., Mead G.M., Sweetenham J.W. et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center // J Clin Oncol. 2000; 18: 4: 795–803.
7. Yang D.H., Myung S.J., Chang H.S. et al. A case of enteropathy-associated T-cell lymphoma presenting with recurrent hematochezia // Korean J Gastroenterol. 2003; 42: 6: 527–532.