

Случай диагностики перекрестного аутоиммунного поражения печени у больной неспецифическим язвенным колитом

 Г.Г. Тотолян¹, М.П. Прушковская², А.А. Соколов¹, Е.В. Модестова¹,
И.Г. Федоров¹, Н.В. Петренко², И.Г. Никитин¹, Г.И. Сторожаков¹

¹ Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Городская клиническая больница № 12 г. Москвы

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — воспалительное заболевание толстой кишки неизвестной этиологии с рецидивирующим или непрерывным хроническим течением. Поражается, как правило, слизистая оболочка прямой кишки и других отделов толстой кишки.

НЯК регистрируется по всему миру с наиболее высокой заболеваемостью в Северной Америке, Северной Европе и Австралии. Чаще болеют женщины. Распространенность НЯК в различных географических регионах колеблется от 50 до 80 человек на 100 000 населения, а частота выявления новых случаев заболевания — от 3 до 15 случаев на 100 000 населения в год. В последнее время констатируется рост заболеваемости НЯК.

Точная причина заболевания неизвестна. У пациентов нередко обнаруживают аллели генов главного комплекса гистосовместимости, выявляемые при ряде аутоиммунных заболеваний (HLA-DR4, HLA-B8), а в качестве триггерных факторов отмечают инфекцию, стресс, пищевую аллергию.

НЯК может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями — системной красной волчанкой, аутоиммунным тиреоидитом, сахарным диабетом I типа. Однако неслучайность подобных ассоциаций НЯК может считаться доказанной только для одного заболевания — **первичного склерозирующего холангита (ПСХ)**. Эта ассоциация настоль-

ко характерна, что, если у пациента с диагностированным НЯК в биохимическом анализе крови начинают регистрироваться маркеры холестатического синдрома (повышение уровня щелочной фосфатазы и др.), клиническим эквивалентом которого может быть кожный зуд, то ПСХ следует считать наиболее вероятной причиной холестаза. И наоборот, если у пациента ранее диагностирован ПСХ, а на каком-то этапе течения болезни появились боли в животе и кровь в кале, то в качестве первопричины данного состояния должен рассматриваться НЯК.

“Золотым стандартом” **диагностики НЯК** является проведение эндоскопического исследования толстой кишки с прицельной биопсией. Морфологические особенности НЯК хорошо известны: макроскопически процесс всегда начинается с поражения прямой кишки, имея тенденцию к вовлечению вышележащих участков кишки. Слизистая оболочка кишки отечна, отмечаются контактная кровоточивость, фибринозные наложения, а также эрозии и язвы неправильной формы. Микроскопически в типичных случаях НЯК определяется поражение преимущественно слизистой оболочки кишки с явлениями локализованного некроза, выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с распространением на подслизистый слой, образованием крипт-абсцессов.

Стандартом **диагностики ПСХ** служит эндоскопическая ретроградная холангиопан-

креатография (ЭРХПГ), при которой определяется характерная картина повреждения внутрипеченочных и внепеченочных желчных путей, а иногда — поражение протоков поджелудочной железы и желчного пузыря. Весьма характерной чертой ПСХ является обнаружение (у 87% пациентов) антител к цитоплазме нейтрофилов (pANCA) в высоких диагностических титрах. Данный феномен настолько характерен для ПСХ, что служит одним из основных критериев диагностики заболевания.

В последнее время появились данные о том, что ПСХ может быть составной частью более сложного аутоиммунного поражения печени, при котором сочетаются клинико-лабораторные и инструментальные признаки аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза печени (последний сам по себе требует дифференциальной диагностики с ПСХ). Подобное сочетание аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени и ПСХ получило название **перекрестного аутоиммунного заболевания печени**. В этом случае у пациентов при иммунологических исследованиях регистрируются и другие аутоантитела: антиядерные (ANA), антимитохондриальные (AMA), к гладкой мускулатуре (SMA), а в клинико-лабораторной картине может быть более ярко представлен, например, цитолитический синдром.

Мы наблюдали **сочетание неспецифического язвенного колита и перекрестного аутоиммунного поражения печени** у пациентки 30 лет.

Из анамнеза известно, что неспецифическим язвенным колитом пациентка страдает с 1995 г., клинико-анатомический тип поражения — тотальный колит, подтвержденный морфологически. Обострения заболевания возникают 1–2 раза в год, чаще связаны с психоэмоциональным напряжением и респираторными инфекциями. Весной и осенью принимает салофальк по 2 г/сут. В 2002 г. при обострении высокой активности (высокая лихорадка, кашице-

образный стул 4–5 раз в сутки с примесью крови, боли в животе, снижение аппетита) впервые начата терапия метилпреднизолоном в дозе 48 мг/сут с положительным эффектом и последующим снижением дозы до полной отмены. В течение последних 5 лет четко очерчены внекишечные проявления НЯК — периодически регистрируется артрит голеностопных суставов, за последний год частота суставного синдрома увеличилась до 1 раза в месяц. Следует отметить, что лечилась пациентка нерегулярно, самостоятельно прекращая прием рекомендованных лекарственных средств. Не вполне понятна причина позднего начала терапии глюкокортикостероидами (через 7 лет от момента первичной диагностики) при практически тотальном вовлечении в процесс толстой кишки и наличии выраженных обострений болезни.

В октябре 2006 г. состояние пациентки ухудшилось: появились боли в околопупочной области и тошнота, температура тела в течение 3 дней поднималась до 38,0°C, отмечались герпетические везикулы в области носа. Ухудшение состояния побудило пациентку возобновить прием салофалька в дозе до 2 г/сут, а затем обратиться к участковому врачу. При обследовании на амбулаторном этапе выявлены: умеренная анемия (гемоглобин 94 г/л), лейкоцитоз $16,4 \times 10^9/\text{л}$ с выраженным палочкоядерным сдвигом до 18%, тромбоцитоз $698 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ до 75 мм/ч. Эхографическое исследование органов брюшной полости — перипортальный лимфаденит, деформация желчного пузыря, атония желчного пузыря, дилатация холедоха (признаки билиарного цирроза), утолщение стенок желудка. В ноябре 2006 г. больная госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГКБ № 12 г. Москвы (первое поступление пациентки в нашу клинику).

При осмотре состояние средней тяжести, что обусловлено интоксикацией, диареей и умеренно выраженным обезвоживанием.

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, язык суховат, обложен желтоватым налетом. Выявляются признаки сидеропенического синдрома: ангулярный стоматит, ломкость и поперечная исчерченность ногтевых пластинок, появление седых волос. Температура тела 37,7°C. Частота дыхания 18 в 1 мин. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений 84 в 1 мин, на верхушке мягкий систолический шум. Артериальное давление симметричное 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно болезненный по ходу толстой кишки. Печень у края реберной дуги, край ее плотный, закруглен, чувствителен при пальпации, селезенка перкуторно не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Отмечался кашицеобразный стул с примесью крови и гноевидной слизи.

При обследовании в клинике в анализах крови выявлены гипохромная анемия (гемоглобин — 92 г/л, цветовой показатель — 0,7), тромбоцитоз ($792 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($23,5 \times 10^9/\text{л}$) с выраженным палочкоядерным сдвигом до 20%, СОЭ 47 мм/ч. В биохимическом анализе крови определяются маркеры холестаза и цитолиза: активность γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) повышена в 4 раза выше нормы, щелочной фосфатазы (ЩФ) — в 2 раза, аланинаминотрансферазы (АлАТ) — в 2 раза, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) — в 2,5 раза. Кроме того, снижен уровень сывороточного железа до 3,4 мкмоль/л и увеличена общая железосвязывающая способность сыворотки до 75,6 мкмоль/л. При иммунологическом обследовании в высокодиагностических титрах определяются антиядерные антитела — 1 : 640 (норма < 1 : 10), антитела к цитоплазме нейтрофилов (pANCA) — 1 : 160 (норма < 1 : 10) и к гладкой мускулатуре — 1 : 640 (норма < 1 : 10).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень и селезенка нор-

мальных размеров, расширения внутрипеченочных желчных протоков и холедоха не выявлено, деформация желчного пузыря.

При колоноскопии: слизистая оболочка толстой кишки отечная, гиперемирована на всем протяжении, тусклая, имеются множественные эрозии и геморрагии в восходящей и поперечной ободочной кишке, единичные эрозии и плоские язвы в сигмовидной кишке. Отмечается умеренно выраженная контактная кровоточивость. Сигмовидная кишка образует петли. Тонус кишки несколько снижен. Взята биопсия слизистой оболочки из восходящего отдела и сигмовидной кишки. В прямой кишке и нисходящей ободочной кишке эрозивных и язвенных дефектов не определяется. Заключение: эндоскопическая картина, по всей видимости, обусловлена НЯК умеренной степени активности. Гистологическое заключение: слизистая оболочка толстой кишки с деформированными криптами, густой диффузной и очаговой полиморфно-клеточной воспалительной инфильтрацией, распространяющейся на собственную мышечную пластинку, участками пролиферирующего эпителия. Морфологическая картина наиболее соответствует НЯК.

При контрольном биохимическом анализе крови на 2-й неделе пребывания в клинике отмечался значительный рост активности ферментов холестаза (ГГТП — в 8 раз выше нормы, ЩФ — в 4 раза) и незначительный — маркеров цитолиза (АлАТ — в 3 раза выше нормы, АсАТ — в 3,5 раза).

Обнаружение у больной НЯК холестаза и высоких титров антител pANCA, как минимум, предполагало наличие ПСХ. Выявленные в высоких титрах ANA и SMA могли также свидетельствовать о более сложном повреждении печени — перекрестном аутоиммунном синдроме (вероятнее всего, ПСХ + аутоиммунный гепатит). Именно поэтому в качестве последующих диагностических процедур нами были проведены ЭРХПГ и пункционная биопсия печени.

ЭРХПГ с инструментальной ревизией: общий желчный проток нормального размера на протяжении 8 мм, далее внепеченочные протоки сужены до 1–1,5 мм до бифуркации желчных протоков. Пузырный проток не контрастируется. В области бифуркации — стреловидное сужение. Долевые протоки расширены: правый до 10 мм, левый до 8 мм. Определяется дилатация и внутрипеченочных желчных протоков. Сброс контраста в двенадцатиперстную кишку замедлен, но сохранен. При ревизии инструмент проведен в общий желчный проток, однако за зону сужения провести его не удалось. Заключение: рентгенологическая картина может соответствовать первичному склерозирующему холангиту с поражением общего желчного и общего печеночного желчного протоков.

Пункционная биопсия печени: в кусочке ткани печени дольковая и балочная структура сохранена. Отмечается белковая дистрофия и выраженные некрозы гепатоцитов; жировой дистрофии нет. Портальные тракты не расширены, в них отмечается выраженная клеточная инфильтрация, представленная круглоклеточными элементами крови (плазматические клетки до 80%) и нейтрофильными лейкоцитами с выходом отдельных элементов за пределы трактов, а также умеренный склероз. Пролiferации канальцев нет. Признаков застоя желчи нет. Отмечается выраженный ацинарный компонент печеночного повреждения. Заключение: морфологическая картина может свидетельствовать о наличии аутоиммунного гепатита.

Таким образом, у пациентки с ранее диагностированным НЯК с течением времени присоединились синдромы холестаза и цитолиза, патоморфологическая основа которых — **перекрестное аутоиммунное поражение печени** (сочетание первичного склерозирующего холангита и аутоиммунного гепатита). По нашему мнению, именно поражение печени будет определять даль-

нейший прогноз заболевания и предстоящую продолжительность жизни.

На этапе пребывания пациентки в стационаре был назначен метилпреднизолон в суточной дозе 48 мг (эквивалентно 60 мг преднизолона) в сочетании с урсодезокси-холовой кислотой (13 мг/кг) с рекомендацией оценить эффективность терапии в динамике. Уже через неделю лечения у больной исчез кожный зуд, нормализовался стул, редуцировались проявления анемии и уменьшилась выраженность цитолитического синдрома, нормализовалась СОЭ. Медленнее реагировали на лечение биохимические маркеры холестаза, однако следует отметить и их снижение (на 1 норму).

Больная выписана под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства с рекомендацией динамического наблюдения в клинике. Эффективность и переносимость длительной терапии глюкокортикостероидами будут оцениваться и далее, возможна коррекция лечения. В данной ситуации необходимо искать наиболее эффективные подходы к лечению — например, назначение высокоактивных цитостатических препаратов, применяемых обычно в трансплантологии (мофетила микофенолат, циклоспорин А). Подобная терапия, как показывают последние исследования, позволяет значительно увеличить предстоящую продолжительность жизни пациентов и отсрочить трансплантацию печени в связи с развитием цирроза печени.

Литература

- Заболевания печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2005. 456 с.
- Никитин И.Г. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита // Фарматека. 2006. № 1. С. 28–34.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., 1999. 860 с.
- Feldman M., Friedman L.S., Sleisinger M. Gastrointestinal and Liver Diseases. 7th ed. Philadelphia, 2003. P. 1462–1483.