

КСАНТОГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**М.Б. Щербинина, А.С. Короленко,
Б.Е. Корнилов, Е.В. Закревская**

**Днепропетровская государственная медицинская академия,
Днепропетровское областное патологоанатомическое бюро**

Ключевые слова: ксантогранулематозный холецистит, желчный пузырь, холестероз.

Ксантогранулематозный холецистит (КГХ) — воспалительно-дегенеративная патология желчного пузыря (ЖП), характерной особенностью которого является образование в его стенках ксантомных (цериоидных) гранул. Этот вариант холецистита в качестве самостоятельной нозологической формы выделили К. Takahashi и соавторы в 1976 г. [20]. Однако морфологическое описание ксантомных гранул ЖП встречается значительно раньше: Verendes (1923), Fenster (1938), Grosse (1961) [цит. по 2]. Синонимы названия заболевания: «фиброксантогранулематозный холецистит», «цериоид», «цериодоподобная» гистиоцитарная гранулема ЖП» [5, 10].

По литературным данным, распространенность КГХ у больных, которым была произведена холецистэктомия, составляет от 1,8 до 10,8% [1], достигая, в частности, в Индии 13,2% [17]. Наиболее часто КГХ выявляют у женщин после 50 лет [1].

Причины и механизмы возникновения КГХ не изучены. Заболевание относят к гранулематозным с неустановленной этиологией [3]. Большинство авторов связывают развитие КГХ с инфекцией, особенно с грамотрицательной микрофлорой [8]. Еще Grosse (1961) считал холестериновые гранулемы следствием язвенных холециститов, сопровождающихся интрамуральными абсцессами и рубцовыми изменениями стенок ЖП с последующим отложением в этих зонах холестерина [цит. по 2]. Реже встречается мнение, отрицающее значение инфекции даже у пациентов со СПИДом [7]. Предполагают также, что КГХ — длительно текущая форма холестероза, сочетающаяся с желчнокаменной болезнью и характеризующаяся особым типом тканевой реакции [4]. Однако не ясно, почему у большинства пациентов длительное камненосительство не сопровождается активным воспалением стенки ЖП, а при КГХ наблюдается выраженная воспалительная реакция. Возможно, в этом немаловажную роль играет иммунный ответ, опосредованный Т-лимфоцитами [16]. Кроме того, обсуждается причинная связь КГХ с раком ЖП на основании до 10% случаев сочетания этих заболеваний [11, 12].

Считают, что в патогенезе КГХ ведущее значение играет повышение давления в ЖП, возникающее вследствие нарушений эвакуации желчи. Избыточное заполнение синусов Рокитанского—Ашоффа приводит к их разрывам и проникновению липидов

желчи в толщу стенки органа. Это, в свою очередь, дает толчок развитию хронического воспалительного процесса с макрофагальной реакцией. Принято, что макрофаги являются предшественниками ксантомных (пенистых) клеток, захватывающих липиды и липосодержащие вещества. Ксантомные клетки инфильтрируют не только слизистую оболочку, но и мышечный слой, приводя к резкому утолщению стенки ЖП. В отличие от сетчатой и полипозной форм холестероза их цитоплазма содержит (в той или иной степени) пигментированные липоидные включения. Ферменты лизосом этих клеток не могут расщеплять липиды, поэтому накапливаются в них, представляя собой основу гранул цериоида (греч. «восковидный»), к которой вторично присоединяются белки. Скопления ксантомных клеток, лейкоцитов и фибробластов с очаговыми разрастаниями своеобразной фиброзирующей грануляционной ткани представляют собой ксантогранулемы. В последствии на этом фоне в стенке ЖП формируются абсцессы разной величины и свищи. Нередко наблюдают перихолецистит. Воспаление может распространяться на печень и двенадцатиперстную кишку, создавая ложное впечатление вовлечения этих органов в опухолевый процесс. Снижение сократительной функции ЖП и длительное воспаление способствуют образованию холестериновых и/или смешанных желчных камней.

Воспалительно-дегенеративные изменения могут иметь диффузный или локальный характер [1]. Стенка ЖП всегда неравномерно утолщена. На разрезе слизистая оболочка имеет зернистый вид из-за множества мягких узелков желтоватого цвета размерами от 2 до 15 мм, выступающих на ее поверхности. Часто местами можно видеть единичные или множественные изъязвления различных размеров с кровоизлияниями или без них. Визуально по картине напоминает рак ЖП. Имеется уникальное наблюдение, когда ксантогранулематозное поражение проявилось в виде инфильтрата размером 68 × 12 мм [5].

Около 75% случаев КГХ не имеет специфической симптоматики, протекает под маской холецистита. Реже заболевание манифестирует осложнениями в виде ущемления конкремента в шейке ЖП, отключенного ЖП, перфорации его стенки с формированием наружных или внутренних свищей [11], обтурационной желтухи [13] и др.

Дооперационная диагностика КГХ базируется в основном на ультразвуковом исследовании. Обращают внимание на диффузное или локальное утолщение стенки ЖП, которое может достигать на отдельных участках 20—25 мм. Контуры стенки в таких случаях плохо дифференцируются. Ксантогранулематозные узелки выявляют в виде гипозоногенных включений размером от 6 до 12 мм. У большинства пациентов регистрируются билиарный сладж и/или конкременты ЖП.

Дифференциальную диагностику КГХ следует проводить прежде всего с раком ЖП, а также с очаговой лимфоидной гиперплазией, аденомиоматозом, гранулемами ЖП туберкулезной этиологии. Для верификации диагноза используют эндоскопическую ультрасонографию [15], компьютерную томографию [7, 14], чрескожную аспирационную биопсию ЖП тонкой иглой под ультразвуковым или компьютерным томографическим контролем [17, 19]. Есть сведения о диагностическом значении определения онкомаркеров, в частности СА 19-9. При КГХ сывороточный СА 19-9 может достигать уровня 3070 U/ml, снижаясь после операции до нормы [13]. Диагностику помогает экстренная интраоперационная гистологическая оценка замороженных срезов. Однако правильный диагноз устанавливают обычно после операции при гистологическом исследовании удаленного ЖП.

При КГХ показана холецистэктомия. Выбор метода оперативного вмешательства и его объем зависят от степени распространенности ксантогранулематозного процесса и наличия осложнений. Приводим собственное наблюдение этого заболевания.

Больной 44 лет, рабочий, поступил в хирургическое отделение 18.11.2005 г. с диагнозом: острый холецистит. Считает себя больным трое суток, когда после приема алкоголя и употребления жирной пищи появилась резкая боль в правом подреберье. Состояние ухудшалось. Появились тошнота, озноб, повысилась температура тела до 38,6 °С. Однократно была рвота с желчью. На следующий день боль в правом подреберье стала разлитой с иррадиацией под правую лопатку, усиливалась при глубоком дыхании. Периодически боль была по всему животу. К тошноте добавилась горечь во рту. Аппетит полностью исчез. Температура тела оставалась высокой (до 39 °С), незначительно снижаясь после приема парацетамола. На момент госпитализации жалобы сохранялись.

При опросе больного выяснено, что на протяжении последнего года неоднократно отмечал ощущение тяжести в правом подреберье, дискомфорта в надчревной области. Такие явления обычно возникали после алкогольных эксцессов и/или погрешностей в питании, проходили самостоятельно. К врачам не обращался.

При осмотре состояние средней тяжести, сознание ясное. Телосложение гиперстеническое. Повышенного питания (масса тела 110 кг, рост 182 см). Индекс массы тела — 33,2. Толщина подкожно-жировой складки 4 см. Кожа и костно-мышечная система без особенностей. Лимфоузлы не пальпируются. В легких во время перкуссии и аускультации изменений не выявлено. Границы относительной сердечной тупости не изменены. Сердечные тоны приглушены, шумов нет. АД 130/90 мм рт. ст. ЧСС 132 в 1 мин,

ритм правильный. Язык обложен густым белым налетом. Живот правильной формы, симметрично участвует в акте дыхания, при ориентировочной пальпации болезненный на всем протяжении, умеренно вздут. При глубокой пальпации ощущается болезненность в правом подреберье. Желчный пузырь пропальпировать не удалось. Симптомы Орнтера, Мерфи положительные. Напряжения мышц передней брюшной стенки и других симптомов перитонита нет. Печень увеличена, выступает из-под реберной дуги по правой среднеключичной линии на 2 см. Селезенка не пальпируется. Свободной жидкости в брюшной полости и периферических отеков нет.

Получены следующие результаты лабораторно-инструментальных исследований от 18.11.05. Общий анализ крови: Hb — 139 г/л, ЦП — 0,94, эр. — $4,4 \times 10^{12}$ /л, л. — $9,8 \times 10^9$ /л, эозин. — 1%, палочкоядерные — 9%, сегментоядерные — 67%, лимф. — 21%, мон. — 2%, СОЭ — 24 мм/ч. Биохимический анализ крови: белок общий — 74 г/л, альбумин — 44 г/л, билирубин общий — 24,5 ммоль/л, АСТ — 42 (норма 0—40) ЕД/л, АЛТ — 34 (норма 0—40) ЕД/л, азот мочевины — 28 мг/дл, глюкоза — 5,2 ммоль/л, тимоловая проба — 2 ед., щелочная фосфатаза 166 ЕД/л, γ -глутамилтранспептидаза — 38 (норма 0—40) ЕД/л, общий холестерин — 4,0 ммоль/л, β -липопротеиды — 34 ед. Общий анализ мочи без особенностей.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: увеличение печени за счет обеих долей — вертикальный размер правой доли по среднеключичной линии — 17,0 см, толщина левой доли — 9,2 см. Контуры ровные, четкие, край закруглен. Паренхима неоднородна. Эхогенность резко повышена. Отмечается затухание ультразвука к краю печени. Желчные ходы не уплотнены, не расширены. Желчный проток 6 см, не расширен, в супрадуоденальной части камней нет. ЖП резко растянут — 12,0 × 4,2 см. Деформирован за счет перипроцесса извне, перетяжки в теле. Стенка неоднородной структуры, неравномерно утолщена до 5 мм, у шейки — до 10 мм, нечеткий контур. В просвете уровень густой желчи. В пришеечном отделе визуализируется конкремент до 15 мм, не смещающийся при изменении положения тела. Размеры поджелудочной железы увеличены — 35 × 22 × 31 мм. Ее контуры нечеткие, неровные. Структура неоднородная, эхогенность повышена. Вирсунгов проток не расширен, не уплотнен. Очаговых изменений нет. Визуализируются раздутые петли кишечника.

Больному в течение 5 сут проведен курс антибактериальной (цефтриаксон по 1,0 г 2 раза в 1 сут внутримышечно) и дезинтоксикационной терапии (внутривенно капельно, до 1,0 л с использованием реамберина, гекодеза, 5% раствора глюкозы). Состояние пациента клинически улучшилось (нормализовалась температура тела, купирован болевой синдром, уменьшилась выраженность диспепсических проявлений), однако при контрольном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости 22.11.05 положительной динамики не отмечено.

23.11.05 г. произведена лапароскопическая холецистэктомия по стандартной методике. При осмотре: в брюшной полости выпота нет. Печень обычной

окраски, увеличена за счет обеих долей, с закругленным краем, без патологических включений. ЖП увеличен (11 × 6 см), напряжен, стенка его утолщена, инфильтрирована. Между шейкой ЖП, гастродуоденальной связкой и двенадцатиперстной кишкой массивный спаечный конгломерат. В проекции шейки ЖП увеличенный до 10 мм в диаметре лимфоузел. После выделения ЖП выполнена его пункция. Получено 80 мл мутного содержимого. С техническими трудностями выполнена холецистэктомия от шейки с раздельным клипированием пузыря протока и артерии. Коагуляция ложа ЖП. Гемостаз. Эвакуация ЖП через эпигастральный порт. Другой патологии не выявлено. Санация и дренирование брюшной полости. Наложены швы и асептическая повязка. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Операционный материал направлен на патоморфологическое исследование. Макроскопически: ЖП 9,5 × 5 × 3 см; в просвете его конкремент до 1,7 см смешанного состава, замазкообразная желчь. Серозная оболочка ЖП с очаговыми наложениями плотной волокнистой ткани серого цвета. Стенка неравномерно утолщена во всех отделах, особенно в шеечном (до 1,5 см). Слизистая оболочка шероховатая, мелкозернистая, местами с эрозиями. Над ее поверхностью выступают бугорки мягкоэластичной консистенции, которые на разрезе выглядят узелками желтовато-серого цвета (диаметр от 2 до 6 мм).

Для гистологического исследования операционный материал ЖП фиксировали путем погружения на 24 ч в 12% раствор нейтрального формалина. Затем кусочки стенки ЖП, иссеченные из дна, тела и шейки, промывали и обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин с обязательным учетом поперечной ориентации. Парафиновые срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (для общеморфологической оценки), пикро-

фуксином по вану Гизону (для выявления коллагеновых волокон). Проводили ШИК-реакцию для выявления нейтральных мукополисахаридов. Срезы, полученные на криостате, окрашивали суданом III (для выявления липидов). Полученные препараты изучали в световом микроскопе «Leica CME».

Микроскопически: наличие складок, холестериновых и железисто-холестериновых полипов. Поверхностный эпителий высокий, местами уплощен, с фоккусами изъязвлений. Скопления ксантомных клеток с ШИК-отрицательной цитоплазмой — под эпителием в складках, мышечном слое ЖП. Ксантомные клетки содержат липидные гранулы различного размера и формы и находятся на разной стадии деградации, имитируя перстневидные раковые клетки. Очаговая гипертрофия миоцитов, фиброз, склероз мышечного слоя ЖП с очаговым липоматозом. В стенке ЖП выявлены гранулемы (рис. 1), состоящие из скоплений ксантомных (пенистых) клеток (содержащих гранулы липофусцина), лимфоцитов, фибробластов, местами с примесью многоядерных макрофагов. В гранулемах и вокруг них сегментоядерные нейтрофилы, часто с кариорексисом (рис. 2). Между гранулемами выражена картина продуктивного воспаления с очагами фиброза, склероза (рис. 3), отложениями гемосидерина, наличием микрокальцификатов. Здесь же выявляются эозинофилы и единичные лимфоидные фолликулы.

Из-за сходства деградирующих ксантомных (пенистых) клеток с перстневидными раковыми клетками потребовалась дифференциация от перстневидноклеточного рака в пределах слизистой оболочки ЖП (без инвазивного роста). Препараты переданы на консультацию в Днепропетровское областное патологоанатомическое бюро, где был выставлен диагноз КГХ.

Таким образом, КГХ — патология ЖП, которая, по-видимому, встречается значительно чаще, чем диагностируется. Установить диагноз заболевания не

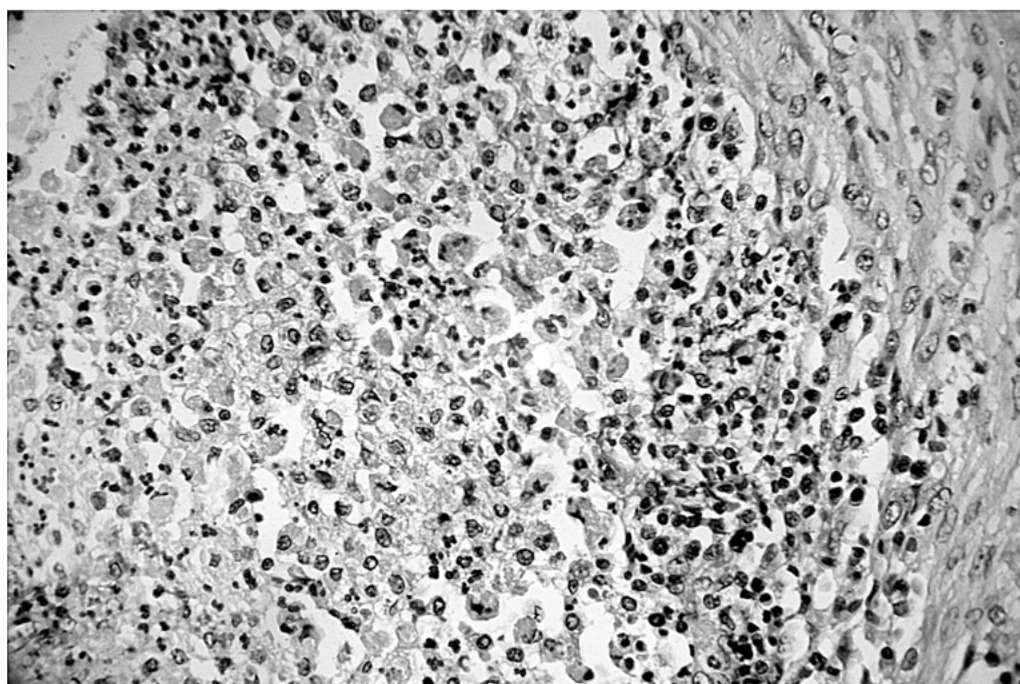


Рис. 1. Препарат стенки ЖП при ксантогранулематозном холецистите
Гранулемы из ксантомных (пенистых) клеток, лимфоцитов, фибробластов. ШИК-реакция. Ув. 400

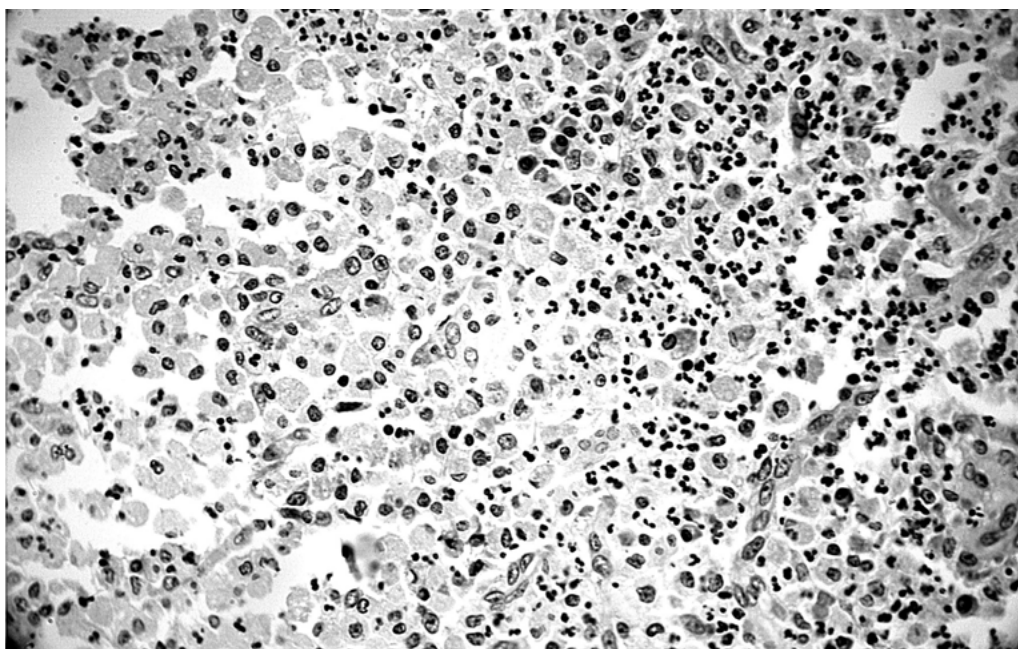


Рис. 2. ЖП при ксантогранулематозном холецистите. Нейтрофилы с кариорексисом в гранулеме. ШИК-реакция. Ув. 400

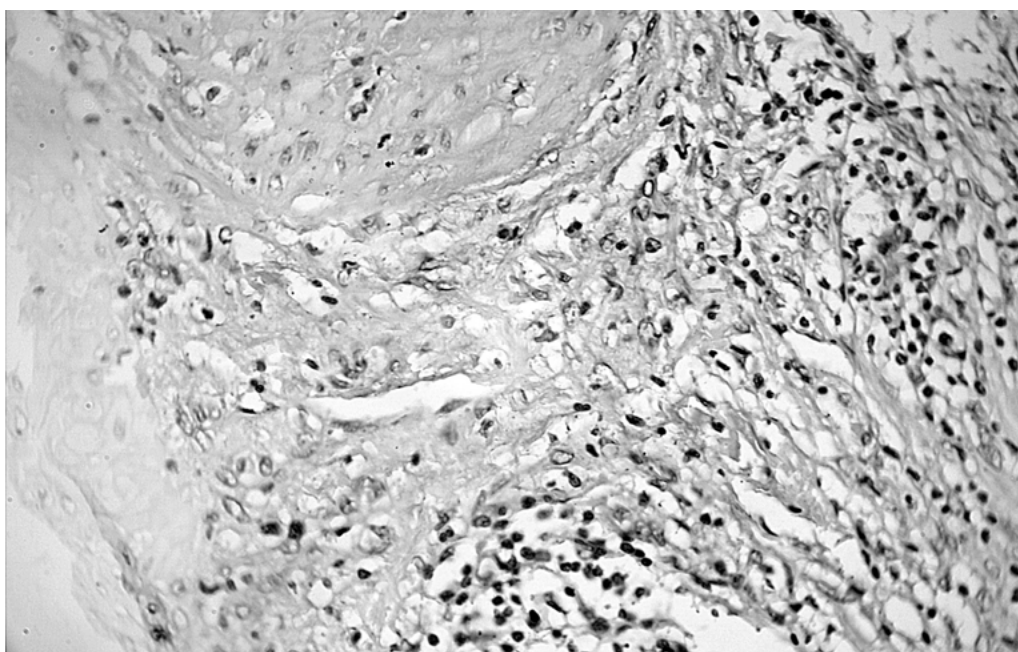


Рис. 3. ЖП при ксантогранулематозном холецистите. Очаг склероза, ксантомные (пенистые) клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

удаётся из-за отсутствия специфических клинических проявлений КГХ, частого сочетания с холецистолитиазом, который, как и при холестерозе ЖП, маскирует изменения в стенке органа. Диагностические ошибки могут быть обусловлены псевдоопухольной картиной при ультразвуковом исследовании и макроскопическом осмотре операционного материала ЖП, а, главное — не всегда досконально проводимым патогистологическим исследованием. К сожалению, в повседневной практике обычно берут 3 среза кусочков из частей ЖМ, наиболее «подозри-

тельных» при визуальной оценке, с последующим гистологическим изучением при окраске препаратов гематоксилином и эозином. Для выявления же липидных отложений или цероида необходимо применять специальные методики окраски препаратов. Поэтому пациентов с КГХ нередко выписывают из стационара с диагнозами хронического холецистита, желчнокаменной болезни или рака ЖП. Ознакомление гастроэнтерологов, хирургов, патологоанатомов с КГХ будет способствовать правильной диагностике данного заболевания.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н., Быстровская Е.В. и др. Ксантогранулематозный холецистит (обзор литературы и собственное наблюдение) // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2002.— № 2.— С. 61—75.
2. Розанов Б.С., Пенин В.А. Холестероз желчного пузыря.— М.: Медицина, 1973.— 120 с.
3. Стручков А.И., Кауфман О.Я. Гранулематозные болезни // Клин. мед.— 1985.— Т. 58, № 7.— С. 6—15.
4. Хомерики С.Г., Орлова Ю.Н., Ильченко А.А. и др. Количественный анализ морфологических проявлений холестероза и сопутствующей патологии желчного пузыря // Арх. патол.— 2004.— № 5.— С. 12—15.
5. Юдин В.А., Пономарев А.А., Захаров И.Н. Ксантогранулематозный холецистит // Клин. хир.— 1991.— № 9.— С. 63—65.
6. Brown H., Talamini M., Westra W. Xanthogranulematous cholecystitis due to invasive *Candida albicans* in patients with AIDS // Clin. Infect. Dis.— 1996.— N 22 (1).— P. 186—187.
7. Cossi A.F., Scholz F.J., Aretz H.T. et al. Computed tomography of xanthogranulematous cholecystitis // Gastrointest. Radiol.— 1987.— N 12 (2).— P. 154—155.
8. Dao A.H., Wong S.W., Adkins R.B. Xanthogranulematous cholecystitis. A clinical and pathological study of twelve case // Am. Surg.— 1989.— N 55 (1).— P. 32—35.
9. Goodman Z.D., Ishak K.G. Xanthogranulematous cholecystitis // Am. J. Surg. Pathol.— 1981.— N 5 (7).— P. 653—659.
10. Guarino M., Reale D., Mocoli G. et al. Xanthogranulematous gastritis: association with xanthogranulematous cholecystitis // J. Clin. Pathol.— 1993.— N 46 (1).— P. 88—90.
11. Houston I.P., Collins M.C., Cameron I. et al. Xanthogranulematous cholecystitis // Br. J. Surg.— 1994.— N 89 (4).— P. 628—630.
12. Kumar A., Krishnani N., Saxena R. et al. Xanthogranulematous cholecystitis // Indian J. Gastroenterol.— 1996.— N 15 (4).— P. 122—125.
13. Lee K.C., Yamazaki O., Horti K. et al. Mirizzi syndrome caused by xanthogranulematous cholecystitis: report of case // Surg. Today.— 1997.— № 27 (8).— P. 757—761.
14. Loo Y.E., Lee I.I., Chung I.I. et al. A case of xanthogranulematous cholecystitis // Korean J. Med.— 1999.— N 14 (2).— P. 90—93.
15. Mikuguchi M., Kudo S., Fucuhari T. et al. Endoscopic ultrasonography for demonstrating loss of multiple-layer pattern of the thickened gallbladder wall in the preoperative diagnosis of gallbladder cancer // Eur. Radiol.— 1997.— N 7 (8).— P. 1323—1327.
16. Nakashiro H. Clinicopathological and immunohistochemical studies of xanthogranulematous cholecystitis — possible pathogenetic role of cell mediated immunity // Fukuoka Igaku Zasshi.— 1991.— N 82 (2).— P. 48—58.
17. Shuklu S., Krishnuni N., Jain M. et al. Xanthogranulematous cholecystitis. Fine needle aspiration cytology in 17 cases // Acta Cytol.— 1997.— N 41 (2).— P. 413—418.
18. Solanki R.L., Arora H.L., Gaur S.K. et al. Xanthogranulematous cholecystitis (KGX): clinicopathological study of 21 cases // Indian J. Pathol. Microbiol.— 1989.— N 32 (4).— P. 256—260.
19. Superviu A., Mingues S., Aguirre A. et al. Xanthogranulematous cholecystitis: preoperative diagnosis by fine-needle aspiration // Med. Clin. (Barc.) — 2000.— N 114 (7).— P. 278—279.
20. Takahashi K., Oka K., Hakozaki H. et al. Ceroid-like histiocytic granuloma of gallbladder: previously undescribed lesion // Acta Pathol. Jpn.— 1976.— N 26.— P. 25—46.

КСАНТОГРАНУЛЕМАТОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

М.Б. Щербиніна, Г.С. Короленко, Б.Ю. Корнілов, О.В. Закревська

У статті наведено оглядову інформацію про ксантогранулематозний холецистит та опис клінічного випадку. Зроблено акцент на гістологічну діагностику цієї хвороби.

XANTHOGANULOMATOUS CHOLECYSTITIS: A CLINICAL CASE

M.B. Shcherbinina, A.S. Korolenko, B.E. Kornilov, E.V. Zakrevskaya

The article presents review information about Xanthogranulomatous cholecystitis and the description of a clinical case. The article highlights the histological diagnostics of this disease.