

УДК 616.36-004:616.5-003.871]-07-08

ПРИБРЕТЕННЫЙ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ КЕРАТОЗ КАК КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОГО OVERLAP-СИНДРОМА

¹ Е. Г. Шевченко (shauchenka.bazhko.alena@gmail.com),² З. П. Лемешевская (lemeshevskayazp@tut.by),³ Е. Н. Божко, ² Т. Т. Штабинская (shtabik@list.ru),³ О. Н. Зезюлина (ai_bolit@hotmail.com)¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь² УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь³ УЗ «ГКБ № 4 г. Гродно», Гродно, Беларусь

Описан случай из практики пациентки с overlap-синдромом, которая наблюдалась у дерматологов с клиникой гиперкератоза и у гастроэнтерологов с аутоиммунным гепатитом (АИГ), а через 10 лет от начала заболевания появился перекрест на первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ).

Ключевые слова: overlap-синдром, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, приобретенный кератоз, диагностика, лечение.

ACQUIRED KERATODERMA ARE CHARACTERIZED BY HYPERKERATOSIS OF THE SKIN ON THE PALMS AND SOLES AS A CLINICAL MANIFESTATION OF HEPATIC OVERLAP SYNDROME, A CASE FROM CLINICAL PRACTICE

¹ E. G. Shauchenka, ² Z. P. Lemeshevskaya, ³ E. N. Bozhko, ² T. T. Shtabinskaya,³ V. N. Ziaziulina¹ Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus² Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus³ Healthcare Institution "Grodno City Clinical Hospital №4", Grodno, Belarus

The article describes a case from the clinical practice of a patient with overlap syndrome that was followed up by dermatologists with the diagnosis of hyperkeratosis and gastroenterologists with autoimmune hepatitis (AIG). 10 years after the onset of the disease there was a cross on the primary biliary cirrhosis of the liver (PBC).

Keywords: overlap syndrome, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, acquired keratosis, diagnosis, treatment.

Термин «перекрестный синдром» (overlap syndrome) в гепатологии означает сочетание двух разных заболеваний печени, одним из которых является АИГ. У таких пациентов одновременно наблюдаются признаки как АИГ, так и другого хронического заболевания печени. К перекрестным синдромам относятся сочетания АИГ с ПБЦ, с первичным склерозирующим холангитом или хроническим вирусным гепатитом [1].

Синдром перекреста АИГ/ПБЦ может протекать в 2 вариантах – в зависимости от преобладания клинических или лабораторных признаков, свойственных АИГ или ПБЦ. Для 1-го варианта характерны большая выраженность клинической симптоматики, более высокие уровни сывороточных трансаминаз и общего билирубина. При 2-м варианте чаще отмечается бессимптомное начало заболевания [2].

В статье описан случай «перекрестного синдрома», при котором помимо классических кли-

нических проявлений АИГ и ПБЦ имело место наличие приобретенного ладонно-подошвенного кератоза.

Пациентка Н., 1957 года рождения, поступила в гастроэнтерологическое отделение УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» 03.01.2018 г. с жалобами на выраженный зуд кожных покровов, усиливающийся в ночное время, шелушение и утолщение кожи верхних и нижних конечностей (рис. 1, 2, 3), туловища, желтушность кожных покровов и склер, общую слабость, периодические ноющие боли и тяжесть в правом подреберье, скованность и боли при движениях в кистях рук, плечевых, коленных суставах, выраженную слабость, повышенную утомляемость.

Из анамнеза жизни известно, что с 1978 г. работала на стеклозаводе "Неман" с профессиональными вредностями – пыль, свинец, пониженная температура. В 2004 г. выставлено профессиональное заболевание – хронический пылевой бронхит. Наследственность: не отяго-

щена, Перенесенные заболевания: ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреозит, хронический профессиональный бронхит, вирусный гепатит А. Вредные привычки отрицала.

Около 10 лет назад пациентку стал беспокоить зуд кожи, утолщение и шелушение кожи в области нижних конечностей, тыла и ладонной области рук, по поводу которого пациентка обращалась к дерматологам, однако местное лечение было неэффективно. Проведено обследование (биохимический анализ крови) и выявлены высокие показатели печеночных ферментов, превышающие норму почти в 10 раз: АсАТ (286 IU/L) и АлАТ (314 IU/L) при нормальном содержании щелочной фосфатазы (111 IU/L). Выявлено наличие аутоантител: ANA (2007 г.). Анализ крови на АМА в 2007 г. не проводился. В течение 6 месяцев данные показатели оставались высокими. Маркеры на вирусные гепатиты (HBsAg, HCV) отрицательные.

При биопсии печени, проведенной в 2008 г., выявлены хроническое воспаление, представленное в основном лимфоцитами с большой долей плазматических клеток в портальных трактах и признаки долькового гепатита. Пациентка консультирована в Республиканском центре гастроэнтерологии – выставлен диагноз АИГ.

Назначение преднизолона в дозе 60 мг в сутки эффекта не дало: через 6 месяцев терапии динамики биохимических показателей не наблюдали. В связи с усилением зуда кожи пациентке назначен прием препаратов урсодезоксиголевой кислоты в дозе 15 мг на 1 кг массы тела, самочувствие улучшилось, зуд уменьшился, печеночные ферменты снизились до нормальных значений. В 2012 г. вновь стал увеличиваться зуд кожи, появилась желтуха, стали появляться признаки портальной гипертензии, но основной жалобой оставался гиперкератоз кожи. В 2013 г. обследовалась и лечилась в Гродненской областной клинической больнице, где подтверждено наличие диагноза ПБЦ печени. Были проведены 3 сеанса плазмафереза, уменьшились зуд и шелушение кожи.

За указанное время пациентка неоднократно консультирована гастроэнтерологом Республиканского центра гастроэнтерологии. Постоянно принимала препараты урсодезоксиголевой кислоты, периодически – преднизолон.

Настоящее ухудшение самочувствия отмечается в течение нескольких месяцев, когда усилился зуд кожи, появилась желтушность кожных покровов и склер. Кожные покровы стали отечными и покрылись «коркой» (рис. 1, 2, 3).

Пациентка ежедневно с помощью соскабливания пемзой снимает до 0,5 литра по объему «мелообразного» содержимого с кожи рук и ног, при цитологическом исследовании: в мазке обнаружены скопления роговых чешуек многослойного плоского эпителия (рис. 4, 5).



Рисунок 1. – Гиперкератоз кожи ладонной поверхности до начала лечения



Рисунок 2. – Гиперкератоз кожи голени до начала лечения



Рисунок 3. – Гиперкератоз кожи ступней и области наружной лодыжки (справа) до начала лечения

Учитывая отсутствие положительной динамики от проводимой амбулаторной терапии, пациентка направлена на стационарное лечение в областное гастроэнтерологическое отделение.

Объективно: общее состояние пациентки средней степени тяжести. Сознание ясное. В просторанстве, месте, времени, собственной личности ориентирована правильно. Телосложение астеническое. Кожные покровы желтушные, ксантомы и ксантелазмы на коже век, отёчность нижних конечностей, гиперкератоз кожи в области стоп и ладоней, шелушение и расчёсы на коже по всему телу. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система: деформация мелких суставов кистей. Пальмарная эри-

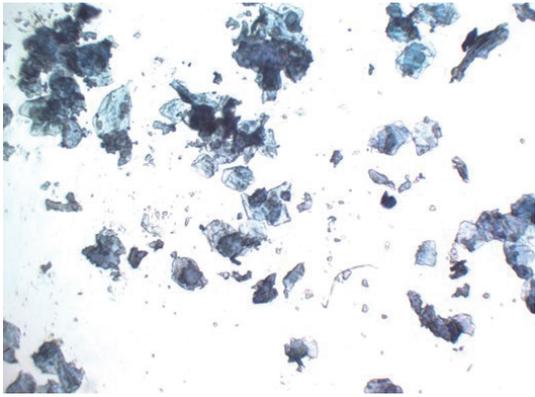


Рисунок 4. – Роговые чешуйки многослойного плоского эпителия. ×100

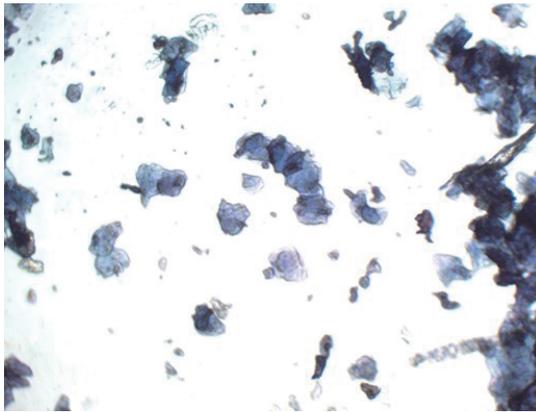


Рисунок 5. – Роговые чешуйки многослойного плоского эпителия. ×100

тема, ногтевые фаланги утолщены в виде «бараньих палочек».

Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушенные, шумы не выслушиваются. Пульс 88 ударов в минуту. АД 140/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен жёлтым налетом. Живот при пальпации мягкий, участвует в акте дыхания, болезненный умеренно в правом подреберье, на боковых поверхностях видны незначительно расширенные вены. Печень выступает из-под края реберной дуги на 6 см, плотная, с острым краем, безболезненная. Размер печени по Курлову 18×16×15 см. Селезенка увеличена, выступает на 3 см ниже края левой реберной дуги. Перистальтика кишечника обычная. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Стул: оформленный, регулярный. Синдром поколачивания отрицательный; мочеиспускание свободное, безболезненное.

Данные проведенных обследований. Общий анализ мочи 04.01.2018: цвет желтый, прозрачная, реакция кислая. Относительная плотность 1020; белок. 0.061 г/л; глюкоза отрицательная; эпителий плоский 2-3; эритроциты 2-3; лейкоциты 5-6 в поле зрения + скопления.

Гемостазиограмма 04.01.2018: протромбиновое время 14.2 сек., ПТИ 0,93; фибриноген 8.36 г/л; гематокрит 0.44; этаноловый тест слабоположительный; МНО 1.089.

БАК 04.01.2018: общий белок 71 г/л; мочевины 5.7 ммоль/л; креатинин 44 мкмоль/л; билирубин общий 130.9 мкмоль/л; билирубин прямой 77 мкмоль/л; глюкоза крови 6 ммоль/л; холестерин 6.3 ммоль/л; АсАТ 93 Ед/л (при норме 0-38); АлАТ 89 Ед/л (при норме 0-32); калий 3.9 ммоль/л; альбумины 41.6 г/л; щелочная фосфатаза 387 Ед/л (при норме 35-123); ГГТП 177 Ед/л (норма 11-61) Ед/л; триглицериды 1.28 ммоль/л; железо 24.5 мкмоль/л.

ОАК 04.01.2018: лейкоциты 5.92 тыс/мкл; эритроциты 4.46 млн/мкл; гемоглобин 138 г/л; гематокрит 39%; СОЭ 37 мм/час; нейтрофилы палочкоядерные 14%; нейтрофилы сегментоядерные 58%; лимфоциты 21%; моноциты 7%.

ЭКГ 04.01.2018 – нормальный синусовый ритм. ЧСС 57 ударов в минуту, умеренная брадикардия. Нормальное положение ЭОС.

Эзофагогастродуоденоскопия 10.01.2018: пищевод проходим, с варикозными венами в нижне-грудном и абдоминальном отделах пищевода до 0.5 см в диаметре. Кардиальный жом смыкается плотно. Розетка проходима. В желудке определяется наличие жидкости мутно-белой в достаточном количестве. Слизистая гладкая, тусклая. Угол желудка в виде арки. Привратник расположен центрично, смыкается, проходим. Луковица 12-перстной кишки не деформирована, стенки эластичные. Слизистая гладкая, розовая. Петля 12-перстной кишки – норма.

УЗИ ОБП и почек 08.01.2018: печень – КВР правой доли 177 мм, ТЛД 103 мм, контуры неровные, экзогенность повышена, структура неоднородная, воротная вена 15 мм – расширена. Желчный пузырь: размеры 52×17 мм, форма с изгибом в теле и шейке, стенка 3 мм, застой желчи есть, общий желчный проток 3 мм, внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа лоцируется полностью: головка 22 мм; тело 10 мм; хвост 20 мм, контуры ровные, структура однородная, экзогенность повышена. Вирсунгов проток не расширен. В левой почке киста 22 мм. Селезенка: размеры 170×72 мм, увеличена, форма селезенки сохранена, положение типичное, структура однородная. Заключение: признаки цирроза печени, кисты левой почки.

УЗИ щитовидной железы с лимфатическими поверхностными узлами, 15.01.2018: контуры щитовидной железы четкие, форма сохранена, размеры не увеличены – левая доля: 21×14×31 мм, объем: 5.0 см³; правая доля: 19×16×29 мм, объем: 4.6 см³, перешеек 3 мм; структура паренхимы левой доли неоднородная – имеется узел 8×7 мм повышенной экзогенности с гипозоногенным ободком, структура паренхимы правой доли неоднородная, имеет 2 узла по 4 и 5 мм. Заключение: признаки узлового зоба.

На основании жалоб, анамнеза, объективных данных, данных лабораторных (биохимиче-

Case from clinical practice

ских, серологических тестов), гистологических и инструментальных методов исследования был выставлен диагноз: перекрёстный синдром АИГ/ПБЦ. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода 1 ст. Гепатоспленомегалия. Желтуха. Приобретенный кератоз ладонно-подошвенный.

Оценка степени проявлений гиперкератоза была объективизирована с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), пациентка оценила степень выраженности синдрома при поступлении в стационар как 9 баллов из 10.

Пациентке назначен преднизолон внутривенно в дозе 90 мг, препарат урсодезоксихолевой кислоты 1000 мг в сутки, 5% раствор глюкозы с витамином С 5 мл, гептрал 500 мг в/в капельно № 5. Пациентке были выполнены 3 сеанса дискретного плазмафереза.

Протокол проведения лечебного дискретного плазмафереза:

Предоперационная делюция – внутривенно капельно 600 мл физ. раствора. Эксфузировано 1000 мл цельной крови из локтевой вены. Кровь центрифугирована в течение 15 минут при 1800 об/мин. Получено и удалено 740 мл плазмы. Эр. масса реинфузирована пациенту полностью. По ходу операции перелито в/венно 900 мл жидкости. Общий объем жидкости замещения – 1500 мл.

Дополнительная стабилизация крови гепарином внутривенно 2,5 тыс. МЕ. Гемодинамика АД – 120/80-120/80-110/70. Пульс – 84-78-78 уд/мин.

Осложнений не было.

Через 9 дней стационарного лечения наблюдали положительную лабораторную и клиническую динамику.

Снизился билирубин общий до 104 мкмоль/л и билирубин прямой – 64.4 мкмоль/л; щелочная фосфатаза – 319 Ед/л. В ОАК уменьшилась СОЭ с 37 до 26 мм/час; нейтрофилы палочкоядерные – до 5%. Уменьшились зуд и шелушение кожи, слабость, исчезли боли в животе и суставах.

В статье описана история болезни пациентки, у которой выявлен аутоиммунный гепатит (ANA-положительный) и первичный билиарный цирроз печени (AMA-положительный), что позволило выставить диагноз перекрёстного синдрома (overlap-syndrome) в сочетании с ладонно-подошвенным кератозом. Лечение АИГ и ПБЦ привело к улучшению течения кератоза (рис. 6, 7). При повторном проведении анкетирования по



Рисунок 6. – Фотография голени пациентки через 3 месяца лечения



Рисунок 7. – Фотография стопы пациентки через 3 месяца лечения

ВАШ пациентка оценила свое состояние после лечения на 3 балла из 10 возможных. В последующем пациентке рекомендовано продолжить принимать препараты урсодезоксихолевой кислоты. При неэффективности проведения плазмафереза в последующем возможно направление на трансплантацию печени.

Насколько нам известно, этот случай является первым описанием перекрёстного синдрома АИГ/ПБЦ в сочетании с синдромом гиперкератоза на территории Республики Беларусь.

Изучение перекрёстных синдромов позволит лучше понять механизмы иммунной аутоагрессии и, возможно, положить начало разработке новых универсальных методов лечения.

Практический врач должен понимать уникальность состояний, подобных описанному перекрёстному синдрому. С одной стороны, необходимо стараться не усложнять диагностические заключения, но в то же время не забывать о существовании атипичных форм любых заболеваний.

References

1. Pikuljov DV, Egorova IS, Sotnikova OV. Perekrestnyj sindrom pri autoimmunnyh zabolevanijah pecheni [Cross-syndrome in autoimmune liver diseases]. *Medicinskij Almanah* [Medical Almanac]. 2010;1(10):153-156. (Russian).
2. Ivashkin VT, Shirokova EN, Maevskaja MV, Eshanu BC, Pavlov ChS, Zolotarevskij VB. Klinika i lechenie autoimmunnogo perekresta – autoimmunnogo gepatita i pervichnogo biliarnogo cirroza [Clinic and treatment of autoimmune intersection-autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2005;5:35-40. (Russian).

Поступила: 01.10.2018

Принята к печати: 10.10.2018