

Болезнь гистиоцитов цвета морской волны

 И.Г. Никитин*, Г.И. Сторожаков*,
М.П. Прушковская**, Л.М. Гогова*, Е.В. Томилова**,
В.М. Волюнкина*, Н.В. Петренко**

* Кафедра госпитальной терапии № 2
Лечебного факультета РГМУ

** Клиническая больница МСЧ № 1 АМО ЗИЛ

Болезнь “голубых гистиоцитов” (болезнь гистиоцитов цвета морской волны — БГЦМВ) — чрезвычайно редкое заболевание, характеризующееся наличием в ретикулоэндотелиальной системе гистиоцитарных клеток, приобретающих при окраске по Райту или Гимзе цвет морской волны. В таких клетках содержатся отложения фосфолипидов, которые накапливаются в результате генетического обусловленного дефицита различных ферментов из группы сфингомиелиназы. Некоторые авторы считают, что БГЦМВ является одним из классических вариантов болезни Ниманна—Пика. И если основные клинические проявления болезни Ниманна—Пика возникают главным образом в детском возрасте, то БГЦМВ диагностируется преимущественно в возрасте старше 20 лет.

Клинические проявления БГЦМВ зачастую скудны: отмечается увеличение печени и селезенки, выраженность клинико-лабораторных синдромов цитолиза и холестаза бывает незначительной (чаще наблюдается холестаз), возможно также наличие тромбоцитопении. Основой диагностики заболевания является пункционная биопсия печени и костного мозга, обнаруживающая характерные гистиоциты с нежной сине-голубой окраской.

Прогноз обычно благоприятный. Одна из важных особенностей БГЦМВ, отличающая ее от классического варианта болезни Ниманна—Пика (особенно варианта “А”), — отсутствие клинических признаков поражения нервной системы, однако и при

БГЦМВ возможно формирование цирроза печени.

Приводим случай диагностики БГЦМВ у молодой женщины, у которой основными клиническими проявлениями были гепатоспленомегалия и холестатический синдром.

Жалобы и анамнез

Больная Х., 34 года, домохозяйка, направлена на обследование из г. Набережные Челны, находилась в гастроэнтерологическом отделении МСЧ АМО ЗИЛ № 1 с 02.04 по 11.04.2001 г.

Диагноз при поступлении: первичный билиарный цирроз печени.

Жалобы при поступлении: на чувство тяжести в правом подреберье, повышенную утомляемость, периодический кожный зуд, “легкое” возникновение синяков — после незначительной травматизации.

Анамнез: около 8—9 лет назад впервые стал беспокоить кожный зуд, длительное время не находивший объяснения. После присоединения умеренной желтушности склер и выявления изменений со стороны биохимических показателей крови (преимущественное повышение щелочной фосфатазы (ЩФ), менее значительное повышение трансаминаз и билирубина) больной был поставлен диагноз первичного билиарного цирроза печени. Терапия урсодезоксихолевой кислотой, глюкокортикостероидами не привела к существенному снижению уровня ЩФ, однако субъективно полностью исчез кожный зуд. При поступлении в

стационар МСЧ № 1 АМО ЗИЛ поддерживающая доза преднизолона составляла 10–15 мг/сут, урсодезоксихолевой кислоты — 750 мг/сут. Госпитализирована для обследования (определения иммунологических показателей и проведения пункционной биопсии печени).

Состояние при поступлении

Состояние при поступлении было расценено как среднетяжелое, что обусловлено выраженной астенизацией и снижением толерантности к обычным нагрузкам. Кожные покровы смуглые, чистые, субиктеричность склер. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 13–15 в 1 мин.

Тоны сердца звучные, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 в 1 мин, пульсация периферических артерий симметричная, совпадает с ЧСС, удовлетворительных качеств. Артериальное давление симметрично — 110/65 мм рт. ст.

Живот мягкий, симметрично участвует в акте дыхания, печень увеличена, выступает на 6–8 см из-под края реберной дуги. Край ее плотной консистенции, закруглен, чувствителен при пальпации. Селезенка отчетливо пальпируется, плотноэластической консистенции, перкуторно размеры ее увеличены на 2,0 см по длиннику и на 2,5 см в поперечнике.

Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторно-инструментального обследования

Общий анализ мочи: цвет желтый, прозрачная, реакция кислая, плотность 1025, белок — 0,03 г/л, глюкоза — нет, лейкоциты — 3–4 в поле зрения, эритроциты — 0–1 в поле зрения, цилиндров нет.

Общий анализ крови: эритроциты — $4,03 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 11,9 г/л, лейкоциты — $9,0 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 2%, палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 61%, лимфоци-

ты — 27%, моноциты — 7%, тромбоциты — 215×10^9 /л, СОЭ — 16 мм/ч.

Суточная экскреция меди с мочой — 1,98 мг (вариант нормы).

Биохимический анализ крови: общий белок — 77 г/л, альбумины — 39,5%, глобулины: α_1 — 11,6%, α_2 — 27,1%, β — 10,8%, γ — 18%, мочевины — 4,3 ммоль/л, билирубин общий — 28,4 мкмоль/л (N 4,8–21,3), билирубин связанный — 7,5 мкмоль/л, ЩФ — 1098 Ед/л (N 124–246), АсАТ — 130 Ед/л (N 0–40), АлАТ — 156 Ед/л (N 0–40), ГГТП — 273 Ед/л (N 12–54), ЛДГ — 256 Ед/л (N 94–156), холестерин — 6,2 ммоль/л (N 3,2–6,1), глюкоза — 6 ммоль/л (N 3,5–6,1), креатинин — 98 мкмоль/л (N 46–101), триглицериды — 1,3 Ед/л (N 0,8–2,2), β -липопротеиды — 36 ед. (N 34–55), церулоплазмин — 65 мкг/дл (N 20–45), α_1 -антитрипсин — 6,3 ммоль/л (N 4,1–9,3), железо — 16,4 мкмоль/л (N 12–23), общая железосвязывающая способность сыворотки — 36,6 ммоль/л (N 25–47).

Группа крови: 0(I) Rh(+).

Реакция Вассермана отрицательная, антитела к ВИЧ не обнаружены.

Иммуноферментное определение маркеров вирусов гепатитов В, С, D, G: результаты исследования отрицательные.

Полимеразная цепная реакция на вирусы гепатитов В, С, D, G, вирус Эпштейна–Барра, цитомегаловирус, вирус герпеса — результаты отрицательные.

Иммуноферментное определение аутоиммунных антител: антигладкомышечные антитела (SMA), антинуклеарные антитела (ANA), печень/почки антитела (LKM-1) — в недиагностическом титре, антитела к денатурированной одноцепочечной ДНК (anti-DNA) — в слабopоложительном (недиагностическом) титре.

Иммуноглобулины сыворотки: IgG — 650 мг% (N 690–950), IgA — 340 мг% (N 360–540), IgM — 370 мг% (N 350–580).

Коагулограмма: протромбиновый индекс — 80%, протромбин по Квику — 70%, фибриноген — 2,2 г/л, этаноловый тест — отрицательный, тромбиновое время — 14,2 с, АЧТВ — 46,4 с, антитромбин III — 110 ед., фибринолитическая активность (Хагеман-зависимая) — 8 ед.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 65 в 1 мин. Горизонтальное положение электрической оси серд-

ца, косвенные признаки гипертрофии левого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля повышенной прозрачности, легочный рисунок диффузно деформирован за счет пневмосклероза, корни тяжисты, не расширены. Синусы прослеживаются отчетливо. Тень сердца расширена влево. Аорта уплотнена.

Консультация окулиста: осмотр щелевой лампой не выявил признаков кольца Кайзера–Флейшера.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: небольшое количество асцитической жидкости в малом тазу. Печень увеличена в размерах (правая доля: косой вертикальный размер — 172 мм, толщина — 84 мм; левая доля: косой диагональный размер — 95 мм, толщина — 91 мм). Звукопроводимость печени снижена, структура диффузно неоднородная, эхогенность смешанная. Воротная вена диаметром 16 мм, внутripеченочные желчные протоки не расширены, сосудистый рисунок нормальный. Желчный пузырь в размерах не увеличен, контуры четкие, стенки утолщены, содержимое однородное, конкременты не визуализируются, холедох диаметром 4 мм. Поджелудочная железа без выраженных изменений, контуры ее четкие, ровные, структура однородная, эхогенность не изменена. Отмечается существенное увеличение селезенки — 172 × 92 мм, селезеночная вена диаметром 12 мм. Заключение: асцит, диффузные изменения увеличенной печени, спленомегалия, дилатация системы воротной вены.

Эзофагогастродуоденоскопия: варикозное расширение вен пищевода I степени. Недостаточность кардии. Выраженный поверхностный гастродуоденит.

Обсуждение

На этом этапе обследования у больной со сформированным циррозом печени этиология последнего была не вполне ясна. Заболевание дебютировало в очень молодом возрасте, что заставляет предполагать прежде всего классический аутоиммунный гепатит или, менее вероятно, первичный билиарный цирроз печени. Однако у больной ведущим клиническим синдромом практически на всем протяжении болезни был и остается кожный зуд, коррелирую-

щий с уровнем ЩФ; не выявлялось ни одного из клинических синдромов, свойственных системности поражения, отмечается стабильно нормальный уровень IgG. На фоне приема урсодезоксихолевой кислоты и даже глюкокортикостероидов отмечается только субъективное уменьшение кожного зуда, а уровень ЩФ не претерпевает существенной динамики. Кроме того, многочисленные исследования, направленные на выявление классических аутоиммунных антител, дали отрицательные результаты, уровень γ -глобулинов на протяжении нескольких исследований не был даже незначительно повышенным.

Исключены в качестве возможной причины на клинико-лабораторном уровне болезнь Вильсона–Коновалова (нормальная суточная экскреция меди с мочой, нет неврологических нарушений, нормальный уровень церулоплазмينا сыворотки, не выявляется кольцо Кайзера–Флейшера), гемохроматоз и дефицит α_1 -антитрипсина, а также хронические гепатотропные инфекции.

Дополнительно к анамнезу стало известно, что сестра отца больной умерла в 34-летнем возрасте от “кровотечения из рта” — возможно, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода в результате диффузного поражения печени.

Результаты анамнеза, осмотра, клинико-лабораторных исследований не позволяли исключить более сложную причину формирования цирроза печени (болезнь “накопления”, криптогенный цирроз?). Для выяснения причины сформированного цирроза печени было необходимо провести пункционную биопсию печени.

Пункционная биопсия печени (см. рисунок на цветной вклейке): дольковое строение печени нарушено, отмечается узловатость строения за счет нежных разрастаний соединительной ткани; выраженная дискомплексация печеночных балок. Отмечается большое количество крупных “пенис-

тых” клеток с эксцентрично расположенным округлым лимфоцитоподобным ядром, серовато-голубоватой зернистой цитоплазмой. Окраски на жир, слизь, железо — отрицательны. Крупные “пенистые” клетки встречаются практически во всех препаратах, расположены диффузно в дольках, синусоидах, портальных трактах. Проллиферации эпителия желчных канальцев нет. Гепатоциты в состоянии белковой дистрофии, встречаются некротизированные; в портальных трактах слабо выраженный склероз и скудная лимфоидная инфильтрация. Заключение: морфологическая картина биоптата может соответствовать болезни “накопления” — болезни “голубых гистиоцитов” (как вариант болезни Ниманна—Пика). Микропрепараты консультированы на Московском научном обществе морфологов, где также было высказано мнение о наличии болезни “накопления” — болезни гистиоцитов цвета морской волны (вариант болезни Ниманна—Пика).

Окончательным подтверждением этой диагностической концепции могло бы быть обнаружение идентичных клеток в биоптате костного мозга.

Стернальная пункция: костный мозг клеточный, лейкоэритробластическое соотношение не нарушено, в препарате достаточное количество мегакариоцитов, выявляются единичные атипичные клетки (очень мало, до 2—3 во всех препаратах) с голубовато-серым оттенком, сетчатой цитоплазмой и эксцентрично расположенным ядром. Заключение: полученная картина стернального пунктата не исключает диагностическую версию о болезни Ниманна—Пика.

На основании представленных результатов обследования, проведенного больной во время настоящей госпитализации, был сформулирован **окончательный диагноз**: болезнь гистиоцитов цвета морской волны (вариант Ниманна—Пика) с формированием цирроза печени умеренной активности с преобладанием холестатического синдро-

ма; синдром портальной гипертензии: асцит, варикозное расширение вен пищевода I степени.

Таким образом, на основании представленных данных мы смогли диагностировать редкое заболевание ретикуло-эндотелиальной системы, проявившее себя развернутым и длительно существующим холестатическим синдромом на фоне сформированного цирроза печени.

Ключом к правильному диагнозу в данном случае стала биопсия печени, что лишний раз доказывает необходимость ее проведения, особенно когда клиническая картина заболевания нетипична и полностью не укладывается в рамки представлений о той или иной нозологической форме патологии печени.

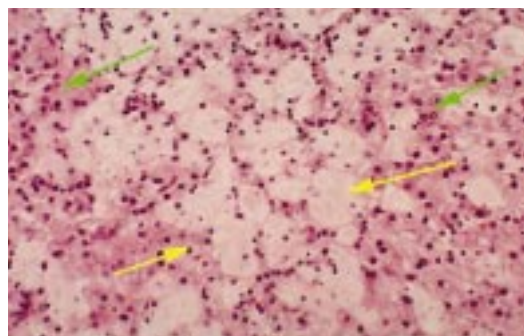
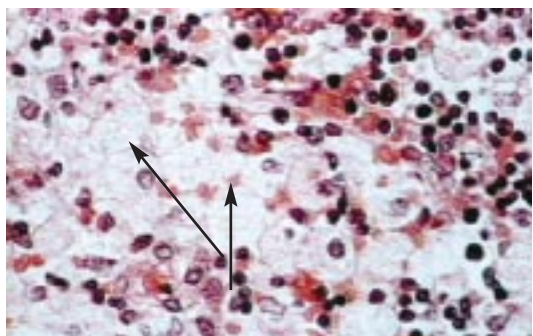
Установление правильного диагноза позволило скорректировать дальнейшую терапию: встал вопрос о необходимости постепенной отмены преднизолона, а в качестве базисной терапии было рекомендовано продолжить прием урсодезоксихолевой кислоты и синдромное лечение цирроза печени.

Определить прогноз заболевания у данной пациентки трудно в силу того, что мы впервые в нашей практике столкнулись с подобным заболеванием, но анализ естественного течения болезни позволяет надеяться на более или менее благоприятный прогноз в отношении предстоящей продолжительности и качества жизни.

Рекомендуемая литература

- Putterman C., Zelingher J., Shouval D. Liver failure and the sea-blue/adult Niemann—Pick disease. Case report and review of the literature // J. Clin. Gastroenterol. 1992. V. 15. P. 146.
- Wenger D.A., Barth G., Githens J.H. Nine cases of sphingo-myelin lipidosi. A new variant in Spanish-American children. Juvenile variant of Niemann—Pick disease with foamy and sea-blue histiocytes // Amer. J. Dis. Child. 1977. V. 131. P. 955.

К статье И.Г. Никитина и др. “Болезнь гистиоцитов цвета морской волны”



Пункционная биопсия печени.

К статье И. С.Б. Петерсона, А.И. Беневого “Задачи эндовидеохирургии в диагностике и лечении рака пищевода”

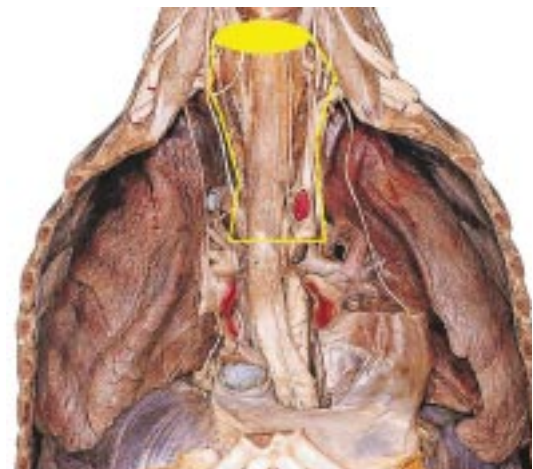


Рис. 3. Схема доступа и границ шейно-медиастинальной видеоассистированной лимфодиссекции.

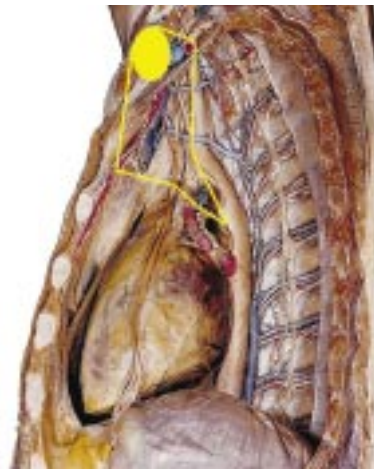


Рис. 4. Схема доступа и границ шейно-медиастинальной видеоассистированной лимфодиссекции.

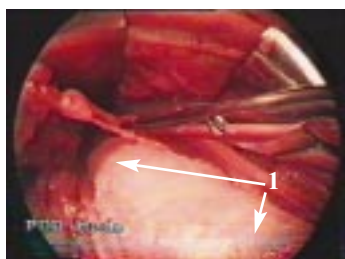


Рис. 5. Мобилизация претрахеальной клетчатки. 1 — трахея.

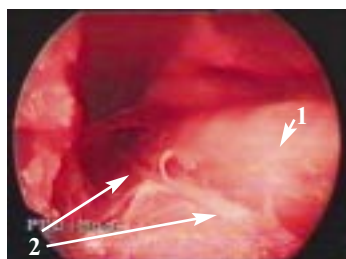


Рис. 6. Мобилизация левой паратрахеальной клетчатки. 1 — трахея, 2 — левый возвратный гортанный нерв.

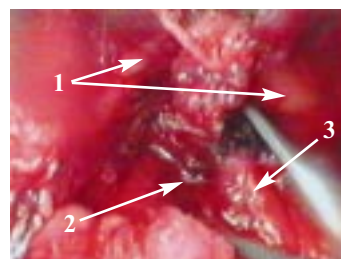


Рис. 7. Мобилизация левой паратрахеальной клетчатки. 1 — дуга аорты, 2 — левый главный бронх, 3 — трахея.