

УДК 616.36-002-071

**ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ  
ВАРИАНТНЫХ ФОРМ АУТОИММУННЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

Корочанская Наталья Всеволодовна – д.м.н.,  
профессор  
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия*

Серикова Светлана Николаевна – д.м.н.  
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия*

Нелипа Людмила Олеговна  
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия*

Статья посвящена одной из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии – своевременной диагностике аутоиммунных заболеваний печени и их вариантов течения. Представлен обзор современных данных, касающихся болезни.

Ключевые слова: OVERLAP-СИНДРОМЫ, АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ, ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ, ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

UDC 616.36-002-071

**DIAGNOSTIC DIFFICULTIES OF VARIANT  
FORMS OF AUTOIMMUNE HEPATIC  
DISEASES**

Korochanskaya Natalya Vsevolodovna – MD,  
professor  
*SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HPE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia*

Serikova Svetlana Nikolaevna – MD  
*SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia*

Nelipa Ludmila Olegovna  
*SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia*

The article devoted to one of the most serious and unsolved problem in modern gastroenterology – opportune diagnostics of autoimmune hepatic diseases and their variants of development. The modern data review of the disease was presented.

Key words: OVERLAP-SYNDROMES, AUTOIMMUNE HEPATITIS, PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS, HEPATIC CIRROSIS, DIAGNOSTICS OF DISEASE

## **Введение**

Аутоиммунные заболевания печени, как и другие аутоиммунные заболевания, характеризуются трудностью диагностики, распознавания на раннем сроке и неясным прогнозом исхода.

В соответствии с классификацией, принятой в Лос-Анджелесе в 1994 г., в группу аутоиммунных форм поражения печени входят: аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [1].

Наряду с общепринятыми формами АИГ, в клинической практике встречаются так называемые вариантные (атипичные) формы АИГ, для которых характерно одновременное выявление клинических, биохимических, серологических и гистологических признаков, свойственных для ПБЦ или ПСХ. Такие формы называют overlap-синдромы или перекрестные аутоиммунные синдромы. Перекрестные синдромы между различными заболеваниями печени трудны для диагностики в связи с отсутствием четких разграничений. Они встречаются довольно часто (около 18 %) и нуждаются в своевременном изменении стратегии лечения [2].

Все три варианта аутоиммунных заболеваний печени характеризуются неуточнённой до конца этиологией, различным патогенезом и морфологической картиной. Однако исход заболевания одинаков – цирроз печени, который быстро развивается без соответствующего лечения.

В настоящее время отсутствуют четко установленные и доказанные причины возникновения этих заболеваний. Обсуждается вероятность таких триггерных факторов, как неблагоприятный генетический фон, воздействие вирусов, бактерий, грибов и их токсинов, а также лекарственных гепатотоксичных препаратов [3, 4].

Основным патогенетическим звеном в развитии вышеупомянутых заболеваний печени является потеря организмом иммунной толерантности к собственным тканям, возникает повреждение печени, после чего прогрессируют воспаление, некроз и фиброз, отражая, таким образом, сложное взаимоотношение триггеров, аутоантигенов, генетического фона и иммунорегуляторных процессов [2].

Доказательством того, что при этих заболеваниях имеет место нарушение иммунологической толерантности организма, является выявление в сыворотке крови больных широкого спектра аутоантител. Однако типичные при АИГ иммунные маркеры (антинуклеарные антитела (ANA), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), печеночно-почечные микросомальные антитела (анти-LKM), антитела к печеночному цитозольному протеину (анти-LC-1), антитела к растворимому печеночному антигену (анти-SLA), антитела к печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP), антинейтрофильные цитоплазматические антитела р-типа (p-ANCA)) не патогномоничны только для заболеваний печени, т.к. могут встречаться и при других аутоиммунных заболеваниях [5, 6].

Приведённое ниже описание клинического случая позволяет оценить, насколько сложно диагностировать это заболевание и важность современных методов его диагностики.

### **Клинический случай**

Пациент Ш., 1977 года рождения, поступил 14.10.2014 г. в гастроэнтерологический центр поликлиники СКАЛ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2) г. Краснодара с жалобами на дискомфорт в правом подреберье. Из анамнеза: в 2008 г. при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) впервые была выявлена спленомегалия. В 2012 г. при обращении в

поликлинику по месту жительства по поводу острой респираторной вирусной инфекции впервые была зарегистрирована анемия. При дальнейшем обследовании по результатам эндоскопической фиброгастроскопии (ЭФГС) выявлены варикозно-расширенные вены пищевода (ВРВП), по УЗИ ОБП – гепатомегалия и спленомегалия, признаки портальной гипертензии. В январе 2013 г. лечился в гастроэнтерологическом отделении (ГЭТО) ГБУЗ «ККБ № 2» с диагнозом: Хронический панкреатит, обострение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагит класс А по Лос-Анджелесской классификации. Цирроз печени неуточнённой этиологии, класс А по Чайлд-Пью, синдром портальной гипертензии (спленомегалия, ВРВП 1 ст.), гиперспленизм (лейкопения, тромбоцитопения). По результатам биохимии крови выявлены следующие изменения: аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 39 ед./л (N 35), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 109 ед./л (N 100). Осмотрен офтальмологом: кольца Кайзера – Флейшера отсутствуют. Пациенту рекомендовано: принимать препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 1000 мг/сутки, определить в крови маркеры аутоиммунных заболеваний печени (ANA, ASMA, анти-LKM-1, AMA, p-ANCA). При контрольном обследовании биохимии крови в августе 2013 г. результаты показателей печеночных проб были в норме. В сентябре 2013 г. в связи с ухудшением общего состояния пациент был госпитализирован в ГЭТО ГБУЗ «ККБ № 2». В сыворотке крови выявлены аутоиммунные маркеры: p-ANCA в титре 1:320, ANA в титре 1:40, ASMA в титре 1:40. Иммунологические показатели крови: гамма-глобулины 35 %, IgG 23,3 г/л. Биохимические показатели крови: общий и прямой билирубин в норме, увеличение протромбинового времени (ПТВ) – 22,1 сек., ЩФ – 104,1 ед./л, аланин-аминотрансфераза (АЛТ) – до 50,4 ед./л. Тест связывания чисел – 71 сек.

23.09.2013 г. по УЗИ ОБП: паренхима печени диффузно неоднородной структуры. В 3, 4, 5 сегментах лоцируются гиперэхогенные участки округлой и неправильной формы фиброза диаметром до 5 мм. Воротная вена дилатирована до 15 мм. В круглой связке печени лоцируется реканализованная пупочная вена диаметром до 14–15 мм. Порто-системные анастомозы диаметром до 10–12 мм лоцируются в пупочном кольце и под брюшной стенкой до уровня мочевого пузыря, а также в малом сальнике и в парапанкреатической клетчатке. Селезенка увеличена в размерах: 171×57 мм. Селезеночная вена расширена до 12 мм. Заключение: УЗ-признаки цирроза печени, очаговых изменений 3, 4, 5 сегментов печени (УЗ-картина может соответствовать участкам фиброза), портальной гипертензии, спленомегалии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы.

24.09.2013 г. эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС): с уровня средней трети пищевода до уровня кардии на стенках имеются извитые синюшного цвета тяжи подслизистых венозных сосудов, выступающие в просвет пищевода, в поперечнике 0,2–0,3 см, а также единичные точечные эрозии на слизистой по ходу венозных сосудов. Заключение: Варикозное расширение вен пищевода 1 ст.

Фиброколоноскопия (ФКС): слизистая толстой кишки гиперемирована, гладкая, блестящая, с внутрислизистыми геморрагиями, склонными к слиянию в очаги диаметром до 0,3–0,4 см; геморрагии имеются на всём протяжении толстой кишки, более выраженные в левой половине, подслизистый сосудистый рисунок смазан. Заключение: катаральный колит с геморрагическим компонентом. Патогистологическое исследование (ПГИ) – морфологическая картина поверхностного колита.

30.09.2013 г. Сцинтиграфия печени и селезенки. Заключение: уменьшение объема функционирующей паренхимы правой доли печени.

Гиперплазия левой доли с выраженной активацией её ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Гиперплазия органа в сагитальном размере. Спленомегалия. Повышение функциональной активности селезенки. Полученные скintiграфические данные могут быть расценены как проявления цирротического поражения печени.

01.10.2013 г. магнитно-резонансная холангиография (МРХГ): печень обычной формы, увеличенных размеров, контуры бугристые. Внутри- и внепеченочные желчные протоки имеют обычный ход, неравномерно расширены с участками сужений, содержимое жидкостного сигнала. Заключение: МР-картина может соответствовать холангиту. Признаки цирроза печени.

Окончательный диагноз: Цирроз печени в исходе первичного склерозирующего холангита (ANCA в титре 1:320, ANA в титре 1:40, SMA в титре 1:40, гипергаммаглобулинемия, повышение IgG), класс В по Чайлд-Пью, синдром портальной гипертензии: спленомегалия, ВРВП 1 ст., портальная колопатия с геморрагическим компонентом, расширение вен прямой кишки, реканализованная пупочная вена, порто-системные анастомозы в малом сальнике, парапанкреатической клетчатке, под передней брюшной стенкой. Гиперспленизм (лейкопения, тромбоцитопения). Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности 1–2 ст. Печеночная энцефалопатия 1–2 ст. Хронический рецидивирующий панкреатит с сохранённой внешнесекреторной функцией поджелудочной железы, фаза неполной ремиссии. Осложнения: Хроническая железододефицитная анемия легкой степени тяжести. Рекомендовано лечение: урсодезоксихолевая кислота (УДХК) до 1500 мг/сутки, месалазин 1000 мг/сутки. Аутоиммунные маркеры повторить (ANA, AMA, p-ANCA) для уточнения перекрестного синдрома ПСХ и АИГ. Контрольная ФКС – через 6 месяцев.

В апреле 2014 г. контрольное обследование в ГЭТО «ККБ № 2». Результаты дополнительных методов исследования. Вновь выявляются аутоиммунные маркеры: p-ANCA в титре 1:320, ANA в титре 1:40, ASMA в титре 1:40. Иммунологические показатели крови: гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG. Другие биохимические показатели крови (15.04.14 г.): общий билирубин – 54 мкмоль/л, прямой – 30,1 мкмоль/л, АЛТ – 183 ед./л, АСТ – 365 ед./л, ЩФ – 142,3 ед./л.

Эндоскопическая картина (вены пищевода) и УЗ-картина органов брюшной полости, а также сосудов системы воротной вены – без динамики. От проведения ФКС пациент отказался.

Отсутствие положительной динамики от назначенной терапии явилось основанием для уточнения диагноза и коррекции лечения.

Заключительный диагноз: Цирроз печени в исходе overlap-синдрома: аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита (ANCA в титре 1:320, ANA в титре 1:40, SMA в титре 1:40, гипергаммаглобулинемия, повышение IgG), класс С по Чайлд-Пью, активная фаза. Синдром портальной гипертензии: ВРВП 1–2 ст.; портальная гастропатия (эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК)), портальная колопатия с геморрагическим компонентом; расширение вен прямой кишки; реканализованная пупочная вена; порто-системные анастомозы в малом сальнике, парапанкреатической клетчатке, под передней брюшной стенкой. Гиперспленизм (тромбоцитопения). Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности 2–3 ст. (паренхиматозная желтуха, гипоальбуминемия, гипопротромбинемия). Минимальная печеночная энцефалопатия. Хронический рецидивирующий панкреатит с сохранённой внешнесекреторной функцией поджелудочной железы, фаза неполной ремиссии.

Рекомендовано: постоянный приём УДХК 1500 мг/сутки, месалазин (мезавант 3,6 г/сутки), преднизолон 40 мг/сутки на протяжении двух недель с последующим постепенным снижением дозы до 20 мг/сутки.

Следующее контрольное обследование в гастроэнтерологическом центре СКАЛ в мае 2014 г. Лабораторные показатели цитолиза и холестаза снизились (23.05.2014 г.): АЛТ – в норме, АСТ – 49 ед./л, ЩФ – 105 ед./л, ГГТП – в норме, общий билирубин – 33 мкмоль/л, прямой – 18,7 мкмоль/л. УЗ-картина – без отрицательной динамики. Рекомендовано продолжать прежнюю терапию, при этом постепенно снижать дозу преднизолона (20 мг/сутки) до полной отмены, УДХК 1500 мг/сутки, месалазин (мезавант) 3,6 г/сутки.

В октябре 2014 г. пациент поступает в гастроэнтерологический центр СКАЛ ГБУЗ «ККБ № 2» с отрицательной динамикой течения заболевания (на фоне полной отмены преднизолона): нарастают показатели цитолиза и холестаза: АЛТ – 57,1 ед./л, АСТ – 109,8 ед./л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП) – в норме, общий билирубин – 37 мкмоль/л, прямой – 23,4 мкмоль/л, ЩФ – 158 ед./л, появляется лейкоцитоз –  $3,67 \times 10^4$ /л, тромбоциты –  $59 \times 10^9$ /л.

Пациенту показана трансплантация печени, для чего проводится дополнительное исследование соответственно установленному протоколу. В выписном эпикризе рекомендовано продолжить ГКС-терапию: метипред 40 мг/сутки, УДХК в прежней дозе. Требуется дальнейшее динамическое наблюдение за его состоянием.

### **Обсуждение**

Современными исследователями предлагаются следующие критерии для диагностики АИГ-ПСХ-перекрёста [7]:

- характерные изменения внутри- и внепечёночных желчных протоков, выявляемые при ЭРХГ и МРТ-холангиографии;

- все признаки АИГ: по шкале диагностики АИГ  $\geq 15$  баллов;
- выявление ANCA, ASMA в титре  $\geq 1:40$ ;
- обнаружение ступенчатых некрозов, лимфоцитарных розеток, умеренного или выраженного перисептального или перипортального воспаления – при морфологическом методе исследования ткани печени.

В описанном выше клиническом случае учтены многие из этих критериев:

- при МРТ-холангиографии выявлены характерные изменения внутри- и внепеченочных желчных протоков; признаки АИГ: по шкале диагностики АИГ = 15 баллов; выявлены аутоантитела ANCA, ASMA в соответствующем титре.

Перекрестный синдром АИГ-ПСХ впервые был описан у детей, затем – у подростков и лиц молодого возраста. В последнее время всё больше данных в литературе о распространённости данного заболевания у молодых мужчин – от 2 до 8 % [1, 2]. Пациенту Ш., находящемуся под нашим наблюдением, 37 лет.

Клиническая картина самого заболевания многообразна из-за выраженности или преобладания синдромов холестаза и цитолиза. Сначала заболевание протекает бессимптомно, и ретроспективно сложно зафиксировать временной интервал дебюта болезни [6, 7]. Пятилетняя выживаемость определяется у 88 % пациентов, средняя продолжительность жизни от момента постановки диагноза составляет 11,9 года [8]. Симптомы заболевания неспецифичны, т.к. связаны с проявлением астенического синдрома, присущего и другим нозологиям. Для заболевания также характерны: желтуха, лихорадка, артралгии, миалгии, тяжесть в правом подреберье, различные кожные высыпания. У 10–20 % больных диагноз устанавливается случайно на стадии цирроза.

В клиническом случае спленомегалия выявлена случайно при проведении УЗИ ОБП в 2008 г., а окончательный диагноз был установлен через 6 лет – в 2014 г. на стадии цирроза печени.

Зачастую, у этой группы больных выявляют воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, реже – болезнь Крона), в сыворотке крови обнаруживают р-ANCA и характерный нормальный уровень ЩФ. Кроме того, имеют место быть и другие системные проявления, связанные с поражением щитовидной железы, поджелудочной железы, суставов, легких и сердца, почек, системы крови [10]. У таких пациентов в алгоритм диагностики обязательно включена ФКС. У пациента Ш. было выявлено заболевание кишечника, но в виде геморрагической колопатии, в связи с чем в схему лечения включен месалазин. Поражения кишечника при данном заболевании очень часто переходят в форму колоректального рака, для чего больным показаны повторные проведения ФКС в динамике. Риск возникновения онкологического процесса имеется и после трансплантации печени, поэтому таким больным с уже пересаженной печенью также показано ежегодное проведение данного диагностического исследования [9].

На этапе лечения перекрёстных синдромов назначают иммунодепрессанты и препараты УДХК. Это патогенетическое комбинированное лечение позволяет на некоторое время приостановить распространение патологического процесса и надеяться на изменение прогноза у данной категории больных. В вышеприведённом случае пациент принимал глюкокортикостероиды (преднизолон) и УДХК, на этом фоне соответствующие биохимические маркеры цитолиза и холестаза уменьшились. Однако после отмены преднизолона возникло ухудшение – вновь стали повышаться АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубин, что явилось поводом для повторного назначения глюкокортикостероидов.

На сегодняшний день хирургическое лечение – трансплантация печени – является прогностически благоприятным. Показанием для трансплантации является декомпенсированный цирроз печени. Однако чем более выражена печеночная дисфункция, тем больший риск развития осложнений при оперативном лечении [4]. После трансплантации печени у пациентов также существует риск развития колоректального рака и холангиокарциномы, что ещё раз подтверждает нарушение иммунологической толерантности организма как основного механизма заболевания. Для того чтобы снизить эти риски, пациент после операции получает пожизненную терапию иммунодепрессантами, при этом также улучшается течение уже имеющегося язвенного колита [9].

Вышеописанное заболевание является трудным случаем в практике врача, потому что в настоящее время полностью не установлены точные этиологические факторы и патогенетические механизмы его развития. Современные методы исследования (УЗИ, МРХГ, ФКС) не позволяют нам установить точный диагноз на раннем сроке заболевания, но характеризуются высокой информативностью в оценке поражения соответствующих органов, тактики ведения больного и исхода болезни.

### Список литературы

1. *Бурневич Э.З., Арион Е.А.* Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени // Фарматека. – 2009. – № 2.
2. *Лопаткина Т.Н.* Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: классификация, диагностика, клинические проявления и новые возможности лечения. – М., 2011. – 39 с.
3. *Проф. Ульрих Лейшнер* Аутоиммунный гепатит / Университет Франкфурта-на-Майне (Германия); пер. и науч. ред. А. Шептулина (Москва), С. Ситкина (Санкт-Петербург). – 40 с.
4. *Лазебник Л.Б., Рыбак В.С., Ильченко Л.Ю.* Первичный склерозирующий холангит // Consilium medicum. – 2003. – № 3, Т. 5.
5. *Ющук Н.Д.* Аутоиммунный гепатит. Варианты клинического течения. Принципы лечения // Гастроэнтерология. – 1998. – № 5.
6. Гастроэнтерология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 700 с.
7. *Бувверов А.О.* Аутоиммунные перекрестные синдромы в гепатологии. – 11 с. [http://www.internist.ru/For\\_doctors/autoimmun.pdf](http://www.internist.ru/For_doctors/autoimmun.pdf)
8. *Васильев А.Ю., Ратников В.А.* Магнитно-резонансная холангиография в диагностике заболеваний желчевыводящих путей. – М.: «Медицина», 2006. – 200 с.
9. *Просоленко К.А.*, Первичный склерозирующий холангит: современное состояние проблемы // Здоровье Украины. – 2010. – № 3 – С. 28–30.
10. *Александрова Е.А., Бурневич Э.З., Арион Е.А.* Внепеченочные проявления ПСХ // Лечащий врач. – 2012. – № 2.