

А.Л.Черняев, Л.М.Воронина

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
МУКОВИСЦИДОЗА ВЗРОСЛОГО

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

В последние годы отмечается повышенный интерес к муковисцидозу (МВ) — тяжелому системному заболеванию, относящемуся к генетически детерминированным комбинированным порокам экзокринной железистой ткани и характеризующемуся резким нарушением реологических свойств слизи [7]. Частота встречаемости МВ среди новорожденных составляет 0,05% [8]. У 50% из них МВ определяет делеция дельта F508 [1]. В связи с возможностями ранней диагностики и лечения МВ увеличился средний возраст больных, составляющий в настоящее время 25 лет [4]. У взрослых чаще диагностируется смешанная форма МВ [5,6]. МВ взрослых имеет некоторые особенности, заключающиеся в ослаблении остроты симптомов с окончанием пубертатного развития, хотя сам процесс полового созревания задерживается [2,3,9]. Приводим собственное аутопсийное наблюдение смешанной формы МВ.

Больной К., 34 лет, поступил в больницу 03.04.93 в крайне тяжелом состоянии, со спутанным сознанием, не позволившем вступить с ним в контакт. Пациент высокого роста, астенического телосложения, в области мечевидного отростка грудины выявлялось воронкообразное вдавление грудной клетки диаметром 7 см. Кожные покровы бледные, с выраженной желтушностью, на верхних и нижних конечностях определялись мелкоточечные кровоизлияния, выявлялась выраженная пастозность голеней. Отмечались выраженная вялость и адинамия. Температура тела 36,9°C. Артериальное давление 130/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 60 ударов в мин. Ритм правильный, тоны сердца глухие. Над легкими — коробочный перкуторный звук. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, во всех отделах — рассеянные сухие хрипы, в нижних отделах — влажные мелкопузырчатые хрипы. При кашле больной отхаркивал незначительное количество вязкой слизистогнойной мокроты. Живот увеличен в объеме, мягкий, в полости располагалась свободная жидкость, по поводу чего был произведен парацентез и выделено семь литров желтоватой опалесцирующей жидкости. Печень пропальпировать не удалось, перкуторно край ее располагался на уровне реберной дуги. Анализ крови (приводятся минимальные и максимальные показатели за время пребывания в стационаре): эритроциты $2,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 89,0 г/л, цветовой показатель 1,1, лейкоциты $3,6-8,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы сегментоядерные 55,0—73,0%, палочкоядерные 4,0—7,0%, лимфоциты 18,0—34,0%, моноциты 2,0—7,0%, СОЭ 4—7 мм/ч; время свертываемости крови 3,1—4,3 с, сахар крови 4,2—8,2 ммоль/л, холестерин общий 1,7 ммоль/л, общий белок 42,0—55,5 г/л; билирубин общий 219,8—330,6, прямой 166,5—211,0, непрямой 42,3—119,0 г/л, мочевины 1,7 ммоль/л; электролиты: К 2,92—3,47, Na 138—139,4, Со 0,98—1,04, хлориды 106 ммоль/л; АСТ 700,0 ммоль/л, АЛТ 574,0 ммоль/л, амилаза крови 28,0—32,0; протромбин — ниже 23%. Анализ мочи: реакция кислая, относительная плотность 1000, белок 0,6 г %, лейкоциты единичные в поле зрения, эритроцитов нет. Электрокардиографически выявлялись синусовая тахикардия и признаки снижения питания левого желудочка сердца. При ультразвуковом исследовании брюшной полости определялось большое количество свободной жидкости, а также диффузное уплотнение ткани печени. При рентгенологическом исследовании грудной клетки выявлен правосторонний пневмоторакс,

хронический бронхит, пневмосклероз. На основании выявленных клинически патологических изменений больному был выставлен диагноз активного декомпенсированного цирроза печени и назначена комплексная терапия, включающая патогенетические и симптоматические средства. Состояние больного на фоне проводимого лечения не улучшалось. В больнице было проведено генетическое обследование больного и выявлено гетерозиготное носительство дельта F 508 гена МВ. Смерть наступила на 30-е сутки пребывания в стационаре при явлениях печеночно-почечной недостаточности и интоксикации. Труп больного К., 34 лет, был направлен в патологоанатомическое отделение с диагнозом: Муковисцидоз, смешанная форма (гетерозиготное носительство). Смешанный декомпенсированный цирроз печени. Хроническая печеночная недостаточность. Желтуха. Асцит. Застойная пневмония. Пневмоторакс. Пролезни крестцовой области. Интоксикация.

При наружном осмотре трупа обращали на себя внимание выраженное истощение, вдавление в грудной клетке диаметром 7 см, пролежень в области крестца размером 4,5х5,0 см темно-красного цвета, желтушный цвет кожных покровов и видимых слизистых оболочек. В полостях тела обнаружено значительное количество прозрачной желтоватой жидкости (в плевральных полостях по 200 мл, в брюшной полости — 1500 мл). Серозные оболочки полостей желтушны. Основные патологические изменения были обнаружены в органах дыхания, пищеварения и сердечно-сосудистой системе. Правое легкое было поджато к корню. На висцеральной плевре обнаружены зеленоватые фибриновые наложения. Водяная проба на присутствие воздуха в плевральных полостях положительная справа. Подплеврально в обоих легких определялись полости диаметром 0,9—1,2 см с ровными желтоватыми краями, в дне которых определялись перемычки. В 9-м сегменте правого легкого в висцеральной плевре выявлено отверстие диаметром 0,6 см с гладкими ровными серыми краями и наложениями фибрина по периферии. Слизистая оболочка трахеи и крупных бронхов влажная, блестящая, на всем протяжении желтушного цвета. Легкие темноватой консистенции, левое легкое в верхних отделах имело участки повышенной воздушности. Поверхности их желтоватого цвета, на разрезе определялся сетчатый рисунок, при надавливании с поверхности стекала желтоватая пенная жидкость. Бронхи выступают над поверхностью разреза, просвет их свободен. Сердце размером 10х10х6 см, под эпикардом определяется большое количество желтой жировой ткани, в интиме венечных артерий выявляются сегментарные кальцинированные бляшки, суживающие просвет сосудов на 30%. Эндокард гладкий, блестящий, створки клапанов тонкие, желтоватого цвета. Мышца сердца дряблой консистенции, на разрезе желто-коричневого цвета. В межжелудочковой перегородке определялся плотный западающий участок серо-белесоватого цвета. Толщина миокарда правого желудочка 0,3 см, левого 1,5 см. В интиме аорты умеренное число фиброзных бляшек. Слизистая оболочка пищевода, желудка и кишечника серо-желтоватого цвета, складчатость сглажена. В просвете желудка выявлено 500 мл желто-коричневой жидкости, в просвете кишечника — содержимое слизистой консистенции зеленовато-серого цвета. Обращало на себя внимание резкое вздутие левой половины толстой кишки. Желчные пути свободно проходимы, желчный пузырь нормального вида и размера. Печень с мелкобугристой поверхностью, дрябловатой консистенции, на разрезе зеленовато-бурого цвета. Поджелудочная железа плотной консистенции, на разрезе серо-белого цвета, напоминает мясо рыбы, рисунок строения ее сглажен, определяются лишь мелкие участки дольчатого строения. Протоки поджелудочной железы расширены до 1,0 см в диаметре, практически тотально заполнены белыми плотными камнями. В отдельных участках выявлялись кистозные полости до 1,2 см в диаметре. Вокруг поджелудочной железы большое коли-

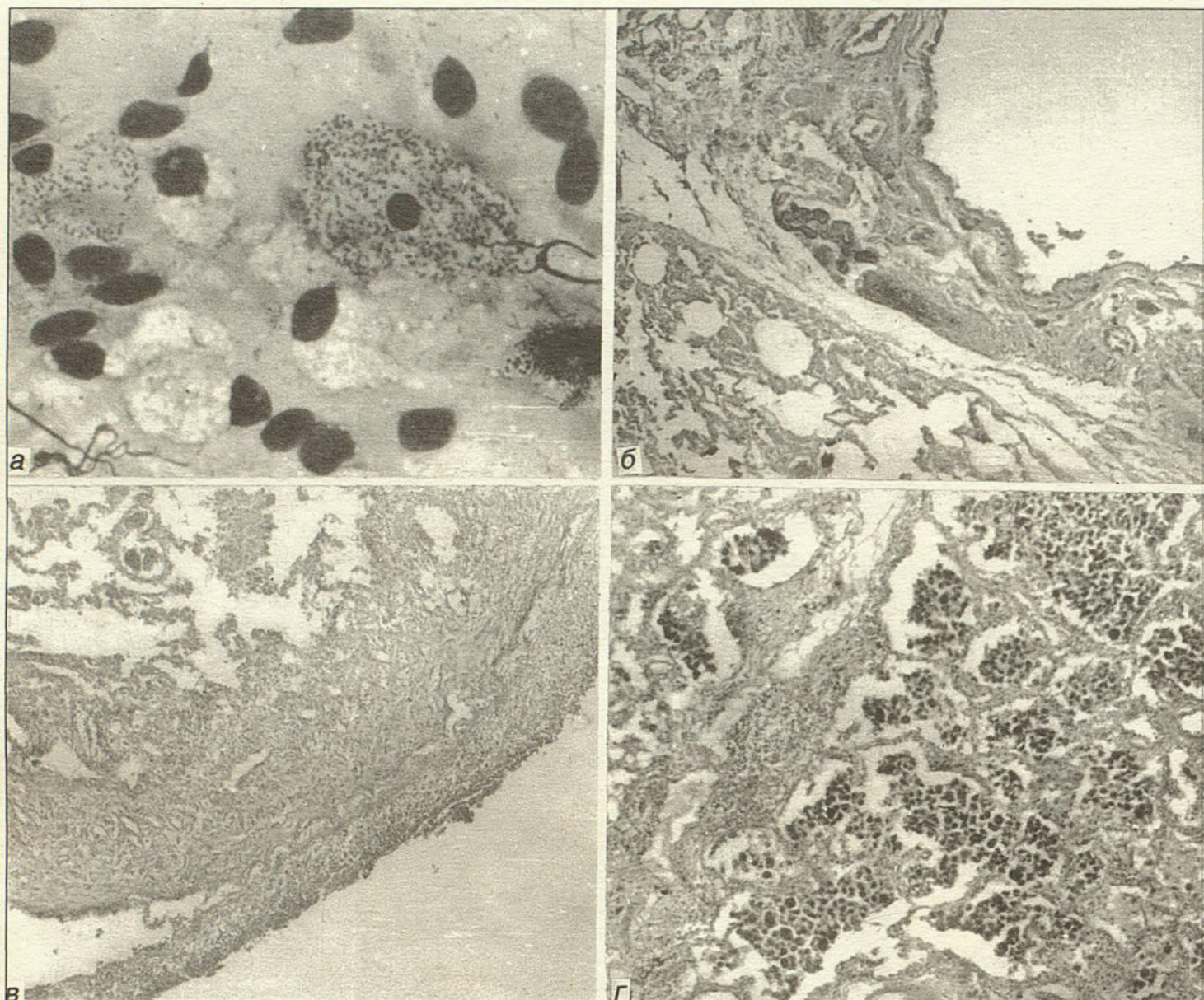


Рис.1. Морфологические изменения в легких.

а — полиморфная микрофлора, представленная грамположительными бактериями и обрывками мицелия гриба. Мазок — отпечаток с поверхности очага воспаления. Окраска по Граму. $\times 1000$. Масляная иммерсия. б — фрагмент бронхоэктаза: атрофия и слущивание бронхиального эпителия, истончение стенки, атрофия мышечной оболочки. Дистелектаз. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. в — край разрыва бронхиолоэктаза, фибриновый плеврит. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. г — очаговая пневмония по периферии разрыва бронхиолоэктаза. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$.

чество жировой ткани. Слюнные и околоушные железы обычных размеров, серого цвета, дольчатого строения. Микроскопическое исследование подтвердило выявленную макроскопически патологию. Основные патологические изменения были выявлены в легких, поджелудочной железе, печени. В бронхах выявлялась гистологическая картина хронического катарально-склеротического бронхита. Определялась резкая гиперплазия бронхиальных желез, содержащих значительное количество вязкого, резко ШИК-положительного секрета. Выявлялась резкая деформация бронхиального дерева с образованием бронхо- и бронхиолоэктазов (рис.1, б). В паренхиме легких обнаружено чередование участков эмфиземы и ателектаза с участками, где в просвете альвеол выявлялось скопление лейкоцитов с примесью эритроцитов и фибрина. Местами альвеолярные перегородки были разрушены воспалительным инфильтратом с образованием абсцессов. В мазках — отпечатках с поверхности очагов воспаления определялось значительное количество грамположительных микроорганизмов, обрывки септированного мицелия гриба (рис.1, а). Отмечалось резкое расширение и полнокровие сосудов. На плевре выявлялись

наложения фибрина с примесью лейкоцитов, в местах разрывов — выраженные очаговые лейкоцитарные инфильтраты (рис.1, в, г). Обнаружен фиброз висцеральной плевры. Ткань поджелудочной железы атрофирована, субтотально замещена фиброзной и жировой тканью. Островковый аппарат сохранен в виде отдельных мелких очагов. По периферии их в фиброзной ткани выявлялись резко расширенные протоки, заполненные густым резко ШИК-положительным секретом и кальцинатами (рис.2, а, б). Определялись очаговые некрозы. Строма очагово инфильтрирована лимфоцитами и гистиоцитами. В ткани печени выявлено значительное разрастание соединительной ткани, диффузно и очагово инфильтрированной лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами. В местах деструкций желчных протоков выявлялись единичные саркоидоподобные гранулемы из лимфоцитов и эпителиоидных клеток. Отмечались выраженная пролиферация и рубцевание желчных протоков, сопровождающиеся склерозом перипортальных полей и гибелью гепатоцитов периферии долек, образование септ и ложных долек (рис.2, в). После макро- и микроскопического

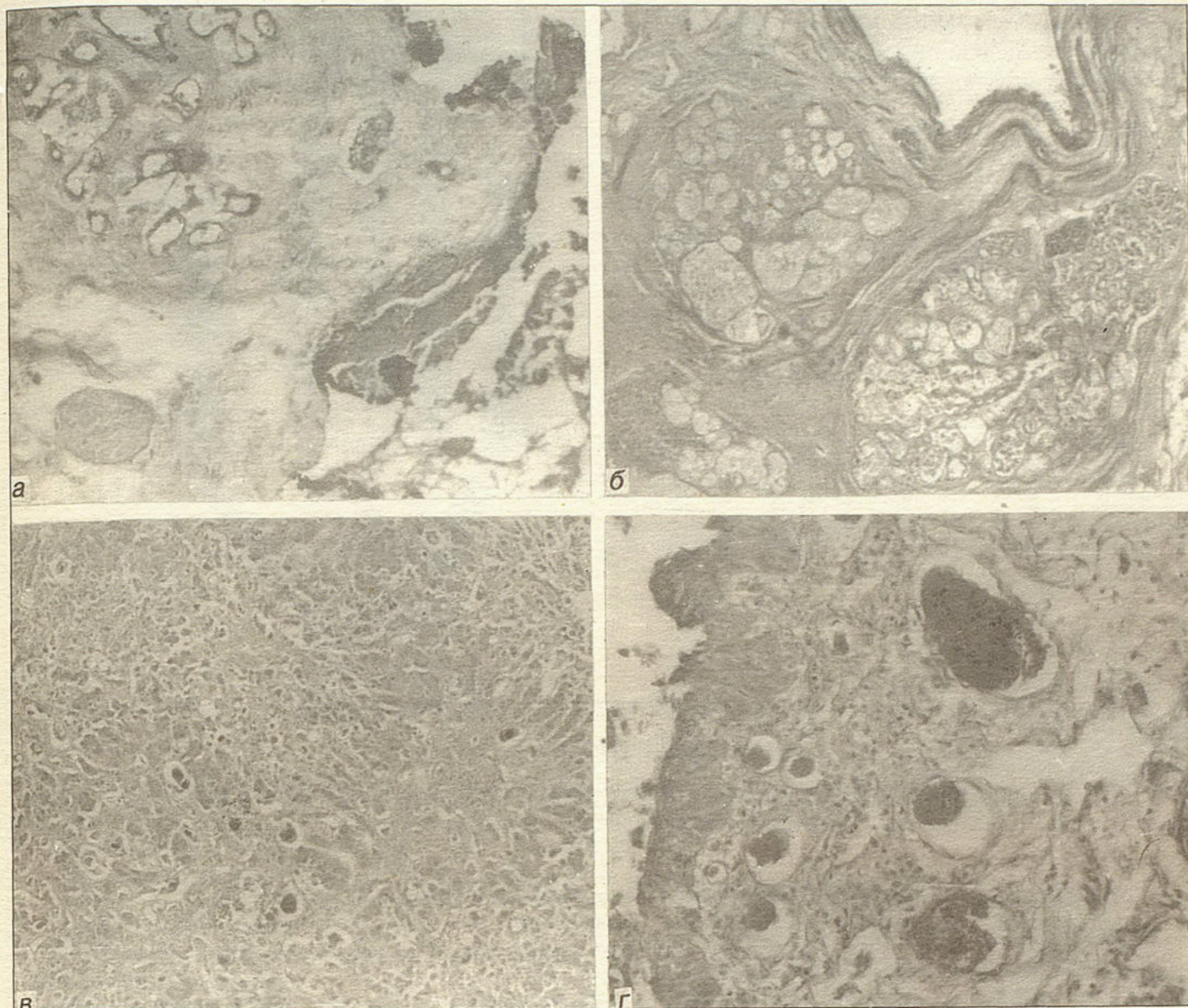


Рис.2. Морфологические изменения поджелудочной железы, печени и пищевода.

а — кистозное расширение протока поджелудочной железы со скоплением в нем кальцинированного секрета, склероз стромы. Окраска по Ван-Гизону. $\times 100$. б — кистозно расширенные протоки поджелудочной железы, переполненные секретом. Разрастание фиброзной ткани. Окраска по Ван-Гизону. $\times 100$. в — билиарный цирроз печени: ложная долька окружена соединительной тканью, в протоках определяются желчные тромбы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. г — варикозное расширение и полнокровие вен подслизистого слоя пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 250$.

исследования был сформулирован следующий патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание. Муковисцидоз, смешанная форма (гетерозиготное носительство): массивный фиброз и кистозное расширение протоков поджелудочной железы со сгущением секрета и образованием конкрементов, билиарный цирроз печени, умеренное ослизнение содержимого тонкой и толстой кишки, вздутие левой половины толстой кишки, хронический диффузный бронхит, диффузный сетчатый пневмосклероз, эмфизема легких, очаговые преимущественно подплевральные бронхо- и бронхиолэкстазы в нижних долях обоих легких.

Осложнения. Кахексия. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен нижней трети пищевода. Гиперплазия селезенки (масса 350 г). Асцит (1500 мл). Паренхиматозная желтуха (общий билирубин 330,6 ммоль/л, прямой 211 ммоль/л, свободный 119 ммоль/л). Гипопротеинемия (общий белок 42 г/л). Гипохолестеринемия

(холестерин 1,7 г/л). Двусторонняя очаговая абсцедирующая пневмония. Анемия (гемоглобин крови 89 г/л). Разрыв бронхиолэкстаза в 9-м сегменте правого легкого. Отек левого легкого. Правосторонний гидропневмоторакс (200 мл). Фибринозный правосторонний плеврит. Ателектаз правого легкого. Пролежень в области крестца.

Сопутствующая патология. Умеренно выраженный атеросклероз аорты, венечных артерий сердца. Постинфарктный интрамуральный кардиосклероз межжелудочковой перегородки. Вдавление части грудины в переднезаднем направлении.

Таким образом, интерес описанного наблюдения заключается в необычном для данной патологии бессимптомном течении заболевания, которое может быть

обусловлено "мягкими" мутациями или гетерозиготным носительством гена МВ [1]. У данного пациента была выявлена делеция дельта F 508 в гетерозиготном состоянии, что и обусловило относительно позднюю манифестацию МВ, в клинической картине которого преобладали симптомы поражения пищеварительной и дыхательной системы. Тяжесть состояния больного и отсутствие анамнестических данных затруднили диагностику МВ, которая, тем не менее, была прижизненной благодаря генетическим методам исследования. Летальный исход был обусловлен выраженными патологическими изменениями печени, которые выявляются, по данным C.Ciofu et al., в 10% случаев смешанной формы МВ взрослых [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В., Горбунова В., Ивашенко Т. и др. Молекулярный анализ гена и пренатальная диагностика муковисцидоза (МВ) // Пульмонология. — 1992. — Приложение 4. — № 842.
2. Беленко Л.В., Шилко В.И. Клинические аспекты муковисцидоза взрослых // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Материалы. — Челябинск, 1991. — № 780.

3. Блинова Т.В., Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А., Шкирмонта И.В. Специфические факторы резистентности у больных муковисцидозом разных возрастных групп // Там же. — № 782.
4. Гембицкая Т.Е., Баранов В.С. Информация о работе IV Североамериканской конференции по муковисцидозу // Пульмонология. — 1991. — № 2. — С.59—63.
5. Губаревич А.Я. Хронические болезни поджелудочной железы. — Киев: Здоровье, 1984.
6. Лянной К.В., Гейхенберг Б.А., Коваленко В.Л. и др. Диагностическое и прогностическое значение клинико-морфологических тестов поражения легких при муковисцидозе у детей // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Материалы. — Челябинск, 1991. — № 794.
7. Скул Н.А. Заболевания поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1986.
8. Чучалин А.Г., Самильчук Е.И. Муковисцидоз — состояние проблемы // Тер. арх. — 1993. — № 3. — С.3—9.
9. Anderson Ch.M. Pancreatic Disease in Childhood // The Exocrine Pancreas / Ed. H. Howat, H. Sarles. — London: Saunders, 1979. — P.313—339.
10. Ciofu C., Popescu-Miclosanu S. et al. Clinical and histopathologic polymorphism in cystic fibrosis // Rev. Pediatr. Obstet. Ginecol. Pediatr. — 1989. — Vol.38, № 1. — P.61—74.

Поступила 12.05.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 617.577-007.61-008.6-06:616.25-003.219

Л.И.Дворецкий, А.Т.Агеев, З.Н.Аксюк

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СПОНТАННЫЙ ПНЕВМОТОРАКС КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА МАРФАНА

Кафедра клинической гематологии и интенсивной терапии ФППО ММА им. И.М.Сеченова, больница № 2 г.Воскресенска, 7-я городская клиническая больница г.Москвы

Почти 100 лет тому назад французский педиатр А.Марфан представил описание 5-летней девочки с необычно удлинёнными дистальными отделами конечностей, обозначив данный синдром как долихостеномелию (удлинение конечностей). В последующих многочисленных описаниях клиническая картина синдрома была дополнена изменениями со стороны глаз в виде миопии с подвывихом хрусталика, патологией сердечно-сосудистой системы (расслаивающая аневризма аорты, врожденные пороки, пролапс митрального клапана и др.). По современным представлениям, синдром Марфана является результатом наследственного дефекта в структуре соединительной ткани на уровне поражения структурных или регуляторных генов. Структурные дефекты соединительной ткани приводят к утрате ею одной из важных функций — опорно-механической (каркасной), обеспечивающейся в норме многими элементами. Так, каркасные свойства обеспечиваются коллагеном, эластином, гликопротеинами, фибронектином; прочность — коллагеном, гликопротеинами; эластичность — эластином. Проведенные за последние годы исследования показали, что у больных

с синдромом Марфана нарушен или отсутствует синтез в культуре фибробластов кожи основного гликопротеина микрофибрилл соединительной ткани, названного фибриллин [7]. Вышеуказанные дефекты соединительной ткани приводят к развитию различных клинических манифестаций со стороны многих органов и систем (опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система, бронхолегочная ткань и др.), что и обуславливает клиническую гетерогенность синдрома Марфана.

На патологию легких при синдроме Марфана было впервые обращено внимание в 1926 году при обнаружении у больного с вышеуказанным синдромом эмфиземы правого легкого с одновременным недоразвитием левого легкого (цит. по [4]). Поражение легких при данном заболевании отмечается приблизительно в 10% случаев и проявляется главным образом врожденными пороками развития легкого (недоразвитие одной из долей), диффузной или буллезной эмфиземой, поликистозом, двусторонними бронхоэктазами, спонтанным пневмотораксом [1,2]. Поражение легких при синдроме Марфана связано с генетически обусловленными дефектами соединительной ткани, в частности с нарушением