План реферата

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Краткая история, этиология, субстрат болезни2. Основные клинические признаки заболевания | 37 |
| 3. Основные исследования позволяющие установить диагноз | 9 |
| 4. Лучевые методы диагностики | 11 |
| 5. Способы лечения | 18 |
| 6. Лучевые методы лечения | 19 |
|  Список используемых источников | 25 |

1. Краткая история, этиология, субстрат болезни

Лимфогранулематоз - первичное опухолевое заболевание лимфатической системы. Процесс возникает уницентрично и распространяется метастатическим путем. В 1832 году Ходжкин описал 7 больных с поражением лимфатических узлов и селезенки. Название "болезнь Ходжкина" предложил Уилкс в 1865 году.

# Встречаемость

Лимфогранулематозу свойственна "двугорбая" возрастная кривая заболеваемости: повышение у лиц старше 50 лет, характерное вообще для всех опухолей, и в возрастной группе 16-30 лет. Лимфогранулематоз встречается в 3 раза чаще в семьях, где уже были зарегистрированы такие больные, по сравнению с семьями, где их не было. Однако матери, больные лимфогранулематозом, рождают здоровых детей. Мужчины составляют 60-70% заболевших лимфогранулематозом. Но при нодулярном склерозе соотношение полов обратное.

# Этиология

 Этиология окончательно не ясна. Некоторые считают, что лимфогранулематоз ассоциирован с вирусом Эпштейна-Барра. По крайней мере, в 20% клеток Березовского-Штернберга находят генетический материал этого вируса. Генез клеток, которые патогномоничны для лимфогранулематоза, то есть клеток Березовского-Штейнберга - не ясен. Это многоядерные клетки, которые несут на своей поверхности антигены характерные как для лимфоидного ростка, так и для моноцитоидного ростка.

# Патологическая анатомия

 Субстратом лимфогранулематоза считается полиморфноклеточная гранулема, образованная лимфоцитами, ретикулярными клетками, нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими клетками и фиброзной тканью. Лимфогранулематозная ткань в начале образует отдельные мелкие узелки внутри лимфатического узла, а затем, прогрессируя, вытесняет нормальную ткань узла и стирает его рисунок. Гистологической особенностью лимфогранулемы являются гигантские клетки Березовского-Штернберга. Это крупные клетки диаметром 25 мкм и больше (до 80мкм), содержащие 2 и более овальных или круглых ядра. Ядра часто располагаются рядом, создавая впечатление зеркального изображения. Хроматин ядер нежный, расположен равномерно, ядрышко крупное, четкое, в большинстве случаев эозинофильное.

|  |  |
| --- | --- |
| Лимфоидное преобладание | обязательно присутствуют клетки Reed-Sternberg, но при этом они окружены большим количеством лимфоцитов. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, а также плазматические клетки немногочисленны или отсутствуют. Выраженных очагов склероза и некроза не наблюдается. Клеток Березовского -Штернберга мало. Это не типичные "диагностические" формы. А более мелкие клетки с широкой светлой цитоплазмой, двухлопастным ядром, с нежным хроматином и небольшим нечетким ядрышком. Этот тип прогностически более благоприятен. Многие считают, что здесь имеется очень хорошая реакция иммунной системы. |
| Нодулярный склероз | Обязательно должны быть клетки Reed-Sternberg. Образуются правильные тяжи коллагена, делящие опухолевую ткань на участки округлой формы. Опухолевая ткань в центре узелка может состоять из зрелых лимфоцитов, среди которых располагаются особенно крупные клетки Штернберга с широкой пенистой цитоплазмой и множеством мелких ядер. |
| Смешанно-клеточный вариант | Морфологически наиболее близок к классическому описанию Штернберга. Клетки очень полиморфны, можно видеть "диагностические" клетки Березовского - Штернберга, эозинофильные, нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, реактивные гистиоциты (эпителиоидные клетки), фибробласты, тяжи диффузного фиброза. Клеточные скопления и участки склероза обычно расположены неравномерно, что придает тканевым разрастаниям пестрый вид. Встречаются очаги некроза. |
| Лимфоидное истощение | очень большое количество клеток Reed-Sternberg, между которыми находятся небольшие вкрапления лимфоцитов. Диффузный склероз сопровождается резким преобладанием разрастаний грубый тяжей волокнистой соединительной ткани с выпадением аморфных белковых масс. |

 При прогрессировании заболевания из очагов поражения исчезают лимфоциты, что наглядно отражается в смене гистологических вариантов, которые, в сущности, являются фазами развития заболевания. Наиболее стабилен вариант нодулярного склероза.

# Класификация

Классификация лимфогранулематоза и лимфом по Энн Арбор.

|  |  |
| --- | --- |
| СТАДИЯ | ХАРАКТЕРИСТИКА |
| I | Поражение одной группы лимфатических узлов или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани |
| II | поражение двух и более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы |
| III | поражение двух и более групп лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы |
| III1 |  поражение отдельных лимфатических структур в верхней части брюшной полости (селезенки, лимфатических узлов ворот печени, чревных узлов). |
| III2 | поражение лимфатических узлов нижней половины брюшной полости (парааортальных, подвздошных и брыжеечных узлов). |
| IV | диффузное поражение различных внутренних органов. |
|  | ВСЕ СТАДИИ ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА: |
| А | Бессимптомное течение, нет признаков интоксикации. |
| В | необъяснимая потеря веса на 10%, беспричинная лихорадка свыше 38 градусов, ночной пот |

Прогностически наличие этих признаков интоксикации является плохим.

Ранними признаками неблагоприятного течения болезни являются "биологические" показатели активности. К биологическим показателям относятся:

* увеличение СОЭ более 30 мм/ч,
* повышение концентрации фибриногена более 5 г/л,
* альфа-2-глобулина более 10г/л,
* гаптоглобина более 1.5 мг %,
* церрулоплазмина более 0.4 единиц экстинкций.

Если хотя бы 2 из этих 5 показателей превышает указанные уровни, то констатируется биологическая активность процесса.

 Выделение гистологических вариантов не противоречит представлению о морфологической динамичности болезни и в то же время помогает прогнозу, так как существует определенная зависимость между морфологическим особенностями и течением процесса. Вариант с лимфоидным преобладанием соответствует началу заболевания, он часто определяется при первой стадии. При этой гистологической форме наблюдаются случаи с длительностью болезни 15 лет и более. Нодулярный склероз особенно часто бывает при поражении лимфатических узлов средостения. Этот гистологический вариант поздно генерализуется с появлением общих симптомов. Заболевание при смешанно-клеточном варианте соответствует классическому описанию клиники лимфогранулематоза.

# 2. Основные клинические признаки

Клиника лимфогранулематоза весьма разнообразна. Начинаясь в лимфатических узлах той или иной группы, патологический процесс может распространяться практически на все органы, сопровождаться различно выраженными симптомами интоксикации. Преимущественное поражение того или иного органа или системы и определяет клиническую картину заболевания. Первым проявлением лимфогранулематоза обычно становится увеличение лимфатических узлов; в 60-75% случаев процесс начинается в шейно-надключичных лимфатических узлах, несколько чаще справа. Как правило, увеличение периферических лимфатических узлов не сопровождается нарушением самочувствия больного.

 Увеличенные лимфатические узлы подвижны, плотноэластичны, не спаяны с кожей, в редких случаях болезненны. Постепенно, иногда быстро увеличиваясь, они сливаются в крупные конгломераты. У некоторых больных (5-25%) возникают боли в увеличенных лимфатических узлах после приема алкоголя.

 У 15-20% больных заболевание начинается с увеличения лимфатических узлов средостения. Это увеличение может быть случайно обнаружено при флюорографии или проявиться в поздние сроки, когда размеры конгломерата значительны, кашлем, одышкой и симптомами сдавления верхней полой вены, реже - болями за грудиной. Поражение лимфатических узлов средостения типично для нодулярного склероза, при котором общие симптомы появляются поздно, а прогноз при значительных размерах опухолевого конгломерата в средостении плохой.

 В единичных случаях болезнь начинается с изолированного поражения парааортальных лимфатических узлов. Больной жалуется на боли в области поясницы, возникающие главным образом ночью.

 У 5-10% больных заболевание начинается остро с лихорадки, ночных потов, быстрого похудания. Обычно в этих случаях незначительное увеличение лимфатических узлов появляется позднее; заболевание сопровождается ранней лейкопенией и анемией. Часто такое начало ассоциируется с гистологическим вариантом лимфоидного истощения, означает плохой прогноз.

 В период развернутых проявлений заболевания возможно поражение всех лимфоидных органов и всех органов и систем. Селезенка поражается у 25 - 30% больных с первой - второй клинической стадией, диагностированной до спленэктомии. В 75-85% аутопсий явления гиперспленизма не обнаруживается. Поражение вальдейерова кольца - миндалин и лимфоидной ткани глотки - при лимфогранулематозе наблюдается очень редко.

 Наиболее частой среди экстранодальных локализаций лимфогранулематоза является легочная ткань, возможен инфильтративный рост из лимфатических узлов средостения, развитие отдельных очагов или диффузных инфильтратов, иногда с распадом и образованием полостей. Поражения легких обычно не сопровождаются физикальными симптомами. Клетки Березовского-Штернберга в мокроте обнаруживаются редко. Легкие поражаются одинаково часто всеми гистологическими вариантами лимфогранулематоза. Довольно часто при лимфогранулематозе обнаруживается скопление жидкости в плевральных полостях. Как правило, это признак специфического поражения плевры, иногда видимого при рентгенологическом исследовании. При этом в плевральной жидкости обнаруживаются лимфоидные и ретикулярные клетки, а также клетки Березовского-Штернберга. Поражение плевры встречается обычно у больных лимфогранулематозом с увеличенными лимфатическими узлами средостения или с очагами в легочной ткани. Опухоль в лимфатических узлах средостения может расти инфильтративно и прорастать в перикард, миокард, пищевод, трахею. Костная система - столь же частая, как и легочная ткань, локализация заболевания (рентгенологически приблизительно у 20% больных) при всех гистологических вариантах. Чаще поражаются позвонки, затем грудина, кости таза, ребра, реже - трубчатые кости. Вовлечение в процесс костей проявляется болями, рентгенологическая диагностика обычно запаздывает. В единичных случаях поражение кости (грудины) может стать первым видимым признаком лимфогранулематоза. Правильный диагноз устанавливают после гистологического исследования удаленной опухоли. Специфическое поражение костного мозга может обусловить лейкотромбоцитопению и анемию или остается бессимптомным. Поражение печени из-за больших компенсаторных возможностей этого органа обнаруживаются поздно. Печень обычно увеличивается, повышается активность щелочной фосфатазы, снижается альбумин сыворотки. Патогномоничных клинических симптомов, специфического поражения печени нет. Диагноз устанавливается по данным биопсии.

 Желудочно-кишечный тракт, как правило, страдает вторично в связи со сдавлением или прорастанием опухоли из пораженных лимфатических узлов. Однако в отдельных случаях встречается лимфогранулематозное поражение желудка и тонкой кишки. Процесс обычно затрагивает подслизистый слой, язвы не образуется. Иногда встречаются поражения центральной нервной системы, главным образом спинного мозга. Они локализуются в мозговых оболочках и дают серьезные неврологические расстройства вплоть до полного поперечного миелита. Весьма часты при лимфогранулематозе разнообразные изменения кожи: расчесы, аллергические проявления, ангидроз, реже бывают специфические поражения. Лимфогранулематозные гранулемы встречаются в почках, молочной железе, яичниках, тимусе, щитовидной железе, мягких тканях грудной клетки, ягодиц.

 Лихорадка при лимфогранулематозе многообразна. Патогномоничного для этой болезни типа лихорадки нет, хотя при подостром течении и терминальных стадиях заболевания часто наблюдается волнообразное повышение температуры с постепенно укорачивающимися интервалами между волнами. Довольно часто встречаются ежедневные кратковременные подъемы температуры. Они начинаются с озноба, заканчиваются проливным потом, но обычно легко переносятся больным. Лихорадка при лимфогранулематозе на первых порах купируется индометацином или бутадионом. Большая или меньшая потливость отмечается почти всеми больными. Проливные ночные поты, заставляющие менять белье часто сопровождают периоды лихорадки и указывают на тяжелое заболевание. Кожный зуд бывает приблизительно у 25-35% больных. Его выраженность весьма различна: от умеренного зуда в областях увеличенных лимфатических узлов до генерализованного дерматита с расчесами по всему телу. Такой зуд очень мучителен для больного, лишает его сна, аппетита, приводит к психическим расстройствам. Наконец, похудание сопровождает тяжелые обострения и терминальные этапы заболевания. Специфических для лимфогранулематоза изменений периферической крови не существует. У большинства больных отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. На поздних этапах, как правило, наблюдается лимфоцитопения. Также может поражаться глазное дно, что проявляется специфической инфильтрацией клетками Reed-Steinberg. Также наблюдаются герпетические поражения.

3. Основные исследования позволяющие установить диагноз

Диагностика лимфогранулематоза в настоящее время морфологическая. Даже при достаточно убедительной клинической картине только гистологическое исследование обнаруживающее лимфогранулему позволяет окончательно подтвердить диагноз. Морфологический диагноз может считаться достоверным лишь при наличии в гистологическом варианте клеток Березовского-Штернберга. Гистологический анализ не только подтверждает и устанавливает заболевание, но и определяет его морфологический вариант. Трудна диагностика лимфогистиоцитарного варианта, так как мало клеток Березовского-Штернберга, то за этот вариант можно принять, с одной стороны, реактивную гиперплазию лимфатического узла, а с другой стороны - начало лимфосаркомы. Встречаются трудности и при диагностике ретикулярного варианта лимфоидного истощения, картина которого иногда трудно отличить от саркомы. Морфологический диагноз лимфогранулематоза считается несомненным, если он подтвержден тремя морфологами. Иногда получение материала для гистологического исследования затруднено локализацией очагов поражения в лимфатических узлах средостения или забрюшинного пространства. Для диагностики заболевания, вызвавшего увеличение только лимфатических узлов средостения, применяют диагностическую торакотомию. Локализация лимфогранулематоза только в забрюшинных узлах бывает чрезвычайно редко, но и в подобных случаях требуется гистологическое подтверждение диагноза, то есть, показана диагностическая лапаротомия.

Распространенность процесса по периферическим лимфатическим узлам определяется пальпацией. Вовлечение в процесс лимфатических узлов средостения, корней легких, легочной ткани, плевры, костей, обнаруживается с помощью рентгенологических исследований, в том числе компьютерной томографии.

Для исследования парааортальных лимфатических узлов применяют лимфографию. Метод сканирования забрюшинных лимфатических узлов недостаточно точен (процент ложноположительных и ложноотрицательных ответов достигает 30-35%). Лучшим методом является прямая контрастная лимфография (ошибка метода 17-30%).

С 1971 года диагностическая лапаротомия со спленэктомией для выяснения распространенности процесса у больных лимфогранулематозом рекомендована Международным комитетом по определению стадий в качестве обязательного метода обследования у больных с 1, 2 и 3 стадиями заболевания. Диагностическая ценность операции к настоящему времени не вызывает сомнений - в результате операции установленная до спленэктомии стадия лимфогранулематоза пересматривается у 15-50% больных. Операция дает полную информацию о состоянии селезенки, мезентериальных лимфатических узлов, лимфатических узлов ворот селезенки и печени, в некоторых случаях позволяет выявить поражение печени (осмотр, краевая биопсия, пункционная биопсия), уточнить состояние забрюшинных лимфатических узлов.

Верификациястадии заболевания дополнительными методами исследования, которые включают:

1. сбор подробного анамнеза и врачебный осмотр;
2. рентгенография грудной клетки;
3. чрезкожная биопсия костного мозга;
4. сканирование печени, селезенки и радионуклидное сканирование с помощью Ga67(галлий);
5. контрастная ангиография;

большинству больных на стадиях 1, 2, 3А рекомендованы лапаротомия (с взятием ткани лимфатических узлов для гистологического исследования), спленэктомия, биопсия печени. У больных со стадиями 3В и 4 эти процедуры выполнять не обязательно.

4. Лучевые методы диагностики

Условные обозначения:

РРИ – рутинное рентгенологическое исследование;

КТ – компьютерная томография;

МРТ – магнитно-резонансная терапия;

ЭТГС – эхо-томо-грамма средостения;

СТГ – сцинтиграфия с цитратом галия 67;

НСГ – нефросцинтиграфия;

ОСГ – остеосцинтиграфия;

СГГМ – сцинтиграфия головного мозга;

ПХТ – полихимиотерапия;

І. Комплексная лучевая диагностика поражения органов грудной
полости при болезни Ходжкина

При первичной диагностике заболевания наиболее эффективной по сравнению с РРИ в выявлении поражения органов грудной полости у больных БХ оказалась КТ, которая позволяла отчетливо визуализировать лимфатические узлы (ЛУ) переднего и заднего средостения (плохо выявляемые с помощью РРИ), с достоверностью определять переход патологического процесса на легочную ткань, плевру, грудную стенку. Вместе с тем, КТ оказалась недостаточно информативной при диагностике поражения ЛУ, расположенных по ходу крупных сосудов. У больных с малой массой тела из-за отсутствия жировых прослоек между анатомическими структурами выявление поражения ЛУ средостения также вызывало значительные затруднения. В этих случаях существенную помощь оказывала ЭТГС (позволявшая кроме того определять признаки поражения в неувеличенных ЛУ).

Высокой диагностической ценностью обладала КТ в выявлении лучевого пульмонита. При этом на компьютерных томограммах значительно отчетливей, чем на рентгенограммах отображались границы зон поражения и динамика развития пульмонита.

При оценке эффективности терапии и выявлении рецидива заболевания (особенно в зонах ранее подвергшихся облучению) наиболее информативной была СГГ. Отражая пролиферативную активность опухолевой ткани, она чутко реагировала на регресс опухоли снижением накопления галлия и наоборот при появлении очагов гиперфиксации препарата с достоверностью констатировала рецидив.

Информативность МРТ в распознавании поражения органов грудной полости у больных БХ оказалась меньшей, чем КТ (имели место ложноотрицательные результаты поражения внутригрудных ЛУ).

Анализ полученных данных показал, что лучевая диагностика поражения органов грудной полости у больных БХ, должна осуществляться индивидуально, с использованием наиболее информативных для каждой клинической ситуации лучевых методик.

ІІ. Лучевая диагностика поражения почек при болезни Ходжкина

При сочетанном применении лучевых методик признаки специфического поражения почек выявлены у 5 из 134 больных БХ, из них при первичной диагностике у 2, прогрессировании заболевания - у 3. Узловое поражение установлено у 4, диффузное - у 1 больного. Во всех случаях получена морфологическая верификация результатов лучевого обследования: при операционной биопсии у 1, пункционной (под ультразвуковым наведением) -у 2, на аутопсии - у 2 больных.

Лучевая семиотика узлового поражения характеризовалась выявлением при УЗИ преимущественно гипоэхогенных образований, КТ - очагов пониженной плотности, НСГ - "холодных" очагов, МРТ - зон с гиперинтенсивными сигналами Наиболее информативным среди лучевых методик оказалось УЗИ (его диагностическая эффективность значительно повышалась при использовании прицельной пункции).

Диффузное поражение не имело характерных признаков: при РГ определялось нарушение секреторно-экскреторной функции канальцев, НСГ - нарушение клубочковой фильтрации и снижение накопления РФП, при КТ - диффузное уменьшение плотности паренхимы, в то время как УЗИ не выявило изменений. Нарушение уродинамики в результате компрессии пораженными забрюшинными лимфатическими узлами (ЛУ) мочевыводящих путей выявлено у 4 из 134 больных. Более информативными в установлении уровня компрессии увеличенными ЛУ были УЗИ и КТ, а в выявлении функциональных нарушений - РГ и НСГ.

Проведенный анализ полученных результатов свидетельствует о высокой диагностической эффективности УЗИ и КТ в выявлении узлового поражения почек у больных БХ, что позволяет рекомендовать использовать эти методики как первоочередные во всех клинических ситуациях. Вместе с тем, отсутствие патогномоничных признаков диффузного поражении почек при БХ требует поиска новых диагностических подходов, одним из которых представляется более широкое применение прицельных пункций почек под УЗ наведением при подозрении на их специфическое поражение. Применение радионуклидных методов оправдано в диагностике функциональных нарушений почек, причиной которых могут быть как поражение самих почек, так и компрессия мочевыводящих путей увеличенными забрюшинными ЛУ.

ІІІ. Лучевая диагностика поражения печени, селезёнки и поджелудочной железы при болезни Ходжкина

При комплексном лучевом обследовании поражение печени установлено у 43, селезенки - у 61, поджелудочной железы - у 3 из 324 больных БХ. Частота поражения печени у первичных больных составила - 7,8%, селезенки - 35,2%, поджелудочной железы - 0,4%.

Наиболее информативным методом диагностики поражения печени и селезенки при БХ оказалось УЗИ. Сонографически узловое поражение характеризовалось наличием гипоэхогенных образований в паренхиме органов размерами от 0,5 см и более. Диффузное поражение проявлялось чередованием многочисленных мелких участков с повышенной и пониженной эхогенностью. Этот вид поражения был наиболее трудным для распознавания. Чувствительность УЗИ в выявлении поражения селезенки составила 86,3%, печени - 86,9%, специфичность соответственно - 98,5% и 98,1%, точность - 92,0% и 93,1%. Эффективность метода в диагностике поражения печени значительно возрастала при использовании прицельной пункционной биопсии под УЗИ-мониторингом. Вместе с тем, при подозрении на поражение селезенки не рекомендуется применять этот вид пункционного вмешательства, принимая во внимание особенности анатомического строения органа и опасность внутреннего кровотечения. В этих случаях отдаётся предпочтение пункции под визуальным контролем во время выполнения диагностической лапароскопии.

Диагностическая информативность КТ в выявлении поражения печени и селезенки была близкой к информативности УЗИ. Узловое поражение органов проявлялось наличием в паренхиме округлых образований размерами от 0,5 см и более, плотность которых во всех случаях была ниже плотности окружающей ткани. При диффузном поражении печени и селезенки КТ, также как и УЗИ, не выявила характерных признаков, которые могли бы свидетельствовать о наличии специфических изменений . В то же время и УЗИ , и КТ оказались высоко информативными методами в диагностике поражения лимфатических узлов в воротах этих органов.

ГСГ обладала значительно меньшей диагностической информативностью в выявлении поражения печени и селезенки: чувствительность метода в диагностике поражения печени составила 84,2%, селезенки - 81,%5, специфичность соответствено - 71,1% и 85,3%, точность - 78,3% и 83,8%. Вместе с тем, ГСГ даёт отчетливое представление о функциональном состоянии паренхимы печени и селезенки, что делает незаменимой при оценке эффективности терапии и констатации ремиссии, а также в выявлении осложнений, вызываемых проводимым лечением (токсических гепатитов, постлучевых изменений).

ГЛГ выполнялось 21 больному. Исследования проводились по программе клинических испытаний липосомного рентгеноконтрастного препарата - "липотраста15". Во всех наблюдениях на рентгенограммах получено отчетливое контрастирование селезенки и печени, что позволяло оценить форму, положение этих органов, выявить очаговые и диффузные изменения в них. Наибольшую информацию удалось получить о состоянии селезенки и в меньшей степени - печени.

Поражение поджелудочной железы было выявлено с помощью УЗИ и КТ. Во всех 3 случаях имело место узловое поражение, признаками которого были при УЗИ гипоэхогенные образования, при КТ - участки пониженной плотности (40-43 ед. Н.). У всех больных поражение поджелудочной железы было следствием перехода процесса с соседних органов.

Анализ проведенных исследований свидетельствует о том, что наиболее информативными методиками в диагностике поражения печени, селезенки и поджелудочной железы у больных БХ оказались УЗИ и КТ. Радионуклидные методы, дающие представление о функциональном состоянии исследуемых органов целесообразно использовать при оценке эффективности терапии и полноты ремиссии, а также в выявлении изменений, возникающих под влиянием терапии. Комплексное применение лучевых методик позволило правильно распознать поражение указанных органов у 94,4% больных.

IV. Лучевая диагностика поражения скелета
при болезни Ходжкина

С помощью комплексного применения методов лучевой диагностики удалось обнаружить костные поражения у 44 из 289 больных (частота поражения составила 15,2%). В большинстве случаев (88,3%) вовлечение в процесс костей было результатом прогрессирования заболевания.

При РРИ ведущими рентгенологическими симптомами поражения скелета были очаги деструкции чаще склеротического и смешанного характера, реже - литического. В 39,5% очаги были одиночными, с преимущественной локализацией в позвоночнике, ребрах, грудине. Чувствительность РРИ в диагностике костных поражений составила 71,6%, специфичность -76,5%, точность - 72,6%.

С помощью ОСГ поражение костей , как правило, выявлялось за 3-7 месяцев до появления первых рентгенологических признаков, значительно раньше определялись и признаки регресса поражения. Вместе с тем, ОСГ обладала невысокой специфичностью: чувствительность - 80%, специфичность -77,8%, точность - 79,1%.

Наибольшую диагностическую ценность в выявлении поражения скелета имела СГГ: чувствительность - 85,7%, специфичность - 94,1%, точность - 90,9%. Отражая пролиферативную активность опухолевой ткани, она очень рано реагировала как на возникновение, так и на исчезновение поражения. Это существенно помогало в диагностике рецидива заболевания и в оценке эффективности терапии.

КТ позволяла уточнить размеры очагов, распространенность поражения не только в самой кости, но и в окружающих мягких тканях, Планирование лучевой терапии также осуществлялось на основании данных КТ.

При МРТ симптоматика поражения скелета характеризовалась изменением интенсивности и равномерности сигналов в зонах поражения: изо-,гипо- или умеренно гиперинтенсивное изображение определялось на снимках взвешенных по Т1 и гиперинтенсивное на снимках, взвешенных по Т2. При этом во многих случаях одновременно определялось поражение примыкающих к скелету мягких тканей, характеризовавшееся гиперинтенсивным изображением на снимках по Т2. На фоне терапии отмечались признаки регресса изменений, проявлявшиеся уменьшением интенсивности сигналов от пораженных позвонков (по Т2), неоднородность структуры при этом отображалась более отчетливо.
Анализ полученных результатов свидетельствует о высокой диагностической информативности в выявлении поражения скелета при БХ СГГ, КТ и МРТ. В наших наблюдениях комплексное применение методов лучевой диагностики позволило правильно распознать вовлечение в патологический процесс костей у 93% больных.

V. Лучевая диагностика поражения центральной нервной системы
при болезни Ходжкина

С помощью клинико-лучевого обследования признаки поражения ЦНС установлены у 9 из 17 больных: головного мозга - у 5, спинного - у 4. Частота поражения ЦНС составила 2,8%. Во всех случаях вовлечение в патологический процесс ЦНС было результатом опухолевой диссеминации при прогрессировании заболевания. Морфологическая верификация поражения получена у 6 из 9 больных, у остальных 3 больных при динамическом наблюдении после облучения отмечен регресс признаков поражения.
В диагностике поражения головного мозга наиболее информативными оказались КТ и МРТ и практически неинформативными РР и СГГМ (применение их признано нецелесообразным). Вместе с тем, у 2 больных с верифицированным поражением оболочек при ОСГ установлена гиперфиксация.

РФП в костях свода черепа (вероятнее всего явившаяся результатом реактивных изменений в ответ на поражение мозговых оболочек).

При выявлении поражения спинного мозга наибольшей информативностью обладала МРТ, которая позволяла диагностировать вовлечение в патологический процесс не только самого вещества мозга, но и его оболочек, а также позвонков. КТ в этих ситуациях оказалась менее информативной. ОСГ и СГГ помогали в распознавании поражения позвоночника, с которого, как правило, опухолевый процесс переходил на спинной мозг.
При наблюдениях чувствительность комплекса лучевых исследований в распознавании поражения ЦНС у больных БХ составила 89,6%. При подозрении на вовлечение в патологический процесс головного мозга мы считаем целесообразным использование КТ и МРТ, при поражении спинного мозга - МРТ.

VI. Лучевая диагностика остаточных медиастинальных образований у больных лимфогранулематозом

Установление полноты ремиссии после окончания терапии является нелегкой задачей. Эти трудности связаны с наличием остаточных медиастинальных образований, под которыми мы понимаем образования, превышающие 2 см в диаметре по данным КТ и сохраняющие свои размеры в течении 2 месяцев. Клинические признаки заболевания отсутствуют. Остаточные медиастинальные образования могут быть представлены как опухолью, так и фиброзом.

Нами обследовано 99 больных (мужчин - 41, женщин - 58) в возрасте от 14 до 56 лет (медиана 25). Всего проведено 370 исследований: КТ с внутривенным контрастным усилением проведена 23 больным, выполнено 33 исследования. УЗИ средостения проведено 84 больным, выполнено 24 исследования. Радиоизотопное исследование 67Ga- цитратом проведена 59 больным, выпонено 83 исследования.
Критерии отбора:

1. Исходное массивное поражение средостения до начала заболевания;
2. Остаточные медиастинальные образования после окончания ПХТ и лучевой терапии.

Разработана и внедрена в практику модифицированная методика компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением. Первоначально проводилось стандартное компьютернотомографическое исследование. Выбирался участок, на котором имелась опухоль или остаточное медиастинальное образование. В дальнейшем внутривенно капельно вводился контрастный препарат в течении 3-5 минут со скоростью 0,5-1 мл/сек и непосредственно после окончания инфузии проводилось сканирование на выбранных уровнях. Через 30 минут после окончания введения контрастного вещества проводилось повторное сканирование. После окончания исследований проводилось измерение плотности аорты и лимфатических узлов на каждом этапе томографии. Описанная методика применялась у больных до начала ПХТ, сразу после окончания, после окончания лучевой терапии и при рецидиве заболевания. В исследование не включались пациенты с аллергической реакцией на йод и йодсодержащие препараты. Во время проведения исследования не было выявлено ни одного побочного эффекта.

Если в сложных случаях происходило быстрое накопление контрастного вещества и через 30 минут показатели плотности оказывалиь равны или превышали показатели в аорте, то следовало говорить о большой вероятности рецидива заболевания или оставшейся опухоли. Если накопление препарата на всех трех этапах не происходит, то имеется картина фиброза.

Чувствительность метода равна 92%, точность 97%.

Помимо компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением мы использовали УЗИ средостения и радиоизотопное исследование с 67Ga-цитратом.
При УЗИ средостения опухоль представлена конгломератом лимфатеческих узлов, имеющих неоднородную структуру, гипоэхогенных по отношению к окружающей его клетчатке, без четких границ. Во время лечения размеры их уменьшаются, конгломерат может разделяться на отдельные лимфатические узлы, эхогенность их повышается. Повышение эхогенности говорит о замене опухолевой ткани фиброзной. Другим признаком фиброза является уменьшение УЗ окна.

Радиоизотопное исследование с 67Ga-цитратом дает возможность выявления опухоли при имеющемся фиброзе легочной ткани и клетчатки средостения. Накопление препарата происходит именно в опухолевой ткани, хотя всегда следует иметь ввиду и возможность накопления в области воспалительного процесса (например, туберкулеза).

Остаточные медиастинальные образования не всегда указывают на сохраняющуюся опухоль. Проведение ПХТ без гистологического подтверждения рецидива не обосновано. Такие больные требуют более частого наблюдения (4-5 раз в год) без проведения ПХТ. Продолжение или возобновление лечения возможно лишь после биопсии остаточных медиастинальных образований и гистологического подтверждения опухоли.
Таким образом, компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением является методом дифференциальной диагностики между фиброзом и опухолью при остаточных медиастинальных образованиях 92% больных. УЗИ средостения является простым и доступным методом для динамического контроля во время лечения. Радиоизотопное исследование с 67 Ga-цитратом используют как дополнительный метод дифференциальной диагностики между фиброзом и опухолью у больных с постлучевыми изменениями в клетчатке средостения.

1. Способы лечения

Эффективным методом лечения считается облучение лимфатических узлов в суммарной дозе 40 – 45 Гр с помощью мегавольтных источников, при неблагоприятных гистологических вариантах (смешанно-клеточный, лимфоидное истощение) дозу облучения на очаги поражения увеличивают на 10 Гр. Радикальная лучевая терапия позволяет полностью излечить 90 **%** больных с локальными формами заболевания. В связи с частотой поздних лучевых осложнений (пневмонит, миокардит, фиброз подкожной жировой клетчатки) стремятся к уменьшению общей дозы облучения за счет комбинации с химиотерапией.

Длительная цикловая полихимиотерапия стала новым этапом в лечении лимфогранулематоза. Одной из лучших комбинаций химиопрепаратов является схема МОПП лечение по этой схеме дает от 55 до 88 % полных ремиссий у больных с III – IV стадиями болезни, причем у 66 **%** этих больных достигается ремиссия в течение 5 – 10 лет. Лечение по схемам МВПП и АБВД не уступает МОПП-терапии по числу полных ремиссий, но они короче.

1. МОПП - мустаген, онковир (винкристин), прокарбазин, преднизолон. Применяют по крайней мере, на протяжении 6 циклов плюс 2 дополнительных цикла после достижения полной ремиссии.
2. АБВД - адриамицин (доксрубицин), блеомицин, винбластин, дакарбазин. Эта схема высокоэффективна у больных с рецидивами. При комбинированной химиотерапии чаще используют схему АБВД.
3. МВПП (аналогична схеме МОПП, онковин заменен винбластином в дозе 6 мг/м2).

6. Лучевые методы лечения

Лучевую терапиюв виде статической рентгенотерапии начали применять при лимфогранулематозе с 1902 году. Принципы излечивающей лучевой терапии впервые обосновал Гилберт в 1928 году. Радикальная лучевая терапия, то есть лучевая терапия в начале заболевания в дозах 35-45 Гр на очаг на достаточные площади (широкие поля, включающие все группы лимфатических узлов и пути оттока), с достаточно высокой энергией пучка (мегавольтная терапия), способна полностью излечить 90% больных с локальными формами заболевания. Исключение составляют больные с 1-2 стадией, у которых лимфатические узлы средостения больше 1/3 поперечника грудной клетки. Эти больные должны получать дополнительно химиотерапию.

В настоящее время известны 2 модификации радикального облучения при лимфогранулематозе: многопольное, с последовательным облучением относительно большими полями пораженных лимфатических узлов и зон субклинического распространения, и крупнопольное, или мантиевидное, когда патологические и субклинические зоны облучаются практически одномоментно.

При крупнопольном облучении с использованием гамма лучей создается значительная неравномерность в распределении поглощенных доз в разных точках поля, дозы значительно меньше в латеральных зонах поля. Крупнопольная методика облучения требует четкой дозиметрии, сложных технических приспособлений. Однако по сравнению с многопольным методом применение мантиевидных полей позволяет сократить продолжительности курса лечения и избежать возникновения "горячих" зон на границах полей.

В нашей стране наибольшее распространение получила методика последовательного многопольного облучения. Суммарная доза в очагах поражения доводится до 40-45 Гр за 4-6 недель, а в зонах профилактического облучения составляет 35-40 Гр за 3-4 недели. При неблагоприятных гистологических вариантах - смешанноклеточном и лимфоидном истощении - доза облучения на очаги поражения увеличивается на 10 Гр. Локальная лучевая терапия применяется и в качестве паллиативного метода в 4 стадии заболевания.

І. РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Вовлечение печени в патологический процесс у больных лимфогранулематозом (ЛГМ) регистрируется при первичной диагностике заболевания в 5-10 %, а при рецидивах в 70-86 % случаев. Специфическое поражение печени как при первичной диагностике ЛГМ, так и при прогрессировании нередко является фактором, определяющим малую эффективность терапии и плохой прогноз.

Среди находившихся под наблюдением 247 больных специфическое поражение печени констатировано у 38. В период диагностики заболевания оно выявлено у 16 и подтверждено данными биопсии во время диагностической лапаротомии или лапороскопии. У 22 пациентов поражение печени обнаружено в процессе динамического наблюдения как результат рецидива или прогрессирования заболевания и подтверждено результатами рентгенорадиологического обследования и цитологического исследования материала, полученного при чрезкожной биопсии или аутопсии. Таким образом, поражение печени обнаружено у 6,2 % больных при первичном обследовании и у 15,8 % - при динамическом наблюдении.

Всем 38 больным со специфическим поражением печени, наблюдавшимся с 1983 года, осуществлено тотальное облучение ее в качестве одного из этапов комплексной терапии.

16 больным с первичным поражением печени до облучения проведено 6 циклов полихимиотерапии (ПХТ), эрадикация поражения достигнута только в 3-х случаях. Последующее облучения позволило достигнуть полной регрессии специфического поражения печени у всех 11 больных с диффузным поражением печени и у 4 из 5 с крупноузловым. Из 16 пациентов данной группы в сроки от 1 до 15 лет живы 11 больных.
22 больным с поражением печени во время рецидива облучение проводилось в межцикловые промежутки (проводилась химиотерапия по схемам 2-ой очереди). У 16 из 22 больных после ЛТ достигнута полная эрадикация поражение печени, у остальных по данным комплекса рентгенорадиологических исследований сохранялись те или иные признаки поражения. При сравнении продолжительности жизни больных данной группы не выявили различий в зависимости от того была или не была достигнута эрадикация поражения в печени. Прогноз у данной группы больных определялся эффективностью ПХТ и вовлечением в патологический процесс других экстранодальных органов.

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать вывод о том, что облучение печени показано больным с вовлечением ее в патологический процесс при манифестации ЛГМ. При вовлечении печени в патологический процесс во время рецидива облучение ее показано только в случаях, когда последняя является преимущественным очагом поражения и когда ПХТ эффективно контролирует опухолевый рост в других зонах.

ІІ. РОЛЬ ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛЕГКИХ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ХОДЖКИНА

В последние годы интенсивные режимы полихимиотерапии (ПХТ) почти полностью вытеснили лучевое лечение при ведении больных лимфогранулематозом с диссеминированными стадиями. При множественном поражении легких, как правило, используются различные схемы ПХТ, особенно когда данные поражения выявляются при рецидивах заболевания. Однако, даже высокодозная ПХТ, предусматривающая аутотрансплантацию костного мозга, не всегда приводит к достижению полной ремиссии. Ее применение лимитируется высокой общей и локальной токсичностью, а также высокой стоимостью лечения.

Изучена эффективность тотального облучения легких в комплексной терапии лимфогранулематоза у больных в период манифестации заболевания и при рецидивах.

Под наблюдением находилось 14 больных с множественным специфическим поражением обоих легких. У 10 пациентов поражение легких было выявлено в период рецидива заболевания и у 4 в период первичной манифестации лимфогранулематоза. Среди больных было 9 мужчин и 5 женщин, их возраст колебался от 13 до 46 лет.

После выявления специфического поражения легких всем пациентам проводилась ПХТ по схеме ВЕАСОРР. Оценка первичной эффективности терапии осуществлялась после трех курсов. Полная регрессия очагов поражения в легких была достигнута у 3 пациентов с первичной манифестацией лимфогранулематоза и у 4 пациентов с поражением легких, выявленном во время рецидива. Этим пациентам была продолжена ПХТ в аналогичных режимах или с использованием схем МОРР/АВVD. В данной группе ремиссия продолжалась 3, 6, 7 , 11, 13, 14 месяцев.

Рецидивы сопровождались, в том числе появлением специфических очагов в легких у всех больных данной группы.

Вторую группу составили 8 пациентов, которым наряду с ПХТ по аналогичным первой группе схемам проводилось тотальное облучение легких. У 5 пациентов показанием к лучевой терапии явилось сохранение специфических очагов в легких после 3 курсов ПХТ, трем облучение проведено, несмотря на эффективность ПХТ, учитывая множественность и большие размеры очагов поражения в легких. Тотальное облучение легких осуществлялось в режиме мультифракционирования дозы, суммарные очаговые дозы колебались от 12 до 17. Гр. Во всех случаях была достигнута полная эрадикация поражения в легких, подтвержденная результатами рентгенографического исследования, компьютерной томографией и сцинтиграфией с цитратом галлия-67. Не было отмечено ни одного случая тяжелых лучевых реакций. В последующем больным была продолжена ПХТ по вышеназванным схемам. При последующем наблюдении в сроки от 8 до 39 месяцев у 6 из 8 пациентов сохраняется полная ремиссия. У одного пациента рецидив протекал с возвратом поражения легких, у второго при констатации рецидива-диссеминации очагов специфического поражения в легких найдено не было.

Таким образом, тотальное облучение легких в режиме мультифракционирования дозы является эффективным и достаточно безопасным методом лечения множественного поражения легких у больных лимфогранулематозом.

ІІІ. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ ЭКСТРАНОДАЛЬНЫМ (IЕ - IIЕ СТ.) И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ (III - IV СТ.) ПОРАЖЕНИЕМ

На основании отдаленных результатов лучевой, полихимиолучевой, лекарственной терапии более 2000 первичных больных лимфогранулематозом (ЛГМ) разработаны дифференцированные программы лечения с учетом, помимо стадии заболевания и общих симптомов, ряда прогностических признаков: распространенность процесса относительно диафрагмы, локализация поражения в брюшной полости, характер экстранодального поражения, размеры медиастинальных лимфатических узлов и другие.

Представлены результаты лечения 291 больного ЛГМ с локализованными экстранодальным (IЕ - IIЕ ст.) и генерализованным (III-IV ст.) поражением. Исследование проведено в период с 1990 по 1997 гг. в отделении лучевой терапии гематологических заболеваний. Программы лечения включали 2-4 цикла полихимиотерапии (ПХТ), лучевую терапию с последующим продолжением ПХТ до 6 циклов. Облучению подвергали очаги поражения в лимфатических областях в СОД 40 Гр, смежные зоны - в СОД 20-25 Гр, пораженные отделы легкого, плевры, кости и других экстранодальных очагов при локализованном (стадия "Е") экстранодальном поражении - в СОД 20-40 Гр, легкие тотально при генерализованном поражении: в СОД 18-20 Гр - одно, 16 Гр оба легких. При наддиафрагмальной локализации процесса облучению при комбинированном лечении подвергали лимфатические области выше диафрагмы и селезенку, при локализации поражения по обе стороны диафрагмы - все лимфатические области, за исключением пахово-подвздошных, которые облучали лишь при поражении пахово-подвздошных лимфатических узлов. При большом количестве очагов поражения и распространенности процесса по обе стороны диафрагмы, а также при множественном поражении костей проводил 6 циклов ПХТ и лучевую терапию. При этом СОД в зонах с полной после ПХТ регрессией опухоли снижали до 20-25 Гр.

Лучевую терапию проводили на гамма-терапевтических установках в традиционном режиме, в разовой дозе 2 Гр, 5 дней в неделю. Использовался многопольный вариант лучевой терапии.

ПХТ проводили по схемам СОРР, CVPP. Основными отличиями представленных программ лечения являлись: применение во всех случаях комбинированного лечения; проведение лучевой терапии на более раннем (преимущественно после 2-го цикла ПХТ) этапе; использование тактики чередования лучевой и полихимиотерапии; облучение всех экстранодальных очагов; дифференцированный подход к объему и суммарным очаговым дозам облучения. Больные, у которых первые 2 цикла ПХТ расценены как неэффективные, получали в последующем индивидуальное лечение и включены в другое исследование. Резистентность к первым двум циклам ПХТ по схемам COPP, CVPP составила 1-5%.

IЕ - IIЕ ст. ЛГМ установлена у 169 чел. (группа А - 124 чел., группа Б - 45 чел.), IIIA - 33 чел., IIIБ - 19 чел., IV ст. - 70 чел. (группа А - 32 чел., Б - 38 чел.) из 291 больного. При локализованном экстранодальном поражении в большинстве случаев отмечалось вовлечение в процесс легочной ткани, плевры (82%), реже костей, щитовидной железы, мягких тканей и других органов. Большая медиастинальная масса (МТИ>0,35) имелась у 76 чел. ЛГМ IЕ - IIЕ ст.. при генерализованном экстранодальном поражении (IV ст.) также у большинства больных имело место поражение легочной ткани (60%), костей (27%), реже других органов (13%).

241 (82,8%) чел. из общего числа больных наблюдается более 5 лет. в результате комбинированного лечения ремиссия достигнута у 282 чел. (96,9%) больных, у 9 больных имело место прогрессирование процесса в период проведения лечения. Рецидивы возникли у 17 чел. (истинные - 2, распространение на непораженные и не подвергшиеся облучению лимфатические области ниже диафрагмы - 5 чел., экстранодальные - 10 чел.). Общее число неудач лечения составило 26 случаев (IЕ - IIЕ ст. - 11 чел. - 6,5%; III - IV ст. - 15 чел. - 12,3%). За весь период наблюдения умерло 14 больных: от прогрессирования ЛГМ - 9 чел., от других причин - 5 чел. серди причин неудач лечения следует отметить недооценку исходной распространенности процесса (4 чел.), невыполнение программы лечения (5 чел.). Результаты лечения представлены в таблице.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Стадия заболевания** | **Число больных** | **Выживаемость (в %) (М ±m)** |
| Общая | Без рецидива и прогрессирования |
| IIEXA | 56 | 98,2 ± 1,8 | 94,5 ± 3,1 |
| IIEA | 68 | 97,2 ± 2,0 | 92,7 ± 3,2 |
| IIEXБ | 20 | 95,0 ± 4,9 | 90,0 ± 6,7 |
| IIEБ | 25 | 92,0 ± 5,4 | 88,0 ± 6,7 |
| IIIA | 33 | 93,7 ± 4,2 | 93,7 ± 4,2 |
| IIIБ | 19 | 94,7 ± 5,1 | 89,5 ± 7,0 |
| IVA | 32 | 93,7 ± 4,3 | 86,7 ± 5,7 |
| IVБ\* | 38 | 94,7 ± 3,6 | 84,4 ± 5,9 |
| ИТОГО | 291 |  |  |

\*Большинство больных с наддиафрагмальной локализацией поражения

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности полихимиолучевого лечения с использованием ПХТ по схемам COPP, CVPP и применением дифференцированных программ лучевой терапии больных ЛГМ с локализованным экстранодальным и генерализованным поражением.

Список используемых источников

1. Руководство по гематологии, 1 том. Под редакцией А.И. Воробьева. Москва, Медицина, 1985г.
2. Классификация злокачественных опухолей, издание 4 дополненное и исправленное, 1989г.
3. Хирургия, руководство для врачей и студентов, Геотар Медицина, 1997г.
4. Радиологический центр Карелии, <http://www.radiology.karelia.ru> 1999г.