

**Т.М. Черных, Т.Н. Свиридова, Н.Ю. Алексеев, О.В. Судаков
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ АУТОИММУННОГО
ГЕПАТИТА, ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ПАЦИЕНТКИ 56 ЛЕТ**

ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России

Резюме. В представленном клиническом случае рассматриваются вопросы сочетанной аутоиммунной патологии системы органов пищеварения: аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени и язвенного колита. Показана информативности использования фекального биомаркера кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Обоснована целесообразность обследования пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника для выявления аутоиммунных заболеваний печени, и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени для исключения наличия воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, язвенный колит, синдром аутоиммунного перекреста, фекальный кальпротектин.

По литературным данным аутоиммунные поражения печени встречаются у 6 % больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). В работе Mendes F.D. et al из 544 пациентов с ВЗК у 159 были обнаружено повышение печеночных проб (29 %); у 5,8 % было верифицировано хроническое диффузное заболевание печени (первичный склерозирующий холангит в 4,6 %) [5]. Levine J.S., Burakoff R. в своем исследовании отмечают, что первичный склерозирующий холангит (ПСХ) ассоциирован с ВЗК, особенно язвенным колитом (ЯК); как минимум у 75 % пациентов с ПСХ обнаруживается ЯК и у 5-10 % - болезнь Крона (БК), однако только у 5 % больных с ЯК и 2 % с БК развивается ПСХ [6]. Симптомы ПСХ могут развиваться спустя годы после манифестации ВЗК. У ряда пациентов с аутоиммунной патологией печени и ВЗК имеется поздняя диагностика и неадекватное лечение, результатом которых является осложненное течение заболеваний, инвалидизация пациентов трудоспособного возраста и летальные исходы. Поэтому аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) и кишечника имеют не только медицинское, но и важное социальное значение [2,4]; кроме того, больные с данными нозологиями нуждаются проведении длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии и имеют неблагоприятный медико-социальный прогноз [1]. В 2012 г. на базе отделения терапевтической гастроэнтерологии БУЗ ВО ВОКБ №1 нами было проведено ретроспективное исследование, с анализом историй болезни пациентов с ВЗК и АИЗП. В ходе работы было установлено: у 18 из 74 больных с ВЗК наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов, что свидетельствовало о сопутствующем поражении печени; кроме того, у 14 пациентов с язвенным колитом отмечалось увеличение показателей АМА-М2; а также у 4 из 13 больных с ПБЦ и 2 больных с «Оверлап-синдромом» мы наблюдали повышение уровня фекального кальпротектина. Данный биомаркер является высокочувствительным и специфичным маркером воспаления в слизистой болочек кишечника, а также предиктором обострения у лиц с ВЗК [3].

Клинический пример.

Больная Ж., 56 лет, жительница Воронежской области, поступила в отделение гастроэнтерологии БУЗ ВО Воронежская областная клиническая больница №1 в декабре 2013 года. При поступлении жалобы на: кожный зуд, усиливающийся вочные часы; общую слабость; боли в крупных суставах рук и ног; эпизодически разжиженный стул до 3 раз в сутки со слизью, чаще в ночное время.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с 1998 года, когда в возрасте 39 лет и пациентки появилась выраженная общая слабость, быстрая утомляемость. При обследовании по месту жительства выявлено: в общем анализе крови – анемия, ускорение СОЭ до 46 мм/час; в биохимическом анализе крови повышение уровня общего белка до 105 г/л и показателей трансамина AcAT до 1,5 N, АлАТ до 2 N. Затем была произведена стернальная пункция по результатам которой установлен диагноз болезнь Вальденстрема. Пациентка была госпитализирована в отделение гематологии Воронежской областной клинической больницы №1, где проводилось лечение сеансами плазмафереза, после которых отмечалось снижение общего белка сыворотки крови. В дальнейшем при динамическом контроле в биохимическом анализе крови сохранялась гиперпротеинемия, в протеинограмме определялась гипергаммаглобулинемия, наличие М- градиента. При повторной госпитализации в отделение гематологии выполнена трепанобиопсия, поставлен диагноз: лимфопролиферативное заболевание с парапротеинемией. В дальнейшем ежегодные госпитализации в диагноз прежний. Продолжено лечение сеансами плазмафереза, гентрамом. Ухудшение состояния в феврале 2008 года, когда впервые появилось желтушное окрашивание кожи и склер, больная госпитализирована в инфекционную больницу с подозрением на острый вирусный гепатит (ОВГ). Однако, при обследовании диагноз ОВГ подтверждён не был: маркёры вирусного гепатита – отрицательные; в общем анализе крови – гипербилирубинемия, AcAT 3N, АлАТ 5N, щелочная фосфатаза 7,5N. Было проведено лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Далее было выявлено диагностически значимое повышение антинуклеарных антител (ANA) и антител к гладкой мускулатуре (SMA); произведена пункционная биопсия печени. Заключение морфолога: хронический активный гепатит с формированием цирроза печени (первичный билиарный цирроз?). В связи с этим проводилась терапия преднизолоном с постепенным снижением дозы до поддерживающей, а также препаратами урсодезоксихолевой кислоты – с положительной клинико-лабораторной динамикой. В сентябре 2009 года пациентка была госпитализирована в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева МГМУ им. И.М. Сеченова, где был поставлен диагноз: аутоиммунный гепатит, вариантная форма, сочетающаяся с первичным билиарным циррозом,леченный глюкокортикоидами (ГКС) и урсофальком. Было рекомендовано продолжить приём метипреда и УДХК, кроме того, добавить к проводимой терапии азатиоприн, с целью снижения дозы и отмены метилпреднизолона в дальнейшем. В мае 2012 года у пациентки появился

разжиженный стул до 3-4 раз в сутки с примесью крови и слизи. При обследовании на базе отделения терапевтической гастроэнтерологии БУЗ ВО ВОКБ №1 было выявлено повышение уровня биомаркера фекального кальпротектина до 4N, произведена фиброколоноскопия с морфологическим исследованием и был верифицирован диагноз: язвенный колит, левосторонняя форма. К лечению добавлены препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) - салофальк в виде микроклизм, а затем гранул.

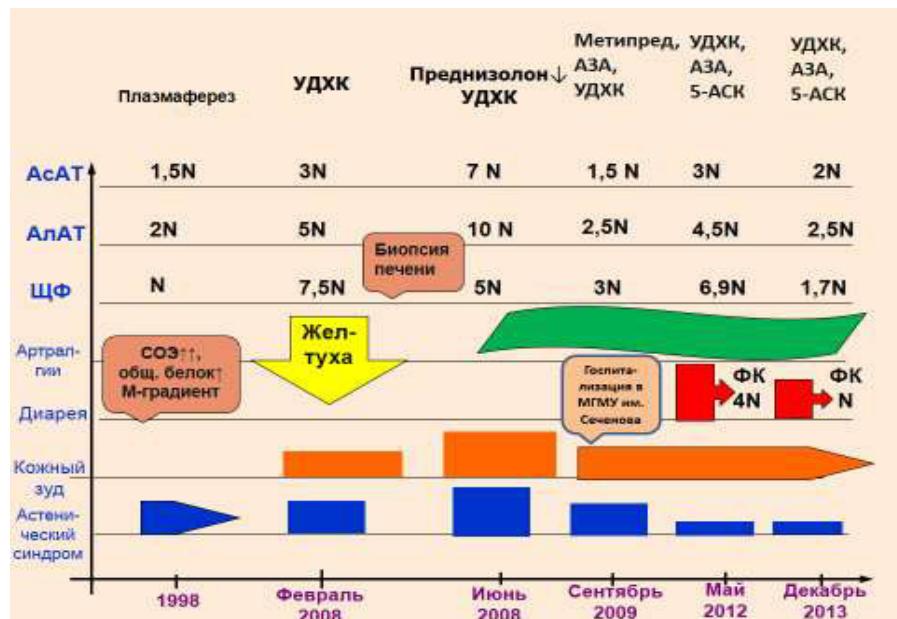


Рис. 1. Динамика развития заболевания

Анамнез жизни. В детстве росла и развивалась соответственно возрасту. Воздействия профессиональных вредностей не отмечает. Курение, злоупотребление алкоголем, вирусный гепатит и наркотическую зависимость отрицают. Перенесенные заболевания: детские инфекции, ОРВИ. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез: отец умер от рака желудка.

Объективный статус. Состояние относительно удовлетворительное. Повышенного питания (рост – 160 см; вес - 100 кг), ИМТ- 39,1 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, следы расчесов на коже груди и живота. Границы легких в пределах нормы, аускультативно – дыхание везикулярное. Границы сердца в пределах нормы, тоны слегка приглушенны, ритмичные, пульс - 70 уд/мин., АД=130/80 мм рт. ст. Язык влажный, слегка обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жирового слоя, участвует в дыхании, при пальпации определяется болезненность в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, плотноэластической консистенции; селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный, отеков нет. Стул разжиженный до 3-4 раз в сутки с примесью крови и слизи.

По результатам лабораторных исследований в общем анализе крови отмечалась анемия (показатели гемоглобина – 11,5 – 11,8 г/дл) и ускорение СОЭ до 46 – 50 мм/час. В биохимических анализах крови наблюдались синдромы цитолиза, холестаза и мезенхимального воспаления (табл.1).

Таблица 1***Биохимический анализ крови***

Показатели	май 2012 г.	декабрь 2013 г.	Ед.
Уровень глюкозы	5,3	5,6	мм/л
Уровень амилазы	54,0	57,0	ед/л
С-реактивный белок	12,7	4,4	мг/л
Общий белок	90,0	92,0	г/л
Уровень креатинина в крови	87,0	72,0	мм/л
Уровень АСАТ	94,0	66,0	ед/л
Уровень АЛАТ	134,0	79,0	ед/л
Уровень гаммаглутамил-транспептидазы	77,0	67,0	ед/л
Уровень щелочной фосфатазы	1651,0	418,0	ед/л
Активность липазы	48,5	49,0	ед/л
Общий холестерин	5,8	5,3	мм/л
Уровень нейтральных жиров и триглицеридов	2,4	2,3	мм/л
Тимоловая проба	15,8	13,5	ед
Уровень железа	15,9	17,5	мм/л
Билирубин общий – свободн. -связ.	16,0-11,0-5,0	15,0 -12,0-3,0	мкм/л

При исследовании аутоиммунных маркеров мы видели повышение уровня АМА-М2 в мае 2012 г. до 18,9 МЕ/мл, при исследовании белковых фракций – гипергаммаглобулинемию (табл.2).

Таблица 2***Аутоиммунные маркеры и электрофорез белков***

Показатели	май 2012 г.	декабрь 2013 г.
ANA	1,0 ЕД	1,03 ЕД
a-SMA	2,1 ФЕ/мл	1,72 ФЕ/мл
AMA-M2	18,9 МЕ/мл	12,5 МЕ/мл
Альбумины	52,6 %	52,9 %
α_1	4,0 %	5,6 %
α_2	7,5 %	7,9 %
B	10,6 %	10,5 %
γ	25,3 %	23,1 %

Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов В и С методом иммуноферментного анализа – отрицательный. При исследовании крови показатели иммуноглобулинов G и A не выходили за пределы нормальных значений, а уровень иммуноглобулина M был повышен до 4, 38 г/л (N 0,8-2,5 г/л). Анализ кала на фекальный кальпротектин был увеличен до 4N в мае 2012 г. и снизился до

нормальных значений на фоне проводимой терапии препаратами 5-АСК в декабре 2013 г. В общем анализе мочи патологии не было выявлено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечалось наличие гепатомегалии, выраженных диффузных изменений печени, поджелудочной железы. Данных за портальную гипертензию не выявлено.

По данным ФГДС в декабре 2013 г. эндоскопическая картина характеризовалась наличием хронического гастрита, в стадии обострения; реактивного дуоденита; дуоденогастрального рефлюкса желчи. При цитологическом исследовании на фоне элементов воспаления определялись скопления покровно-ямочного эпителия с признаками пролиферации и кишечной метаплазии, *H.pylori* не выявлен. Гистологическое исследование слизистой оболочки желудка - морфологическая картина характерна для умеренно выраженного хронического слабоактивного гастрита. При фиброколоноскопии выявлено наличие проктосигмоидита. Результаты биопсии слизистой оболочки толстой кишки (рис.2 и 3). С учетом жалоб пациентки, анамнеза заболевания, результатов лабораторных, инструментальных методов и данных морфологического исследования клинический диагноз был сформулирован: синдром перекреста (автоиммунный гепатит/первичный билиарный цирроз печени),леченный ГКС и УДХК. Язвенный колит,левосторонняя форма, активность по Трулав и Виттс I, с внекишечными проявлениями (артрит). Хронический панкреатит. Хронический рефлюкс-гастрит, стадия обострения. Дуоденит. Вторичная анемия. Ожирение II ст. экзогенно-конституционального генеза.

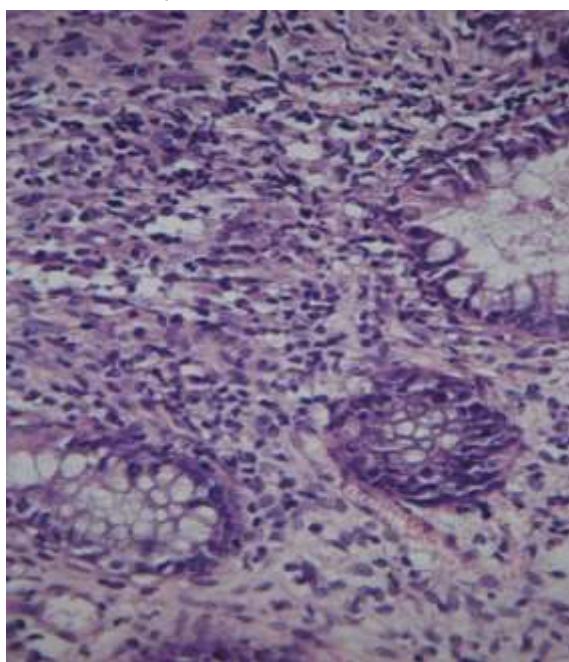


Рис.2. Воспалительный инфильтрат с преобладанием клеток лимфоплазмоцитарного ряда и примеси единичных сегментоядерных эозинофилов и нейтрофилов, формирование грануляционной ткани.



Рис.3. Неравномерное распределение, деформация крипт, крипты разных размеров, инфильтрат в воспалительной выстилке крипт.

С декабря 2013 г. пациентка амбулаторно получает следующую терапию: УДХК – 15 мг/кг/сутки, азатиоприн – 100 мг/сутки, 5-АСК – салофальк гранулы 2 г/сутки.

На наш взгляд данный клинический случай представляет интерес, так как дебют аутоиммунного гепатита характеризовался выраженной диспротеинемией, которая ошибочно трактовалась как лимфопролиферативное заболевание, его сочетание с первичным билиарным циррозом и через 14 лет от манифестации АИЗП присоединением ВЗК.

Таким образом, предложенные нами алгоритмы скрининга пациентов с ВЗК и АИЗП при сочетанном течении этих заболеваний, могут быть использованы в клинической практике (рис.4 и рис.5).

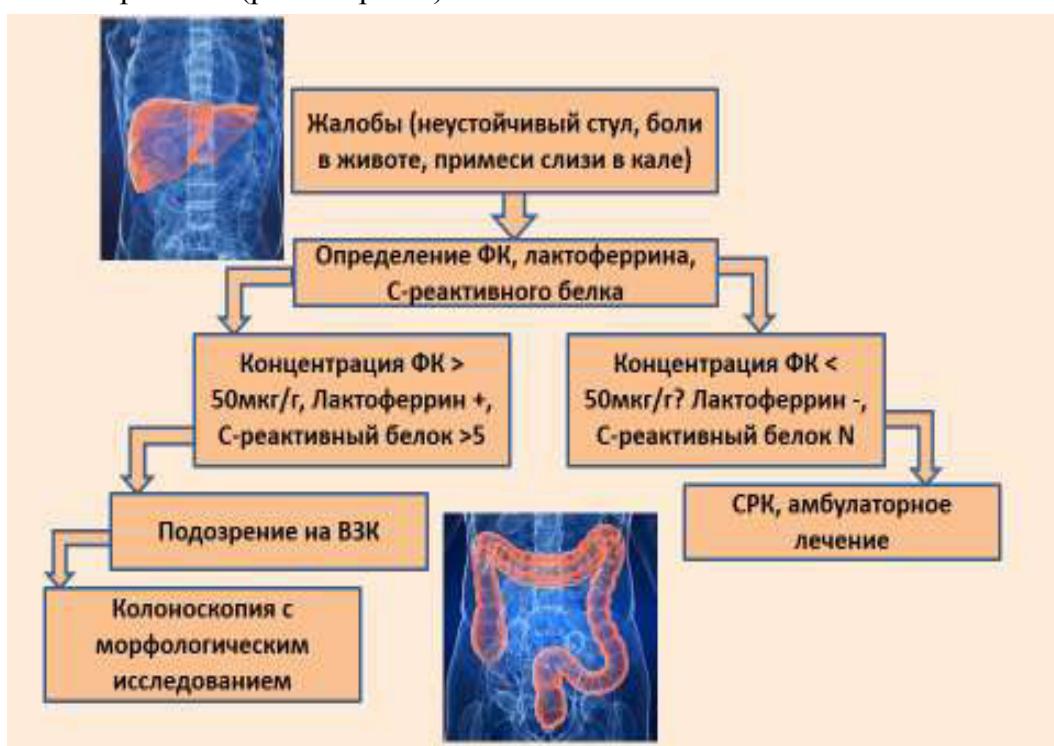


Рис. 4. Алгоритм обследования пациентов с АИЗП



Рис. 5. Алгоритм обследования пациентов с ВЗК

На основании вышеизложенного можно сделать следующие **выводы**:

- 1) пациенты с ВЗК подлежат обследованию для выявления аутоиммунных заболеваний печени, а пациентам с аутоиммунными заболеваниями печени необходимо исключить наличие ВЗК;
- 2) повышение уровня фекального кальпротектина является информативным критерием манифестации ВЗК (даже без клинических проявлений) у пациентов с АИЗП.

Литература.

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2001. – 527 с.
2. Алексеев Н.Ю. Моделирование тяжелых форм острого токсического гепатита / Н.Ю. Алексеев, Н.Ю. Кузьменко, О.В. Судаков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11. № 2. С. 481-484.
3. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
4. Опыт лечения острых токсических гепатитов в Воронежской области / Т.Н. Свиридова, В.И. Мордасова, Н.Ю. Алексеев, О.В. Судаков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11. № 4. С. 1037-1041.
5. Свиридова Т.Н. Клиническое наблюдение лекарственного поражения печени, индуцированного приемом эстрогенов / Т.Н. Свиридова, О.В. Судаков, Н.Ю. Алексеев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2013. Т. 12. № 1. С. 155-160.
6. Свиридова Т.Н., Алексеев Н.Ю., Судаков О.В., Сухова М.В. Воспалительные заболевания кишечника и аутоиммунная патология печени: на перекресте проблем. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2013. Т. 12. № 4. С. 1004-1007.
7. Современные аспекты диагностики фульминантной печеночной недостаточности / Н.Ю. Алексеев, О.В. Судаков, Т.Н. Свиридова, Е.А. Фурсова, П.В. Шанин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014. Т. 13. № 4. С. 878-880.
8. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика, лечение. – М.: Миклош, 2004. – 88 с.

9. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2011 April; 7(4): 235–241.

10. Mendes FD et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. (2007); 102: 344-350.

Abstract.

T.M.Chernuh, T.N.Sviridova, N.Y. Alexeev, O.V. Sudakov

**THE CLINICAL CASE OF COMBINATION OF AUTOIMMUNE HEPATITIS, PRIMARY
BILIARY CIRRHOSIS AND ULCERATIVE COLITIS BY A 56 YEAR-OLD PATIENT**

Voronezh State Medical University

The represented clinical case deals with the question of combined autoimmune disorders of the digestive system: autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis. The descriptive using of fecal calprotectin biomarker is shown for the diagnostics of inflammatory bowel disease. The expediency of examination of patients with inflammatory bowel disease is substantiated for detection of autoimmune disorders of the liver and patients with autoimmune disorders of the liver for elimination of presence of inflammatory bowel disease.

Keywords: autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, ulcerative colitis, overlap syndrome, fecal calprotectin.

Сведения об авторах: Черных Татьяна Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Свиридова Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Алексеев Николай Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской информатики и статистики ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Судаков Олег Валериевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко