

# Случай сочетания первичного склерозирующего холангита, неспецифического язвенного колита и аутоиммунного гепатита

Е.П. Федорова, Н.Г. Горбаткова, Е.В. Дудко, С.И. Свистун

УНМЦ «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – это хроническое холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, приводящее к развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Многими авторами указывается возможность сочетания ПСХ с такими аутоиммунными заболеваниями, как язвенный колит и болезнь Крона, ревматоидный артрит и аутоиммунный тиреозит, синдром Шегрена, аутоиммунный панкреатит и аутоиммунный гепатит.

В статье представлен клинический случай сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и неспецифического язвенного колита.

**Ключевые слова:** первичный склерозирующий холангит, неспецифический колит, сочетанное течение, случай из практики, аутоиммунный гепатит.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – это хроническое медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии. Оно характеризуется негнойным деструктивным воспалением и фибрированием внутри- и внепеченочных желчных протоков с появлением внепеченочных желчных протоков с участками стеноза, облитерации и мешковидной деформации. Исходом заболевания является вторичный билиарный цирроз печени, который протекает с портальной гипертензией и летальным исходом вследствие нарастающей гепатоцеллюлярной недостаточности [2].

ПСХ выявляют у 1–6 до 10 на 100 тыс. населения. Болеют преимущественно мужчины (70%) в возрасте от 25 до 40 лет (75%), но встречаются отдельные случаи ПСХ у детей 5–13 лет и даже у новорожденных, а также у людей пожилого возраста [3].

У 70–80% больных ПСХ сочетается с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника:

– чаще с язвенным колитом (ЯК) – 60–70%,

– реже с болезнью Крона (БК) – 10–13%, преимущественно с такими ее формами, как гранулематозный колит и илеоколит [1].

У больных ЯК в 6% случаев диагностируют ПСХ. Изолированное течение ПСХ наблюдается у 25–30% больных [4].

О наличии генетической предрасположенности к ПСХ свидетельствуют описанные в литературе семейные случаи заболевания, а также связь ПСХ с определенными гаплотипами системы HLA: В<sub>8</sub>, DR<sub>2</sub> и DR<sub>3</sub>. Вместе с тем наследственной отягощенности недостаточно для развития ПСХ: болезнь реализуется только при воздействии на организм человека комплекса факторов внешней среды (инфекционные агенты, стресс) [4].

Клиническими проявлениями заболевания являются: слабость, кожный зуд, холестатическая желтуха. После установления диагноза ПСХ средняя продолжительность жизни больных не превышает 12 лет (в среднем от 5 до 17 лет).

Среди осложнений ПСХ выделяют следующие [2]:

1. Холангиокарцинома (до 20% больных). Холангиокарцинома является одним из наиболее фатальных осложнений ПСХ, являясь в 44% случаев причиной летального исхода. Факторы риска развития холангиокарциномы еще недостаточно известны. Чаще всего указывают на значение повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, состояния после проктоколэктомии, проведенной по поводу сочетанного с ПСХ язвенного колита, длительного бессимптомного течения ПСХ.

2. Рак желчного пузыря, особенно при наличии в нем полипов.

3. Гепатоцеллюлярная карцинома.

4. Колоректальный рак, прежде всего, если ПСХ протекает одновременно с ЯК. В этом случае риск развития колоректального рака возрастает в 5 раз.

5. Бактериальный холангит (до 20%).

6. Камни желчного пузыря и протоков (до 30%).

7. Обструктивная стриктура билиарного тракта (до 20%).

Диагностические критерии ПСХ:

- уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы в течение 6 мес;

- четкообразные изменения внутри- и внепеченочных желчных протоков при холангиографии – наиболее важный диагностический признак ПСХ;

- данные биопсии печени, соответствующие диагнозу ПСХ и исключающие хронические заболевания печени другой этиологии;

- исключение вторичного склерозирующего холангита;

- гипергаммаглобулинемия с преобладанием IgM (у 50% больных);

- повышение титра антинуклеарных (ANA) и антигладкомышечных аутоантител (AMA) у 6–35% и 11–60% соответственно;

- нарастание титра атипичных рANCA, которые представлены в основном из IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>.

**Лечение:**

- урсодезоксихолевая кислота (УДХК) 10–15–20 мг/кг;

- глюкокортикостероиды;

- холестирамин, рифампицин;

- антибиотики;

- препараты кальция;

- трансплантация печени.

**Пациент Л.**, 41 год, находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении учебно-научного медицинского центра «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета с 21.08.2018 по 06.09.2018 г.

Больной предъявлял жалобы на выраженную желтушность кожных покровов и слизистых оболочек, выраженную слабость, повышенную утомляемость, кровоточивость десен, появление гематом по телу, отечность конечностей, жидкий стул до 5–6 раз в сутки без визуально определяемых патологических примесей.

*Анамнез заболевания:*

С 2003 г. отмечает появление жидкого стула с примесью крови. После обследования был выставлен диагноз неспецифического язвенного колита (НЯК), назначена терапия месалазином, без положительного эффекта. Позднее участвовал в клиническом исследовании по НЯК, однако был исключен из программы в связи с изолированным повышением щелочной фосфатазы в 2010 г.

В 2013 г. был обнаружен полип толстого кишечника, 04.01.2013 г. была проведена операция – полипэктомия толстого кишечника. 05.01.2013 г. пациент был госпитализирован в городскую больницу экстренной и скорой медицинской помощи с острым толстокишечным кровотечением. Проведена правосторонняя гемиколэктомия по жизненным показаниям с выведением одноствольной илеостомы. 07.02.2014 г. была проведена срединная лапаротомия с последующей субтотальной колэктомией и формированием илеоректоанастомоза.

Базовую терапию по НЯК не принимал.

С 2014 г. у пациента стало отмечаться ухудшение показателей печеночных проб, увеличилась концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) до 600, повысилась ГГТ, отмечались явления цитолиза. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные. Повысился уровень гамма-глобулинов, аутоантитела (ANA, AMA) – отрицательные.

09.04.2015 г. была проведена трепанобиопсия печени. Заключение: структурно неизмененные портальные тракты и печеночные дольки с умеренной белковой дистрофией ориентировочно 20% гепатоцитов и наличием 3 локусов иммунноклеточного килинга гепатоцитов. Внутриклеточный холестаз, жировая дистрофия, некротические изменения гепатоцитов не определяются, фиброз отсутствует.

В 2015 г. пациента консультировал профессор Н.Б. Губергриц. Назначена МРХПГ. Заключение от 30.11.2015 г.: МР-картина первичного склерозирующего холангита.

Проведена биопсия печени. Заключение: данные гистологического, гистохимического и иммуногистохимического исследований свидетельствуют в пользу аутоиммунного характера изменений. Четких данных в пользу первичного склерозирующего холангита нет.

УЗИ гепатобилиарной системы (ГБС) от 03.03.2016 г.: в области хвоста поджелудочной железы гипоехогенный неравномерный очаг. Была выполнена тонкоигольная биопсия поджелудочной железы и увеличенного лимфоузла в области хвоста. Гистологическое и цитологическое исследование: без патологических клеток. Ig G<sub>4</sub> – отрицательные. ANA – 1:1000.

Был установлен диагноз: Оверлэп-синдром: первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит 1-го типа, минимальной активности. НЯК (субтотальная колэктомия 2014 г.). Получал терапию: буденофальк, урсофальк.

С 20.02.2017 по 03.03.2017 г. находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении УНМЦ «Университетская клиника». Результаты биохимических анализов: билирубин – 75,5 мкмоль/л (прямой – 55), АЛат – 147 Ед/л, АСаТ – 102 Ед/л, ГГТ – 178 Ед/л, ЩФ – 707,5.

Фиброколоноскопия от 28.02.2017 г., заключение: язвенный колит, 2 степени активности, Мейо 26. Результаты биопсии: выраженное хроническое воспаление с лимфоцитами, плазмócитами, примесью нейтрофилов в воспалительном инфильтрате, деформацией и укорочением крипт, криптитами.

УЗИ ГБС 21.02.2017 г.: диффузные изменения печени, косвенные признаки портальной гипертензии, аномалия расположения желчного пузыря, расширение просвета общего желчного протока.

В течение нескольких месяцев повышение билирубина до 600, анемия, снижение массы тела, нарушение сна. 21.08.18 г. был госпитализирован. Лабораторные показатели при госпитализации:

– биохимический анализ: общий белок – 66 г/л, альбумин – 35,1 г/л, билирубин – 437 мкмоль/л, прямой – 410 мкмоль/л, АЛат – 260 Ед/л, АСаТ – 230 Ед/л; ГГТ – 20 Ед/л, ЩФ – 225 Ед/л, ПТИ – 78; МНО – 1,34, К – 3,07 ммоль/л.

– общий анализ крови: лейкоциты – 11,0×10<sup>9</sup>/л; Нб – 114 г/л; СОЭ – 48 мм/ч.

Было проведено УЗИ ГБС 22.08.2018 г., заключение: увеличение печени и желчного пузыря. Аномальное расположение желчного пузыря. Расширение холедоха с холелитиазом?

В динамике биохимический анализ: общий белок – 55 г/л; альбумин – 29,5 г/л; билирубин – 437 мкмоль/л, прямой – 420 мкмоль/л, АЛат – 246 Ед/л, АСаТ – 220 Ед/л, ГГТ – 10 Ед/л, ЩФ – 23,8 Ед/л, ПТИ – 96; МНО – 1,05; К – 2,64 ммоль/л; общий анализ крови: лейкоциты – 8,2×10<sup>9</sup>/л; Нб – 108 г/л; СОЭ – 40 мм/час.

Получал лечение: гепа-мерц, альбумин 10%, панангин, альфанормикс, канавит. От проведения МРХПГ отказывался.

КТ от 05.09.2018 г.: изменения в дистальном отделе холедоха, скорее всего, обусловлены склерозирующим холангитом, с вероятным наличием 2 рентггеннегативных конкрементов в просвете дистальной части холедоха.

06.09.18 г. пациент был переведен в хирургическое отделение для оперативного удаления камней из холедоха.

**Випадок поєднання первинного склерозуючого холангіту, неспецифічного виразкового коліту та аутоімунного гепатиту**

**О.П. Федорова, Н.Г. Горбаткова, О.В. Дудко, С.І. Свистун**

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) – це хронічне холестатичне захворювання печінки невідомої етіології, яке приводить до розвитку вторинного біліарного цирозу печінки, портальної гіпертензії і печінкової недостатності. Багато авторів вказують на можливість поєднання ПСХ з такими аутоімунними захворюваннями, як неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона, ревматоїдний артрит та аутоімунний тиреоїдит, синдром Шегрена, аутоімунний панкреатит та аутоімунний гепатит.

У статті представлений клінічний випадок поєднаного перебігу первинного склерозуючого холангіту та неспецифічного виразкового коліту.

**Ключові слова:** первинний склерозуючий холангіт, неспецифічний виразковий коліт, поєднаний перебіг, випадок з практики, аутоімунний гепатит.

**A clinical case of combined primary sclerosing cholangitis, nonspecific ulcerative colitis and autoimmune hepatitis**

**E.P. Fedorova, N.G. Horbatkova, E.V. Dudko, S.I. Svistun**

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease of unknown etiology, leading to the development of secondary biliary cirrhosis, portal hypertension and liver failure. Many scientists point to the possibility of combining primary sclerosing cholangitis with such autoimmune diseases as ulcerative colitis, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, Sjogren's syndrome, autoimmune pancreatitis and autoimmune hepatitis.

The article describes a clinical case of combined autoimmune damage to the gastrointestinal tract deals with primary sclerosing cholangitis and nonspecific ulcerative colitis.

**Key words:** primary, sclerosing cholangitis, nonspecific ulcerative colitis, combined course, clinical case, autoimmune hepatitis.

## Сведения об авторах

**Федорова Елена Петровна** – Кафедра семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии факультета последипломного образования Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, ул. Маяковского, 26; тел.: (061) 220-78-21

**Дудко Елена Викторовна** – Учебно-научный медицинский центр «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета, 69063, г. Запорожье, ул. Академика Амосова, 83; тел.: (061) 764-54-82

**Горбаткова Наринэ Григорьевна** – Учебно-научный медицинский центр «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета, 69063, г. Запорожье, ул. Академика Амосова, 83; тел.: (061) 764-54-82

**Свистун Сергей Иванович** – Кафедра внутренних болезней № 3 Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, ул. Маяковского, 26; тел.: (061) 220-78-21

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Е.А., Бурневич Э.З., Арион Е.А. Системные проявления первичного склерозирующего холангита // *Клин. мед.* – 2013. – № 4. – С. 38–41.
2. Лазебник Л.Б. Первичный склерозирующий холангит / Л.Б. Лазебник, В.С. Рыбак, Л.Ю. Ильченко // *Consilium medicum.* – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 28–30.
3. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром / Пер. с нем. – М., 2005.
4. Циммерман Я.С. Первичный склерозирующий холангит: современные представления // *Клиническая медицина.* – 2014. – № 1. – С. 5–11.

*Статья поступила в редакцию 21.11.2018*