

УДК 616.36-097

ПЕРЕКРЕСТНЫЙ СИНДРОМ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Д.В. Пикулёв, И.С. Егорова, О.В. Сотникова, Городская клиническая больница № 38, г. Н. Новгород

Пикулёв Дмитрий Владиславович – e-mail: voendoctor@mail.ru

Синдром перекреста аутоиммунных заболеваний печени – недостаточно изученная и редко встречающаяся патология. У больных с перекрестным синдромом наблюдаются одновременно как признаки аутоиммунного гепатита, так и другого хронического заболевания печени. Трудности диагностики в подобных случаях демонстрирует приведенное клиническое наблюдение.

Ключевые слова: перекрестный синдром, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз.

Overlap syndrome at autoimmune liver diseases is an insufficiently investigated and rare pathology. There are manifestations of autoimmune hepatitis and manifestations of other chronic liver disease at the same time in patients with cross-over syndrome. The clinical observation presents difficulty of diagnostics in these cases.

Key words: overlap syndrome, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis.

Распространенность аутоиммунных заболеваний печени по сравнению с вирусными или алкогольными относительно невелика: так, по данным североамериканской и европейской статистик, заболеваемость аутоиммунным гепатитом (АИГ) составляет от 50 до 200 случаев на 1 млн населения, первичным билиарным циррозом (ПБЦ) – 40–150 случаев на 1 млн, подострым склерозирующим холангитом (ПСХ) – 20–70 случаев на 1 млн [1]. Сложности этиологической диагностики в подобных случаях и невозможность из-за этого назначения адекватной терапии иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

В 2005 году у больной М., 1948 г. р., при госпитализации по поводу флегмонозного аппендицита были диагностированы цирроз печени и желчнокаменная болезнь. На момент выявления цирроза пациентка периодически отмечала повышенную утомляемость. В последующие 2 года больная неоднократно лечилась стационарно по поводу криптогенного цирроза печени (вирусная природа поражения печени была исключена при обследовании в инфекционной больнице). У больной постепенно нарастали явления печеночной недостаточности, энцефалопатии, портальной гипертензии.

При очередной госпитализации в гастроэнтерологическое отделение в июне 2008 года у больной было выявлено варикозное расширение вен пищевода II–III степени, впервые диагностирован асцит, определялись лабораторные признаки гепатодепрессии: протромбиновый индекс 69%, фибриноген 1,9 г/л, альбумин 28,2 г/л, трансферрин – 1,32 г/л (норма – 2–3,8); гиперспленизма – лейкопения (1,58 – $2,05 \times 10^9$ /л) и тромбоцитопения (36,4 – $50,5 \times 10^9$ /л).

Для профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода было принято решение провести больной портосистемное шунтирование и 6.10.2008 г. выполнено наложение термино-латерального спленоренального анастомоза.

Наложение дистального сплено-рентального шунта (частичного портокавального анастомоза) – наиболее распространенная операция с целью профилактики кровоте-

ния из варикозно-расширенных вен пищевода. Она снижает давление в печеночных венах до 12 мм рт. ст. (норма – 3–7 мм рт. ст.), сохраняя в то же время кровоток через воротную вену. К основным осложнениям этой и других операций шунтирования относятся прогрессирующее снижение функции печени и повышение риска развития энцефалопатии, причем оба осложнения происходят вследствие постепенного уменьшения портальной перфузии.

Интраоперационно больной была проведена биопсия печени. Гистологическое заключение: нарушение гистоархитектоники печени за счет сформированных регенераторных узлов, разделенных широкими фиброзными септами с вновь образованными сосудами. Фиброзные септы и портальные тракты с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Отмечаются пролиферация холангиол и перидуктальный фиброз, центрлобулярные холестазы. Местами желчные протоки утрачены и замещены фиброзом. Макрофагальные гранулемы отсутствуют. Заключение: морфологическая картина может соответствовать первичному билиарному циррозу.

Таким образом, на основании гистологического исследования биоптата печени у больной была установлена этиология цирроза.

При ПБЦ воспалительные изменения сначала затрагивают междольковые и септальные желчные протоки. По мере прогрессирования воспаление распространяется и на перипортальные поля, появляются фибротические изменения и на последней стадии развивается цирроз печени.

Ведущим клиническим синдромом при ПБЦ является синдром холестаза, что проявляется в начале заболевания генерализованным кожным зудом, который может предшествовать появлению желтухи. К другим симптомам относятся: повышенная утомляемость, неспецифические диспепсические жалобы, гиперпигментация кожных покровов, появление ксантом или ксантелазм, ахоличный кал. Для ряда больных характерна ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями, чаще всего с синдромом Шегрена и

аутоиммунным тиреоидитом. Лабораторные исследования выявляют признаки холестаза – сначала повышается уровень щелочной фосфатазы и гамма-глобулин-транспептидазы (ГТПП), позже – билирубина и холестерина. Специфичным для ПБЦ является обнаружение антимитохондриальных антител, также в дифференциальной диагностике может помочь повышение уровня IgM [1].

После операции больной была рекомендована малобелковая диета, назначена урсодезоксихолиевая кислота в дозе 500 мг/сут., верошпирон, гепа-мерц гранулят, однако все эти препараты больная принимала нерегулярно. Периодически отмечала слабость, сонливость, усиление желтухи, дискомфорт в правом подреберье.

21.09.2009 г. больная была доставлена в клинику машиной скорой помощи в бессознательном состоянии. При поступлении: кожные покровы желтушные, с землистым оттенком. В легких везикулярное дыхание, ЧДД – 18 в минуту. АД – 130/80 мм рт. ст., пульс 68 в минуту, ритмичный. Неврологически определялся парез взора (глазные яблоки повернуты вправо), левосторонний гемипарез. Был выставлен предварительный диагноз острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии.

В общем анализе крови от 22.09.09 – лейкоцитов $4,3 \times 10^9$ /л, эритроцитов – $3,18 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 110 г/л, тромбоцитов – 152×10^9 /л, СОЭ – 58 мм/ч. Биохимический анализ крови – общий билирубин – 75,6 мкмоль/л, прямой – 40,0, непрямой – 35,6 мкмоль/л; АСТ – 97,6 Е/л, АЛТ – 39,9 Е/л; холестерин – 2,42 ммоль/л; мочевины – 3,3 ммоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, ПТИ – 90%.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 25.09.09 – картина диффузных атрофических изменений коры головного мозга и обеих гемисфер мозжечка, наружной заместительной гидроцефалии. В белом веществе лобных и теменных долей определяются мелкие очаги демиелинизации без четких контуров и лакунарные кисты размерами до 0,4 см (очаговые изменения дисциркуляторного и пост-ишемического характера). Признаки токсико-метаболической энцефалопатии.

Больной была начата церебропротективная и дезинтоксикационная терапия (актовегин, цитофлавин, реамберин, гепа-мерц, глюкокортикостероиды, диуретики). Через 7 часов от начала лечения: сознание – сопор, исчез парез взора, появились активные движения в конечностях, через 12 часов – в сознании, заторможена, очаговой неврологической симптоматики нет.

С учетом выполненной у больной операции наложения спленоренального анастомоза в качестве основной причины коматозного состояния больной признана шунтовая печеночная кома.

В дальнейшем была детально изучена история настоящего заболевания. В первую очередь, обращало на себя внимание длительное вялотекущее течение болезни, манифестировавшееся только на стадии цирроза печени, а также отсутствие

типичного для ПБЦ кожного зуда. Были проанализированы основные лабораторные синдромы, которые могли бы уточнить этиологию заболевания – синдромы холестаза, цитолиза, мезенхимально-воспалительный синдром (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.
Данные лабораторного обследования больной М. 2008–2009 гг.

Показатель	6/11/2008	9/30/2008	2/20/2009	10/5/2009
СОЭ, мм/ч	51	47	49	35
Общий билирубин, мкмоль/л	45	29,2	50	67,2
АСТ, Е/л	136,3 (4N)	65 (2N)	37,6	88,7 (2,5N)
АЛТ, Е/л	99,4(3N)	32	22	39,9
Щелочная фосфатаза, Е/л	171,7 (1,5N)	325 (1,5N)	211(1,8N)	-
ГТПП, Е/л	85,4 (2N)	48	-	-
Холестерин, ммоль/л	-	-	-	2,42
Общий белок, г/л	84,7	77	74,4	67
Альбумин	32,40%	38,40%	29%	30,60%
Гамма-глобулины	52,90%	-	-	56,40%
Иммуноглобулины, г/л	-	-	-	
М				2,21
Г				36,96

Из приведенных данных видно, что у больной имеются умеренно выраженные признаки холестаза (щелочная фосфатаза, ГТПП, холестерин) и цитолиза в сочетании со значительным ускорением СОЭ и гипергаммаглобулинемией (за счет IgG). Последние показатели могли быть следствием аутоиммунного воспалительного компонента как проявление имеющегося у больной АИГ на стадии цирроза.

АИГ – хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител.

Заболевание встречается преимущественно у женщин (80%), имеет прогрессирующее течение и сопряжено с разнообразными системными проявлениями. У 25% больных аутоиммунный гепатит диагностируется уже на стадии цирроза печени, что указывает на возможность его бессимптомного, субклинического течения.

Диагноз АИГ устанавливается на основании критериев, предложенных Американской ассоциацией по изучению болезней печени [2, 3]:

- наличие определенных лабораторных признаков: гипергаммаглобулинемия больше чем в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы; наличие высокого титра антиядерных антител, антител к гладкомышечным клеткам или антител к микросомам печени или почек 1-го типа;

- наличие определенных гистологических признаков: моноядерная и плазматическая инфильтрация портальных трактов, ступенчатый некроз или межлочечный гепатит, лобулярный гепатит. Поражение желчных протоков исключает диагноз АИГ;

- отсутствие в сыворотке крови маркеров вирусных инфекций;

- отрицание больным злоупотребления алкоголем, отсутствие указаний на переливание крови или применение гепатотоксических лекарственных средств в анамнезе.

Для верификации диагноза аутоиммунных заболеваний печени необходимо в обязательном порядке проведение иммунологического исследования крови. В таблице 2 представлен спектр аутоантител, выявляемых при АИГ (в зависимости от наличия тех или иных аутоантител выделяется 2 типа АИГ), при ПБЦ и обнаруженных у нашей больной.

В связи с отсутствием у больной антимитохондриальных антител, патогномичных для ПБЦ, необходимо было исключить такое редкое заболевание, как аутоиммунный холангит, который иначе еще называют «первичным билиарным циррозом с отрицательной реакцией на антимитохондриальные антитела». Характерным для него является наличие хронического воспаления печени с признаками как гепатита, так и холестаза, появление антинуклеарных антител и, как правило, антител к гладкомышечным клеткам, а также гистологические признаки поражения желчных протоков. Наличие признаков холестаза при аутоиммунном холангите исключает диагноз АИГ, а отсутствие антимитохондриальных антител не позволяет безоговорочно поставить диагноз ПБЦ [1, 3].

ТАБЛИЦА 2.

Спектр аутоантител при основных аутоиммунных заболеваниях печени

Аутоантитела	АИГ	ПБЦ	Больная М.
Антинуклеарные антитела (ANA)	80% при типе 1	отрицательные	6,93 (+ значение >1,2)
Антитела к микросомам печени и почек I типа (LKM-1)	100% при типе 2	отрицательные	отрицательные
Антитела к цитоплазматическому антигену печени (LC-1)	30-50% при типе 2, в 14% - единственный маркер АИГ	отрицательные	+
Антитела к растворимому антигену печени и панкреатическому антигену (SLA/LP)	30%	отрицательные	отрицательные
Антимитохондриальные антитела к аутоантигенам M2 (AMA)	20% в низком титре	90-95% в диагностическом титре	отрицательные
Антитела к Sp-100, gp 210	отрицательные	30-50%	отрицательные
Антитела к SS-A/Ro-52	отрицательные	20%	+

Уникальный характер иммунореактивности при аутоиммунном холангите заключается в выявлении антител к карбоангидразе, которые служат специфическим маркером повреждения эпителия желчных протоков. К сожалению, технической возможности выполнить это исследование у нас не имелось. Однако отличительной клинической характеристикой аутоиммунного холангита является значительная выраженность синдрома холестаза, в том числе повышение уровня щелочной фосфатазы не менее, чем в 4 раза от верхней границы нормы, что не наблюдалось у больной М.

Другим аутоиммунным заболеванием, протекающим с синдромом холестаза, является ПСХ. Причем в некоторых случаях морфологические картины ПБЦ и ПСХ настолько схожи, что трудно дифференцировать эти заболевания при микроскопическом исследовании. В нашем случае у больной был обнаружен перидуктальный фиброз холангиол, специфичный для ПСХ, и выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов, типичная для ПБЦ. В 10–25% случаев ПСХ может протекать бессимптомно и манифестироваться только на стадии цирроза. Однако ПСХ чаще болеют мужчины, характерным является наличие сопутствующего язвенного колита, а при биохимическом исследовании выявляется повышение уровня щелочной фосфатазы не менее чем в 3 раза, умеренная гипергаммаглобулинемия. Типичным также является повышение уровня Ig M, а не Ig G, как у нашей больной. Антинуклеарные антитела при ПСХ выявляются редко и в незначительном титре [4].

Таким образом, проведенный сравнительный анализ анамнестических, физикальных и лабораторных данных показал, что выявленные у больной М. клинические признаки и лабораторные показатели не соответствуют критериям определенного диагноза ни АИГ, ни ПБЦ, несмотря даже на результаты гистологического исследования. У больной наблюдался ряд признаков, характерных как для АИГ (гипергаммаглобулинемия, высокий титр антинуклеарных антител и антител LC-1, повышение уровня IgG), так и для ПБЦ (развитие заболевания в менопаузе, синдром холестаза, антитела к SS-A/Ro-52, данные морфологического исследования печени). Учитывая вышесказанное, было высказано предположение о возможности наличия у больной М. перекрестного синдрома.

Термин «перекрестный синдром» (overlap syndrome) в гепатологии означает сочетание двух разных заболеваний печени, одним из которых является АИГ. У таких больных одновременно наблюдаются признаки как АИГ, так и другого хронического заболевания печени. К перекрестным синдромам относятся сочетания АИГ с ПБЦ, ПСХ или хроническим вирусным гепатитом [1].

Перекрестные синдромы обычно протекают вяло, для них характерна неспецифическая симптоматика, в частности, повышенная утомляемость, суставные и мышечные боли. Типичные для гепатита биохимические сдвиги сочетаются с лабораторными показателями, характерными для холестаза,

или превалируют над ними; сильный кожный зуд, ксантелазмы и гиперпигментация встречаются редко. Атипичные формы АИГ чаще встречаются у женщин до 40 лет. При гистологическом исследовании определяются характерные для АИГ признаки перипортального гепатита, но вместе с тем часто наблюдаются и не характерные морфологические изменения – поражение желчных протоков, стеатоз (жировая дистрофия) и портальное скопление лимфоидных клеток. Поэтому биопсия печени не имеет самостоятельной диагностической ценности при атипичных формах АИГ [3, 5].

Синдром перекреста АИГ/ПБЦ может протекать в 2 вариантах – в зависимости от преобладания морфологических признаков, свойственных АИГ или ПБЦ. Для 1 варианта характерны большая выраженность клинической симптоматики, более высокие уровни сывороточных трансаминаз и общего билирубина, гистологическая активность. При 2 варианте чаще отмечается бессимптомное начало заболевания [5].

На основании совокупности клинических и лабораторных данных был выставлен окончательный диагноз: Перекрестный синдром АИГ/ПБЦ. Цирроз печени, класс В по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия, преходящий асцит, варикозное расширение вен пищевода III степени, спленомегалия, гиперспленизм (лейкопения, тромбоцитопения). Печеночная энцефалопатия, II стадия. Сплено-ренальный анастомоз.

При лечении перекрестных синдромов необходимо определить преобладающее заболевание и подобрать наиболее подходящую тактику медикаментозного лечения [1, 3, 5]. В данном случае нами была выбрана комбинированная терапия глюкокортикостероидами и урсодезоксихолиевой кислотой. Для максимального снижения выраженности

системных побочных эффектов больной был назначен топический стероид будесонид в дозе 6 мг/сутки с учетом умеренной активности воспалительных изменений.

Урсодезоксихолиевая кислота является препаратом выбора при ПБЦ (единственный препарат, одобренный FDA для лечения ПБЦ) в связи с ее иммуномодулирующим, мембраностабилизирующим действием и прямым эффектом в отношении внутривнутрипеченочного холестаза, поскольку стимулирует холерез, ускоряет метаболизм желчных кислот, кроме того, она обладает антиапоптотическим и антифибротическим действием. Больной рекомендован прием урсодезоксихолиевой кислоты в дозировке 15 мг/кг/сут. в 3 приема.

Практический врач должен понимать уникальность состояний, подобных описанному перекрестному синдрому. С одной стороны, нужно стараться не усложнять диагностические заключения, но в то же время необходимо не забывать о существовании атипичных форм любых заболеваний, при этом следует избегать «притянутых» диагнозов и необоснованного отнесения атипичных случаев к классическим заболеваниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. А. Шептулин. М.: Анахарсис, 2005. 176 с.
2. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. Современные терапевтические схемы лечения аутоиммунного гепатита. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2009. № 4. С. 4–12.
3. Czaja A. The variant forms of autoimmune hepatitis. Ann Intern Med. 1996. № 125. P. 588–598.
4. Широкова Е.Н. Первичный склерозирующий холангит: этиология, диагноз, прогноз и лечение. Клинический персп. гастроэнтерол., гепатол. 2003. № 3. С. 2–7.
5. Широкова Е.Н., Ешану В.С., Маевская М.В. и др. Клиника и лечение аутоиммунного перекреста – аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2005. № 5. С. 35–40.