

УДК 616.36+616.411]-007.61-036.1-079.4

К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЛИЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Г. Д. Бабушкина¹, Н. В. Кирьянова^{1*}, Л. В. Михайловская¹,
М. Е. Голубева², И. В. Петухова¹

¹ Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь,

² Клиническая медико-санитарная часть № 1, г. Пермь, Российская Федерация

TO THE PROBLEM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEPATOLIENAL SYNDROME. CLINICAL OBSERVATION

G. D. Babushkina¹, N. V. Kiryanova^{1*}, L. V. Mikhailovskaya¹,
M. E. Golubeva², I. V. Petukhova¹

¹ Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm,

² Clinical Medical Unit №1, Perm, Russian Federation

Описан случай хронического В-лимфолейкоза, протекавшего на первых этапах со спленомегалией без периферической лимфоаденопатии, лейкоцитоза и лимфоцитоза в периферической крови. Присоединение в дальнейшем умеренной гепатомегалии, портальной гипертензии дало основание диагностировать криптогенный цирроз печени, но отсутствие признаков печеночно-клеточной недостаточности данный диагноз не подтверждало. Через два года от начала болезни в периферической крови появился лимфоцитоз, увеличение периферических и абдоминальных лимфоузлов, в пунктате костного мозга – лимфоидная трансформация костного мозга с частичной анаплазией клеток. Иммунофенотипирование клеток периферической крови: моноклональная пролиферация В-лимфоцитов, соответствующая В-хроническому лимфолейкозу-лимфоме из малых лимфоцитов. Портальная гипертензия была обусловлена расположением увеличенных лимфоузлов в системе воротной вены. Диагноз цирроза печени снят.

Ключевые слова. Гепатолиенальный синдром, хронический В-лимфолейкоз, цирроз печени.

A case of chronic B-lymphatic leukemia developing at the first stages with splenomegalia without peripheral lymphadenopathy, peripheral blood leukocytosis and lymphocytosis. Is described. Moderate hepatomegalia and portal hypertension added later on permitted to diagnose cryptogenic hepatic cirrhosis, but there were no signs of hepatocellular failure typical for this diagnosis. Two years later, there occurred peripheral blood lymphocytosis, increase in peripheral and abdominal lymph nodes, lymphoid bone marrow transformation with partial cellular anaplasia in the marrow punctuate; immunophenotyping of peripheral blood cells: monoclonal B-lymphocyte proliferation corresponding to B-chronic lymphatic leukemia – small lymphocyte lymphoma. Portal hypertension was caused by location of increased lymph nodes in the portal vein system. Diagnosis of hepatic cirrhosis was annulled.

Key words. Hepatolienal syndrome, chronic lymphatic leukemia, hepatic cirrhosis.

© Бабушкина Г. Д., Кирьянова Н. В., Михайловская Л. В., Голубева М. Е., Петухова И. В., 2015

e-mail: nwk_08@mail.ru

тел. 8 902 799 98 06

[Бабушкина Г. Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 с курсом физиотерапии ДПО; Кирьянова Н. В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и семейной медицины ДПО; Михайловская Л. В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 с курсом физиотерапии ДПО; Голубева М. Е. – заведующая отделением гематологии; Петухова И. В. – аспирант кафедры факультетской терапии № 1 с курсом физиотерапии ДПО].

Гепатолиенальный синдром (или печеночно-селезеночный синдром) – сочетанное поражение печени и селезенки с увеличением обоих органов; не является нозологической формой, поэтому термин не может быть использован в качестве основного диагноза [5].

Совместное участие печени и селезенки в патологическом процессе обусловлено тем, что оба органа выполняют защитную функцию за счет системы мононуклеарных фагоцитов: имеют общую иннервацию, тесную связь с системой воротной вены и лимфотоком.

Болезни печени (гепатиты, циррозы, паразитарное поражение и т.д.), болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Гоше и др.), острые и хронические инфекционные болезни, в том числе инфекционный мононуклеоз, инфекционный эндокардит, абдоминальный туберкулез, сифилис, сопровождаются увеличением печени и селезенки. Гепатолиенальный синдром нередко имеет место при тотальной сердечной недостаточности, развивающейся на фоне тяжелых заболеваний сердца.

Болезни системы кроветворения – хронические и острые лейкозы, лимфоидные опухоли, гемолитические анемии – в большинстве случаев сопровождаются гепатоспленомегалией.

Среди болезней системы крови лимфопролиферативные процессы наиболее часто проявляются клиническим синдромом гепатоспленомегалии.

Современная классификация опухолей лимфатической системы [2] выделяет опухоли В- и Т-клеточные, их варианты в зависимости от зрелости первично мутировавшей клетки (зрелый лимфоцит, пролимфоцит, лимфобласт и т.д.); первично пораженного органа (лимфоузлы, селезенка или экстранодальные – кожные, назальные, энтеропатические); степени сохранности к дифференцировке (острые, хронические лейкозы). Наиболее частое лимфопролиферативное

заболевание – хронический лимфолейкоз. Субстрат хронического лимфолейкоза – морфологически зрелые лимфоциты; клинически проявляется увеличением лимфоузлов, селезенки, печени; лимфатическим лейкоцитозом в периферической крови и лимфоидной метаплазией костного мозга.

В классификации ВОЗ (2001) [7] выделена самостоятельная форма лимфопролиферативного заболевания: лимфома из малых лимфоцитов, которая протекает без лимфоцитоза в периферической крови, но по клиническим данным соответствует хроническому лимфолейкозу. Этот вариант хронического лимфолейкоза наиболее труден для диагностики.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Г., 1942 года рождения, с октября 2012 г. отмечает абдоминальные боли, разлитые, не связанные с приемом пищи, тошноту, рвоту, увеличение размеров живота, кашицеобразный стул до 3–5 раз в сутки, сухость во рту.

Анамнез заболевания. Обратилась за медицинской помощью в хирургическое отделение ГБУЗ ПК МСЧ № 7 г. Перми, куда была доставлена скорой помощью первый раз 18.12.2012 и находилась до 22.12.2012, повторно – с 28.03.2013 по 29.03.2013 с диагнозом: кишечная колика. Цирроз печени? Асцит. Спленомегалия.

Результаты инструментально-лабораторных исследований.

19.12.2012. Ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы. Печень не увеличена. Правая доля – 120 мм, левая доля – 68 мм, хвостатая доля – 24 мм. Эхогенность и звукопроводность снижена. В глубоких слоях сосудистый рисунок обеднен, не дифференцирован. Холедох не расширен, диаметр в дистальных отделах и в области ворот – 5 мм. Портальная вена не расширена – 13 мм, нижняя полая вена – 22 мм (норма – 20 мм). Воротная вена – 16 мм (норма – 11 мм). Селезенка: размеры увеличе-

ны – 138×67×84 мм (норма 120×50×70 мм), форма шаровидная, эхогенность средняя, структура однородная. Свободная жидкость в брюшной полости до 300–500 мл. Поджелудочная железа не увеличена. Размер головки – 27 мм, тела – 14 мм, хвоста – 25 мм. Контуры ровные, четкие. Эхогенность повышена, структура неоднородная. Вирсунгов проток не расширен.

В общем анализе крови (табл. 1) гемоглобин (Hb), количество лейкоцитов – в норме (лимфоцитов – 33 %), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 9 мм/ч.

В биохимическом анализе (табл. 2) показатели функции печени в норме.

Далее больная госпитализирована дважды в терапевтическое отделение ГБУЗ ПК МСЧ № 6 г. Перми: с 11.04.2013 по 7.05.2013

и с 17.10.2013 по 28.10.2013 с жалобами на ухудшение состояния: усиление болей в области эпигастрия, увеличение размеров живота, учащенный жидкий стул, общую слабость.

В отделении исследовали маркеры вирусного гепатита: HBsAg, антитела к ВГС – отрицательны.

УЗИ от 23.04.2013. Мелкие камни желчного пузыря. Спленомегалия. Дилатация v. lienalis. Диффузные изменения поджелудочной железы и незначительные – печени.

УЗИ от 18.10.2013. Увеличение печени за счет правой доли. Спленомегалия (площадь – 134 см²). Асцит. Умеренное диффузное изменение печени.

В ОАК от 12.04.2013 лимфоцитов – 42 %; 18.10.2013 – 22 %.

Таблица 1

Динамика общего анализа крови (ОАК)

Показатель	12.12.2012	28.03.2012	12.04.2013	18.10.2013	25.09.2014	17.10.2014	24.10.2014
Гемоглобин, г/л	132	95	137	123	84	89	87
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,3	3,8	4,8	4,3	2,9	3,4	3,4
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,9	3,4	5,1	10,6	4,5	3,4	12,8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5	3	1	1	2	3	3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	57	60	52	67	17	16	13
Лимфоциты, %	33	36	42	22	75	79	84
Моноциты, %	5	1	5	10	6	1	–
Эозинофилы, %	–	–	–	–	–	1	–
СОЭ, мм/ч	9	9	13	27	65	65	65

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови в динамике

Показатель	19.12.2012	28.03.2013	12.04.2013	24.09.2014
Глюкоза, ммоль/л	5,5	8,3	–	4,8
Общий белок, г/л	75	64	63	74,2
Мочевина, ммоль/л	7,6	9,0	–	–
Креатинин, ммоль/л	0,105	0,94	0,117	–
Билирубин общий, мкмоль/л	22,3	11,6	12,7	14,4
Аспаргатаминотрансфераза, МЕ/л	24	90	19	13,7
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	30	260	15	10,4
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	–	–	163	–
Гамма-глутаматтранспептидаза, МЕ/л	–	–	16	–

Электрокардиограмма – ритм синусовый. Дистрофические изменения миокарда левого желудочка.

Фиброгастродуоденоскопия 24.04.2013 – без патологии.

Клинический диагноз: Цирроз печени криптогенный, стадия начальных клинических проявлений. Портальная гипертензия. Спленомегалия. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит в стадии обострения. Хронический вторичный билиарнозависимый панкреатит с рецидивирующим болевым синдромом, обострение.

Лечение: контрикал, дротаверин, платифиллин, метоклопрамид, омез, панкреатин, верошпирон, урсодезоксихолевая кислота.

Выписана с улучшением: боли абдоминальные и диспепсические синдромы прошли.

Рекомендовано: соблюдать диету, продолжать прием урсодезоксихолевой кислоты.

Следующая госпитализация с 24.09.2014 по 3.10.2014 г. в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ ГКБ № 2 г. Перми, история болезни № 734. Поступила с жалобами на боли в эпигастральной области, общую слабость, увеличение размеров живота.

Анамнез жизни. Родилась в г. Перми. Образование среднее. Работала заточником 22 года. 2-я сетка вредности. На пенсии с 50 лет, не работает. Вдова, проживает в благоустроенной квартире с семьей младшего сына.

Перенесенные заболевания: ЦВБ. Атеросклероз церебральных артерий. Гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 4. ХСН I/II. Грыжесечение (пупочная грыжа) 3 года назад, аппендэктомия в молодости. Принимает урсосан, ферментные препараты с 2012 г. Наследственность не отягощена.

Гинекологический анамнез: родов – 2, аборт – 2, оперативное лечение миомы матки 12 лет назад, без осложнений.

Аллергологический анамнез спокоен. Вредные привычки отрицает. Венерические болезни, вирусные гепатиты отрицает.

Объективный осмотр. Общее состояние удовлетворительное, питание достаточное. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые легкой бледной окраски, единичные провокационные геморрагии в стадии рассасывания. Множественные гемангиомы на коже груди, лица, слизистой губ.

Органы кроветворения. Периферические лимфоузлы подчелюстные, шейные, подмышечные, паховые до 1 см, подвижные, эластичные, безболезненные. Печень по срединной ключичной линии (СКЛ) +4 см, селезенка в положении лежа на спине деформирует живот, занимая всю левую половину, опускаясь на 2–3 см ниже пупка, плотная, бугристая, несмещаемая.

Органы кровообращения. Прекардиальная область не изменена. Тоны сердца ритмичные, приглушены, I тон на верхушке ослаблен, систолический шум над всеми проекциями сердца; акцент II тона над аортой. Границы сердца смещены влево на 2 см кнаружи от СКЛ. АД – 130/80 мм рт. ст. Пульс ритмичный, 70 в минуту. Небольшая пастозность голеней.

Органы дыхания. Грудная клетка обычной формы. Частота дыхания – 16 в 1 мин. Перкуторно ясный легочной звук, дыхание везикулярное, хрипов нет.

Органы пищеварения. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации безболезненный. Пальпировался пакет лимфоузлов в околопупочной области, плотный, малоподвижный. Пальпация кишечника без особенностей. Стул регулярный, оформленный. Органы мочевого выделения: почки не пальпируются. Симптом сотрясения поясничной области – отрицательный с обеих сторон.

При физикальном исследовании обращало внимание резкое увеличение размеров селезенки, которая занимала всю левую половину живота и пакет лимфоузлов в околопупочной области.

Результаты инструментально-лабораторного исследования.

30.09.2014 УЗИ органов брюшной полости: в воротах печени лоцируется пакет лимфоузлов (6,0×4,8 см), увеличение лимфоузлов брюшной полости. Гепатоспленомегалия. Признаки портальной гипертензии. Свободная жидкость в полости живота. Диффузные изменения поджелудочной железы.

Ирригоскопия (проведена амбулаторно 28.06.2014 г., так как пальпаторно определялось опухолевое образование в области сигмы), заключение: органических изменений не выявлено. Пальпируемое слева образование с толстой кишкой не связано.

В общем анализе крови впервые выявлен лимфоцитоз – 75 % без лейкоцитоза.

На основании клинических данных (гепатоспленомегалии, увеличения размеров лимфоузлов брюшной полости, лимфоцитоза периферической крови) было диагностировано лимфопролиферативное заболевание, вероятно – хронический лимфолейкоз, прогрессирующая стадия.

Диагноз «цирроз печени» был исключен на основании того, что за период наблюдения у больной не выявлено прогрессирования печеночно-клеточной недостаточности и в клинике – первоначально увеличение размеров селезенки с дальнейшей ее гиперплазией, в противовес динамике размеров печени: в первый год наблюдения ее размеры не были увеличены, в динамике они увеличились незначительно.

Больная переведена в отделение гематологии ГБУЗ КМСЧ № 1, где находилась с 16.10.2014 по 31.10.2014.

Результаты лабораторно-инструментального исследования, проведенного в отделении гематологии.

17.10.14 г. Миелограмма: пунктат клеточный. 73,5 % составляют зрелые лимфоциты, часть из них анаплазирована. Основные ростки кроветворения сужены. Мегакариоцитов 5–7 в мазках, отшнуровка тромбоци-

тов снижена. Заключение: лимфоидная трансформация костного мозга с частичной анаплазией клеток.

Иммунофенотипирование клеток периферической крови 17.10.2014. Моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с фенотипом CD19+, CD23+, CD5+, CD20+, Карра+, FMC7+, CD25+, CD11+, CD38–, CD10–, CD103–, что соответствует В-хроническому лимфолейкозу (лимфома из малых лимфоцитов).

КТ органов брюшной полости 21.10.2014. КТ-признаки конгломератов лимфоузлов в брюшной полости, портальной гипертензии. Гепатоспленомегалия. Диффузные изменения паренхимы селезенки (лимфома? ишемические инфаркты?). Аденопатия лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Нефроптоз. Очаги в нижних долях обоих легких (кальцинаты? вторичные проявления?).

Иммунограмма 17.10.2014: IgA – 0,91 г/л; IgM – 0,15 г/л; IgG – 25,6 г/л.

Повторно исследовали маркеры вирусных гепатитов: 17.10.2014 HBsAg – отрицательно; антитела к ВГС – отрицательно; 20.10.2014 At к ВИЧ – отрицательно.

Диагноз: хронический В-лимфолейкоз, впервые выявленный, стадия С, состояние после первого курса R + хлорбутин.

Осложнения: специфическая инфильтрация печени, селезенки, лимфоузлов. Гепатоспленомегалия. Метапластическая и индуцированная анемия II степени, тромбоцитопения без геморрагического синдрома.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 4. ХСН I/II.

С 24.10.2014 по 30.10.2014 проведен курс R + хлорбутин № 1 после премедикации (парацетамол, дексаметазон, ондансетрон), ритуксимаб (R) 600 мг внутривенно капельно, хлорбутин 14 мг в день.

Сократились размеры периферических лимфоузлов до 0,8 см, печени до + 4 см, селезенки до 15×14 см, органы стали мягче,

подвижнее. Выписана под наблюдение гематолога, участкового терапевта. Рекомендовано: контроль общего и биохимического анализов крови, повторная госпитализация 27 ноября 2014 г.

Таким образом, у больной с 2012 г. имеет место сначала спленомегалия, затем присоединяется умеренная гепатомегалия с прогрессирующим увеличением размеров селезенки, увеличением лимфоузлов брюшной полости. В анализе периферической крови до 2014 г. не было лимфоцитоза; в биохимическом анализе крови показатели функции печени за период наблюдения не превышали норму. Вместе с тем в первых УЗ-исследованиях уже выявлена портальная гипертензия, что позволяло диагностировать цирроз печени криптогенный, так как дважды проведенные анализы на выявление маркеров вирусного гепатита были отрицательные; больная не принимала гепатотоксических препаратов, злоупотребление алкоголем отрицала.

Анализируя ретроспективно имевшиеся данные анамнеза, инструментально-лабораторных исследований, отметим, что следовало обратить внимание на более раннее появление спленомегалии (а не гепатомегалии), весьма умеренное проявление печеночно-клеточной недостаточности, что должно было направить диагностический поиск прежде всего на исключение патологии системы крови. Однако это было осуществлено лишь в 2014 г. (через 2 года после первого обращения больной за медицинской помощью), когда в периферической крови появился лимфоцитоз и дальнейшие исследования – миеелограмма, иммунофенотипирование – подтвердили патологию системы крови.

При наличии гепатоспленомегалии следует проводить дифференциальный диагноз между патологией печени и патологией системы крови.

В литературе имеются сведения о гепатомегалии, спленомегалии, их дифференциальном диагнозе [1, 4, 6].

Когда преобладает гепатомегалия (одновременно имеют место лабораторные показатели печеночно-клеточной недостаточности и синдрома цитолиза гепатоцитов) делается вывод о патологии печени и диагностический поиск направляется на определение нозологической формы (гепатит, цирроз печени с уточнением этиологии; болезни накопления, опухоли и т.д.). В случае, когда спленомегалия предшествует гепатомегалии, диагностический поиск прежде всего должен быть направлен на исключение патологии системы крови. Так, В. С. Никифоров и соавт. (2009) [3] приводят клиническое наблюдение. У больного, страдавшего сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией, на УЗИ была выявлена спленомегалия. Больной был обследован на онкопатологию желудочно-кишечного тракта – не выявлена; органов дыхания (был рентгенологически определен ателектаз в S₉-сегменте слева) – онкопроцесс исключен. В общем анализе крови количество лимфоцитов 51 % при общем количестве лейкоцитов $5,1 \cdot 10^9$ /л. Сделана костно-мозговая пункция: выявлено расширение лимфоцитарного ростка с анаплазией лимфоцитов. В трепанате костного мозга – лимфоидный инфильтрат с интерстициальной инфильтрацией костного мозга малыми лимфоцитами. Иммунофенотипирование определило В-клеточную лимфому селезенки.

По данным ВОЗ (2001), этот вариант встречается только в 1–3 % случаев.

В нашем наблюдении основной дифференциальный диагноз проводился между циррозом печени и патологией системы крови.

Если гепатолиенальный синдром развивается как следствие патологии печени, то в динамике преобладают размеры печени над размерами селезенки, при этом консистенция печени и селезенки плотная, иногда имеет место болезненность печени и селезенки при пальпации. В нашем наблюдении размеры селезенки увеличились еще до уве-

личения размеров печени и размеры селезенки в динамике преобладали над размерами печени; болезненности печени и селезенки не наблюдалось.

Цирроз печени в динамике сопровождается появлением синдрома гиперспленизма – лейкопения, анемия, тромбоцитопения; у нашей больной имела место анемия, тромбоцитопения, но в то же время у нее не было желтушности кожных покровов, гипербилирубинемии, таких внепеченочных синдромов, как телеангиэктазии, «печеночные ладони», «барабанные палочки».

У наблюдаемой больной по УЗИ установлена портальная гипертензия, что имеет место при циррозе печени. Но при ФГС не было выявлено расширения вен пищевода, желудка. В динамике в области портальной системы при КТ обнаружен конгломерат лимфоузлов, что явилось причиной портальной гипертензии. Но эти данные появились лишь через 2 года с момента наблюдения, в первые годы это послужило основанием отнести портальную гипертензию к проявлению цирроза печени.

Выводы

Анализируя клинко-лабораторно-инструментальные данные больной, можно сделать следующий вывод: при наличии гепатолиенального синдрома с первоначальным увеличением размеров селезенки и преобладанием ее размеров над размерами печени; при недостаточно выраженных лабораторно-клинических признаках печеночно-клеточной недостаточности, синдроме цитолиза диагностический поиск должен быть направлен

на выявление системной патологии крови, прежде всего – лимфопролиферативных заболеваний; должны быть выполнены костно-мозговая пункция и иммунофенотипирование клеток.

Библиографический список

1. *Виноградов А. В.* Дифференциальный диагноз внутренних болезней. М.: МИА 2001; 586.
2. *Воробьев А. И., Бриллиант М. Д.* Лимфоцитоз селезенки и классификация лимфоцитом. Терапевтический архив 1982; 8: 8–14.
3. *Никифоров В. С., Свистов А. С., Богданов А. Н., Решетнев В. Г., Волошин С. В.* Случай диагностики неходжкинской лимфомы селезенки в терапевтическом стационаре. Клиническая медицина 2009; 2: 67–69.
4. *Подымова С. Д.* Гепатомегалия: руководство по внутренним болезням для врача общей практики; под ред. Ф. И. Комарова. М.: МИА 2007; 430–439.
5. *Подымова С. Д., Золотницкая Р. П., Линденбротен Л. Д., Папаян А. В., Шварц Р. З.* Гепатолиенальный синдром. БМЭ 1977; 5: 911–915.
6. *Савченко В. Г., Мамотюк К. С.* Спленомегалия: руководство по внутренним болезням для врачей общей практики; под ред. Ф. И. Комарова. М.: МИА 2007; 793–802.
7. *Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W. et al.* World Health Organisation classification of tumours: pathology and genetics of tumors haematopoietic and lymphoma tissues. Lion: IARC Press 2001.

Материал поступил в редакцию 2.02.2015