



Л.Н. Боярская¹, В.А. Туманский¹,
Г.Н. Дмитрякова¹, Е.А. Иванова¹,
Т.Ф. Ищенко²

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² Многопрофильная больница VitaCenter, Запорожье

Случай диагностики первичной лимфангиэктазии тонкой кишки

Ключевые слова

Первичная кишечная лимфангиэктазия, отеки, диарея, гипогаммаглобулинемия.

Лимфангиэктазия тонкой кишки — заболевание, в основе которого лежит расширение лимфатических сосудов стенки тонкой кишки, что приводит к нарушению всасывания белков и жиров и значительным потерям белка вследствие экссудации его в просвет кишечника из плазмы. Кишечная лимфангиэктазия может быть первичной и вторичной. Первичная лимфангиэктазия наследуется аутосомно-доминантно, вторичная развивается в результате нарушения проходимости лимфатических сосудов брыжейки вследствие патологических процессов в брюшной полости. Первичная лимфангиэктазия тонкой кишки (болезнь Вальдмана или Гордона) — достаточно редкое заболевание желудочно-кишечного тракта.

В 1961 г. Вальдман и соавт. описали первые 18 случаев «идиопатической гиперкатаболической гипопроотеинемии» [7], впоследствии названной первичной интестинальной лимфангиэктазией.

К настоящему времени в мире описано более 200 случаев этого заболевания [6].

Эпидемиология не изучена. Характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Мальчики и девочки болеют одинаково часто.

Этиология заболевания не выяснена, определенную роль играют наследственная предрасположенность, сенсбилизация, пороки развития лимфатической системы. Имеются данные об изменениях в экспрессии некоторых регуляторных факторов лимфангиогенеза слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с болезнью Вальдмана [4].

Патогенез: характерна повышенная потеря белка, не только поступающего с пищей, но и

белков плазмы крови вследствие аномалии развития лимфатических сосудов в виде множественных кавернозных образований. Последние располагаются преимущественно в подслизистом слое. Лимфангиомы содержат густую лимфу с большим содержанием лимфоцитов. Потеря плазменного белка приводит к возникновению полидефицитного состояния, проявляющегося гипопроотеинемией, гипоальбуминемией и лимфопенией [4].

Клиника первичной лимфангиэктазии. Первичная интестинальная лимфангиэктазия в основном диагностируется в возрасте до 3 лет, реже — у пациентов в более старшем возрасте [7]. Если у пациента с врожденными нарушениями строения лимфатических сосудов процесс затрагивает большие сегменты тонкой кишки, то первые симптомы заболевания проявляются в возрасте до 10 лет. Если нарушение лимфатической циркуляции развивается на небольшом отрезке тонкой кишки, компенсаторные механизмы организма достаточно хорошо выражены, а потеря белка компенсируется усилением белково-синтетической функции печени, то заболевание у детей нередко протекает латентно. В этом случае первичная лимфангиэктазия манифестирует в возрасте от 10 до 30 лет. Заболевание проявляется диареей, стеатореей, гипотрофией и развитием отечного синдрома вследствие гипопроотеинемии. Со стороны ЖКТ типичны полифекалия, упорный неконтролируемый понос без примеси крови, вздутие живота, тошнота. Из копрологических симптомов преобладает стеаторея [3]. В результате потери белка при его экссудации в просвет ЖКТ появляются генерализованные

отеки, хилезный асцит, хилезный плеврит. При первичной лимфангиэктазии отеки, как правило, двусторонние и симметричные, при вторичной — соответствуют стороне расположения процесса: спаек, воспаления, инфильтрата и т. д. [3]. Часто появление отеков предшествует развитию диареи, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Потеря белка плазмы приводит к снижению содержания альбумина, иммуноглобулинов, уровня церулоплазмينا, трансферрина, липидов. За счет потерь микроэлементов развивается остеопороз, гиповитаминоз, полидефицитная анемия.

У детей первичная интестинальная лимфангиэктазия может проявляться повышенной утомляемостью, слабостью, абдоминальными болями, тошнотой, рвотой, потерей массы тела, задержкой физического развития. Описаны случаи ассоциации с целиакией [7].

Диагностика основана на наличии у больного отечного синдрома, диареи со стеатореей, гипотрофии.

При биохимических исследованиях выявляют характерную триаду признаков: гипопропротеинемию, гипогаммаглобулинемию с дефицитом IgA, IgM, IgG, гипокальциемию, в меньшей степени — гиполипидемию [3]. Определение α_1 -антитрипсина в кале является скрининг-тестом потери белка с калом [3]. Результаты функциональных абсорбционных тестов, таких как тест с D-ксилозой, — в пределах нормальных значений [7].

Эндоскопическое исследование является наиболее чувствительным методом для подтверждения первичной лимфангиэктазии. В двенадцатиперстной кишке видны белесоватые участки — лимфангиэктазы типа «манной крупы», выступающие над слизистой оболочкой [3]. Результаты эндоскопического исследования могут быть негативными, если патологический процесс сегментарный или локализованный. В этом случае информативна видеокапсульная эндоскопия, которая может быть использована и у детей [7].

Решающим в диагностике является гистологическое исследование биоптата тонкой кишки, которое выявляет расширение лимфатических сосудов в слизистом и подслизистом слоях. Стенка мезентериальных лимфатических сосудов утолщена, их мышечный слой гипертрофирован. Лимфатические сосуды могут быть дилатированы во всех ворсинках либо только в некоторых. Ни признаков атрофии, ни микроорганизмов обычно не выявляют [5, 6].

Вспомогательное значение имеют ультразвуковое исследование и компьютерная томография, при которых можно выявить диффузный отек и утолщение стенки тонкой кишки.

Лимфосцинтиграфия позволяет выявить аномалии лимфатической системы [7].

Дифференциальную диагностику проводят с болезнями, сопровождающимися отечным синдромом и сходными биохимическими изменениями, — нефротическим синдромом, хроническим энтеритом, болезнью Менетрие.

Для исключения вторичной экссудативной энтеропатии проводят диагностический поиск заболеваний, сопровождающихся лимфостазом в сосудах брыжейки. Причинами вторичной лимфангиэктазии могут быть: абдоминальная или ретроперитонеальная карцинома, констриктивный перикардит, лимфома кишечника, болезнь Крона и неэрозивный язвенный колит, туберкулез мезентериальных лимфоузлов, саркоидоз, болезнь Уиппла, хронический панкреатит, склеродермия, СКВ, целиакия, пострезекционные синдромы с ретроперитонеальным фиброзом, кишечный эндометриоз, лимфентерическая фистула [3], ВИЧ-ассоциированная энтеропатия [7].

Терапия заключается в первую очередь в диетическом питании. Исключается даже умеренно жирная пища, употребление которой приводит к учащению стула, что связано с особенностями всасывания жиров — жирные кислоты, содержащие не более 10 атомов углерода (средне- и короткоцепочечные), поступают в кровь в неэстерифицированном виде, а длинноцепочечные преобразуются в ди- и триглицериды и в виде хиломикроннов поступают в лимфу. Это вызывает еще большее расширение патологически увеличенных лимфатических сосудов в ворсинках кишечника с пропотеванием лимфы в просвет кишки [3]. Среднецепочечные триглицериды абсорбируются непосредственно в воротную вену, что позволяет избежать перегрузки лимфатических сосудов кишечника и воспрепятствовать их перерастяжению и разрыву [7], поэтому применяют питательные смеси, обогащенные среднецепочечными триглицеридами: «Хумана LP + SCT», «Нутрилон-пепти TSC» [1].

Использование диет, обогащенных среднецепочечными триглицеридами, может улучшить клинические и биохимические показатели. Эффективность этой диеты выше у детей, чем у взрослых [5]. Пациентам, не отвечающим на низкожировую диету, может быть рекомендовано энтеральное питание элементными, полуэлементными и полимерными смесями. В некоторых случаях требуется полное парентеральное питание [7]. Диета с низким содержанием жира назначается постоянно, так как при ее отмене клинические проявления болезни вновь рецидивируют. Учитывая наличие отеков, в пище ограничивают количество соли. Диету обогащают микроэlemen-

тами, и особенно кальцием. Дополнительно назначают жирорастворимые витамины А, D, E.

При выраженных отеках применяют внутривенное введение альбумина и плазмозаменяющих растворов, а также короткие курсы диуретиков.

С анаболической целью применяют преднизолон, но если это и приводит к клиническому улучшению, то морфологическая картина не улучшается [3].

Для контроля диареи используют аналоги соматостатина, например, октреотид, обладающий способностью к кратковременной вазоконстрикции сосудов внутренних органов и подавлению абсорбции триглицеридов [7]. Применяют также блокаторы опиатных рецепторов, угнетающие моторную активность кишечника (лоперамид) [3].

При сегментарном и локализованном поражении тонкой кишки возможна резекция участков лимфангиэктазии.

Прогноз заболевания неблагоприятный [2].

Описание клинического случая

Девушка 21 года обратилась с жалобами на отеки, слабость, диарею. При осмотре: выраженная бледность кожных покровов, генерализованные отеки, увеличение окружности живота, умеренная гепатоспленомегалия, умеренно выраженный асцит, диарея. Частота стула — от 5 до 15 раз в сутки, стул жидкий, без патологических примесей.

Данные лабораторных исследований на момент осмотра: общий анализ крови от 05.02.09 г.: гемоглобин — 88 г/л, эритроциты — $3,75 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $7,4 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы — 5, палочкоядерные — 10, сегментоядерные — 68, лимфоциты — 15, моноциты — 5, СОЭ — 4 мм/ч. Общий анализ мочи — без отклонений от нормы. Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, тимоловая проба, билирубин, глюкоза, креатинин, мочевина — в пределах нормы. Отмечалась гипопропротеинемия (белок — 23 г/л), гипогаммаглобулинемия: IgA — 0,76 г/л (норма — 0,7–4,0 г/л), IgM — 0,27 г/л (норма — 0,4–2,3 г/л), IgG — 2,0 г/л (норма — 7,0–16,0 г/л), снижение уровня сывороточного железа — 3,4 ммоль/л.

Пациентка многократно обследовалась по поводу данных жалоб. Устанавливали разные диагнозы, последний из них — криптогенный цирроз печени, по поводу чего пациентке год назад оформлена инвалидность.

Анамнез болезни: первые симптомы появились летом 2006 г., когда возникли нарастающие генерализованные отеки, слабость. Нарушений стула в этот период не было. При обследовании в ноябре 2006 г. выявлена железодефицитная

анемия (гемоглобин 67 г/л, сывороточное железо — 2,2 ммоль/л), гипопропротеинемия (общий белок — 29 г/л). Проведено цитологическое исследование костного мозга, подтвердившее диагноз железодефицитной анемии. Назначены препараты железа. Терапия не дала эффекта. Не было очевидной причины для столь выраженного железодефицитного состояния и гипопропротеинемии, поэтому обследование было продолжено.

Учитывая незначительное повышение уровня тиреотропного гормона — 5,38 мкМЕ/мл (норма — до 4 мкМЕ/мл) и снижение свободного Т4 до 7,56 пмоль/л (норма 12,0–22,0 пмоль/л), был установлен диагноз «первичный гипотиреоз средней степени тяжести». Но выраженность гормональных изменений была незначительной и не коррелировала с выраженностью анемии и гипопропротеинемии. Тем не менее, назначенное лечение L-тироксином, йодистым калием и трансфузии альбумина дали положительный эффект, в результате чего отмечено улучшение состояния и исчезновение отеков.

Через 4 мес отеки рецидивировали. И в этот раз функция щитовидной железы по данным гормонального профиля была в норме. При этом сохранялась анемия (гемоглобин — 90 г/л, эритроциты — $2,7 \cdot 10^{12}$ /л), гипопропротеинемия (белок — 45 г/л), гипокальциемия (кальций сыворотки — 1,8 ммоль/л). Вновь назначено лечение L-тироксином, в этот раз не давшее эффекта. Диагноз гипотиреоза был снят.

Продолжен диагностический поиск. Исключена патология сердечно-сосудистой системы, почек, туберкулез, ВИЧ-инфекция.

С осени 2007 г. у пациентки появилась диарея в виде кашицеобразного стула 2–3 раза в сутки. Проведено эндоскопическое исследование ЖКТ. ФГДС выявила эритематозную гастропатию, рН-метрия — выраженную базальную гипоацидность. Наличие антител к *Helicobacter pylori* методом иммуноферментного анализа не выявлено. Проведена колоноскопия — патологии не выявлено. Гистологическое исследование биоптата толстой кишки выявило участки слизистой оболочки толстой кишки с мелкими очагами склероза и диффузным хроническим воспалением. Проведена видеокапсульная эндоскопия: в начальных отделах тощей кишки выявлены единичные афты, отечность складок, фибриновые налеты. На основании данных видеокапсульной эндоскопии установлен диагноз: болезнь Крона тонкой кишки. Назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут, «Салюфальк», «Модулен». На фоне проводимого лечения положительного эффекта не отмечено.

Учитывая хроническую диарею и синдром мальабсорбции, проведено обследование на це-

лиакию: на антитела к глиадину, тканевой транс-глутаминазе, пептидам глиадина. Результаты всех этих анализов не превышали норму. Тем не менее, вероятный диагноз целиакии не снимали. Пробное лечение аглиадиновой диетой успеха не имело.

В январе 2008 г. усилились отеки, участился стул до 4–5 раз в сутки, появилась гепатоспленомегалия. Сохранялись анемия, гипопропротеинемия, гипокальциемия, гипонатриемия, выявлено снижение уровня церрулоплазмينا до 61,25 мг/л (норма — 300–580 мг/л), меди — 7,6 мкмоль/л (норма — 11,02–22,04 мкмоль/л). При УЗИ органов брюшной полости отмечены умеренная спленомегалия, повышение эхогенности ткани печени, асцит, признаки умеренной портальной гипертензии. ФГДС варикозного расширения вен пищевода не выявила. Печеночные пробы за все время наблюдения пациентки не были изменены.

Полученные данные позволяли заподозрить декомпенсированный цирроз печени, в том числе и как исход болезни Вильсона — Коновалова. Этиология цирроза оставалась неясной: маркеры вирусных гепатитов В и С — отрицательные, маркеры аутоиммунных заболеваний печени ANA, LKM, SMA, AMA M2 — не выявлены.

Был установлен диагноз «криптогенный цирроз печени». Назначено лечение: инфузии альбумина, плазмы, инфезола, «Верошпирон». Отмечен кратковременный эффект в виде уменьшения отеков. Пациентка продолжила назначенное лечение. Но в дальнейшем эффекта от терапии уже не наблюдали.

Таким образом, пациентке в течение трех лет последовательно устанавливали диагнозы железодефицитной анемии, гипотиреоза, болезни Крона, целиакии, криптогенного цирроза печени. Но ни один из них не имел той степени клинической выраженности, которая могла бы объяснить происхождение такой значительной гипопропротеинемии и генерализованных отеков, в том числе и рабочий диагноз «цирроз печени». Трудно было предположить, что декомпенсация цирроза развилась на фоне абсолютно нормальных показателей печеночных проб, которые при регулярном исследовании в течение 3 лет ни разу не были изменены. Отсутствовали ускорение СОЭ и гипергаммаглобулинемия, характерные для цирроза. Напротив, отмечено выраженное снижение всех классов иммуноглобулинов. Кроме того, не было объяснения столь выраженной диареи. Все это заставляло сомневаться в диагнозе цирроза.

Анализ предоставленной пациенткой документации с учетом жалоб, анамнеза и результатов об-

следования позволил предположить экссудативную энтеропатию, поскольку у пациентки в клинической картине доминировали генерализованные отеки, хроническая диарея, гипопропротеинемия, гипогаммаглобулинемия, синдром мальабсорбции в виде дефицита железа, кальция, меди, отсутствие воспалительных изменений в анализах, изменения слизистой оболочки тонкой кишки при капсульной видеоэндоскопии. Учитывая отсутствие значимых заболеваний, предшествующих данному состоянию, было высказано предположение о наличии у пациентки первичной кишечной лимфангиэктазии как частного проявления экссудативной энтеропатии. Этот диагноз требовалось доказать морфологически.

Для уточнения диагноза 26.02.09 г. была проведена ФГДС с биопсией тонкой кишки из залуковичных отделов двенадцатиперстной кишки.

Заключение: лимфофолликулярная гиперплазия двенадцатиперстной кишки, выраженный гастродуоденит.

Гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки показало, что в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки в 60 % ворсин имеет место резкое расширение лимфатических капилляров с двукратным увеличением объема ворсин, в строме ворсин — инфильтрация плазмочитами, с примесью макрофагов и лимфоцитов слабой и умеренной интенсивности (рисунок). Выраженный субмукозный отек. Патогистологическое заключение: лимфангиэктазия при энтеропатии.



Рисунок. Микропрепарат биоптата слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

В собственной пластинке кишечных ворсинок определяются резко расширенные лимфатические сосуды. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

Установлен диагноз: Первичная кишечная лимфангиэктазия.

Вторичная лимфангиэктазия исключена на основании отсутствия у пациентки каких-либо других заболеваний, предшествующих настоящему. Для исключения вторичной лимфангиэктазии при лимфомах органов брюшной полости проведена диагностическая лапароскопия, лимфопролиферативных заболеваний не обнаружено.

Лапароскопическая биопсия печени подтвердила отсутствие в ней патологических изменений, диагноз цирроза исключен.

Пациентка проконсультирована в Московском НИИ гастроэнтерологии и в одной из клиник Германии, где диагноз был подтвержден. Назначено симптоматическое лечение.

Проведена патогенетическая и симптоматическая терапия в виде инфузий альбумина, мочегонных, витаминов, диетического питания.

Трудность диагностики приведенного случая обусловлена редкостью данной патологии, а также доминированием в клинической картине отечного синдрома при отсутствии в первый год болезни симптомов со стороны ЖКТ.

Список литературы

1. Бокерия О.А., Уланова И.Н., Ивашкин В.Т. и др. Лимфангиэктазия тонкой кишки, сложности диагностики и лечения // РЖГТК.— 2007.— № 5.— С. 71—73.
2. Парфенов А.И. Энтерология.— М.: Триада Х, 2002.— 744 с.
3. Полякова С.И., Потапов А.С., Щербаков П.Л. и др. Первичная лимфангиэктазия тонкой кишки // Клин. мед.— 2005.— № 9.— С. 62—65.
4. Смирнов А.В., Виноградова Т.В., Воронкова Е.В. и др. Первичная интестинальная лимфангиэктазия (болезнь Вальдманна) // Нефрология.— 2010.— Т. 14, № 2.— С. 78—84.
5. Freeman H.J., Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults // World J. Gastrointest. Oncol.— 2011.— N 3 (2).— P. 19—23.
6. Jie Wen, Qingya Tang, Jiang Wu et al. Primary intestinal lymphangiectasia: Four Case Reports and a Review of the literature // J. Dig. Dis. Sci.— 2010.— Vol. 55, N 12.— P. 3466—3472.
7. Vignes S., Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease) // Orphanet J. Rare Dis.— 2008.— N 3.— P. 22.

Л.М. Боярська, В.О. Туманський, Г.М. Дмитрякова, К.О. Іванова, Т.Ф. Іщенко Випадок діагностики первинної лімфангіектазії тонкої кишки

Первинна лімфангіектазія — це рідкісне захворювання, яке характеризується розширенням лімфатичних судин у стінці та брижі тонкої кишки, що призводить до втрати білка та лімфоцитів крізь кишкову стінку. Клініка захворювання виявляється набряками та діареєю з розвитком полідефіцитного стану (лімфопенія, гіпоальбумінемія, гіпогаммаглобулінемія). Наведено випадок діагностики цього захворювання.

L.N. Boyarskaya, V.A. Tumanskiy, G.N. Dmytryakova, E.A. Ivanova, T.F. Ishchenko The case of primary intestinal lymphangiectasia

Primary intestinal lymphangiectasia is a rare disease characterized by dilated lymphatic vessels in the intestinal wall and small bowel mesentery, resulting in the loss of protein and lymphocytes into bowel lumen. The disease clinical picture appears in a forms of edema and diarrhea with polideficiency state (lymphopenia, hypoalbuminemia and hypogammaglobulinemia). The article presents the case of diagnosis of this rare disease.

Контактна інформація

Дмитрякова Галина Миколаївна, асистент
69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 28
Тел./факс (61) 224-93-75. E-mail: gala55@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 28 грудня 2011 р.