

УДК 616.36–002–07:615.244

**СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА
ПРИ СОЧЕТАННОМ АУТОИММУННОМ
ПОРАЖЕНИИ 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*

Васькова Елена Александровна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Статья посвящена одной из сложных и малоизученных проблем в современной гастроэнтерологии – синдрому перекреста аутоиммунных заболеваний печени, возможностям его диагностики и лечения.

Ключевые слова: СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА, ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ, АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

УДК 616.36–002–07:615.244

**DECUSSATING SYNDROME IN COMBINED
AUTOIMMUNE HEPATIC LESION**

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

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

*Vas'kova Elena Alexandrovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar,
Russia*

The article presents one of the most complicated and low studied problem in modern gastroenterology – decussating syndrome in autoimmune hepatic diseases, methods of its diagnostics and treatment.

Key words: DECUSSATING SYNDROME, PRIMARY BILLIAR HEPATIC CIRROSIS, SCLEROSING CHOLANGITIS, AUTOIMMUNE HEPATITIS

Введение

Синдром перекреста («overlap» syndrome) аутоиммунных заболеваний печени – малоизученная, редко встречающаяся и сложная в диагностическом и лечебном аспектах патология. По данным разных литературных источников, среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени перекрестный синдром встречается с частотой до 10 %.

Overlap-синдром характеризуется одновременным наличием признаков двух различных аутоиммунных заболеваний печени: например, аутоиммунный гепатит (АИГ) и первичный билиарный цирроз (ПБЦ) или АИГ и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [1], что и определяет тяжесть течения данного заболевания. В настоящее время не существует единого определения этого синдрома. Если при тщательной оценке всех биохимических, серологических, иммунологических и гистологических данных обнаруживаются признаки двух упомянутых выше заболеваний, то в этом случае говорят об overlap-синдроме.

ПБЦ – хроническое холестатическое заболевание, поражающее преимущественно женщин среднего и пожилого возраста и связанное с образованием антимитохондриальных антител (АМА), деструкцией междольковых и септальных желчных протоков, портальным и перипортальным воспалением с развитием фиброза и в конечной стадии – цирроза печени [2].

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание, обусловленное образованием антинуклеарных цитоплазматических антител р-типа (p-ANCA), характеризующееся диффузным воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков. В итоге оно приводит к развитию вторичного билиарного цирроза печени. Однако сывороточные антитела присутствуют только у 80 % больных [2].

Выделяют следующие варианты сочетаний аутоиммунных поражений печени [1]:

I. Overlap-синдром

1. АИГ + ПБЦ: АМА- (АНА- [антинуклеарные антитела], АГМ- [антитела к гладкой мускулатуре]) позитивный, гистологические признаки ПБЦ и АИГ, IgM > IgG, HLA DR3 и DR4 (как при АИГ).

2. АИГ + ПБЦ (= АИХ [аутоиммунный холангит]): АМА-негативный, часто выявляются АНА и АГМ, гистологическая картина как при ПБЦ, HLA DR3 и DR4 (как при АИГ), DR8 – отсутствует.

3. АИГ + ПСХ: АНА, АГМ, р-ANCA-позитивный, уровень IgM повышен, доминирует гистологическая картина ПСХ, реже – АИГ, данные эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и магнитно-резонансной холангиографии (МРХГ) как при ПСХ, ассоциирован с язвенным колитом

II. Неклассифицируемые заболевания

Криптогенный хронический гепатит

III. Изменение диагноза

ПБЦ → АИГ

АИГ → ПСХ

Рассмотрим пример установления диагноза overlap-синдрома благодаря современным методам ультразвуковой диагностики и иммунологического тестирования.

Клинический случай

В гастроэнтерологический центр специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ) ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» пациентка Л., 47 лет, обратилась впервые в июне 2014 г. с жалобами на кожный зуд. Из анамнеза известно, что впервые он стал беспокоить пациентку с марта 2014 г., эффекта от наблюдения и лечения у

дерматолога не наблюдалось. В мае 2014 г. пациентка отметила пожелтение кожных покровов, она была госпитализирована в терапевтическое отделение Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Краснодара (БСМП). На основании проведенных исследований (маркеры вирусных гепатитов В и С – отрицательные, биохимический анализ крови (БАК): общий билирубин – 88,3 мкмоль/л, прямой билирубин – 59,6 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 209 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 259 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 899 МЕ/л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – 1954 МЕ/л, заключение эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС): дистальный эзофагит, недостаточность кардии, смешанный гастрит) был выставлен диагноз: Острый токсический гепатит высокой степени активности. В12-дефицитная анемия. Назначено лечение: урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – 1000 мг в сутки, преднизолон – в дозе 15 мг в сутки, омепразол – 40 мг в сутки и витамин В12 – 1000 мкг внутримышечно один раз в сутки. В июне 2014 г. в связи с необходимостью дообследования и коррекции терапии пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».

На фоне получаемой терапии при обследовании биохимических показателей крови (билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) отмечалась положительная динамика. Выявлено повышение иммуноглобулинов М (5,06 г/л при $N = 0,4-2,3$), иммуноглобулины G были в пределах нормы – 12 г/л. По результатам выполненной фиброколоноскопии (ФКС): Умеренно выраженный катаральный колит, признаки долихосигмы. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости – признаки диффузных изменений печени, лимфаденопатии ворот печени, диффузных изменений поджелудочной железы. При серологическом исследовании крови выявлено повышение титра аутоантител: перинуклеарных (ANA) – более

1:160, антимитохондриальных (АМА) – более 1:160, антинейтрофильных цитоплазматических (с-ANCA – положительно ++, р-ANCA – отрицательно). По результатам обследований был выставлен диагноз: Overlap syndrome: АИГ в сочетании с ПБЦ (ANA 1:160, АМА 1:160, с-ANCA++), впервые выявленный, фаза холестатического гепатита средней степени активности. Хронический комбинированный геморрой 1–2 ст., обострение.

Пациентке рекомендованы диетотерапия (частое дробное питание согласно диете № 5 по Певзнеру), продолжить прием преднизолона в суточной дозе – 40 мг, УДХК в суточной дозе – 1500 мг, разделенные на три приема после еды, ингибитор протонной помпы (ИПП) на весь период приема глюкокортикостероидов, контрольное обследование и наблюдение гастроэнтеролога в условиях гастроэнтерологического центра СКАЛ через 3 месяца.

В сентябре 2014 г. в условиях гастроэнтерологического центра СКАЛ пациентке было выполнено контрольное обследование. По биохимическим анализам крови выявлено повышение АЛТ до шести норм (193,8 Ед/л при $N = 1–31$ Ед/л), АСТ – до пяти норм (151 Ед/л при $N = 1–37$ Ед/л), ГГТ – до пятидесяти семи норм (2064 Ед/л при $N = 5–36$ Ед/л), ЩФ – до пяти с половиной норм (575 Ед/л при $N = 3–104$ Ед/л), общего билирубина – до двух с половиной норм (51,5 мкмоль/л при $N = 3,4–20,5$ мкмоль/л), холестерина – до трех норм (16,9 ммоль/л при $N = 5,2$ ммоль/л), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – до полутора норм (45 мм/ч при $N = 1–25$ мм/ч). Амилаза, липаза, сывороточное железо, ферритин, онкомаркеры были в пределах нормальных значений. Выполнена контрольная ЭФГДС: Катаральный гастрит с очаговой атрофией слизистой.

По результатам УЗИ печени: Печень расположена типично. Размеры средние, контуры ровные, край острый. Паренхима средней эхогенности,

крупнозернистой, неоднородной эхоструктуры. Внутривнутрипеченочные желчные протоки в периферических отделах не расширены; в сегментарных отделах правой доли – единичные до 1 мм, долевыми четко не дифференцируются, в проекции магистральных протоков – ткани повышенной эхогенности. Сосудистый рисунок не изменен. Очаговых изменений не выявлено. Холедох – на всем протяжении просвет определяется в виде тонкой анэхогенной линейной структуры толщиной до 2 мм, окружен перипротоковыми тканями повышенной эхогенности, в которых с трудом дифференцируются стенки протока повышенной эхогенности толщиной до 3 мм. Воротная вена диаметром до 10 мм, без структурных особенностей. В воротах печени – средней эхогенности лимфатические узлы (13 × 5 мм и 20 × 9 мм), без четкой дифференциации. Желчный пузырь – средних размеров, 70 × 25 мм, обычной формы, стенки до 2 мм, полость с однородным содержимым. Перипузырные ткани не изменены. Заключение: УЗ-признаки могут соответствовать склеротическим изменениям стенок магистральных желчных протоков, сужения просвета холедоха, диффузных изменений печени. УЗ-картина ПСХ с поражением магистральных желчных протоков.

Сформулирован заключительный диагноз: Overlap syndrome: ПСХ в сочетании с ПБЦ печени (ANA 1:160, AMA 1:160, c-ANCA++): фаза холестатического гепатита высокой активности, быстро прогрессирующее течение, гормонозависимое, медикаментозно неконтролируемое течение.

Проведен врачебный консилиум, по результатам которого пациентке рекомендовано пройти медицинскую экспертизу трудоспособности для получения группы инвалидности перед планируемой трансплантацией печени. Пациентка поставлена в лист ожидания. Пациентке рекомендовано длительно принимать преднизолон в дозе 15 мг в сутки, препараты УДХК в дозе 1500 мг в сутки, разделенные на три приема после еды, препараты из группы ИПП в поддерживающей дозировке длительный период,

ферментные препараты во время еды в режиме «по требованию», а также продолжить соблюдать диету со сниженным содержанием холестерина.

В августе 2015 г. больная Л. была направлена в гастроэнтерологический центр СКАЛ с жалобами на умеренно выраженный кожный зуд, периодические отеки нижних конечностей, умеренную общую слабость, утомляемость. По результатам биохимии крови: АЛТ – 60,8 Ед/л, АСТ – 82,3 Ед/л, ГГТ – 706 Ед/л, холестерин – 11 ммоль/л, билирубин в норме, ЩФ – 607 Ед/л. Отмечено также снижение содержания сывороточного железа до 5,3 мкмоль/л (при $N = 9-30,4$ мкмоль/л) и гемоглобина до 103 г/л (при $N = 110-152$ г/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 83 мм/ч.

По данным УЗИ органов брюшной полости – отрицательная динамика: признаки увеличения и диффузных изменений печени (УЗ-картина может соответствовать трансформации в цирроз), небольшого увеличения селезенки, диффузных изменений поджелудочной железы. Результаты выполненной сцинтиграфии печени: Гепатомегалия. Снижение функциональной активности и выраженные диффузные изменения в паренхиме правой доли. Активация ретикулоэндотелиальной системы левой доли органа. Селезенка незначительно увеличена и повышена ее функциональная активность, у костного мозга – ослаблена. Полученные сцинтиграфические данные могут быть выражением хронического гепатита с трансформацией в цирроз. Умеренный лиенальный синдром.

С учетом проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования произведена коррекция терапии: увеличена доза преднизолона – до 20 мг в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей – 10 мг в сутки длительно, увеличена доза препаратов УДХК – до 1750 мг в сутки, разделенная на три приема после еды, длительно. Рекомендовано продолжить прием поддерживающей терапии ИПП препаратами железа под контролем БАК и общего анализа крови.

Продолжительность терапии в течение всей жизни (или до трансплантации печени).

Обсуждение

Как свидетельствуют данные литературы и анализа собственного материала, дебют и первоначальное течение overlap-синдрома может быть разнообразным и соответственно неспецифичным, что затрудняет своевременную диагностику и проведение адекватного лечения. Течение этого синдрома трудно контролируемо, поскольку диагностические критерии (клинические и лабораторно-инструментальные) не патогномоничны, взаимно трансформируемы и динамичны. Практикующие врачи должны помнить об особенностях клинических проявлений перекрестного синдрома при патологии печени с целью осуществления обоснованной терапии.

Для того чтобы поставить диагноз overlap-синдрома, необходимо проводить дифференциальную диагностику клинически похожих заболеваний с привлечением современных методов исследования. УЗИ органов брюшной полости экспертного уровня позволяет в ряде случаев поставить точный диагноз, не прибегая к инвазивным методам исследования: ЭРХПГ и биопсии печени. Поскольку ЭРХПГ имеет целый ряд противопоказаний: острый панкреатит или обострение хронического панкреатита, а также ряд ограничений в проведении этого исследования: беременность, заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, сахарный диабет и инсулинотерапия, прием антикоагулянтов (например, аспирин). Биопсия печени не является обязательной для диагностики ПСХ, так как поражение желчных протоков при этом заболевании имеет локальный характер и полученный биоптат может не содержать пораженные фрагменты желчных протоков.

С появлением возможности определения в сыворотке крови различных аутоантител, диагностика системных заболеваний

соединительной ткани и аутоиммунных заболеваний значительно упростилась. Так, ANA антитела встречаются более чем в 90 % случаев у больных с диффузными болезнями соединительной ткани и часто при аутоиммунных заболеваниях печени, желчных протоков и ряде других состояний. Определение антимитохондриальных антител (АМА), а именно – фракции АМА М2 используется для дифференциального диагноза ПБЦ. Антитела р-ANCA выявляются в 30–90 % случаев ПСХ.

По данным литературы overlap-синдром плохо поддается лечению и неуклонно прогрессирует, при этом средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет около 10 лет [3].

Специфического лечения overlap-синдрома в настоящее время не существует. Цель терапии – уменьшение или устранение холестаза, лечение кожного зуда и осложнений цирроза печени. С этой целью применяют препараты УДХК, которые способствуют уменьшению кожного зуда, снижают уровень билирубина, активность ЩФ и маркеров цитолиза [4, 5]. В портальных трактах уменьшается также воспалительная инфильтрация [6, 7]. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, наиболее выраженный положительный результат наблюдается при использовании препаратов УДХК в дозе 20–30 мг/кг в день [6, 7].

В настоящее время трансплантация печени является оптимальным хирургическим методом лечения overlap-синдрома при развитии цирроза и портальной гипертензии (пятилетняя выживаемость больных достигает 80 %), хотя существует риск рецидива заболевания в трансплантате (у 10–27 % больных) [7].

Необходимы дальнейшие исследования для выявления этиологии и уточнения патогенеза overlap-синдрома, дальнейший поиск факторов, влияющих на прогноз для каждого конкретного больного, что поможет

определить оптимальные сроки лекарственной терапии до момента выполнения трансплантации печени.

Список литературы

1. *Лейшнер У.* Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. – М.: Анахарсис, 2005. – 176 с.
2. *Буеверов А. О.* Холестатические аутоиммунные заболевания печени // *Лечебное дело.* – 2004; 2:14–23.
3. *Goss J. A., Shackleton C. R., Fanner D. G. et al.* Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience // *Ann Surg.* – 1997; 225:5: 472–481; discuss 481–483.
4. *Olsson R., Danielsson A., Jarnerot G. et al.* Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 100. – P. 1319–1323.
5. *Burak K. W., Angulo P., Lindor K. D.* Is there a rade for liver biopsy in primary sclerosing Cholangitis? // *Am J. Gastroenterol.* – 2003; 98: 1155–1158.
6. *Harnois D. M., Angulo P., Jorgensen R. A.* High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis // *Am J. Gastroenterol.* – 2001; 86: 1558–62.
7. *Duclos-Vallee J. C., Sebagh M.* Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation // *Liver. Transpl.* – 2009; 15 (Suppl. 2): S25–S34.