

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА У БОЛЬНОЙ С ВАРИАНТНОЙ ФОРМОЙ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

М. Лебедева¹, Е. Попова¹,
А. Пономарев¹, Е. Арион¹, В. Бекетов²

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²МГУ им. М.В. Ломоносова

E-mail: marinaamica@mail.ru

Представлено клиническое наблюдение легочного саркоидоза у больной с вариантной формой аутоиммунного гепатита в сочетании с первичным билиарным циррозом.

Ключевые слова: саркоидоз легких, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз.

Саркоидоз как системное заболевание нередко диагностируется у больных, страдающих различными аутоиммунными заболеваниями, из которых одно из самых частых – поражение печени [1]. Нередко печеночные проявления заболевания доминируют над легочными, из-за чего возникают определенные диагностические трудности [2].

Из хронических прогрессирующих заболеваний печени, связанных с иммунными нарушениями, аутоиммунный гепатит (АИГ) как самостоятельное заболевание и в сочетании с первичным билиарным циррозом (АИГ/ПБЦ) или первичным склерозирующим холангитом (АИГ/ПСХ) привлекает особое внимание и прежде всего – из-за трудностей диагностики и лечения [3–6]. Эта группа болезней характеризуется, с одной стороны, прогрессирующим течением с развитием цирроза печени, с другой – наличием многообразных внепеченочных системных проявлений [7–10].

Приводим клиническое наблюдение.

Больная С., 56 лет, экономист, наблюдается в клинике с 1998 г. Из анамнеза заболевания: в январе 1998 г. без видимых причин появились желтуха, субфебрилитет, артралгии в крупных и мелких суставах. Госпитализирована в ГКБ им. С.П. Боткина, где при обследовании выявлен выраженный синдром цитолиза (уровень аланинаминотрансферазы – АЛТ – 15 норм, аспартатаминотрансферазы – АСТ – 14 норм, γ -глутамилтранспептидазы – ГГТП – 2,5 нормы). При обследовании в инфекционном стационаре данных за вирусную этиологию гепатита не получено. В последующем наблюдалась в поликлинике по месту жительства, отмечено снижение массы тела на 10 кг за 6 мес; сохранялись высокий уровень трансаминаз сыворотки, артралгии.

Для уточнения диагноза в июне 1998 г. госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При поступлении отмечено ожирение I степени (индекс массы тела – ИМТ – 32,3 кг/м²). При обследовании:

СОЭ – 45 мм/ч, уровни АЛТ – 9 норм, ГГТП – 3,7 нормы, антинуклеарного фактора (АНФ) – 1:10, антинуклеарных антител (АНА) – 1:320, антител к гладкой мускулатуре – 1:40, что позволило заподозрить АИГ высокой степени активности. Для уточнения диагноза проведена биопсия печени, которая выявила наличие ступенчатых некрозов гепатоцитов, лимфогистиоцитарную инфильтрацию ткани печени с единичными плазматическими клетками, отсутствие признаков неалкогольной жировой болезни печени. На основании клинических, лабораторных и морфологических данных диагноз АИГ был подтвержден: подсчет диагностических критериев выявил вероятный АИГ (6 баллов) [11–13].

Проводилась иммуносупрессивная терапия преднизолоном (ПЗ) в дозе 30 мг/сут с постепенным снижением дозы до 10 мг/сут и азатиоприном в дозе 50 мг/сут, урсодезоксихолевой кислотой – УДХК (750 мг/сут). Через 3 нед состояние больной улучшилось: исчезла желтуха, уменьшилась слабость, нормализовался уровень трансаминаз. Амбулаторно больная продолжала получать ПЗ (10 мг/сут), азатиоприн (50 мг/сут), УДХК (500 мг/сут). В 1999 г. у больной диагностирована артериальная гипертензия (АГ), что наряду с нарастающим ожирением (ИМТ – 34 кг/м²) ограничило длительность терапии кортикостероидами. Однако попытки снижения дозы ПЗ или его отмены приводили к обострению АИГ с повышением уровня трансаминаз до 2 норм, ухудшению общего самочувствия, появлению артралгий, что требовало возобновления приема ПЗ в дозах 20–10 мг/сут в сочетании с комбинированной антигипертензивной терапией. До 2003 г. состояние больной сохранялось стабильным. Вместе с тем трудности в достижении целевого АД, дальнейшее увеличение массы тела (ИМТ – 37 кг/м²) в начале 2004 г. послужили поводом к отмене ПЗ; была продолжена терапия азатиоприном (100–150 мг/сут) и УДХК (750–1000 мг/сут).

В течение последующего года больной удалось снизить массу тела до 97 кг (ИМТ – 32 кг/м²), контролировать АД. Пациентка отмечала ослабление артралгий; лабораторные показатели соответствовали низкой степени активности АИГ.

В конце сентября 2005 г. без видимых причин появились лихорадка до 39°C, интенсивный сухой кашель, одышка при незначительной физической нагрузке, усилились боли в крупных суставах. При рентгенологическом исследовании легких выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Через 3 мес при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки: сохраняется внутригрудная лимфаденопатия и, кроме того, выявлена двусторонняя диссеминация в легких. Исключен туберкулез. Проведена трансbronхиальная биопсия легкого. Выявлены неказеозные саркоидные гранулемы, состоящие из клеток моноцитарного происхождения: макрофагов, эпителиодных и гигантских многоядерных клеток типа клеток Пирогова–Лангханса, CD-Т-лимфоцитов и фибробластов. Диагностирован саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких. При этом течение АИГ соответствовало низкой степени активности. Сочетание АИГ и легочной формы саркоидоза высокой степени активности определяло необходимость

в возобновлении терапии ПЗ в дозе 30 мг/сут, продолжении приема азатиоприна (50 мг/сут), УДХК (750 мг/сут). Состояние больной улучшилось: исчез кашель, уменьшились одышка, слабость. На КТ – положительная динамика: уменьшились зона легочной диссеминации и размеры внутригрудных лимфатических узлов, что позволило постепенно снизить дозу ПЗ до 10 мг/сут.

Обследование в конце 2006 г.: сохранялись клиничко-лабораторная ремиссия печеночного процесса, клиничко-рентгенологическая положительная динамика легочного саркоидоза, однако сохранялась легочная диссеминация, что обуславливало наличие дыхательной недостаточности. По данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД) сохранялись признаки вентиляционных нарушений смешанного типа с преобладанием рестрикции II степени. Сохраняющаяся активность саркоидоза определила целесообразность продолжения терапии ПЗ (10 мг/сут), азатиоприном (100 мг/сут), УДХК (750 мг/сут). При плановом обследовании в клинике в начале 2008 г. констатирована клиничко-лабораторная ремиссия АИГ и саркоидоза. Начато снижение дозы ПЗ до поддерживающей дозы 4 мг/сут.

При динамическом обследовании в клинике в марте 2010 г. впервые на коже в области коленного сустава появились эритематозные высыпания; при КТ выявлена отрицательная динамика: рецидив внутригрудной лимфаденопатии, усиление легочной диссеминации. Признаков клиничко-лабораторной активности АИГ не отмечено: уровень аминотрансфераз в сыворотке крови – в пределах нормы; однако при иммунологическом исследовании вновь определялись АНА в титре 1:40, уровень антимитохондриальных антител – АМА – (M2) был увеличен в 10 раз. Проведена биопсия кожи: выявлены множественные эпителиодные гранулемы, состоящие из многоядерных гигантских клеток. В связи с обострением саркоидоза назначены топические кортикостероиды, продолжена терапия цитостатиками.

Таким образом, у 56-летней женщины начало заболевания протекало остро, что создавало определенные трудности в проведении дифференциальной диагностики с острым вирусным гепатитом. По данным морфологического исследования печени и иммунологического обследования в возрасте 41 года диагностирован АИГ без признаков поражения желчных протоков, но с наличием высокого титра АМА в сыворотке крови. Спустя 8 лет присоединились явные признаки саркоидоза, подтвержденные биопсиями легких и в последующем – кожи, развитие которого обусловлено, скорее всего, неадекватной иммуносупрессивной терапией АИГ в связи с наличием ожирения. Длительная персистенция АМА в сыворотке крови и высокий уровень антител, специфичных для ПБЦ, несмотря на отсутствие данных за поражение желчных протоков по результатам биопсии печени, позволяют обсуждать диагноз вариантной формы АИГ/ПБЦ [14]. Учитывая, что гранулематоз больше типичен для гистологической картины ПБЦ, а не АИГ, предпо-

ложение о вариантной форме АИГ/ПБЦ в сочетании с генерализованной формой саркоидоза имеет определенные основания. Обсуждается возможность повторной биопсии печени для уточнения наличия поражения желчных протоков, а также вовлечения печени в патологический процесс при саркоидозе, что лимитировано в настоящее время морбидным ожирением пациентки. Вместе с тем, очевидно, что отсутствует быстрое прогрессирование поражения печени; дыхательная недостаточность выражена умеренно и поддается контролю.

Итак, своевременное выявление вариантных форм аутоиммунных заболеваний печени (АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ) позволяет существенно изменить прогноз у таких больных путем назначения комбинированной терапии: УДХК в сочетании с иммуносупрессантами – глюкокортикостероидами, цитостатиками.

Литература

1. Корнев Б.М. Клинические аспекты проблемы саркоидоза // Рос. мед. журн. – 1998; 5: 17–21.
2. Апросина З.Г. История изучения и современные аспекты аутоиммунного гепатита // Клин. гепатол. – 2005; 1: 5–16.
3. Авдеев В.Г. Первичный склерозирующий холангит // Гепатол. форум. – 2009; 1: 24–32.
4. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н. Первичный билиарный цирроз // Гепатол. форум. – 2009; 1: 12–23.
5. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунный гепатит // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001; 2: 24–9.
6. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его вариантные формы: классификация, диагностика, клинические проявления и новые возможности лечения. Пособие для врачей / М., 2011; 34 с.
7. Мухин Н.А., Лопаткина Т.Н., Бурневич Э.З. и др. Вариантные формы аутоиммунного гепатита // Врач. – 2010; 1: 1–6.
8. Подымова С.Д. Синдром перекреста между первичным билиарным циррозом и аутоиммунным гепатитом // Тер. арх. – 2002; 74 (2): 41–4.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практ. руково. Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина / М.: ГЭОТАР-Мед, 2002; 864 с.
10. Bogdanos D., Invernizzi P., Mackay I. et al. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges // W. J. Gastroenterol. – 2008; 14 (21): 3374–87.
11. Czaja A. Putting Flesh and Polish on Autoimmune Hepatitis and Moving the Disease of Inclusion // Hepatology. – 2010; 52: 1177–84.
12. Czaja A., Manns M. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis // Gastroenterology. – 2010; 139 (1): 58–72.
13. Hennes E., Zeniya M., Czaja A. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // Hepatology. – 2008; 48: 169–76.
14. Efe C., Wahlin S., Ozaslan E. et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012; 24 (5): 531–4.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF LUNG SARCOIDOSIS IN A PATIENT WITH A VARIANT FORM OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

M. Lebedeva¹, E. Popova¹, A. Ponomarev¹, E. Arion¹, V. Beketov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²M.V. Lomonosov Moscow State University

The paper describes a clinical case of lung sarcoidosis in a female patient with a variant form of autoimmune hepatitis concurrent with primary biliary cirrhosis.

Key words: lung sarcoidosis, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis.