

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N8.](#)

Текущий раздел: **Гастроэнтерология**

## **Состояние тонкой кишки в процессе химиолучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина.**

Хомов Д.А. , Синева Ю.В., Сотников В.М., Иванова О.В., Грунин И.Б., Волоцков В.И.  
ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий», г. Москва.

Адрес документа для ссылки: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/homov\\_v8.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/homov_v8.htm)

### **Резюме**

В статье описывается опыт применения капсульной эндоскопии у больных с диагнозом «Лимфома Ходжкина» с целью выявления поражений тонкой кишки в процессе химиолучевой терапии. До настоящего времени тонкая кишка была малоизученным органом, в особенности, тощей и подвздошной ее отделы. Полученные нами данные по использованию капсульной эндоскопии в диагностике поражений тонкой кишки в процессе химиолучевого лечения свидетельствуют о том, что в перспективе, при широком внедрении данного метода в клиническую практику, возможно, придется пересматривать статистические данные о частоте, структуре, процентном соотношении осложнений со стороны данного органа.

**Ключевые слова:** Лимфома Ходжкина, химиолучевое лечение, лучевые реакции организма, капсульная эндоскопия.

**Khomov D.A. Sinev Yu. V., Sotnikov V.M., Ivanova O.V., Grunin I.B., Volotskov V.I.**

Changes of small intestine during chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma.

Federal State Enterprise "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of  
Rosmedtechnology Department

### **Summary.**

Small intestine during chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma was assessed with capsule endoscopy. The unique experience of the authors shows, that the rate of small intestine pathology caused by chemo-radiotherapy may in future be reassessed.

**Keywords:** capsule endoscopy, small intestine, chemo-radiotherapy

До настоящего времени тонкая кишка была малодоступным для визуализации органом, в особенности тощей и подвздошной ее отделы. В значительной степени это обусловлено большой протяженностью тонкой кишки, наличием ее многочисленных изгибов и отсутствием технологии эндоскопического исследования тощей и подвздошной кишки [1]. Благодаря внедрению современных программ химиолучевого лечения Лимфома Ходжкина превратилась в заболевание с благоприятным прогнозом [2]. Однако, осложнения, возникающие в результате лечения, не только влияют на качество жизни пациентов, но и негативно сказываются на прогнозе заболевания. Органы желудочно-кишечного тракта, являясь одними из наиболее химио- и радиочувствительных, страдают при применении любой схемы лечения, и если оценка состояния их в процессе лечения и проводится, то только при наличии жалоб пациента, и ограничивается эзофагогастроскопией и реже - колоноскопией.

Широко известно, что с побочным действием препаратов, используемых в химиотерапии, на гемопозз конкурирует по частоте диспепсический синдром, который возникает обычно как одна из форм непосредственных или ближайших, связанных больше со свойствами, чем с полученной суммарной дозой цитостатика, токсических реакций. Передозировка (абсолютная или относительная) цитостатика, обычно не вызывающая проявлений диспепсии, несомненно, способна привести к ряду подобных расстройств. Однако, если учесть терапевтические пределы разовых и суммарных доз препаратов, то их качественная характеристика в отношении способности обуславливать диспепсический синдром преобладает над количественными факторами [3].

Диспепсический синдром включает в себя в различных комбинациях тошноту, рвоту, анорексию, стоматит, режю – эзофагит, диарею, симптом «раздраженного желудка», а при специфических условиях – атонию кишечника и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта [3].

Часть перечисленных осложнений может наблюдаться сразу или через несколько часов после первых введений препарата и закономерно повторяться при последующих введениях. Такой рефлекторный побочный эффект обычно заключается в появлении тошноты и рвоты.

В зависимости от скорости метаболизма и выведения цитостатика из организма тошнота и рвота бывают кратковременными или длящимися до 1-2 сут.

Чувствительность к эметическому действию цитостатиков весьма индивидуальна. При лечении одним и тем же препаратом в стандартном режиме и дозах у одних больных возникает неукротимая рвота, а у других не наблюдается даже тошноты.

Причиной поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта от мукозита до язвенных изменений является прямое цитотоксическое действие химиотерапевтических препаратов на быстро пролиферирующий эпителий [3]. Язвенные поражения кишечника являются самым тяжелым осложнением из группы диспепсических расстройств, череватым кровотечениями и перфорациями[3].

Диспепсический синдром представляет собой существенную часть наиболее общих для различных химиопрепаратов и относительно неспецифических побочных действий, требующих специальных мер профилактики и лечения, если они превышают допустимые пределы манифестации, согласно рекомендациям ВОЗ по градации побочных эффектов химиотерапии. Таким пределом является симптоматика с оценкой 2 балла (табл. 1).

Диспепсические нарушения 3-й и 4-й степени ведут к необходимости временного или окончательного прекращения цитостатической терапии в любом ее варианте и проведения неотложной терапии [3].

Таблица 1. Оценка интенсивности (в баллах) диспепсического синдрома

Осложнение	0	1	2	3	4
Стоматит	Нет	Раздражение, гиперемия	Гиперемия, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	Язвы, возможность принимать только жидкую пищу	Питание не представляется возможным

Тошнота и рвота	Нет	Тошнота	Кратковременная рвота	Рвота, требующая коррекции	Неукротимая рвота
диарея	нет	Переходящая, меньше 2 дней	Переносимая, но больше 2 дней	непереносимая, требующая лечения	Профузный понос с наличием крови в кале, обезвоживание

Лучевое лечение онкологических больных может сочетаться с острым и отсроченным повреждением нормальных тканей, которое наблюдается в пределах от нескольких дней до недель или месяцев и даже лет после облучения. Исследования в области лучевых реакций организма продолжаются и сегодня, в основном это исследования *in vitro*.

По последним данным повреждения нормальных тканей, индуцированных ионизирующим излучением, различаются в зависимости от органа мишени и типов клеток. Острые или ранние реакции изначально характеризуются быстро возникающими изменениями в течение нескольких часов, такими как нарастающий отек эндотелия, повышение проницаемости сосудов и отек тканей за счет инфильтрации лимфоцитами. Апоптоз эндотелиальных клеток – важная составляющая в картине острого радиационного повреждения сосудистой системы облученного органа. Ответ сосудистой системы на облучение есть количественное отношение погибших клеток и процессов регенерации с помощью выживших стволовых клеток [4].

Поздние реакции, встречающиеся через месяцы или даже года после облучения являются изначально результатом ремодулирования стромы, приводящее к фиброзу, дисфункции органа и некрозу. Хотя, раннее возбуждение молекулярных связей, результируя манифестацию поздних реакций обычно встречаются сразу после облучения, гибель клеток и процессы перестройки тканей, начинающиеся с этих механизмов, развертываются долгое время [4].

Лучевое повреждение сосудов протекает двумя путями. Острые сосудистые изменения (до 24 часов) представлены, в основном, индуцированной радиацией гибелью клеток эндотелия [5]. Поздние (до нескольких месяцев) включают расширение капилляров, истончение базальной мембраны, телеангиоэктазии и потерей коллагена [6]. Капилляры – самый чувствительный компонент сосудистого русла [7,8]. Эндотелий капилляров отвечает на излучение адгезией лейкоцитов, разбуханием клеток эндотелия и снижением проницаемости капилляров [9].

Клеточные и молекулярные реакции эндотелиальных клеток на ионизирующее излучение хорошо изучены только *in vitro* [10].

Увеличение концентрации токсинов в тканях после облучения может быть следствием ранней фазы воспаления поздних стромальных повреждений. В легких, например, лучевые пневмониты прогрессируют в фиброз [8].

Индукцированная излучением соединительнотканная перестройка тканей, есть многокомпонентный процесс, происходящий по межклеточным связям через цитокины и факторы роста, которые индуцируются в процессе ответа на облучение каждым типом клеток в отдельности. Специфические фиброзные изменения, такие как накопление коллагена и других белков экстрацеллюлярного матрикса, в основном основываются на реактивации системы фибробластов [11-13]. Это показывает, что ионизирующее излучение индуцирует конечную дифференцировку потенциальных митотических фибробластов в постмитотические фиброциты [14-20]. Окончательно дифференцированные фиброциты функционируют и активируют клетки системы

фибробластов для продукции ткане-специфичных коллагена и молекул матрикса, обычно факторов роста и цитокинов [12, 15, 20-22].

Основываясь на этих функциональных свойствах фибробласт-фиброцит системы, можно предположить, что индуцированная излучением аккумуляция постмитотических фиброцитов приведет к увеличению синтеза и экстрацеллюлярному отложению коллагена [4].

Другой интересный аспект в контексте постлучевой перестройки ткани был опубликован Strup-Perrot и соавторами [24] в 2006. Исследуя воздействие ММП белков у крыс в процессах перестройки экстрацеллюлярного матрикса эпителия толстой кишки при облучении, они определили две фазы ответа ткани на лучевую агрессию – эпителиальное оголение и последующее заживление. Исследование показало, что в фазе обнажения, повреждения слизистой оболочки сочетались с локальным подъемом ММП подтипов, включающихся в процессы деградации базальной мембраны, это ММП-2, -3 и -9.

Учитывая многообразие реакций организма на проводимую терапию, и не до конца изученные механизмы возникновения этих реакций, следовало бы предположить, что во время проведения противоопухолевого лечения всем пациентам назначается исследование желудочно-кишечного тракта с целью своевременного выявления нежелательных эффектов лечения. Но как уже говорилось выше, при отсутствии жалоб пациента на органы желудочно-кишечного тракта, пациентам избегают назначать эндоскопические исследования.

В нашем центре была проведена капсульная эндоскопия 26 пациентам разного пола и возраста, в различные сроки лечения и после лечения с диагнозом «Лимфома Ходжкина». Данная группа пациентов была выбрана в связи с тем, что противоопухолевое лечение включает в себя химиотерапию и лучевую терапию, зачастую на парааортальные лимфоузлы, в связи с чем тонкая кишка неизбежно попадает облучаемую область.

Подготовка к исследованию проводилась по стандарту, рекомендованному фирмой производителем данного эндоскопического оборудования и заключалась в следующем: После 10 часов вечера накануне проведения капсульной эндоскопии воздержаться от приема пищи и жидкости, за исключением приема необходимых лекарств, запиваемых небольшим количеством воды.

Не принимать никакие лекарства в течение двух часов перед началом капсульной эндоскопии.

Воздержание от курения в течение 24 часов перед прохождением процедуры.

Пациентам мужского пола необходимо побрить в день проведения обследования живот в пределах 15 см выше и ниже пупка

Поражения желудочно-кишечного тракта были выявлены во всех случаях наблюдения. В 15 случаях (57,69 %) жалоб диспепсического характера пациенты не предъявляли, при этом у всех из них определялись выраженные воспалительные изменения тонкой кишки, в большинстве наблюдений определялись эрозии с незначительным капиллярным кровотечением, у двоих из них, помимо вышеперечисленных изменений были обнаружены стриктуры тощей и подвздошной кишки (рис. 1, 2) (что составило 3,85% от всех случаев наблюдения). Стриктуры были обнаружены по истечении трех лет после окончания лечения. Здесь же определялась резко выраженная лимфангиоэктазия (рис. 3) Эрозии двенадцатиперстной кишки определились у 12 пациентов, из них в 10 случаях наблюдения определялось кровотечение из эрозий, степень которого варьировала от незначительного до умеренного капиллярного. По частоте эрозии тощей и подвздошной кишки оказались практически на одном уровне 14 и 16 случаев наблюдения (53,85% и 61,54% соответственно), при этом в подавляющем числе наблюдений у тощей кишки была поражена проксимальная треть, а у подвздошной дистальная, причем капиллярное кровотечение чаще всего определялось из эрозий тощей кишки — двенадцать случаев из четырнадцати наблюдений (46,15% и 53,85% соответственно).

У всех больных при проведении капсульной эндоскопии было так же выявлено поражение ворсин кишки, что выражалось отеком или фиброзом, имелись также и сочетания отека и фиброза, что по данным исследований последних лет является различными стадиями одного и того же процесса. Фиброзные изменения ворсин чаще всего наблюдались в двенадцатиперстной и тощей кишке, в 38,46% случаев. Отек ворсин был выражен больше всего в двенадцатиперстной кишке — 76,92% случаев наблюдения. В подвздошной кишке эти изменения были относительно редким явлением (таб. 2).

Мальабсорбция определялась в 46,15% случаев.

Язвенные поражения тонкой кишки в процессе химиолучевой терапии оказались не столь частым явлением, как мы предполагали. Данный тип поражений составил всего 6 случаев наблюдения: четыре в тощей кишке и две в подвздошной, 15,38% и 7,69% соответственно. Из новообразований тонкой кишки в 2 случаях наблюдения были обнаружены полипы подвздошной кишки, что составило 7,69% от общего числа наблюдений, и у 4 пациентов в тощей кишке, одно из которых оказалось злокачественной лимфомой (рис.4), поражавшее проксимальную треть тощей кишки циркулярно. Также у пациента со злокачественной лимфомой были обнаружены афтозные язвы тощей и подвздошной кишки, что было расценено нами как очаги отсева злокачественного процесса(рис. 5).

Лимфофолликулярная гиперплазия была выявлена только в подвздошной кишке, в основном в дистальной ее трети (рис.6).

Изменения в сократительной способности тонкой кишки во время проведения химиолучевого лечения были выражены незначительно как по клинической симптоматике и данным объективного обследования, так и по частоте встречаемости ( таб. 2). Изменения выражались в снижении перистальтической активности кишки. В следствие снижения перистальтики капсула не достигла толстой кишки за время исследования в 4 случаях. Изменения в луковице двенадцатиперстной кишки были диагностированы редко, что было связано с невозможностью контроля за продвижением капсулы, а по полученным видеофрагментам судить о состоянии слизистой оболочки не представлялось возможным. В дополнение к изложенному следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев капсула очень быстро проходила через данный участок двенадцатиперстной кишки и отснятый материал не являлся информативным. Только в двух наблюдениях капсула оставалась в луковице до 1 минуты, что позволило в достаточной мере оценить состояние слизистой оболочки. При этом органических изменений обнаружено не было, когда как в петле двенадцатиперстной кишки и в желудке определялись изменения воспалительного характера.

Капсульная эндоскопия не предназначена для диагностики патологии желудка, но полученные видеофрагменты позволяют в некоторой степени судить об изменениях его слизистой оболочки, перистальтике. В двадцати случаях наблюдения из двадцати шести, был диагностирован гастрит. Эрозии на слизистой оболочке желудка диагностированы у восьми пациентов, что составило 30,77% случаев наблюдения.

Дуоденогастральный рефлюкс обнаружен у 14 пациентов (53,85% случаев), у половины из них капсула из двенадцатиперстной кишки была заброшена обратно в желудок.

Два исследования оказались неинформативными из-за спавшегося просвета кишки на всем ее протяжении. В последствии было выяснено, что пациенты при подготовке к исследованию не принимали пищу и жидкость более суток, что и явилось на наш взгляд причиной подобного явления.

Все обнаруженные нами изменения тонкой кишки, у пациентов проходящих химиолучевое лечение, так и после него, укладываются в современные теории реакции нормальных тканей на ионизирующее излучение и воздействия на них препаратов, использующихся в химиотерапии. Желудочно-кишечный тракт, являясь одним из наиболее чувствительных органов к такому воздействию, до последнего времени оценивался не в полном объеме, что было связано с техническими трудностями в диагностике его патологии, но благодаря методике капсульной эндоскопии появилась

возможность восполнить этот недостаток. Система позволяет при достаточно простой подготовке визуализировать патологию тонкой кишки, не принося серьезных неудобств пациенту.

В последние годы в онкологии одной из приоритетных задач становится не только повышение процента безрецидивной выживаемости, но и повышение качества жизни онкологических больных. В связи с чем своевременная диагностика и соответственно коррекция возникающих осложнений становится одной из главных проблем современной онкологии.

Учитывая тот факт, что более 50% обследованных нами пациентов не предъявляли жалоб на органы желудочно-кишечного тракта, при этом имея выраженные изменения в нем, следует рекомендовать полное эндоскопическое обследование, включающее не только традиционные фиброгастроскопию и фиброколоноскопию, но еще и капсульную эндоскопию, перед курсом противоопухолевого лечения для оценки возможных осложнений. Также следует проводить данные эндоскопические исследования во время и после проведения химиолучевой терапии с целью своевременного выявления и по возможности быстрой коррекции побочных действий проведенной терапии на органы желудочно-кишечного тракта, что благоприятным образом скажется на качестве жизни онкологических больных.

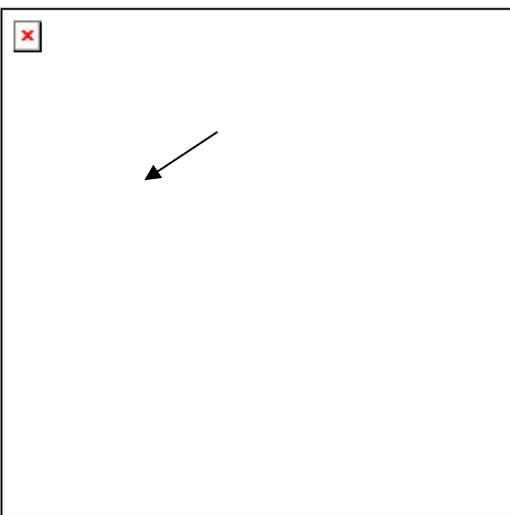


Рис.1



Рис.2

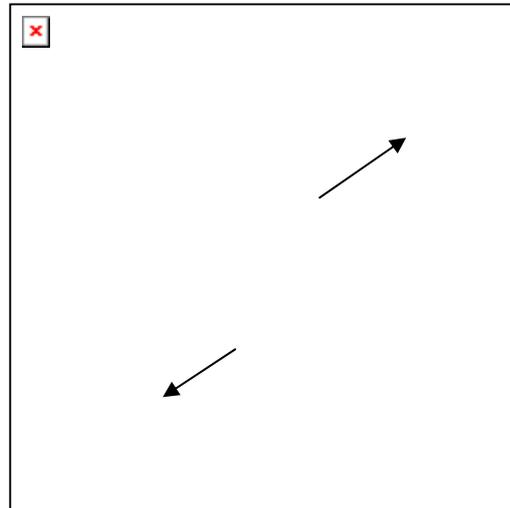


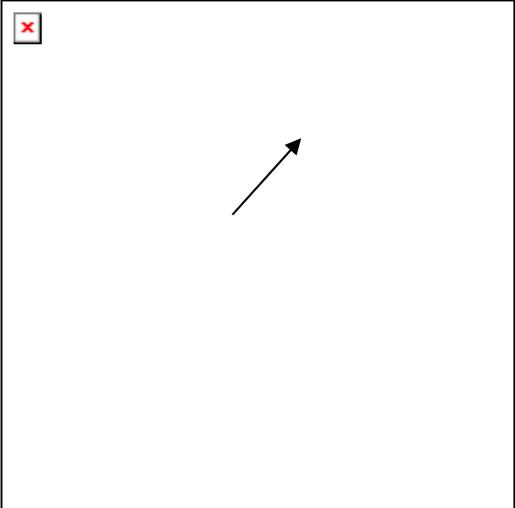
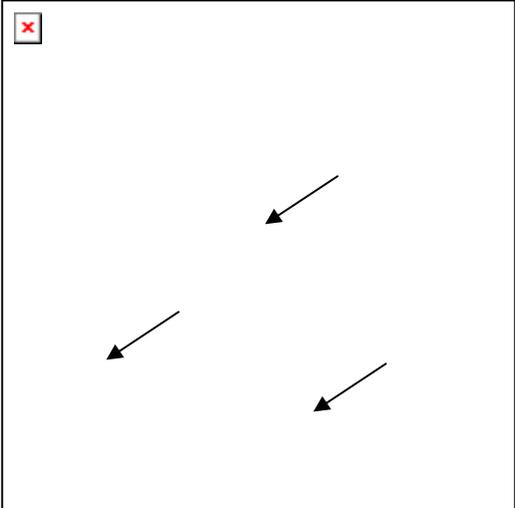
Рис.3	Рис. 4
 <p>A square frame containing a small red 'x' icon in the top-left corner and a single black arrow pointing diagonally upwards and to the right.</p>	 <p>A square frame containing a small red 'x' icon in the top-left corner and three black arrows pointing in different directions: one towards the top-right, one towards the bottom-left, and one towards the bottom-right.</p>
Рис.5	Рис.6

Таблица 2

Заболевание	Количество случаев	% от общего числа наблюдений
<b>Желудок</b>		
Поверхностный гастрит	20	76,92
Эрозии делудка	8	30,77
Язва желудка	0	0,00
Гипермоторика	2	7,69
Дуоденогастральный рефлюкс	14	53,85
<b>Двенадцатиперстная кишка</b>		
Поверхностный бульбит	6	23,08
Эрозии луковицы 12 п.к.	2	7,69
Эрозии с кровотечением	2	7,69
Язвы луковицы 12 п.к.	0	0,00
Поверхностный дуоденит	24	92,31
Ксантома	0	0,00
Лимфангиоэктазии	4	15,38
Эрозии 12 п.к	12	46,15
Кровотечение из эрозий	10	38,46
Язва 12 п.к.	2	7,69
Отек ворсин	20	76,92
Кровотечение из язвы 12 п.к.	4	15,38
Фиброзные изменения ворсин	10	38,46
Снижение перистальтики	2	7,69
<b>Тощая кишка</b>		
Поверхностный еунит	24	92,31
Лимфангиоэктазии	6	23,08
Ксантомы	6	23,08
Эрозии тощей кишки	14	53,85
Язва тощей кишки	4	15,38
Кровотечение из эрозий	12	46,15
Новообразование тощей кишки	4	15,38
Отек ворсин	16	61,54
Фибрози ворсин	10	38,46
Стриктур тощей кишки	2	7,69
Гипермоторика	2	7,69
Снижение перистальтики	2	7,69
<b>Подвздошная кишка</b>		
Поверхностный илеит	14	53,85
Эрозии подвздошной кишки	16	61,54
Кровотечение из эрозий	10	38,46
Язвы	2	7,69
Лимфофолликулярная гиперплазия	8	30,77
Фибрози ворсин	2	7,69
Отек ворсин	8	30,77
Полип	2	7,69
Стриктур тощей кишки	2	7,69
Фолликуллит	2	7,69
<b>Снижение перистальтики</b>		
Мальабсорбция	12	46,15
Дискинезия по гипермоторному типу	0	0,00
Дискинезия по гипомоторному типу	4	15,38
Спавшийся просвет кишки	2	7,69
капсула не достигла толстой кишки	4	15,38

Список литературы.

1.

- особенности эндоскопического исследования при поражениях тощей и подвздошной кишки.
2. Mauch P.V., Armitage J.D., Diehl V., et al. Hodgkin's disease // Philadelphia.-1999
  3. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей.-М.: Медицина, 1982, 224 с
  4. H. Peter Rodemann, Marcel A. Blaese Responses of Normal Cells to Ionizing Radiation //Radiation oncology. -2007.- P81
  5. Pena LA, Fuks Z, Kolesnick R: Stress-induced apoptosis and the sphingomyelin pathway. Biochem Pharmacol 53:615-621, 1997
  6. Pena LA, Fuks Z, Kolesnick RN: Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: Protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency. Cancer Res 60:321-327, 2000
  7. Morris GM, Coderre JA, Bywaters A, et al: Boron neutron capture irradiation of the rat spinal cord: Histopathological evidence of a vascular mediated pathogenesis. Radiat Res 146:313-320, 1996
  8. Fajardo LF, Bathrong M, Anderson RE: Radiation Pathology. New York, Oxford University Press, 2001
  9. Jaenke RS, Robbins ME, Bywaters T, et al: Capillary endothelium: Target site of renal radiation injury. Lab Invest 68:396-405, 1993
  10. Dimitrievich GS, Fischer-Dzoga K, Griem ML: Radiosensitivity of vascular tissue: I-Differential radiosensitivity of capillaries: A quantitative in vivo study. Radiat Res 99:511-535, 1984
  11. Tada H, Ogushi F, Tani K, et al: Increased binding of chemotactic capacities of PDGF-BB on fibroblasts in radiation pneumonitis. Radiat Res 159:805-811, 2003
  12. Rodemann HP, Bamberg M: Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiother Oncol 35:83-90, 1995
  13. Rubin P, Finkelstein J, Schapiro D: Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: Interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:93-101, 1992
  14. Rodemann HP, Peterson HP, Schwenke K, et al: Terminal differentiation of human fibroblasts is induced by radiation. Scanning Microsc 5:1135-1143, 1992
  15. Rodemann HP, Binder A, Burger A, et al: The underlying cellular mechanism of fibrosis. Kidney Int 49:32-36, 1996
  16. Lara PC, Russell NS, Smolders IJ, et al: Radiation-induced differentiation of human skin fibroblasts: Relationship with cell survival and collagen production. Int J Radiat Biol 70:683-692, 1996

17. Burger A, Loeffler H, Bamberg M, et al: Molecular and cellular basis of radiation fibrosis. *Int J Radiat Biol* 73:401-408, 1998
18. Herskind C, Bentzen SM, Overgaard J, et al: Differentiation state of skin fibroblast cultures versus risk of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. *Radiother Oncol* 47:263-269, 1998
19. Hakenjos L, Bamberg M, Rodemann HP: TGF- $\alpha$ -mediated alterations of rat lung fibroblast differentiation resulting in the radiation-induced fibrotic response. *Int J Radiat Biol* 76:503-509, 2000
20. Fournier C, Scholz M, Kraft-Weyrather W, et al: Changes of fibrosis-related parameters after high and low LET irradiation of fibroblasts. *Int J Radiat Biol* 77:713-722, 2001
21. Rodemann HP, Bayreuther K, Francz PI, et al: Selective enrichment and biochemical characterisation of seven fibroblast cell types of human skin fibroblast populations in vitro. *Exp Cell Res* 180:84-93, 1989
22. Herskind C, Johansen J, Bentzen SM, et al: Fibroblast differentiation in subcutaneous fibrosis after postmastectomy radiotherapy. *Acta Oncol* 39:383-388, 2000
23. Strup-Perrot C, Vozenin-Brotans MC, Vandamme M, et al: Expression and activation of MMP-2, -3, -9, -14 are induced in rat colon after abdominal X-irradiation. *Scand J Gastroenterol*. 41:60-70, 2006

© Вестник РНЦПР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России