

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.36-002-055.1

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА У МУЖЧИНЫ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Г.И. Сторожаков,¹ И.Г. Федоров,^{1,2} М.А. Чичкина,¹ С.Д. Косюра,¹
Н.В. Петренко,² Л.Ю. Ильченко¹

¹Российский государственный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова

²Городская клиническая больница №12, Москва

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – воспалительное заболевание междольковых и септальных желчных протоков, вероятно, аутоиммунного генеза, при котором постепенно разрушаются внутрипеченочные желчные протоки, что приводит к развитию дуكتопении, холестаза с возникновением печеночной недостаточности в терминальной стадии [1].

Впервые ПБЦ описан в 1851 г. Т. Addisson и W. Quill. По неизвестным причинам этим заболеванием страдают преимущественно женщины (90%) старше 40 лет. ПБЦ встречается с частотой 19-151 случаев на 1 000 000 населения. На долю ПБЦ в структуре мировой смертности от всех циррозов печени приходится почти 2% [1].

В происхождении ПБЦ ведущее значение придается генетической предрасположенности и нарушению иммунных механизмов. Триггерными факторами иммунопатологической реакции могут служить вирусные (гепатотропные вирусы), бактериальные (энтеробактерии, хеликобактер) и другие антигены [2]. По современным представлениям, основная роль в повреждении клеток печени при ПБЦ принадлежит цитотоксическим Т-лимфоцитам. Эпителий желчных протоков оказывается инфильтрированным цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т4-лимфоцитами, рестриктированными по HLA класса 2 [8].

Антитела к митохондриям (АМА) – надежный признак ПБЦ. АМА связываются с апикальной мембраной эпителиальных клеток желчных протоков, на поверхности которых находятся белки главного комплекса гистосовместимости HLA класса 2. АМА в высоких титрах (1:40 и выше) об-

наруживаются у 90-95% больных [7]. Антитела к антигену внутренней мембраны митохондрий М2 обнаруживают почти во всех случаях ПБЦ и считают патогномичными для этого заболевания. Они направлены непосредственно против дигидролипоилацетилтрансферазы (Е2) пируватдегидрогеназного комплекса внутренней мембраны митохондрий. Высокие титры АМА выявляются в отсутствие биохимических признаков поражения печени. Примерно у 5-10% пациентов с клиническими, биохимическими и гистологическими признаками ПБЦ АМА не обнаруживают. Группа пациентов с АМА-негативным ПБЦ, в отличие от АМА-положительных пациентов, имеет более высокие титры других антител (антинуклеарные, анти тиреоидные, лимфоцитотоксичные и другие) и более низкий уровень IgM [4].

Для ранней стадии развития ПБЦ характерно повышение активности ЩФ, ГГТП, умеренное повышение или нормальные значения трансаминаз. Увеличение уровня билирубина сыворотки в 1,5–3,5 раза по сравнению с нормой наблюдается позже и количество его медленно нарастает [3]. У 48-60% больных заболевание выявляют на бессимптомной стадии по измененным анализам крови, которые выполняют по причинам, не связанным с заболеванием печени [5]. Заболевание начинается незаметно. Слабость – наиболее частый и ранний признак ПБЦ, затем присоединяется зуд, который может быть мучительным. Позднее появляется желтуха, обычно свидетельствующая о прогрессировании процесса. Другие симптомы связаны с портальной гипертензией и осложнениями, вызванными холестазом.

Скорость прогрессирования цирроза может быть разной. При скрытом течении состояние иногда остается стабильным до 10 лет и более, в других случаях больные умирают от печеночной недостаточности через 5-10 лет после первых проявлений болезни. Декомпенсация ПБЦ не-

Сторожаков Геннадий Иванович, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой госпитальной терапии №2.
Тел.: (495) 321-13-03, (495) 321-69-37

редко бывает спровоцирована кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) или инфекцией.

Довольно часто обнаруживается связь ПБЦ с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как: синдром Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия, болезнь Рейно, тиреоидит Хашимото, гипотиреоз, миастения, целиакия взрослых, поперечный миелит, болезни кожи (плоский лишай, дискоидная красная волчанка, пузырчатка), CREST-синдром и др.

При диагностике ПБЦ необходимо учитывать пол, возраст пациента. Особенно следует подчеркнуть, что в трети случаев заболевание диагностируется у женщин старше 60 лет. Отличительная особенность ПБЦ – относительно редкая заболеваемость мужчин (10-15% в общей заболеваемости ПБЦ) [3].

В качестве иллюстрации приводим описание клинического случая ПБЦ у мужчины пожилого возраста (и/б № 6887/2009 г.)

Больной С., 71 год, в марте 2009 года госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ГКБ № 12 г. Москвы (главный врач - д.м.н., профессор А.И. Хрипун), являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РГМУ (зав. кафедрой – академик РАМН, профессор Г.И. Сторожаков) с жалобами на кожный зуд, желтушность кожных покровов, склер, общую слабость, нарушение ритма сна и бодрствования.

Из анамнеза установлено, что в феврале 2007 г. впервые отметил кожный зуд, усиливающийся в ночное время, нарастающую общую слабость, пожелтение кожных покровов и склер. Начал обследоваться лишь в январе 2009 г., выявлены повышение билирубина (данные отсутствуют), гепатомегалия, ВРВП 1 ст. Маркеры вирусных гепатитов А, В, С (anti-HAV IgG, anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HCV) не обнаружены. Впервые был диагностирован ЦП неуточненной этиологии. Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ваготомия от 1990 г, в последующем ремиссия); ИБС: стенокардия II ФК; гипертоническая болезнь 2 ст, II ст., риск 4. Злоупотребление алкоголем отрицает, не курит.

При поступлении в стационар состояние пациента средней степени тяжести. При осмотре кожные покровы, видимые слизистые, склеры иктеричны. На коже голеней – следы расчесов. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 90 уд/мин. АД - 130 и 70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Размеры печени по Курлову: 7х9х14 см. Пальпируется нижний полюс селезенки. Физиологические отправления в норме.

Предварительный диагноз: цирроз печени с холестатическим синдромом. В диагностический поиск включены: ПБЦ, ПСХ, АИГ, ЖКБ, онкопроцесс гепатобилиарной системы.

В клиническом анализе крови все показатели без отклонений от нормы. Общий анализ

мочи, диастаза в норме. Биохимический анализ: билирубин общий – 66,2 мкмоль/л (N – 0-20,5 мкмоль/л), билирубин прямой – 45,3 мкмоль/л (N – 0-5 мкмоль/л), АЛТ - 63 Ед/л (N – 0-32 Ед/л), АСТ- 104 Ед/л (N – 5-34 Ед/л), ЩФ - 1450 Ед/л (N – 64-306 Ед/л), ГГТП - 439 Ед/л (N – 9-39 Ед/л). Коагулограмма: протромбиновый индекс – 64,9% (N – 70-130%), МНО – 1,29 (N- 0,85-1,15), протромбиновое время – 18,7 с (N – 14-21 с), другие показатели не изменены.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 74 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка. При рентгенографии органов грудной клетки: диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, дистрофические изменения в грудном отделе позвоночника. По данным УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, портальная гипертензия (воротная вена – 15 мм, селезеночная вена – 10 мм), холестероз желчного пузыря, холедох – 4 мм. Внутривенные протоки не расширены, диффузные изменения поджелудочной железы.

Проведен тест связи чисел (62 с), что соответствует минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ).

Для уточнения аутоиммунного генеза заболевания с помощью иммуноферментного анализа проведено определение аутоантител. Выявлены в высоком титре AMA M2 1:2560. ANA, LKM-1, pANCA, cANCA, SLA/LP, SMA, LC-1 не обнаружены.

На основании жалоб пациента (кожный зуд, желтуха, слабость), наличия биохимических маркеров холестаза в отсутствие билиарной гипертензии, выявления AMA M2 в диагностическом титре установлен диагноз ПБЦ, класс В по Child-Pugh (9 баллов). Портальная гипертензия. ВРВП 1 ст. МПЭ.

Для уточнения гистологической стадии заболевания пациенту была проведена пункционная биопсия печени (ПБП). Следует подчеркнуть, что из-за высокой специфичности AMA, некоторые клиницисты оспаривают вопрос о необходимости ПБП у пациентов с ПБЦ. Так, проведение ПБП для диагностики ПБЦ не обязательно у женщин средних лет с жалобами на усталость, кожный зуд, с наличием биохимического синдрома холестаза, повышенным содержанием IgM и положительными AMA M2. Однако, проведение пункционной ПБП у мужчины с латентным течением хронического заболевания печени обусловлено необходимостью уточнения диагноза, активности заболевания, исключения «перекрестного» синдрома.

Гепатобиоптат № 16652-16655 - выраженный портальный фиброз с наличием *пролиферации желчных протоков, мелкоочагового холестаза*. Отмечаются грубые портопортальные септы с густой лимфоидной инфильтрацией. Обнаружены единичные ложные дольки без центральных вен. Данные ПБП свидетельствуют о формировании ЦП. Как правило, в гепатобиоптатах при ПБЦ можно наблюдать 2 и более стадий заболевания, что наблюдается и в данном случае.

Предложено несколько прогностических моделей для оценки выживаемости больных ПБЦ.

Все они включают определение уровня билирубина в сыворотке. Ни при одном исследовании не было выявлено прогностической ценности тяжести симптомов, наличия АМА в высоком титре, активности ЩФ, или аминотрансфераз. Среди прогностических моделей наиболее часто используется модель клиники Мейо, учитывающая возраст, уровень билирубина, альбуминов сыворотки крови, протромбиновое время и асцит, независимо от результатов ПБП [8]. Прогноз существенно различается у больных с клинической симптоматикой и при бессимптомном течении. Установлено, что даже при длительном отсутствии клинических проявлений ПБЦ выживаемость больных ниже, чем в общей популяции и приближается к показателям пациентов с активным процессом, составляя, по данным разных авторов, 7,5-10 лет, а в период, предшествующий трансплантации печени, выживаемость пациентов варьирует от 5,5 до 11,9 лет. Ожидаемая выживаемость у данного больного составляет 2 года.

В последние годы для оценки риска летальности пациентов с ЦП нашла применение система MELD (Model for End-Stage Liver Disease) — модель терминальной стадии болезни печени, разработанная для больных, нуждающихся в трансплантации печени, с целью определения сроков проведения операции [6]. У нашего пациента по системе MELD сумма баллов составила 44 (до 40 баллов — выживаемость три месяца).

Лечение ПБЦ предполагает предупреждение прогрессирования ЦП, а также профилактику осложнений — остеопороза, дефицита жирорастворимых витаминов, портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии. Пациенту назначены УДХК 750 мг/сут. и препараты для лечения осложнений (спироналоктон, дюфалак, гепа-мерц, анаприлин, витаминно-минеральный комплекс с кальцием и витамином D). Комплекс лечебных мероприятий способствовал достижению положительной динамики: исчез кожный зуд, нормализовался сон.

Заключение. Описание данного клинического наблюдения свидетельствует о необходимости включения в диагностический поиск такого редкого для мужчин заболевания печени, как ПБЦ наряду с другими хроническими заболеваниями печени (ХЗП). У пациентов пожилого возраста при наличии ХЗП с холестазами, имеется высокий риск развития злокачественных новообразований. Продолжено наблюдение, включающее клинико-биохимический мониторинг, УЗИ органов брюшной полости, каждые три месяца.

Литература

1. Заболевания печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М., 2005. — 165 с.
2. Ильченко, Л.Ю. Первичный билиарный цирроз / Л.Ю. Ильченко, Е.В. Голованова // Consilium medicum. - 2002. - №1. - С. 13-17.
3. Подымова, С.Д. Болезни печени. 3-е издание. Руководство для врачей / С.Д. Подымова. - М., Медицина, 1998. - 703 с.
4. Решетняк, В.И. Механизмы желчеобразования и первичный билиарный цирроз / В.И. Решетняк. — М., 2003. — 144 с.
5. Широкова Е.Н. Первичный билиарный цирроз: естественное течение, диагностика и лечение / Е.Н. Широкова // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — №3. — С. 2-7.
6. Dunn, W. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis / W. Dunn, L.H. Jamil, L.S. Brown // Hepatol. — 2005. - №41 (2). — P. 353-358.
7. Kaplan, M.M. Primary biliary cirrhosis / M.M. Kaplan, M.E. Gershwin // N. Engl. J. Med. — 2005. - 353 p.
8. Sherlock, S. Diseases of liver and biliary system / S. Sherlock, J. Dooley // 10th Blackwell Sci. Publication. Oxford, 1997. - P. 217-238.

**СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО
ЦИРРОЗА У МУЖЧИНЫ ПОЖИЛОГО
ВОЗРАСТА**

**Г.И. СТОРОЖАКОВ, И.Г. ФЕДОРОВ,
М.А. ЧИЧКИНА, С.Д. КОСЮРА,
Н.В. ПЕТРЕНКО, Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО**

По неизвестным причинам первичным билиарным циррозом страдают преимущественно женщины, отличительная особенность – относительно редкая заболеваемость мужчин. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай развития ПБЦ у мужчины в пожилом возрасте. Таким образом, данное заболевание необходимо включать в диагностический поиск наряду с другими хроническими заболеваниями печени у всех групп пациентов с холестазом.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунные заболевания печени, антимитохондриальные антитела

**THE CASE OF PRIMARY BILIAR CIRRHOSIS
IN THE OLD MAN**

**STOROZHAKOV G.I., FYODOROV I.G.,
CHICHKINA M.A., KOSYURA S.D.,
PETRENKO N.V., ILCHENKO L.Yu.**

For the unknown reasons, women suffer mainly primary biliar cirrhosis, distinctive feature - rather rare disease of men. The submitted clinical supervision shows a rare case of PBC development in the old man. Thus, it is necessary to include the given disease in diagnostic search alongside with other chronic diseases of liver at all groups of patients with cholestasis.

Key words: primary biliar cirrhosis of liver, autoimmune diseases of liver, antimitochondrial antibodies