

ЛИМФОПЛАЗМОЦИТАРНЫЙ (IGG4-АССОЦИИРОВАННЫЙ) ХОЛЕЦИСТИТ, РАЗВИВШИЙСЯ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕГО АДЕНОМИОМАЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Ильченко А.А., Быстровская Е.В., Орлова Ю.Н., Царегородцева Т.М., Хомерики С.Г., Васнев О.С., Долгашева Г.М.

Ильченко Анатолий Афанасьевич
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: 8(495) 304 3087
E-mail: cholerez@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлено редкое клиническое наблюдение больного 55 лет, длительное время страдающего аденомиоматозом желчного пузыря, течение которого в последующем осложнилось развитием лимфоплазмозитического холецистита.

Ключевые слова: лимфоплазмозитический холецистит; аденомиоматоз.

SUMMARY

The article presented a rare clinical observation of 55 years old patient, long-suffering from gall bladder adenomyomatosis, for which the subsequent development was complicated by lymphocytoplasmocytic cholecystitis.

Keywords: lymphocytoplasmocytic cholecystitis; adenomyomatosis.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфоплазмозитический холецистит принято относить к редкой патологии билиарного тракта. Немногочисленные работы были опубликованы в основном в начале этого столетия, чаще всего в сочетании с панкреатитом. Так, в 2003 г. S. C. Abraham и соавт. из клиники Мэйо описали два случая диффузного лимфоплазмозитического холецистита в сочетании с лимфоплазмозитическим склерозирующим панкреатитом [1]. В 2006 г. Т. Kamisawa и соавт. ретроспективно изучили с помощью гистологического исследования 8 желчных пузырей больных с аутоиммунным панкреатитом (АИП) и выявили диффузную лимфоплазмозитическую инфильтрацию и фиброз стенок желчного пузыря, общего желчного протока и поджелудочной железы. Иммуногистохимическое исследование во всех случаях показало умеренную или выраженную степень инфильтрации тканей IgG4-положительными плазматическими клетками. По аналогии со склерозирующим лимфоплазмозитическим панкреатитом авторы предложили аналогичный термин и для лимфоплазмозитического холецистита [2]. В последующем

авторы проанализировали клинические случаи, опубликованные в последние годы в разных странах, и 50 собственных наблюдений за больными с АИП и установили, что при этом заболевании часто поражаются и другие органы. Причем изменения в этих органах были однотипными и характеризовались инфильтрацией тканей IgG4-положительными плазматическими клетками, склерозом, флебитом и положительным ответом на кортикостероидную терапию. На этом основании авторы предложили новый клинико-патологический синдром — *IgG4-связанная склерозирующая болезнь*, полагая, что АИП — системное заболевание с полиорганной поражением как органов пищеварения, так и других органов и систем [3]. В дальнейшем появились сообщения о возможности поражения отдельных органов как возможных вариантов иммуноглобулин G4-связанной склерозирующей болезни (ИСБ) [4]. Описания в литературе IgG4-ассоциированного холецистита как изолированного поражения желчного пузыря или сочетания его с другим видом гиперпластического холецистоза, нам не встретилось.

Мы располагаем случаем длительного наблюдения за больным с аденоматозом желчного пузыря, течение которого осложнилось лимфоплазмозитарным холециститом.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Больной Л., 55 лет, поступил в хирургическое отделение Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии 11 января 2009 г. При поступлении предъявлял жалобы на боли в правом подреберье ноющего характера средней интенсивности, не связанные с приемом пищи, тошноту, ощущение горечи во рту, уменьшающиеся после самостоятельно вызванной рвоты.

Из анамнеза известно, что во время диспансерного обследования в 1991 г. при ультразвуковом исследовании было выявлено неравномерное утолщение стенок желчного пузыря до 4–10 мм, причину которого тогда не удалось трактовать, при холесцинтиграфии отмечалось повышение концентрационной и сократительной функции желчного пузыря. В связи с отсутствием жалоб дальнейшее обследование и лечение не проводилось.

Около 3–4 лет назад отметил появление дискомфорта, а затем и болей ноющего характера в правом подреберье, возникающих преимущественно после еды, сопровождающихся тошнотой, ощущением горечи во рту. В течение последнего года указанные жалобы приняли постоянный характер. На этапе амбулаторного обследования (декабрь 2008 г.) во время ЭГДС выявлены выраженный дуоденогастральный рефлюкс, рефлюкс-гастрит, а при УЗИ органов брюшной полости — значительное циркулярное утолщение стенки желчного пузыря. Для уточнения характера поражения направлен в ЦНИИГ.

При поступлении состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое (вес 65 кг, рост 176 см, ИМТ 21,5 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 72 уд/мин АД 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен желтоватым налетом у корня. Живот обычной формы и конфигурации, в объеме не увеличен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Желчный пузырь не пальпируется. Симптом Ортнера отрицательный, Кера — слабо положительный. Печень не увеличена. Размеры по Курлову 9 x 8 x 7 см. Селезенка не увеличена. На основании жалоб, данных анамнеза и осмотра поставлен предварительный диагноз: хронический холецистит неясной этиологии.

При обследовании: в клиническом анализе крови лейкоцитоз до 10,8 x 10⁹/л, без палочкоядерного сдвига, СОЭ не ускорено. В биохимическом анализе крови без изменений. Общий анализ мочи и кала также без патологии. При ЭГДС — поверхностный

антральный гастрит, выраженный дуоденогастральный рефлюкс.

Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование (ТУС). Печень не увеличена, эхогенность паренхимы средняя, структура однородная, сосудистый рисунок не изменен. Общий желчный проток — 4–5 мм в диаметре, свободен. По ходу гепатодуоденальной связки увеличенный лимфатический узел 10 x 18 мм. Желчный пузырь — размером 4 x 7 см, наружный контур ровный, стенку и просвет дифференцировать не удалось. Желчный пузырь представлен эхооднородной структурой — участками средней, повышенной эхогенности, от которых отмечался эффект реверберации, а также анэхогенными зонами. Тень от желчного пузыря не прослеживалась. Поджелудочная железа обычной формы, размеры не увеличены (головка 23 мм, тело 18 мм, хвост 25 мм), эхогенность паренхимы средняя, структура диффузно неоднородная, вирсунгов проток 1,5 мм в диаметре. Почки не изменены. Селезенка — 10 x 4 см, эхогенность паренхимы средняя, структура однородная.

Заключение: диффузный аденоматоз с резким сужением просвета желчного пузыря, нельзя исключить злокачественное поражение желчного пузыря. Нефункциональный желчный пузырь. Увеличенный лимфатический узел по ходу гепатодуоденальной связки. Диффузные изменения поджелудочной железы.

Учитывая данные, полученные при проведении ТУС, для уточнения характера поражения желчного пузыря больному проведена эндоскопическая ультрасонография (ЭУС).

ЭУС. Общий желчный проток 4–5 мм в диаметре, свободен на всем протяжении. По ходу гепатодуоденальной связки два лимфатических узла 10 x 18 и 5 x 10 мм с четкими ровными контурами средней эхогенности, вероятно, воспалительного характера. Желчный пузырь — размером 4 x 7 см, наружный контур ровный, четкий. Перивезикально паренхима печени не изменена. Стенка желчного пузыря толщиной 15–25 мм, неоднородная по структуре. На фоне утолщенной стенки средней эхогенности визуализируются гипоэхогенные участки с нечеткими контурами (зоны деструкции ткани?), гиперэхогенные включения и зоны, от которых наблюдается реверберация или слабая акустическая тень (кисты с жидкостным содержимым или с включением микролитов?), анэхогенные участки (кисты?). Просвет пузыря резко сужен до 5–7 мм, внутренний его контур неровный, от отдельных участков наблюдается реверберация в просвет желчного пузыря. Содержимое полости неоднородное, конкременты не определяются (рис. 1, 2, 3, 4). Поджелудочная



Рис. 1. ЭУС. Лимфоплазмоцитарный холецистит, аденомиоматоз желчного пузыря. Продольный срез желчного пузыря. Стенки значительно утолщены. Гиперэхогенные участки с реверберацией в толще стенки (стрелки). Полость желчного пузыря сужена



Рис. 2. ЭУС. Лимфоплазмоцитарный холецистит, аденомиоматоз желчного пузыря. Поперечный срез желчного пузыря. Значительно утолщенная до 3 см стенка (за счет лимфоплазмоцитарной инфильтрации), гипоэхогенная зона с гиперэхогенной центральной частью (соответствует зоне некроза)



Рис. 3. ЭУС. Лимфоплазмоцитарный холецистит, аденомиоматоз желчного пузыря. Поперечный срез желчного пузыря. Киста (короткая стрелка) и гиперэхогенные участки в утолщенной стенке. Полость желчного пузыря (длинная стрелка)



Рис. 4. ЭУС. Лимфоплазмоцитарный холецистит, аденомиоматоз желчного пузыря. Продольный срез желчного пузыря. Неравномерно утолщенная стенка желчного пузыря (задняя стенка до 2,5 см, с гиперэхогенными участками в толще). Полость желчного пузыря сужена, в передней стенке средней эхогенности включение, дающее реверберацию (стрелка)

железа обычной формы, контуры четкие, размеры не увеличены (головка 25 мм), эхогенность паренхимы средняя, структура диффузно неоднородная, вирсунгов проток 1,5 – 2 мм в диаметре.

Заключение: диффузный аденомиоматоз желчного пузыря с резким сужением просвета. Ксантогранулематозный холецистит? Нельзя исключить злокачественное поражение желчного пузыря. Увеличенные лимфатические узлы по ходу гепатодуоденальной связки. Диффузные изменения поджелудочной железы.

Для уточнения диагноза и исключения очаговой патологии органов брюшной полости, в том числе и возможного метастатического характера, больному проведена спиральная компьютерная томография (КТ).

КТ (рис. 5). Желчный пузырь размерами 50 x 48 x 80 мм, стенки неравномерно утолщены до 20 мм,

с неравномерным диффузным накоплением контрастного препарата, просвет пузыря визуализируется в выходном отделе, содержимое неоднородное, без визуализации рентгеноконтрастных конкрементов. Желчный пузырь плотно прилежит к стенке двенадцатиперстной кишки, последняя деформирована. Желчные протоки не расширены. Печень не увеличена, с ровными четкими контурами, однородной структуры. Поджелудочная железа дольчатого строения, с четкими контурами, без очагов патологической плотности, вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена, без очаговых изменений. Надпочечники Y-образной формы, без визуализации объемных образований. Почки обычно расположены, нормальных размеров, однородной структуры, ЧЛС не расширена, рентгеноконтрастных конкрементов не выявлено. Отмечается наличие двух правых почечных артерий (отходящих

от аорты) и раннее деление левой почечной артерии. Увеличенные лимфатические узлы не визуализируются. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Костно-деструктивных изменений на уровне исследования не выявлено.

Заключение: КТ-картина гиперпластического процесса (аденомиоматоз?), на этом фоне нельзя исключить малигнизацию.

На основании жалоб больного, данных анамнеза, осмотра и результатов обследования поставлен клинический диагноз: гиперпластический холецистоз (аденомиоматоз?, ксантогранулематоз?), аденокарцинома желчного пузыря?

Принято решение о проведении диагностической лапароскопии и холецистэктомии с целью морфологической верификации патологических изменений в желчном пузыре.

При лапароскопии выпота в брюшной полости нет, печень обычной окраски, поверхность брюшины гладкая, блестящая, общий желчный проток 5 мм. Желчный пузырь 5 x 8 см, плотный, инструментами захватывается с трудом, стенка его гипертрофирована, к области дна плотно фиксирована прядь большого сальника. Лапароскопическая холецистэктомия.

Макропрепарат (рис. 6 см. на цветной вклейке). Желчный пузырь 5 x 8 см, поверхность его бугристая, стенка утолщена до 3 см, очень плотная, в области дна — хрящевой плотности. На разрезе полость желчного пузыря резко сужена, до 0,5–0,7 см, конкрементов нет, в толще стенки определяются небольших размеров очажки расплавления ткани, микрокисты и черного цвета микролиты в синусах Рокитанского — Ашоффа.

Гистологическое исследование. Фрагменты стенки желчного пузыря с выраженным диффузным склерозом всех слоев (рис. 7 см. на цветной вклейке), отеком и полнокровием, а также диффузной воспалительной смешанно-клеточной инфильтрацией преимущественно слизистой оболочки (рис. 8 см. на цветной вклейке). В инфильтрате определяются лимфоциты, плазмциты, гистиоциты, гранулоциты (эозинофильные и нейтрофильные), ксантомные и немногочисленные гигантские многоядерные клетки (рис. 9 см. на цветной вклейке). На отдельных участках лимфоциты и гранулоциты проникают в эпителий. Склеротический процесс и лимфоидные инфильтраты распространяются на прилежащий фрагмент печени. Местами обнаруживаются эрозии и мелкие язвы слизистой оболочки желчного пузыря, а также скопления лейкоцитов типа острых абсцессов. Эпителий в состоянии дистрофии и некробиоза, на отдельных участках клетки эпителия пролиферируют с формированием глубоких трансмуральных инвагинаций, карманов (рис. 10 см. на цветной вклейке) и синусов Рокитанского — Ашоффа, располагающихся в мышечном слое. Здесь же между мышечными волокнами расположены и отдельные

железистые структуры (аденомиоматоз), которые часто окружены валом из лимфоидных клеток (рис. 11 см. на цветной вклейке). В эпителии часто встречаются межэпителиальные лимфоциты и структуры, напоминающие лимфоэпителиальные комплексы. Лимфоцитарный инфильтрат распространяется в подслизистый и мышечный слои (рис. 12 см. на цветной вклейке). Встречаются также участки, с гигантскими многоядерными клетками симпластного типа, содержащие 10 и более ядер. Цитоплазма этих клеток часто заполнена мелкими зернами бурого цвета. В подслизистом и мышечном слоях часто встречаются лимфатические фолликулы различных размеров и формы. Периваскулярные и периневральные лимфоцитарные инфильтраты. В области шейки желчного пузыря эпителий истончен, кубической формы, местами десквамирован. Среди клеток, диффузно инфильтрирующих подслизистый слой, очень много плазмцитов (рис. 13 см. на цветной вклейке).

Заключение: Аденомиоматоз желчного пузыря. Выраженная диффузная лимфоцитарная инфильтрация стенки желчного пузыря с наличием крупных лимфатических фолликулов, гигантских многоядерных клеток и лимфоэпителиальных комплексов не позволяет исключить лимфопротролитивный процесс. Для уточнения характера заболевания показано проведение иммуногистохимического исследования.

Иммуногистохимическое исследование. При иммуногистохимическом исследовании ткани желчного пузыря в клеточном инфильтрате преобладают CD3-позитивные лимфоциты с наличием клеток, экспрессирующих CD8 (рис. 14 см. на цветной вклейке), а также клетки моноцитарного ряда — CD68⁺-гистиоциты, макрофаги и гигантские



Рис. 5. КТ. Стенки желчного пузыря неравномерно утолщены (стрелки), просвет пузыря визуализируется только в выходном отделе

многоядерные клетки. Также обнаруживаются разрозненные CD20⁺-В-лимфоциты (рис. 15 см. на цветной вклейке) и CD15⁺-гранулоциты. Последние определяются в виде скоплений, напоминающих абсцессы. Т-лимфоциты расположены разрозненно с конденсацией вокруг фолликулов, формируя маргинальные зоны. В-лимфоциты определяются преимущественно в зародышевых центрах. В лимфоплазмочитарном инфильтрате желчного пузыря встречаются клетки, дающие реакцию как с каппа-, так и с лямбда-цепями иммуноглобулинов (рис. 16 см. на цветной вклейке).

Заключение: Результаты проведенного иммуногистохимического исследования позволяют исключить диагноз лимфомы желчного пузыря. В связи с имеющейся выраженной трансмуральной инфильтрацией стенки желчного пузыря Т- и В-лимфоцитами, плазмочитами, фагоцитами, наличием лимфоидных фолликулов для исключения аутоиммунного поражения желчного пузыря показано проведение иммунологического исследования.

При иммунологическом исследовании в сыворотке крови выявлено повышение уровня IgA в два раза, одной из функций которого является активация комплемента и стимуляция фагоцитарной реакции в слизистых оболочках, а также повышение IgG до 1600 (N 750 – 1300 мг%), являющегося неспецифическим маркером лимфоплазмочитарных заболеваний. Уровни IgM и IgE в пределах нормы, аутоантитела: АНА — отр., АМА — отр., IgG1 – 10,8 мг/мл (N 4,9 – 11,4), IgG2 – 5,2 мг/мл (N 1,5 – 6,4), IgG3 – 1,2 мг/мл (N 0,2 – 1,1), IgG4 – 1,9 мг/мл (N 0,08 – 1,4).

Заключительный клинический диагноз: хронический лимфоплазмочитарный холецистит, развившийся на фоне длительно протекающего диффузного аденомиоматоза желчного пузыря; нефункционирующий желчный пузырь; холецистэктомия. 13.01.09 г.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфоплазмочитарный холецистит (ЛПХ) относится к редким и трудно диагностируемым заболеваниям билиарного тракта. Этиология, патогенез заболевания остаются не до конца изученными. По последним данным, ЛПХ имеет аутоиммунную этиологию и может сочетаться с целым рядом аутоиммунных заболеваний: аутоиммунным панкреатитом, лимфоплазмочитарным склерозирующим холангитом, первичным билиарным циррозом, воспалительными заболеваниями кишечника, синдромом Шегрена, хроническим склерозирующим сиаладеноитом и др. [4].

В связи с этим при подозрении на заболевание органов пищеварения аутоиммунной этиологии особое значение в диагностике придается иммунологическим исследованиям. Это обосновано тем,

что любой повреждающий фактор, ведущий к нарушению целостности мембраны (вирус, алкоголь, токсические, в том числе лекарственные вещества), вызывает освобождение специфического для того или иного органа антигена, который приводит, в свою очередь, к соответствующим изменениям в системах клеточного и гуморального иммунитета и развитию в органах реакции повышенной чувствительности замедленного типа в виде лимфоплазмочитарной инфильтрации.

Для оценки гуморального иммунитета в клинической практике чаще исследуют содержание иммуноглобулинов различных классов, антител к ДНК, гладкой мускулатуре и митохондриям, а для оценки клеточного иммунитета — количество Т- и В-лимфоцитов и их популяций.

В аутоиммунном механизме поражения желчных путей, поджелудочной железы, слюнных желез ключевую роль играют Т-лимфоциты, в особенности Т-хелперы, имеющие на наружной поверхности цитоплазматической мембраны молекулы CD4.

Маркерами ЛПХ являются лимфоплазмочитарная инфильтрация стенки желчного пузыря и повышенный уровень иммуноглобулина IgG4. Интересен тот факт, что у 25% больных с аутоиммунным панкреатитом в желчном пузыре выявляют признаки диффузного лимфоплазмочитарного бескаменного холецистита, характеризующегося глубоким интрамуральным воспалением и выраженной инфильтрацией лимфоцитами и IgG4-позитивными плазматическими клетками.

В настоящее время IgG4-ассоциированный холецистит принято считать одним из вариантов системной IgG4-связанной патологии [3]. На этом основании вместо предложенного ранее (S. C. Abraham и соавт., 2003 [1; 5]) названия «лимфоплазмочитарный холецистит» в 2006 г. японские исследователи Т. Kamisawa и соавт. предложили называть его «склерозирующий холецистит» [2], а в 2008 г. выделили его как вариант IgG4-ассоциированной склерозирующей болезни [3].

IgG4-ассоциированный холецистит описан в основном в ассоциации с аутоиммунным панкреатитом. Такое частое сочетание, вероятно, обусловлено тем фактом, что развитие патологии начинается с поражения поджелудочной железы, а затем распространяется на желчные пути и, сравнительно редко, на желчный пузырь.

При сочетанном поражении поджелудочной железы, желчных путей и /или желчного пузыря выявляется однотипная гистологическая картина, характеризующаяся инфильтрацией тканей IgG4-позитивными плазматическими клетками и лимфоцитами. При выраженном процессе эти изменения становятся макроскопически видимыми, что легко выявляется при УЗИ или КТ (рис. 1 – 5).

По данным УЗИ выделяют три степени утолщения стенки желчного пузыря: выраженная (толщина

8 мм и более); средняя (толщина 4–8 мм) и умеренная (толщина < 4 мм), а по глубине инфильтрации — два типа: трансмуральный, когда воспалительные инфильтраты проникают через всю стенку желчного пузыря, подвергая деструкции мышечную оболочку, и поверхностный, когда воспалительные инфильтраты не проникают за пределы собственной пластинки. В нашем наблюдении толщина стенки желчного пузыря достигала 3 см, поражение захватывало все слои.

Как правило, вместе с поражением стенки желчного пузыря в патологический процесс вовлекается пузырный и рядом расположенные желчные протоки. Предложена гистологическая градация степени утолщения желчных протоков: выраженная (толщина 4 мм и более); средняя (толщина 2–4 мм) и умеренная (толщина < 2 мм). По количеству иммуногистохимически идентифицированных клеток в одном поле зрения выделяют три степени инфильтрации: высокая (> 20 клеток в поле зрения) (рис. 17), средняя (10–20), умеренная (5–9) и незначительная (1–4) [4]. В нашем наблюдении при ТУС, ЭУС и КТ не было выявлено утолщения стенки общего желчного протока, а также деформации и увеличения размеров поджелудочной железы, что позволяет говорить об изолированном поражении только желчного пузыря.

Примечателен тот факт, что слизистая оболочка желчного пузыря даже при выраженной трансмуральной лимфоплазмочитарной инфильтрации, как правило, остается интактной, а в его полости редко формируются желчные камни, несмотря на полную утрату сократительной функции.

Т. Kamisawa и соавт. [2] обследовали 19 пациентов с АИП, у которых были удалены желчные пузыри в связи с утолщением его стенки. Ретроспективный анализ операционного материала выявил у 10 пациентов IgG4-ассоциированный холецистит. У 3 больных утолщение стенки желчного пузыря было резко выраженным, а у 7 — умеренное. Все 10 пациентов также имели стриктуры внепеченочных желчных протоков. Наличие желчных конкрементов было отмечено только у 2 больных. По данным гистологического исследования, утолщение стенки желчного пузыря выявлено у 6 из 8, из них у 4 имелась трансмуральная лимфоплазмочитарная инфильтрация с фиброзом, а у двоих — поверхностная. Формирование лимфоидных фолликулов обнаружено у 2 пациентов. Ни у одного больного не было выявлено диспластических или других пред- или опухолевых изменений в эпителии желчного пузыря. Значительное трансмуральное утолщение стенки внепеченочных желчных протоков с плотным фиброзом и диффузной лимфоплазмочитарной инфильтрацией было обнаружено у 7 пациентов. В то время как трансмуральное утолщение стенки желчного пузыря с лимфоплазмочитарной инфильтрацией и фиброзом отсутствовало во всех

контрольных группах больных (холецистэктомии по различным причинам: 10 — по поводу холецистолитиаза, у 10 — по поводу рака поджелудочной железы). Учитывая однотипность изменений в изученных органах, авторы по аналогии с аутоиммунными склерозирующими панкреатитом и холангитом выявленные изменения в стенке желчного пузыря предложили также обозначать как склерозирующий холецистит. Авторы на объеме своего материала не выявили самостоятельного поражения желчного пузыря, все случаи IgG4-ассоциированного склерозирующего холецистита были связаны с АИП. Эти данные дали основание считать, что склерозирующий холецистит также является одним из вариантов внепанкреатического поражения билиарного тракта. Анализ литературы показывает, что в редких случаях имеется поражение только одного или двух органов [6], чаще иммуноглобулин G4-ассоциированная склерозирующая болезнь поражает три или четыре органа [7; 8]. Действительно, сообщения в литературе о возможном изолированном поражении желчного пузыря нам не встретились.

ИСБ обычно встречается после 45 лет, у мужчин в 2–4 раза чаще, чем среди женщин [9–11]. По данным Т. Kamisawa и соавт. [3], обследовавших 50 больных АИП в сочетании с внепанкреатическими поражениями, средний возраст пациентов составил 66,6 года, а соотношение между мужчинами и женщинами было 4:1. Наш клинический случай соответствует этим данным. Особенностью клинического наблюдения является поражение одного органа без вовлечения желчных протоков, что подтверждается доброкачественным течением (отсутствие эпизодов желтухи), а также отсутствием изменений в биохимических анализах крови и патологии по данным инструментальных методов обследования больного (ТУС, ЭУС, КТ). Не выявлено ассоциации патологии желчного пузыря с поражением других органов и систем. По данным Т. Kamisawa и соавт. [3], при АИП в 24% случаев была выявлена припухлость слюнных желез (sialadenitis), в 8% — фиброз забрюшинного пространства, а в 33% — лимфаденопатия средостения. В нашем наблюдении подобных изменений, за исключением увеличенных лимфоузлов по ходу гепатодуоденальной связки, найдено не было, также были исключены и воспалительные заболевания кишечника, которые часто сопутствуют поражению желчных путей (ПСХ).

Считается, что маркерами заболевания являются повышение уровня IgG более 1800 мг/дл, выявляемое у 56% больных, а также различные аутоантитела (АНА, ревматоидный фактор обнаруживают в 44

и 16% случаев соответственно) [3]. Более специфичным является повышение IgG4. Так, согласно данным отдельных авторов [12; 13], при АИП повышение IgG4 более 135 мг/дл выявляется в 67–95% случаев.

В нашем наблюдении уровень IgG в сыворотке крови составил 1600 мг%, а IgG4 – 1,9 мг/мл. Следует отметить, что это исследование было проведено через 5 месяцев после холецистэктомии, поэтому можно предполагать, что перед операцией их уровни были значительно выше. О положительном эффекте холецистэктомии свидетельствует и тот факт, что после операции найденные ранее увеличенные лимфоузлы при контрольном УЗИ не определялись.

Другой особенностью клинического наблюдения является формирование лимфоплазмозитарного холецистита на фоне длительно протекающего аденомиоматоза. Ретроспективный анализ сонограмм желчного пузыря показал, что утолщение его стенки, выявленное еще 18 лет назад и которое тогда не удалось интерпретировать, было за счет аденомиоматоза (АММ) (рис. 18). Однако в то время врачи были мало знакомы с этой патологией. Это дало основание относить АММ в группу редких заболеваний желчного пузыря. И до настоящего времени в литературе, в том числе и зарубежной, еще продолжают описываться отдельные случаи этой патологии [14; 15], включая детей [16]. Однако, по данным различных исследований, частота обнаружения АММ желчного пузыря в настоящее время не является редкостью и составляет 2–5% случаев [17]. По нашим данным, основанным на изучении результатов 10363 УЗИ больных с билиарной патологией, частота выявления АММ желчного пузыря составила 6,4% (5,3% среди мужчин и 7% — среди женщин), а по данным изучения материалов 500 холецистэктомий — 16%.

Этиология аденомиоматоза желчного пузыря неизвестна. Гистологическая картина АММ желчного

пузыря характеризуется доброкачественной пролиферацией эпителия слизистой оболочки, приводящей к образованию псевдожелезистых структур, гипертрофией мышечной оболочки, инвагинацией слизистой оболочки в утолщенную мышечную стенку с формированием расширенных синусов Рокитанского — Ашоффа. Выделяют три типа АММ желчного пузыря: очаговый, сегментарный и диффузный. При сегментарном АММ имеется более высокий риск малигнизации у пожилых, особенно при локализации в области дна желчного пузыря, так как в этой части наблюдается более высокая частота метаплазии эпителия, чем в области шейки [18].

В нашем наблюдении, несмотря на длительный срок существования аденомиоматоза и диффузное поражение желчного пузыря, малигнизации не произошло. Этот факт обосновывает более сдержанное отношение к профилактической холецистэктомии при АММ желчного пузыря, предлагаемой отдельными авторами.

«Золотым стандартом» в диагностике АММ желчного пузыря является УЗИ. Несмотря на высокую чувствительность метода, отмечается большая вариабельность в трактовке ультразвуковой картины, зависящей от квалификации врача. В нашем наблюдении еще при первом ультразвуковом исследовании в 1991 г. имелись характерные признаки для постановки диагноза АММ желчного пузыря (рис. 17), однако даже спустя еще 13 лет, несмотря на прогрессирование процесса, сонографическая картина не была правильно оценена (рис. 18). При УЗИ для АММ характерным является диффузное или сегментарное утолщение стенки желчного пузыря с артефактами отражения в виде хвоста кометы. Этот характерный для АММ ультразвуковой феномен образуется в результате прохождения луча через образование, имеющее жидкостной компонент (расширенные синусы Рокитанского — Ашоффа, заполненные желчью) и его отражения



Рис. 17. ТУС (1991 г.). Аденомиоматоз желчного пузыря (микрокиста, рядом микрокиста с эффектом реверберации в утолщенной стенке дна желчного пузыря)



Рис. 18. ТУС (2004г.). Аденомиоматоз желчного пузыря (микрокиста, микрокисты с эффектом реверберации, микрокисты в микрокистах с тенью в диффузно утолщенной передней стенке (стрелки))

стенкой желчного пузыря. Расширенные синусы Рокитанского — Ашоффа гипоехогенны, если содержат только желчь, или гиперэхогенны при наличии в них микролитов. Помогает постановке диагноза ЭУС, КТ (рис. 5) и MR-холангиография, которая выявляет не только утолщение стенки и подтверждает наличие синусов Рокитанского — Ашоффа, которые при диффузном АММ определяются в виде характерного «жемчужного ожерелья» [19], но также позволяет дифференцировать АММ от рака желчного пузыря [20; 21].

Течение заболевания, как правило, бессимптомное и выявляется обычно случайно при УЗИ брюшной полости, что отмечалось и у нашего пациента. Симптомы в виде болей в правом верхнем квадранте живота появляются, как правило, при формировании камней в желчном пузыре. Однако условия для образования камней при АММ не совсем благоприятные, так как эта патология характеризуется гипермобильностью желчного пузыря, что было подтверждено данными динамической холесцинтиграфии. Боли появляются, когда течение заболевания осложняется воспалением желчного пузыря, в нашем случае в виде лимфоплазмоцитарного холецистита.

Присоединение к АММ желчного пузыря лимфоплазмоцитарного холецистита — редкое явление в гастроэнтерологии, в литературе нам не удалось найти подобного описания. Этот факт существенно затруднил диагностику заболевания на дооперационном этапе, так как макроскопическая картина лимфоплазмоцитарного холецистита, полученная при использовании инструментальных методов исследования, в большинстве случаев свидетельствует в пользу злокачественного поражения желчного пузыря [4]. Изучение материалов гистологического исследования удаленного желчного пузыря также не позволило установить точный диагноз и потребовало привлечения дополнительных методов (иммуногистохимического и иммунологического).

Причина развития лимфоплазмоцитарного холецистита также неизвестна. Частое сочетание его с АИП и другими аутоиммунными заболеваниями предполагает существование общих антигенов в поджелудочной железе и других экзокринных органах (печень и билиарный тракт, слюнные железы, каналцы почек). Некоторые аутоантитела, как, например, антинуклеарные, к карбоангидразе II и лактоферрину, действительно обнаруживаются при АИП, однако не являются строго специфичными, так как встречаются и при других заболеваниях. Это связано с тем, что карбоангидразы распределены не только в желудочно-кишечном тракте, но и в других органах — дистальных каналцах почек, бронхиальном дереве, что в определенной степени объясняет сочетанное поражение органов пищеварения, почек и легких, клетки которых

имеют на своей поверхности антигены-мишени. Лактоферрин также определяется во многих тканях человека, включая панкреатические ацинусы, желудочные, слюнные и бронхиальные железы. В нашем наблюдении не удалось выявить изменений аутоиммунного характера в других органах. Можно предполагать, что толчком к запуску аутоиммунного процесса послужил длительно протекающий аденомиоматоз желчного пузыря, железистые структуры которого могут оказывать антигенную стимуляцию и приводить к изолированному поражению желчного пузыря.

В литературе имеются указания, что IgG4-ассоциированная патология хорошо поддается кортикостероидной терапии [22–26], применение которой позволяет избежать ненужных операций. Однако на практике в большинстве случаев в связи с макроскопической картиной, подозрительной на злокачественный процесс, проводится оперативное лечение, в том числе и обширные резекции [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в гастроэнтерологии появилась новая клиническая проблема — IgG-4-ассоциированные заболевания органов пищеварения, которые еще мало знакомы практикующим врачам.

Несмотря на то что многие вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза заболевания, еще неясны, знание об этой патологии и современные средства диагностики дают возможность врачу своевременно поставить диагноз.

Можно предполагать, что частота IgG-4-ассоциированных заболеваний органов пищеварения, в том числе и билиарного тракта, будет возрастать. Это хорошо прослеживается на эволюции представлений о частоте гиперпластических холецистозов. Ярким примером может служить холестероз желчного пузыря, который еще 10–15 лет назад относили к редким и трудно диагностируемым заболеваниям, хотя описан был Вирховом в 1857 г. В настоящее время внедрение в широкую практику ультразвукового метода исследования и хорошая информированность врачей об этой патологии позволили выявлять не только полипозную форму холестероза как наиболее легкую в диагностике, но и сетчатую. В связи с этим холестероз желчного пузыря по частоте обнаружения в настоящее время среди гиперпластических холецистозов занимает первое место. Аналогичная тенденция отмечается и в отношении аденомиоматоза желчного пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham S. C., Cruz-Correa M., Argani P. et al. Lymphoplasmacytic chronic cholecystitis and biliary tract disease in patients with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27, № 4. — P. 441–451.
2. Kamisawa T., Tu Y., Nakajima H. et al. Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 23. — P. 3736–3739.
3. Kamisawa T., Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, № 25. — P. 3948–3955.
4. Ильченко А. А. IgG4-связанная склерозирующая болезнь — новая проблема в гастроэнтерологии // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2009. — № 4. — С. 58–70.
5. Abraham S. C., Cruz-Correa M., Argani P. et al. Diffuse lymphoplasmacytic chronic cholecystitis is highly specific for extrahepatic biliary tract disease but does not distinguish between primary and secondary sclerosing cholangiopathy // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27, № 10. — P. 1313–1320.
6. Dai Inoue, Yoh Zen, Hitoshi Abo et al. Immunoglobulin G4-related Lung disease: CT findings with pathologic correlations // *Radiology.* — 2009. — Vol. 251. — P. 260–270.
7. Duvic C., Desrame J., Lerve C. et al. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19. — P. 2397–2399.
8. Hans J. J. van der Vliet, Roos M. Perenboom. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis // *Ann. Int. Med.* — 2004. — Vol. 141, № 11. — P. 896–897.
9. Kim K. P., Kim M. H., Song M. H. Autoimmune chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1605–1616.
10. Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 573–581.
11. Nishimori I., Tamakoshi A., Otsuki M. J. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002 // *Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42, Suppl. 18. — P. 6–8.
12. Kamisawa T., Okamoto A., Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4 // *Pancreas.* — 2005. — Vol. 31. — P. 28–31.
13. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 732–738.
14. Stokes M. C., Burnette R., Ballard B. et al. Adenomatous hyperplasia of the gallbladder // *J. Natl. Med. Assoc.* — 2007. — Vol. 99, № 8. — P. 959–61.
15. Whittle C., Hepp J., Soto E. et al. Pseudotumoral adenomyomatosis of the gall bladder diagnosed by ultrasound. Report of one case // *Rev. Med. Chil.* — 2007. — Vol. 135, № 2. — P. 212–215.
16. Akçam M., Buyukyavuz I., Ciriş M. et al. Adenomyomatosis of the gallbladder resembling honeycomb in a child // *Eur. J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 167, № 9. — P. 1079–1081.
17. Stunell H., Buckley O., Geoghegan T. et al. Imaging of adenomyomatosis of the gall bladder // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* — 2008. — Vol. 52, № 2. — P. 109–117.
18. Nabatame N., Shirai Y., Nishimura A. et al. High risk of gallbladder carcinoma in elderly patients with segmental adenomyomatosis of the gallbladder // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 23. — P. 593–598.
19. Haradome H., Ichikawa T., Sou H. et al. The pearl necklace sign: an imaging sign of adenomyomatosis of the gallbladder at MR cholangiopancreatography // *Radiology.* — 2003. — Vol. 227. — P. 80–88.
20. Clouston J. E., Thorpe R. J. Case report — CT findings in adenomyomatosis of the gallbladder // *Australas Radiol.* — 1991. — Vol. 35. — P. 86–87.
21. Yoshimitsu K., Honda H., Jime M. et al. MR diagnosis of adenomyomatosis of the gallbladder and differentiation from gallbladder carcinoma: importance of showing Rokitansky — Aschoff sinuses // *Am. J. Roentgenol.* — 1999. — Vol. 172. — P. 1535–1540.
22. Hamano H., Kawa S., Uehara T. et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: Part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 62, № 1. — P. 152–157.
23. Shimosegawa T. Autoimmune pancreatitis // *Nippon Rinsho.* — 2008. — Vol. 66, № 12. — P. 2393–2406.
24. Villalobos Sánchez A., Muñoz Morente A., Pérez de Pedro I. et al. Autoimmune pancreatitis: Related to a case // *An. Med. Interna.* — 2008. — Vol. 25, № 7. — P. 359–361.
25. Егоров В. И., Павлов К. А., Дубова Е. А. и др. Аутоиммунный панкреатит. Хирургическая или терапевтическая проблема? // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* — 2008. — Т. 1. — С. 50–58.
26. Hirano K., Tada M., Isayama H. et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1719–1724.