

СОЧЕТАНИЕ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ *(клинический случай)*

ЛУКАШЕВИЧ Г.М.

ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ, АССИСТЕНТ КАФЕДРЫ
ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ИМ. А.Я. ГУБЕРГРИЦА, К.МЕД.Н.

КЛОЧКОВ А.Е.

ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГПТД Г. ДОНЕЦКА МЗ ДНР, Д.МЕД.Н.

КРЮК М.А.

ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ, ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ
ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ИМ. А.Я. ГУБЕРГРИЦА, К.МЕД.Н.

ФОМЕНКО П.Г.

ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ, ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ
ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ИМ. А.Я. ГУБЕРГРИЦА, К.МЕД.Н.

26 апреля 2024
г. Донецк



Пациентка В., 29 лет, продавец-консультант.

Жалобы на периодические ноющие, тупые боли в правом подреберье, усиливающиеся при ходьбе. Боли четко с приемом пищи не связаны. Беспокоит умеренная периодическая желтушность кожи и склер.

Жалуется на общую слабость, быструю утомляемость.

Масса тела стабильная. Аппетит сохранен. Температура тела нормальная.

Анамнез заболевания

В 1999 г. во время первой беременности (на 30-31-й неделе) обнаружена RW +++++, по поводу чего получала пенициллин в связи с ранним скрытым сифилисом (в начале беременности RW – отр.). В сроке 32 недель родила ребенка, который имел тяжелые дыхательные расстройства, гепатоспленомегалию, геморрагический синдром. В ближайшие часы после рождения ребенок умер.

Данные вскрытия и гистологического исследования: клинико-анатомические сопоставления позволяют считать, что ребенок переносил врожденный сифилис с поражением ряда органов и систем. Причина смерти – полиорганная недостаточность. Однако специфических изменений для врожденного сифилиса не было.



Вскоре после родов обнаружена анемия (эр. – 2,8 Т/л, Нь – 101 г/л), но количество лейкоцитов оставалось нормальным (5,2 Г/л).

После родов проведены РИТ и РИФ, которые также были положительными (++++). Назначен бициллин-3. После проведенного курса лечения бициллином RW, РИФ и РИТ оставались положительными. Поставлен диагноз: серорезистентный сифилис. Был назначен бициллин-5 амбулаторно, но серологические тесты оставались положительными.

В дальнейшем в течение 2 лет периодически получала противосифилитическую терапию (всего 8 курсов) без эффекта. На фоне антибактериальной терапии в течение всего этого времени принимала противозачаточные средства (триквилар).

В 2000 г. в анализах крови выявлена лейкопения (2,4 Г/л), тромбоцитопения (75 Г/л), при нормальных показателях гемоглобина и эритроцитов, повышение общего билирубина до 25,7 мкмоль/л, АЛТ – норма. Обследована на маркеры вирусов гепатитов В и С – отрицательные. При УЗИ выявлен конкремент в желчном пузыре.

Было заподозрено системное заболевание крови, которое было исключено гематологом.

До 2001 г. не обследовалась и не лечилась. В конце 2001 г. обнаружено повышение АЛТ в 1,5 раза.

RW в течение всего наблюдения оставалась положительной (++++ / +++++).

В 2002 г. – вторая беременность. RW +++++. За время беременности прошла три курса лечения пенициллином по поводу серорезистентного сифилиса.

В сроке 33 недель родила ребенка в асфиксии, который умер спустя 21 ч. 30 мин. от врожденной двухсторонней интерстициальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. RW после родов ++, РИФ +++++, ВИЧ – отр.

В 2003 г. снята с учета по поводу сифилиса по истечению срока наблюдения. В этом же году обнаружены антитела к хламидиям (другие исследования не проведены), по поводу чего получала ципролет, сумамед, метронидазол, флюконазол. В конце 2003 г. начала отмечать периодическую желтушность кожных покровов, зуд кожи.

В 2004 г. – третья беременность. В сроке 5 недель беременность замерла. RW ++. Антитела к кардиолипину – отр.

В связи с желанием забеременеть по рекомендации гинекологов принимала препараты эстрадиола с октября 2005 г. до апреля 2006 г.



В апреле 2006 г. появилась желтушность кожных покровов, озноб, боли в правом подреберье. Госпитализирована в хирургическое отделение по месту жительства по поводу калькулезного холецистита. При обследовании выявлено повышение общего билирубина до 53,2 мкмоль/л, прямой – 28,0 мкмоль/л, АСТ – 4 нормы, АЛТ – 6,5 норм, протромбиновый индекс – 74%. От хирургического лечения пациентка воздержалась и была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ДОКТМО.

Анамнез жизни

Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, ВИЧ, вирусные гепатиты, травмы и оперативные вмешательства отрицает. Вредных привычек нет. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез: тетка по материнской линии умерла в возрасте 55 лет от криптогенного цирроза печени.

Выявлены следующие особенности периода новорожденности и раннего детского возраста: пациентка родилась недоношенной с массой тела 1,9 кг. До достижения 3-летнего возраста неоднократно переносила воспалительные заболевания легких, по поводу чего проводились гемотрансфузии. В 16 лет диагностировано варикозное расширение вен нижних конечностей.

Объективное исследование

Общее состояние относительно удовлетворительное. Температура тела – 36,7°C. Легкая иктеричность кожи и склер. На коже груди, спины – единичные телеангиоэктазии. Умеренная пальмарная эритема. На предплечьях – сетчатое ливедо. Единичные кровоизлияния под ногтевые ложа и подкожные – на ногах. Периферические лимфоузлы не увеличены. Язык влажный, чистый.

Органы грудной клетки без особенностей.

Живот мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации отрезки толстой кишки обычных свойств. Печень на 1 см ниже края реберной дуги, уплотнена, край заострен, безболезненна. Селезенка +5-6 см, уплотнена, чувствительная.

Пастозность голеней, варикозное расширение вен нижних конечностей.

Данные обследования

- RW (06.05.2006, №906) – отр.;
RW (23.10.2006, №1345) – ++; РИФ – +++.
- Церулоплазмин – 1,68 ммоль/л (N = 1,67-1,97 ммоль/л).
- Медь крови – 24 мкмоль/л (N = 13,4-24,4 мкмоль/л).
Консультация офтальмолога: колец Кайзера-Флейшера не обнаружено.
- Маркеры вирусов гепатитов В, С, в том числе ПЦР, при многократном исследовании отрицательные.
- Вирус Эпштейна-Барр – ПЦР в крови отрицательна, в слюне – положительна.
- Консультация инфекциониста: хроническая персистенция вируса Эпштейна-Барр в стадии умеренной репликативной активности (ДНК + в слюне)



- **Время свертывания (12.10.2006 г.):**
начало – 7 мин 55 с (N = 30 с – 2 мин)
конец – 8 мин 30 с (N = 3 мин – 5 мин)

Показатель	07.07.2006	18.10.2006	Норма
Протромбиновый индекс, %	90	52	80-100
Фибриноген, г/л	3,8	2,0	2 – 4
Тромбиновое время, с	18,2	18,7	14 – 18
Активированное частично тромбoplastиновое время (АЧТВ), с	46,1	58,4	32-42
Каолиновое время, с	53	56	45-51

Показатели, Ед/мл	02.09.2004	29.05.2006
Антитела к кардиолипину IgM	не обн. (N)	7,7 (N)
Антитела к кардиолипину IgM, IgG	не обн. (N)	8,1 (N)
Антитела к фосфолипидам IgM	5,5 (N)	6,4 (N)
Антитела к фосфолипидам IgG	6,7 (N)	9,5 (N)
Антитела к β_2 -гликопротеину I (IgM)	—	3,1 (N)
Антитела к β_2 -гликопротеину I (IgG)	—	5,4 (N)



Антитела к нативной ДНК – 2,8 Ед/мл (N).

LE-клетки – при неоднократном исследовании не обнаружены, периодически – единичные волчаночные тельца.

Волчаночный антикоагулянт (24.10.2006) – 1,13 ед.
(N < 1,2 ед.)

ЭхоКГ (05.06.2006): норма.

Консультация ревматолога: диагноз антифосфолипидного синдрома сомнителен.

Антинуклеарные антитела: 29.03.2006 – титр 1:640, 11.05.2006 – не обнаружены; 18.10.2006 – титр 1:160 (N - отсутствуют).

Антимитохондриальные антитела – 7,5 МЕ/мл (N до 10 МЕ/мл)

Антитела к печеночно-панкреатическому антигену – отр.

Антитела к микросомам печени и почек – отр.

Антитела к специфическому печеночному липопротеину – отр.

Цитоплазматические нейтрофильные антитела – отр.

Антигладкомышечные антитела – отр.

Иммунологические исследования (06.05.2006; 10.10.2006)

ЦИК – 85; 93 Ед. (N = 40-70 Ед.)

Ig G – 14,8; 16,87 г/л (N = 8,0-14,3 г/л)

Ig A – 1,88; 1,73 г/л (N = 1,0-2,6 г/л)

Ig M – 1,74; 3,75 г/л (N = 0,8-1,4 г/л)

*Консультация гематолога с учетом данных стеральной пункции
и трепанобиопсии (31.07.2006)*

Данных за системное заболевание крови нет

*УЗИ органов брюшной полости,
доплерография (18.09.2006; к.м.н. А.Д. Зубов)*

Свободной жидкости в брюшной полости нет. Печень уменьшена в объеме, структура паренхимы неоднородная. Диаметр портальной вены – 1,1 см. Признаки варикоза вен преимущественно нижней трети пищевода, в области ворот селезенки с увеличением диаметра селезеночной вены до 1,2 см, наличием порто-кавальных анастомозов. Селезенка увеличена – 17,7×6,7 см. В желчном пузыре конкремент до 1,8 см.

Выводы: диффузные изменения печени, спленомегалия, портальная гипертензия, конкремент желчного пузыря.

Спиральная компьютерная томография (11.10.2006)

Умеренная гепатоспленомегалия, расширенные сосуды в воротах печени, единичные конкременты в желчном пузыре и правой почке. Патологические изменения со стороны поджелудочной железы, а также костно-деструктивные изменения не обнаружены, забрюшинные лимфоузлы не увеличены.

*Спиральная компьютерная
томография (11.10.2006)*





*Дуплексное сканирование вен нижних конечностей
(18.09.2006)*

Подвздошные, бедренные, подколенные, берцовые, большие и малые подкожные вены с обеих сторон проходимы. Отмечается состоятельность клапанного аппарата. Выявляется сеть варикозно расширенных поверхностных вен с диаметром узлов до 0,4 см.

Пункционная биопсия печени (12.05.2006);

выполнил к.м.н. А.Д. Зубов, описание – проф. И.В. Василенко

Перипортальные ступенчатые некрозы всех портальных трактов, выраженные перисинусоидальные некрозы вплоть до мостовидных (11 баллов), внутридольковые фокальные некрозы в большинстве долек (5 баллов), умеренная гидропическая дистрофия гепатоцитов (3 балла), ацидофильные тельца Каунсильмена (3 балла), много двухъядерных клеток (33 в п/зр. при ув. $\times 400$), единичные полиплоидные клетки, выраженный воспалительный инфильтрат в портальных трактах, на их периферии вне зоны склероза, вокруг центральной вены (по составу инфильтрат лимфогистиоцитарный) (6 баллов), внутри долек (3 балла). Лимфоидный фолликул в портальном тракте (1 балл). Резкая гиперплазия ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия (5 баллов). Цепочки лимфоцитов в синусоидах (3 балла). Выраженная пролиферация желчных протоков (6 баллов). Итого – 46 баллов.

Пункционная биопсия печени (12.05.2006);

выполнил к.м.н. А.Д. Зубов, описание – проф. И.В. Василенко

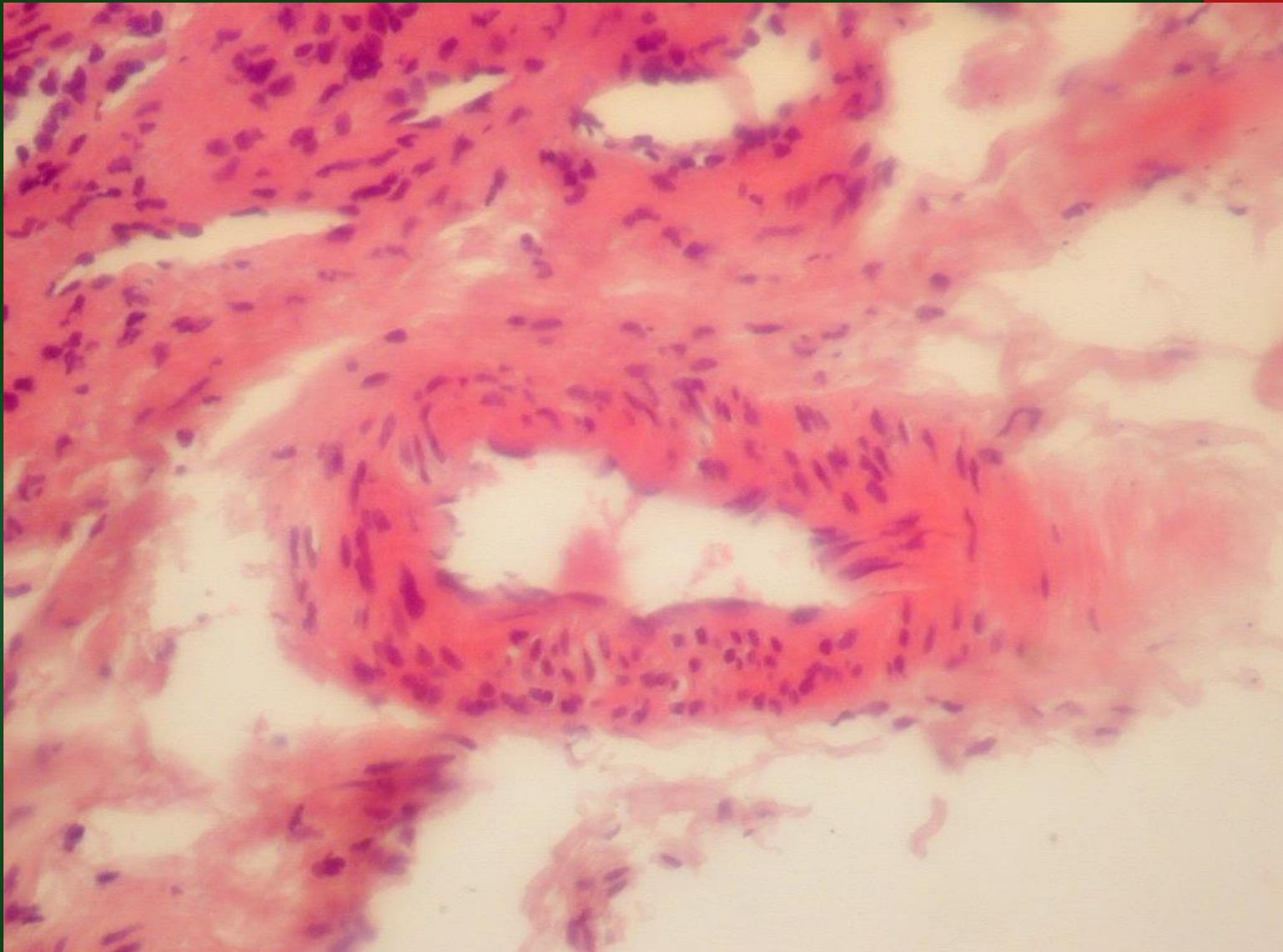
Фиброз большинства портальных трактов с их расширением, перипортальным фиброзом; перисинусоидальный фиброз с образованием порто-портальных септ и формированием мелких ложных долек (13 баллов), есть сегментарный фиброз вокруг центральной вены.

Определяется крупный очаг разрастания плотной (рубцовой) волокнистой соединительной ткани, возможно, сосудистого генеза. Среди нее крупная артерия с утолщенной стенкой. При увеличении $\times 400$ определяется тот же сосуд с периваскулярным фиброзом, гомогенными розовыми массами в интимае (вероятно, фибриноидные изменения). Наличие в просвете артерии мелких свертков фибрина (начало тромбообразования).

Заключение: хронический гепатит с выраженной активностью, тяжелым фиброзом и начальными признаками исхода в цирроз.

Пункционная биопсия печени

Гематоксилин-эозин, ув. x400

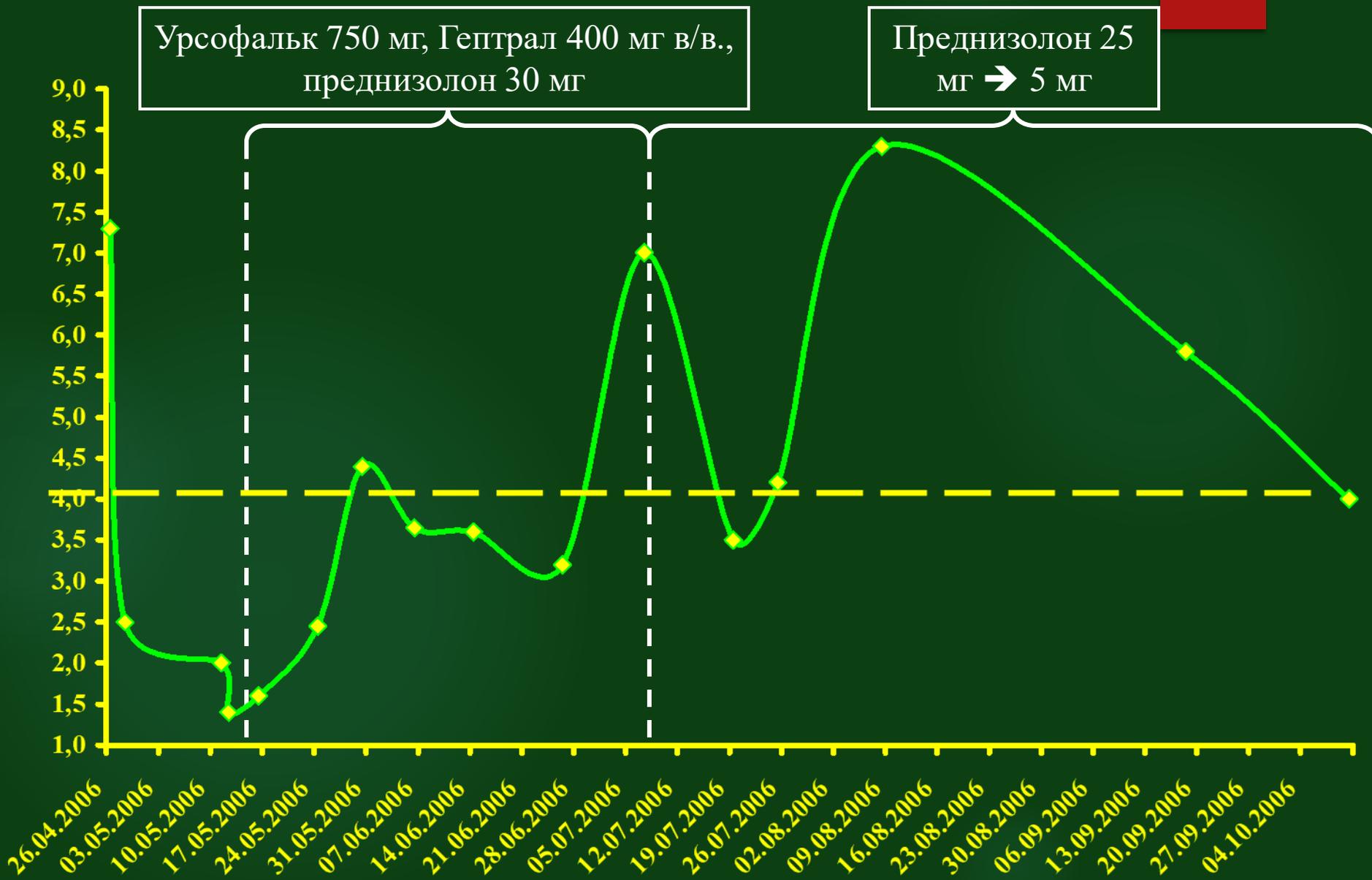




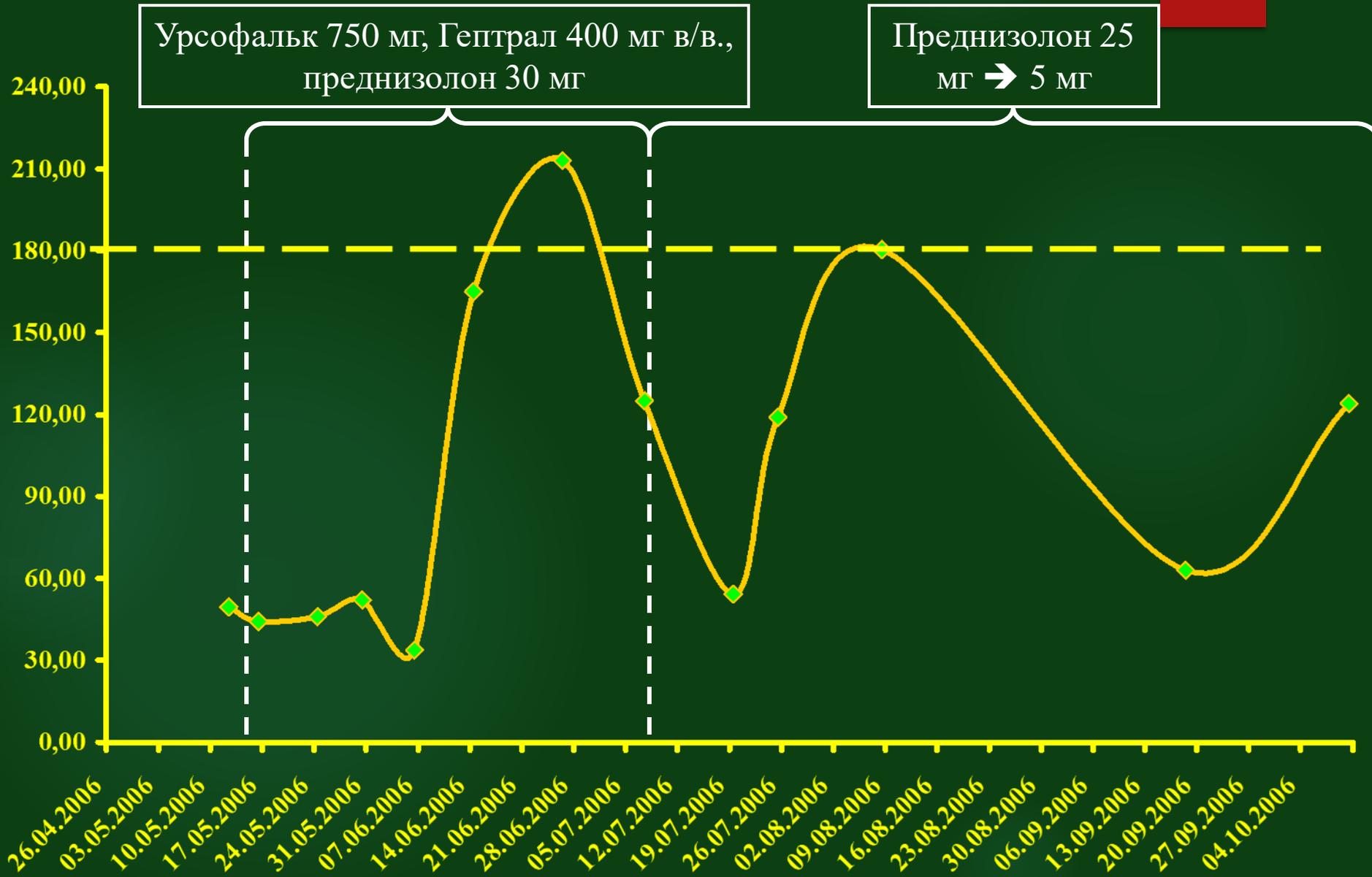
На следующих слайдах показана динамика показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови на фоне проводимой терапии:

- ▶ С 10.05.2006 г. – Урсофальк 750 мг
- ▶ С 16.05.2006 г. – Урсофальк 750 мг, Гептрал 400 мг в/в. N10, преднизолон 30 мг
- ▶ С 29.05. 2006 г. – преднизолон 30 мг, Урсофальк 750 мг
- ▶ С 30.06.2006 г. – преднизолон 25 мг → 5 мг
- ▶ С 11.10.2006 г. – преднизолон 15 мг

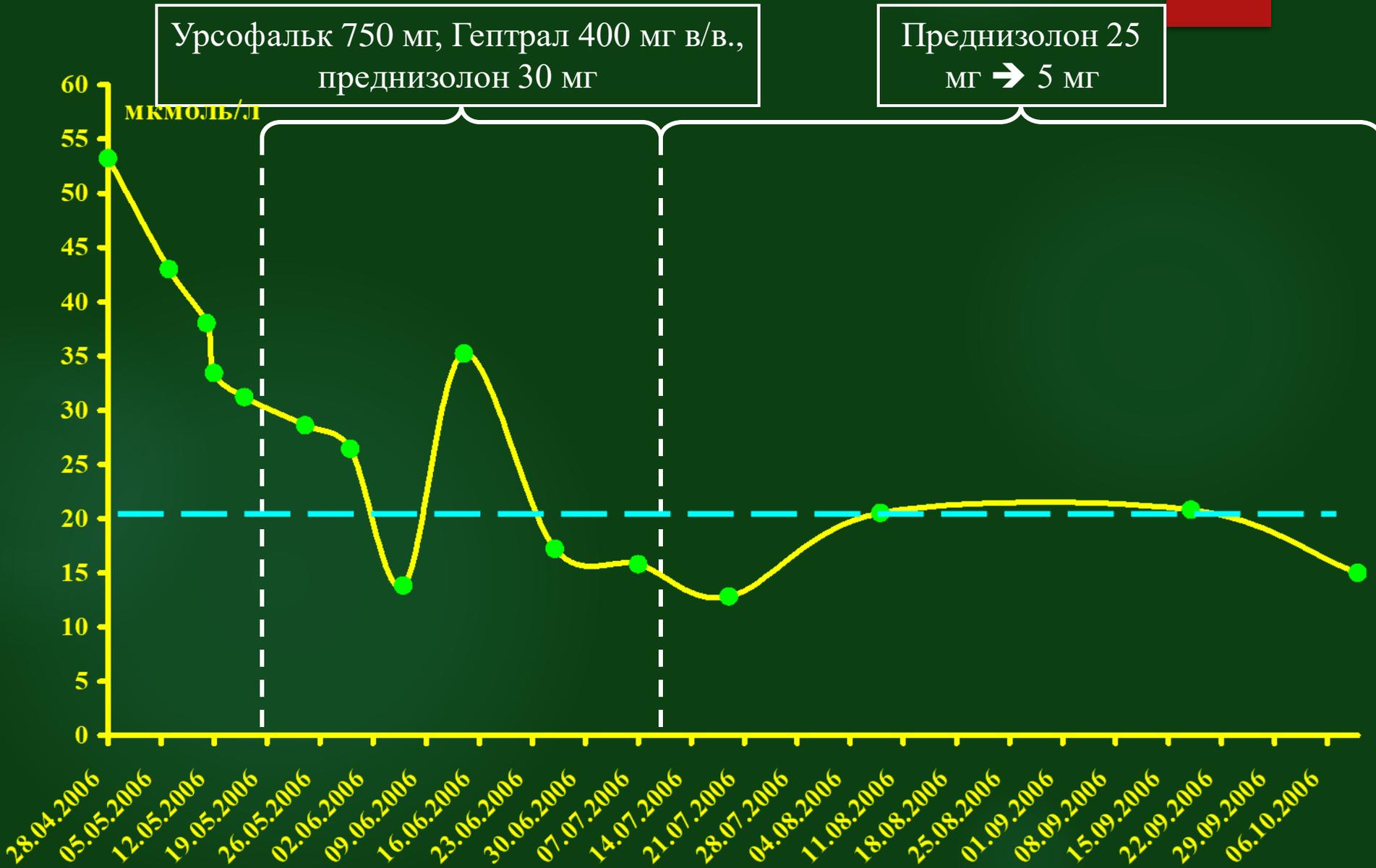
Динамика количества лейкоцитов



Динамика количества тромбоцитов



Динамика количества билирубина

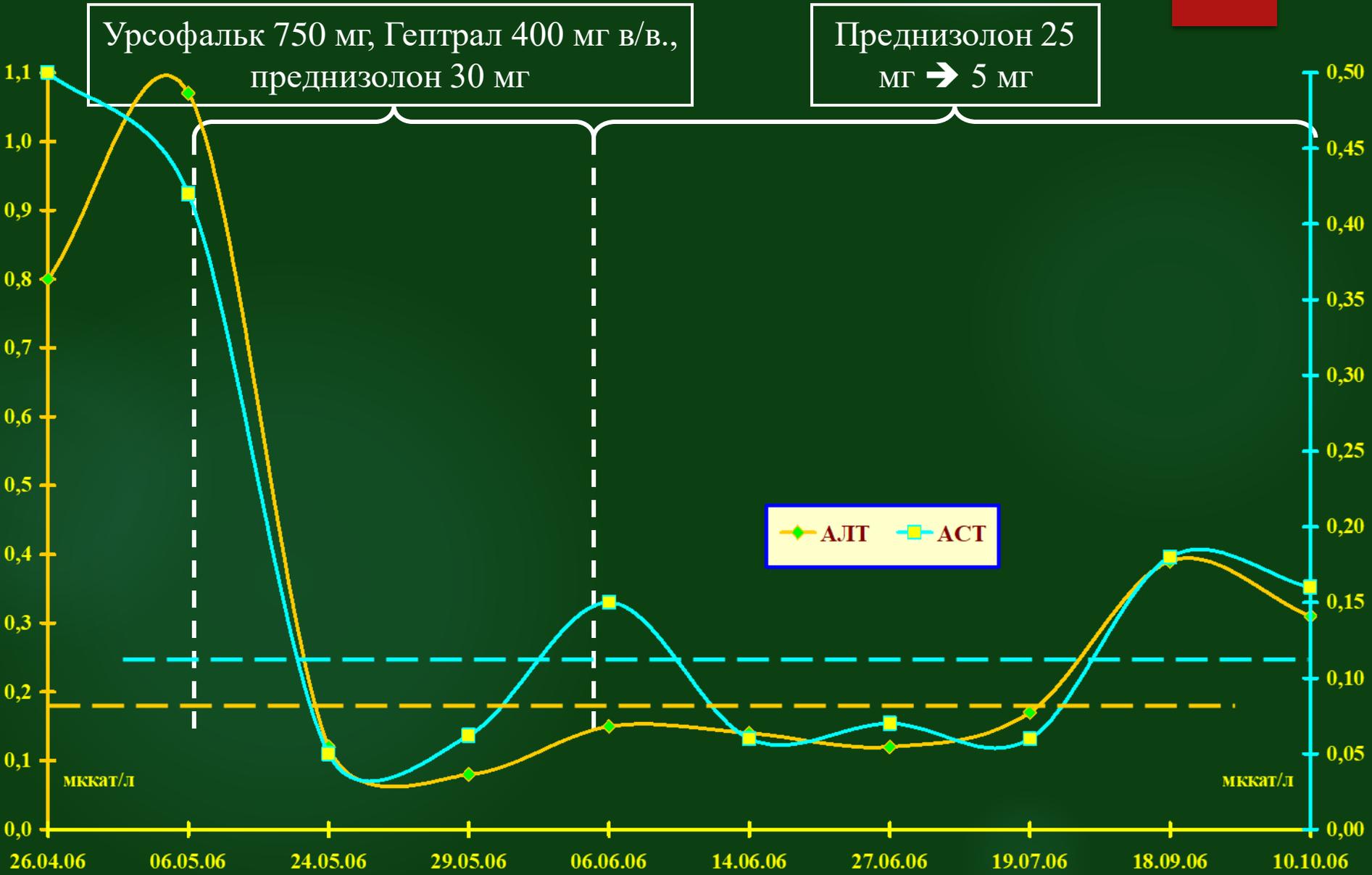


Динамика показателей АЛТ и АСТ

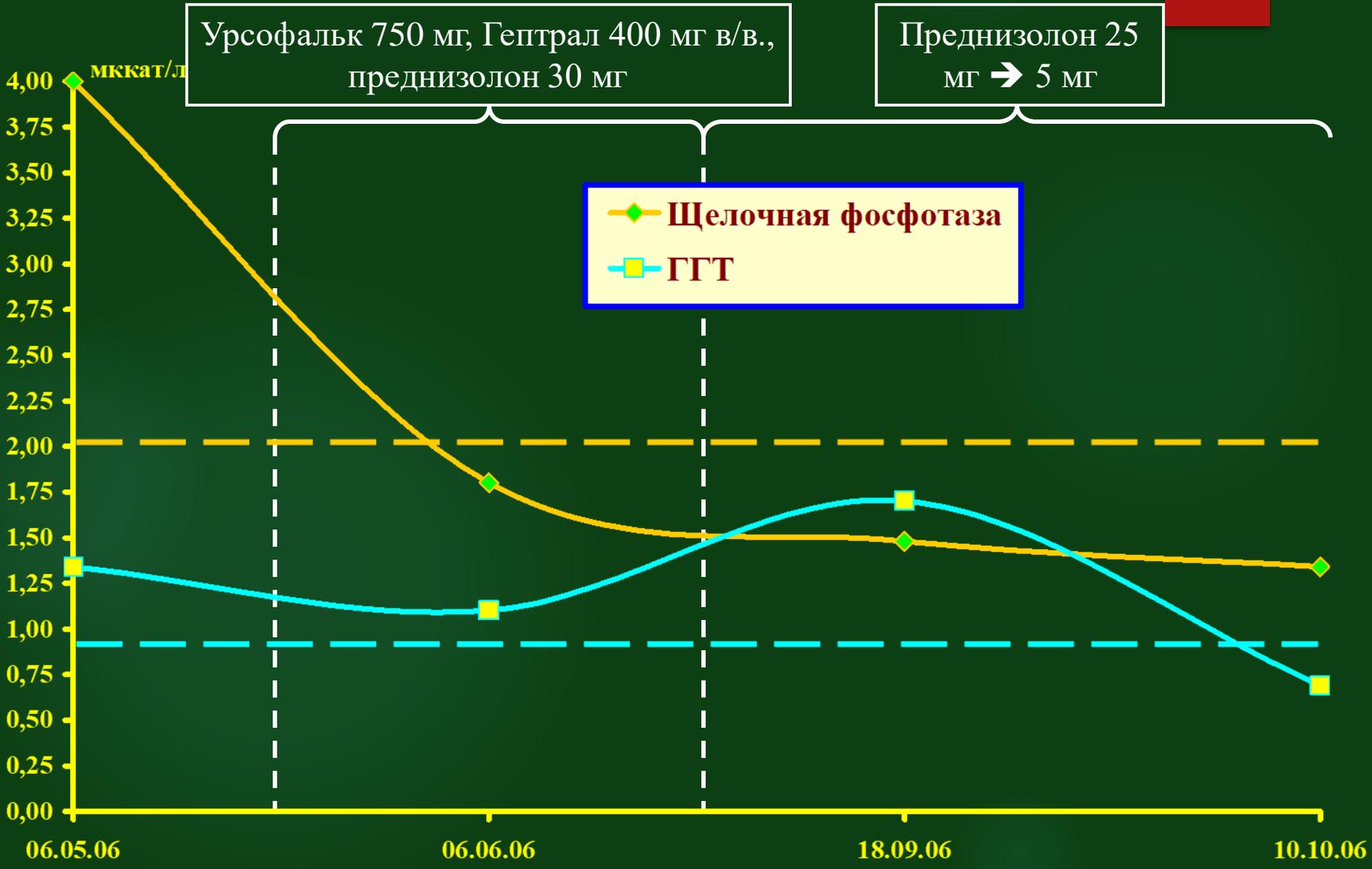


АСТ

АЛТ



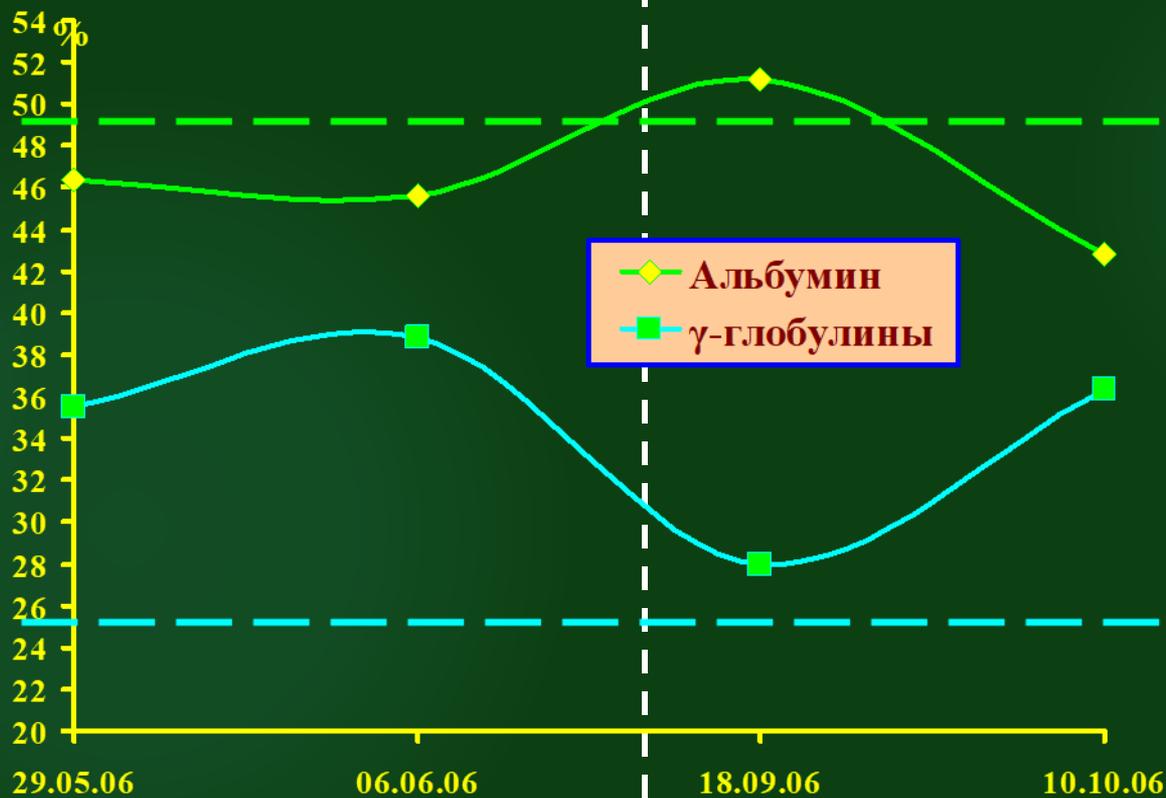
Динамика щелочной фосфатазы и ГГТ



Динамика показателей альбумина и γ -глобулинов

Урсофальк 1 капс. 3 р/д.,
преднизолон 30 мг

Преднизолон
25 мг \rightarrow 5 мг



Клинический диагноз

Цирроз печени в исходе оверлап-синдрома (хронический аутоиммунный гепатит I типа + серонегативный антифосфолипидный синдром + лекарственный гепатит), стадия А-В по Чайльд-Пью. Желчнокаменная болезнь. Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

За антифосфолипидный синдром:

- лейко-, тромбоцитопения
- изменения показателей времени свертывания, АЧТВ, тромбинового и каолинового времени
- RW +
- акушерская патология
- сетчатое ливедо
- артериальный (печень) и венозные тромбозы (голени)

Против:

- отсутствие антифосфолипидных антител
- положительные РИТ и РИФ



После клинического разбора на республиканской конференции в октябре 2006 г. больная исчезла из поля зрения сотрудников кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, так как категорически не хотела принимать кортикостероиды, а собиралась забеременеть снова (несмотря на запрет гастроэнтерологов и акушеров-гинекологов).

Пациентка обратилась в клинику в конце августа 2007 г. в связи с выраженным нарастанием общей слабости.

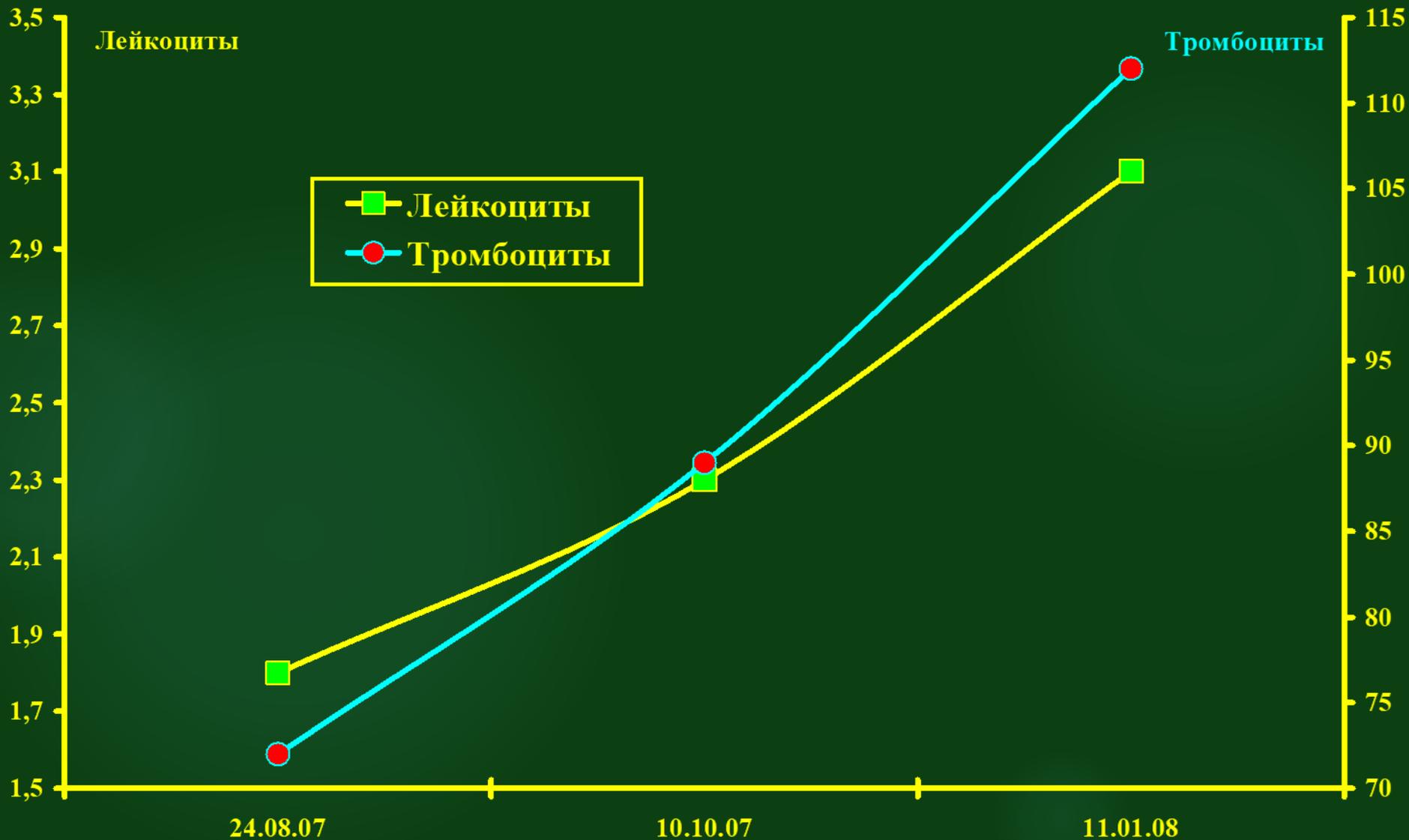
Лабораторные данные (24.08.2007)

- ▶ Антитела к кардиолипину
IgM – 1:64
- ▶ Антитела к фосфолипидам
IgM – 1:32
- ▶ RW – +++
- ▶ РИФ, РИТ – отр.
- ▶ Антитела к β_2 -гликопротеину
I (IgM) – 1:64
- ▶ Волчаночный антикоагулянт –
выявлен
- ▶ МНО – 1,54
- ▶ ANA – 1:320

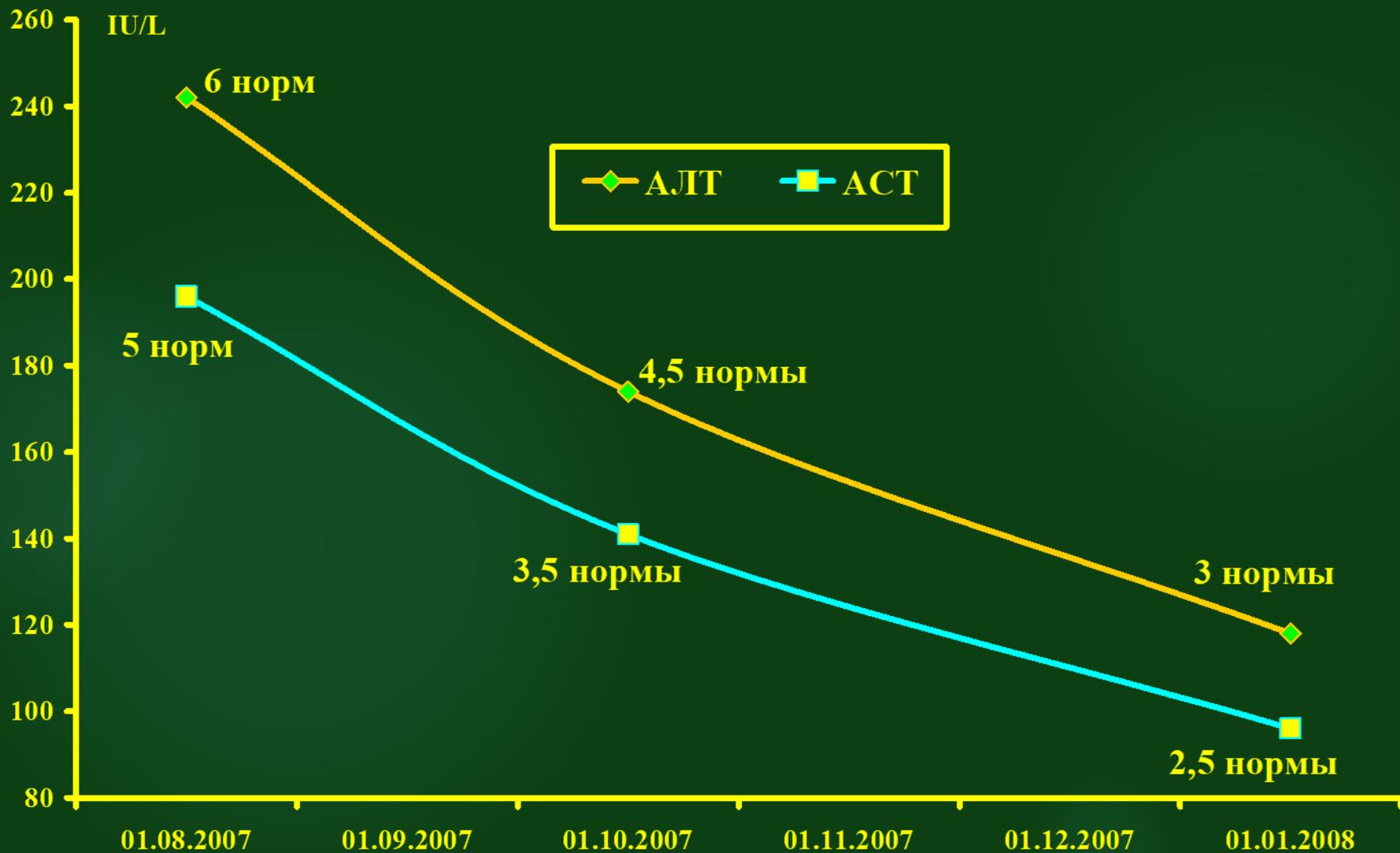
ЛЕЧЕНИЕ

- Преднизолон – 30 мг/сут
- Азатиоприн – 100 мг/сут
- Ацетилсалициловая кислота – 100 мг/сут
- Урсодезоксихолевая кислота – 750 мг/сут

Динамика показателей лейкоцитов, тромбоцитов



Динамика показателей АЛТ, АСТ



Что дало установление диагноза?

Для больной:

- ▶ Избавление от диагноза сифилиса и от его лечения
- ▶ Назначение патогенетически обоснованного лечения

Для нас:

Мы получили уроки:

- ▶ В гастроэнтерологии, как и в других разделах медицины, важен мультидисциплинарный подход, проведение консультаций смежных специалистов, консилиумов, клинических разборов
- ▶ Очень важен анализ клинической картины с учетом дополнительных данных
- ▶ Не всегда нужно безоговорочно принимать лабораторные данные и идти у них на поводу
- ▶ Следует помнить о разнообразии проявлений аутоиммунных заболеваний

Спасибо за внимание!

