***Московская Медицинская Академия***

***им. И. М. Сеченова***

***Кафедра терапии***

***и профессиональных заболеваний.***

***История Болезни***

#### *Преподаватель:*

 *Исполнитель:*

2008

***Паспортная часть:***

***ф.и.о.*** *:*

***возраст:*** *52 года (2/06.1948)*

***пол :***  *женский*

***место жительства:*** *Москва 2ая Фрунзенская улица 9/56.*

***профессия и место работы:*** *НИИ автоматической аппаратуры, по образованию - программист.*

***семейное положение:*** *замужем*

***дата поступления в стационар:*** *29/01.2001*

***клинический диагноз:*** *цирроз печени, ПБЦ (?), лекарственный гепатит (?).*

***жалобы на день курации:***

1. *Кожный зуд (преимущественная локализация – руки, ноги, живот)*
2. *Нарушение ночного сна*

***Anamnesis morbi***

*В 1997 – 98 годах впервые обратил на себя внимание кожный зуд, появившийся на фоне приема гестагенного препарата (неместран/ gestrinon), назначенный гинекологом по поводу железистой гиперплазии эндометрия. Перед этим больной был проведен курс инъекций 17ОПХ, параллельно были назначены аллохол, фестал, метионин. К концу 3его курса неместрана (курс – 8 таблеток по 2,5мг (?), перерывы между курсами – 1,5 месяца) появился несильный зуд, после отмены препарата зуд исчез, но к концу 1999 года возобновился в виде ощущения покалывания со слабой тенденцией к усилению при последующих эпизодах. Зуд возникал как днем, так и ночью, не достигал большой интенсивности. Эпизоды зуда возникали впоследствии периодически, длились 1 – 1.5 месяца и исчезали самостоятельно. В ноябре при профосмотре выявлено увеличение селезенки и отклонения в биохимическом анализе крови. В последние 2 месяца иногда пациентка обращает внимание на стул более светлой окраски и желтый оттенок склер. Также в последнее время слегка усилилась пигментация кожи, появились пигментные пятна на руках. Повышения температуры, похудания пациентка не отмечала. Геморрагические проявления также не наблюдались.*

29/01.2001 впервые госпитализирована с целью постановки диагноза и подбора терапии.

***Anamnesis Vitae:***

 *Родилась в 1948г. В развитии от сверстников не отставала. В детстве перенесла скарлатину, часто возникали отиты. После 8 класса школы поступила в техникум, затем в институт, с 19 лет работала по специальности – программист.*

 *Семейный анамнез: Замужем, живет вместе с мужем и сыном. Жилищные условия хорошие, питание без особенностей.*

 *Гинекологический анамнез: Менархе - в 13 лет. 1 беременность, закончившаяся родами (в 30лет/1978г.). Беременность протекала без осложнений. Абортов не было. Гормональными контрацептивами не пользовалась. В 1993 году обнаружена миома матки, в 1995году по поводу железистой гиперплазии эндометрия принимала неместран. Менопауза с 2000 (с 1995 до 1999 года (47 – 51год) нарушения цикла).*

 *Аллергологический анамнез непереносимость пенициллиновых антибиотиков, олететрина (при длительном приеме).*

*В анамнезе – гемотрансфузия в 1953 году, операция по поводу гнойного аппендицита с перитонитом.*

 *Наследственный анамнез: не отягощен.*

*Перенесенные заболевания: в детстве – частые отиты, скарлатина. В течение 2х лет перед родами часто болела циститом. При ОРЗ в течение нескольких лет 2-3 раза в год применяла сульфадиметоксин и бисептол курсами.*

*Перенесенные операции: аппендектомия в 1953 г.*

*Вредные привычки: алкоголем не злоупотребляет, не курит.*

***Status praesens****:*

***Общее состояние:*** *удовлетворительное.*

***Положение*** *активное, сознание ясное. Вялости, сонливости пациентка не отмечает.*

***Телосложение*** *по нормостеническому типу: Рост 169см. Вес 80кг.*

***Кожные покровы и видимые слизистые*** *легкая гиперпигментация кожи на руках и животе, на руках 2 пигментных пятна (появились год назад). Сосудистых звездочек нет. Тургор кожи сохранен.*

*Ногти без изменений. Сухости кожи нет.*

*Склеры субиктеричны. Сухости, ощущения песка в глазах нет. Ксантом нет.*

 *Волосяной покров - по женскому типу.*

***Подкожная клетчатка*** *развита умеренно. Иногда по утрам бывают отеки под глазами (пациентка связывает их с питьем чая поздним вечером).*

***Лимфатические узлы*** *не увеличены, их пальпация безболезненна.*

***Мышечная система*** *развита умеренно, атрофии мышц нет, тонус их не снижен.*

***Костно-суставная система****: Деформаций, утолщений костей или суставов нет. Пальпация безболезненна. Движения в суставах сохранены в полном объеме.*

***Система органов дыхания:***

 *Дыхание через нос свободное. Обоняние сохранено.*

 *Форма грудной клетки коническая. Правая и левая половины грудной клетки симметричны и равномерно участвуют в дыхании. Вспомогательные мышцы в дыхании не участвуют.*

*Над- и подключичные ямки не выбухают, одинаково выражены справа и слева.*

 *Тип дыхания - грудной.*

 *Частота дыхательных движений - 20 в минуту. Ритм правильный.*

 *При пальпации грудной клетки болезненности не отмечается.*

 *Голосовое дрожание не изменено, ощущается в симметричных участках грудной клетки с одинаковой силой.*

 *Перкуторный звук - ясный легочный. Очаговых изменений перкуторного звука не отмечается.*

 *Границы легких в норме. Подвижность нижнего края легких справа и слева - 3см.*

 *Аускультация легких: дыхание везикулярное слегка ослаблено, выслушивается над всей поверхностью легких. Хрипов и других патологических шумов нет.*

***Сердечно-сосудистая система:***

*При осмотре области сердца изменений не выявлено. Верхушечный толчок в 5 межреберьи по среднеключичной линии.*

*Сердечный толчок отсутствует.*

*Пульсации в эпигастральной области нет.*

*Границы сердца: Справа - по правому краю грудины.*

 *Слева - по среднеключичной линии.*

 *Сверху - край 3 ребра.*

*Аускультация сердца:*

*Тоны* *ритмичны.*

*Частота сердечных сокращений 74 удара в минуту.*

*Патологические шумы не выслушиваются.*

*Пульс одинаковый на правой и левой лучевых артериях, ритмичный, с частотой 74 в минуту, умеренного наполнения, ненапряженный.*

*Артериальное давление 130/100 мм.рт.ст. (повышено в течение последней недели, до госпитализации было 120/70).*

*При аускультации крупных сосудов шумы не выслушиваются.*

***Система органов пищеварения:***

*Аппетит сохранен. Вкусовые ощущения не изменены. Иногда отмечает незначительную сухость во рту. Глотание свободное, безболезненное. Кишечник работает нормально, изредка возникают запоры, обычно стул регулярный. Иногда отмечается более светлая окраска стула.*

*Осмотр: Слизистая рта без изменений, чистая, язык не обложен.*

*Живот округлой формы симметричен, мягкий, пальпация его безболезненна. Кишечник не пальпируется.*

Край печени при пальпации мягкий безболезненный, выступает из-под реберной дуги на 3 см. Размеры печени по Курлову: 9/3-10-8 см.

*Желчный пузырь не пальпируется. Болезненность в точке желчного пузыря отсутствует.*

*Поджелудочная железа не пальпируется, пальпация в ее области также безболезненна.*

*Селезенка пальпируется, пальпация безболезненна. Продольный размер селезенки - 13см.*

***Выделительная система:***

*Мочеотделение не нарушено. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Никтурии, дизурии нет. Моча нормального цвета.*

*При осмотре области почек патологических изменений не выявлено. Болезненность при пальпации в области почек и мочеточников отсутствует. Поколачивание в области почек безболезненное.*

***Нервная система:***

*Сознание ясное, поведение адекватное. Нарушение ночного сна непостоянного характера. Признаки очаговой неврологической симптоматики отсутствуют. Легкое пошатывание в позе Ромберга, в положении лежа – слабый затухающий нистагм при взгляде в сторону.*

*План обследования:*

1. *Обзорная рентгенография грудной клетки (в рамках общего обследования впервые госпитализированного пациента)*
2. *ЭКГ*
3. *Эхокардиография*
4. *УЗИ органов брюшной полости (определение размеров печени, селезенки, состояния желчевыводящих путей и вен портальной системы)*
5. *УЗИ щитовидной железы*
6. *ФЭГДС (особенно - оценка состояния вен пищевода)*
7. *Общий анализ крови, мочи (на билирубин, уробилин)*
8. *Биохимический анализ крови. Исследование белковых фракций сыворотки (глобулины), содержание билирубина, холестерина, мочевины, креатинина.*
9. *Исследование активности печеночных ферментов (маркеры холестаза и цитолиза)*
10. *Коагулограмма (протромбиновый индекс)*
11. *Сиалография (определение наличия синдрома Шегрена)*
12. *Маркеры вирусов гепатита.*
13. *Иммунологическое исследование крови. Тесты на выявление ревматоидного фактора (обсуждение аутоиммунной природы поражения печени), определение содержания иммуноглобулинов, антител к тиреоглобулину, к гладкой мускулатуре. Тест на антимитохондриальные антитела (для верификации диагноза ПБЦ).*
14. *Пункционная биопсия печени (определение степени активности, морфологических признаков в пользу ПБЦ или другой этиологии цирроза).*

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования:

*Рентгенография грудной клетки:*

*Грудная клетка конической формы.*

*Свежих очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Легочный рисунок прослеживается по всем полям. Корни структурные. Синусы свободны. Сердце, аорта без особенностей.*

*Электрокардиография:*

ЭОС расположена горизонтально. Ритм синусовый правильный. Намечается нарушение внутрипредсердной проводимости. Неявно выраженные изменения миокарда.

*Эхокардиография:*

*Сердце ротировано верхушкой кзади. Корень аорты, камеры сердца не расширены:*

*диаметр аорты – 3,5см. левое предсердие – 3,5см*

*правый желудочек – 2,6см левый желудочек – 4,4см.*

*Клапанные структуры органически не изменены. Стенки левого желудочка не гипертрофированы: ТМПСП – 0,9см*

 ТЗСЛЖ – 1,0 см.

 *Зоны гиперкинезии не выявлены.*

При доплеркардиографии турбулентные потоки не определяются. Функция диастолического расслабления не нарушена. Е/А=0,62/0,62.

*УЗИ органов брюшной полости:*

 *Печень увеличена. Левая доля – 86 мм, правая доля – 156мм. Контуры ровные, паренхима умеренно диффузно изменена. Желчный пузырь не увеличен, толщина его стенки – 2 мм, камней в просвете нет. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены.*

*Поджелудочная железа не увеличена, контуры ровные, паренхима умеренно гиперэхогенна. Селезенка увеличена: 135\*51 мм. Структура однородная. Вены портальной системы изменены: селезеночная вена – 8 – 10 мм (10 мм в проекции ворот селезенки), воротная вена – 8 мм. Почки расположены обычно. Контуры ровные, размеры нормальные. Толщина паренхимы – 17 мм, кортикомедуллярная дифференциация сохранена. ЧЛС не расширена, подвижность почек при дыхании обычная.*

*УЗИ щитовидной железы:*

*Щитовидная железа не увеличена. Размеры правой доли – 10\*33\*14 мм. Переднезадний размер перешейка – 1,7мм. Левая доля – 10\*33\*16, объем – 5,3 см3. Контуры железы неровные. Паренхима значительно неоднородная, изоэхогенная. В правой доле – узел до 12 мм в диаметре, неоднородный.*

*Эзофагогастродуоденоскопия: вены пищевода не изменены. Слизистая истончена. Рельеф обычный.*

*В желудке – жидкость, слизь. Слизистая неравномерно окрашена, эластична. Привратник и луковица duodenum не изменены.*

*Заключение: хронический поверхностный гастрит.*

*Общий анализ крови:*

*Hb - 116 г/л.*

*Гематокрит - 36,7*

# Эритроциты - 4,7л

# Тромбоциты - 200106/л

## Лейкоциты - 7,1 10 9/л

*палочкоядерные - 6%*

*сегментоядерные - 46%*

*базофилы - 3%*

*эозинофилы - 3%*

*лимфоциты - 38%*

*моноциты - 4%*

*СОЭ -26мм./ч.*

*Биохимический анализ крови****:***

#

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Общий белок* | *9,2 г%* | *Глобулины:* |
| *Альбумин* | *4,7 г% /44,1%* | ** | ** |
| *Креатинин* | *0,6 мг%* | ** | ** |
| *Неорганические фосфаты* | *4,4 мг%* | ** | ** |
| *Глюкоза* | *115 мг%* | * Кальций* | *мг/дл* |
| Азот мочевины | *12 мг%* |  ЩФ | * ед/л* |
| *Мочевая кислота* | *4,6 мг%* |  -ГТ | *572 ед/л* |
| Общий билирубин | *1,6 мг%* |  *АСТ* | *147,5 ед/л* |
| *Прямой билирубин* | *1,1 мг%* |  *АЛТ* | *123 ед/л* |
| *Натрий* | *144 мЭкв/л* |  *ХЭ* | *5411ед/л* |
| *Калий* | *4,72 мЭкв/л* |  |  |
| *Триглицериды + общий холестерин* | *450 мг/дл* |  |  |
| *Fe* | *60 мкг/дл* |  |  |

*Маркеры вирусов (антигены и антитела): HBV, HCV и HDV отрицательные.*

*Общий анализ мочи:*

# Цвет светло-желтый

*среда - кислая*

*Удельный вес - 1,012*

*Прозрачность полная*

*Белок - ---*

*Сахар - ---*

*Плоский эпителий умеренно*

*Полиморфный эпителий 0-1 в поле зрения*

*Лейкоциты - 1-2 в поле зрения*

*Эритроциты - 2-3 в поле зрения*

*Цилиндры - ---*

*Слизь - мало*

*Коагулограмма: 26/02 15/02*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *АВР* | *93 сек*  |  *112*  |
| *АЧТВ* | *38 сек*  | *43*  |
| *Протромбиновыйиндекс* | *94 %*  | *95*  |
| *Фибриноген* | *2,99 г/л*  | *3,19*  |
| *Фибринолиз* | *>3 ч.* | *>3*  |
| *РКФН* | *0,480* | *0,56* |
| *ТВ* | *32 сек*  | *28*  |

*Иммунологическое исследование крови:*

|  |  |
| --- | --- |
| *CRP* | *+++* |
| *Ваалер-Роузе* | *126* |
| *Латекс-тест* | *+* |
| *IgA* | *300 мг%*  |
| *IgM* | *490 мг%* |
| *IgG* | *2020 мг%*  |
| *Комплемент* | *36,6*  |
| *Антинуклеарный фактор гомогенное свечение* | *1:20**+* |
| *Антитела к гладкой мускулатуре* | *1:40* |
| *Антитела к тиреоглобулину* | *17,5*  |
| *Антимитохондриальные антитела* | *1:20 (слабо положительные)*  |

*Исследование гормонов щитовидной железы:*

|  |  |
| --- | --- |
| Т3 | *1,89 нг/мл* |
| *Т4* | *9,92 пмоль/л* |
| *ТТГ* | *1, 06 МЕ/мл* |

***Дифференциальный диагноз:***

*Кожный зуд при отсутствии признаков кожного заболевания, в сочетании с субиктеричностью склер позволяет предположить наличие синдрома холестаза. Синдром холестаза подтверждается наличием гиперпигментации кожи, повышением уровня ферментов-маркеров: ЩФ (10 N),-ГТ (11,7 N). Гепато- и спленомегалия, признаки расширения вен портальной системы (УЗИ) свидетельствуют о наличии цирроза печени. О степени активности процесса можно судить по уровню СRP, -глобулинемии и по наличию ревматоидного фактора.*

*Требуется проводить дифференциальный диагноз между ПБЦ, вторичным билиарным циррозом, хроническим активным гепатитом, с преобладанием синдрома холестаза, лекарственного или аутоиммунного генеза (тип 1), также нельзя полностью исключить возможность алкогольного поражения печени.*

### Наиболее вероятным представляется диагноз – ПБЦ. В пользу первичного билиарного цирроза свидетельствуют: преобладание в клинической картине и в биохимическом анализе крови признаков холестаза: кожный зуд, гиперпигментация, субиктеричность склер, повышение уровня ферментов (ЩФ,-ГТ), а также гепатомегалия и спленомегалия. При постановке диагноза ПБЦ следует говорить о начальной стадии этого процесса, так как кожный зуд выражен умеренно, отсутствуют характерные для развернутой стадии ПБЦ неспецифические симптомы (боли в правом подреберье, повышение температуры тела, диспепсические явления, снижение массы тела), ксантелазмы. Синдром мальабсорбции выражен слабо: нет стеатореи, гиповитаминоз незначителен (нет сухости кожи, нарушений зрения, однако отмечается ухудшение состояния зубов и изменения в коагулограмме в сторону снижения коагуляционной способности крови). Синдром Шегрена проявляется незначительной сухостью во рту. Других системных проявлений нет.

### Антимитохондриальные антитела выявлены в низком титре (1:20), который не все авторы признают диагностически значимым.

При проведении дифференциального диагноза с вторичным билиарным циррозом, следует отметить отсутствие изменений внутри и внепеченочных желчных протоков (УЗИ), незначительность билирубинемии (более характерна для вторичного БЦ), наличие иммунологических изменений (для вторичного БЦ не характерных).

 При дифференциальной диагностике с первичным склерозирующим холангитом следует отметить:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Первичный склерозирующий холангит | Первичный билиарный цирроз печени |
| Пол (преимущественно) | Чаще мужчины | Женщины(+) | (+) – наличие данного параметра |
| Сочетание с НЯК или регионарным энтеритом | Характерно | Менее характерно(+) |
| Антимитохондриальные антитела | Не характерны | Характерны(+/-) |

Однако исключить диагноз ПСХ можно только по результатам биопсии печени либо ретроградной холангиопанкреатографии:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Исследование биоптата | Фиброзно-облитерирующий холангит более крупных протоков | Преобладают изменения более мелких протоков, деструкция междольковых и септальных протоков с развитием периферического холестаза |
| ЭРХПГ | Стриктуры, деформации, неравномерности просвета внутри- и внепеченочных желчных протоков | Изменения не характерны |

Можно подозревать возникновение аутоиммунного гепатита под действием лекарственных препаратов, сыгравших роль триггера (гестагенный препарат или сульфаниламиды).

Для аутоиммунного гепатита типа 1 характерны следующие отличия от ПБЦ:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | АИГ-1 | ПБЦ |
| Течение | Непрерывное течение с высокой активностью гепатита | Длительно протекает без выраженной симптоматики, приводит к развитию длительного холестаза и лишь на последних стадиях – к классическому циррозу (+) |
| Иммунологические изменения | Характерно обнаружение в крови аутоантител к гладкой мускулатуре (1:40) и антинуклеарных антител (1:20)характерны IgA и антиактиновые антитела (?) | Могут обнаруживаться антитела к гладкой мускулатуре (+) и ревматоидный фактор (+)Антитела к тиреоглобулину (содержание не увеличено)Характерны АМА (1:20)IgA не превышает норму Увеличение IgMСодержание IgG повышено (2020) |
| Внепеченочные системные проявления |  Характерны ( - ) |
| Изменения белкового профиля крови | Увеличение содержания глобулинов >20 г/л (23г/л) | Снижение уровня альбумина ( - )Увеличение содержания и ( - ) глобулинов |
| Активность трансаминаз (АСТ) | Стойко повышена в 5 раз и более (-) | Преобладают ГТ и ЩФ. (+) |

Для исключения диагноза АИГ требуется провести анализ биоптата печени:

|  |  |
| --- | --- |
| АИГ | ПБЦ |
| Выраженная лимфоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация портальных и перипортальных зон, ступенчатые и мостовидные некрозы долек, преобладает поражение паренхимы, явления холестаза и деструкции желчных протоков менее выражены.  | В прецирротической стадии – деструктивные изменения междольковых желчных протоков более, чем в половине портальных трактов. Холестаз преимущественно на периферии дольки; эпителиоидноклеточные гранулемы. В цирротической стадии – расширение, инфильтрация и фиброз портальных полей, внутридольковые септы, небольшие псевдодольки, уменьшение количества междольковых желчных протоков, холестаз.характерны орсеинположительные включения в гепатоцитах и увеличение содержания меди в ткани печени. |

Лабораторные данные составляют картину схожую с алкогольным поражением печени: более выраженный синдром холестаза (ЩФ – 10 N, -ГТ – 11,7 N) при наличии цитолиза; несколько большее увеличение АСТ (3,7N) по сравнению с АЛТ (3 N), диффузно измененная паренхима поджелудочной железы. Отсутствует характерное увеличение содержания мочевой кислоты и IgA в крови. Спленомегалия также нехарактерна для ранней стадии алкогольного цирроза печени. Данные осмотра и опроса не дают оснований подозревать алкогольное происхождение цирроза печени. Однако, полную “реабилитацию” пациентке могут обеспечить результаты биопсии, в частности отсутсвие нейтрофильной инфильтрации вокруг гепатоцитов, телец Мэллори, жировой дистрофии гепатоцитов.

Наиболее сложным представляется дифференциальный диагноз ПБЦ с хроническим лекарственным холестатическим гепатитом.

|  |  |
| --- | --- |
| Характерно для лекарственного гепатита: | Наблюдается у нашей пациентки: |
| * Указание в анамнезе на прием лекарственных средств, вызывающих холестаз
 | Гестагенные препараты, сульфаниламиды |
| * Отсутствие в крови антимитохондриальных антител
 | Антитела в титре меньше диагностического |
| * Отмена лекарственного препарата приводит к обратному развитию холестатического синдрома
* В биоптатах менее выражена деструкция междольковых желчных протоков и клеточная инфильтрация портальных трактов.

 Может наблюдаться лимфоидная инфильтрация портальных трактов и портальный фиброз без повреждения пограничных пластинок | Синдром прогрессирует после окончания приема препаратов (лекарства как провоцирующий фактор) Результаты биопсии пока не получены. |

На основании имеющихся клинических и биохимических проявлений, наиболее вероятным является диагноз – первичный билиарный цирроз, однако для верификации диагноза (при отсутствии диагностически значимого повышения АМА) и для исключения аутоиммунного гепатита, спровоцированного приемом лекарств, а также лекарственного холестатического гепатита, требуется анализ результатов пункционной биопсии печени. По результатам этого анализа можно будет судить о стадии воспалительного процесса в печени и о степени его активности.

Предварительный диагноз: первичный билиарный цирроз печени, умеренная активность, стадия компенсации портальной гипертензии, медленно прогрессирующее течение.

Принципы терапии:

* Из общих рекомендаций пациентке надо отметить щадящий режим, отказ от приема лекарственных препаратов, оказывающих отрицательное воздействие на печень, от алкоголя, жирной, жареной, острой пищи.
* Следует назначить витаминные препараты, особенно жирорастворимые витамины, всасывание которых ограничено при синдроме холестаза,:

 Аевит по 1 капсуле (0,2 мл) 3 раза в день. Курс – месяц, 3 месяца перерыв.

Эргокальциферол (масляный раствор 0,0625%) 6 капель/сутки (3000 МЕ)

 курс – месяц

* Базисная терапия: урсофальк (эффективен при любом из обсуждаемых диагнозов, особенно на ранних стадиях ПБЦ). Способствует уменьшению концентрации желчных кислот на уровне гепатоцитов и билиарного эпителия, что сопровождается уменьшением повреждения клеточных мембран (гепатопротекторное действие), способствует ликвидации явлений холестаза, оказывает некоторое иммуномодулирующее действие. Урсофальк влияет на нормализацию биохимических показателей и клинической картины, способствует регрессии морфологических изменений в печени.

Урсофальк – 5 капсул (1250 мг)/сутки ежедневно всю дозу перед сном.

Назначение каких-либо других препаратов возможно только после окончательной формулировки диагноза.