

Э.З. Бурневич, кафедра терапии и профзаболеваний Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Е.Л. Арион, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, г. Москва

Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени

Согласно классификации хронических диффузных заболеваний печени (Лос-Анджелес, 1994) в группу аутоиммунных форм поражения печени входят: аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

АИГ – персистирующее воспаление печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалительным процессом с гипергаммаглобулинемией и тканевыми аутоантителами, которое в большинстве случаев отвечает на иммуносупрессивную терапию.

В соответствии с профилем выявляемых аутоантител выделяют три типа АИГ:

- Тип 1 (85%) характеризуется наличием антинуклеарных антител (АНА) и/или антител к гладкой мускулатуре (АГМ).
- Тип 2 (15%) отличает наличие сывороточных печеночно-почечных микросомальных антител I типа.
- Тип 3 – присутствуют антитела к растворимому печеночному антигену, при этом у 75% больных выявляют также АНА и/или АГМ, что ставит под сомнение выделение этого типа как отдельной формы АИГ.

Первичные аутоиммунные холестатические варианты поражения печени у взрослых представлены двумя нозологическими формами – ПБЦ и ПСХ, которые являются хроническими медленно прогрессирующими заболеваниями. Морфологически они характеризуются хроническим негнойным деструктивным холангитом (ХНДХ). Для ПБЦ типичен гранулематозный ХНДХ с поражением междольковых и септальных желчных протоков, а для ПСХ – фиброзный облитерирующий ХНДХ с поражением как внутрисептальных, так и внепеченочных желчных протоков. Закономерной эволюцией холангита в рамках ПБЦ и ПСХ является формирование в конечном итоге билиарного цирроза.

Наряду с синдромом холестаза ПБЦ характеризуется наличием антимитохондриальных антител (АМА), особенно ПБЦ-специфичных АМА-M2, повышением уровня иммуноглобулинов М (IgM), а также ассоциированными внепеченочными поражениями, наиболее часто представленными синдромом Шегрена, аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, фиброзирующим альвеолитом, тубулоинтерстициальным нефритом, целиакией. ПБЦ страдают исключительно женщины с клиническим дебютом заболевания в возрасте 40-60 лет.

ПСХ свойствен в большей степени мужчинам в возрасте 25-40 лет. По данным эндоскопической ретроградной (ЭРХГ) или МРТ-холангиографии, типичными признаками ПСХ наряду с синдромом холестаза являются характерные изменения структуры желчного дерева в виде чередования стенозов желчных протоков и межстенотических расширений. Особенность ПСХ заключается в его частом (70-90%) сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника и обнаружении (в 70% случаев) перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА).

В клинической практике встречаются наблюдения, когда лабораторные, инструментальные и морфологические признаки хронического заболевания печени не позволяют отнести его к определенной нозологической форме аутоиммунного поражения. Тщательное изучение этой группы больных выявляет гетерогенность аутоиммунных поражений печени и позволяет верифицировать другие варианты поражения печеночной паренхимы, что дает возможность расширить групповое понятие аутоиммунных заболеваний печени за счет вариантных форм (табл.).

Перекрестные синдромы

Под перекрестными синдромами подразумевают варианты формы аутоиммунных заболеваний печени, когда АИГ сочетается с ПБЦ (в том числе АМА-негативным,

то есть АИХ) или ПСХ. К данной группе относится также ПБЦ-ПСХ-перекрест, правда, представленный в литературе только одним клиническим наблюдением, что ставит под сомнение существование такой формы перекрестных синдромов. Диагностика АИГ-ПБЦ- и АИГ-ПСХ-перекреста основывается на выявлении у больных признаков обоих заболеваний.

АИГ-ПБЦ-перекрест

Частота выявления АИГ-ПБЦ-перекреста среди больных АИГ составляет 8%, а среди больных ПБЦ – 9%.

В настоящее время для диагностики АИГ-ПБЦ-перекреста предложены диагностические критерии, однако их чувствительность и специфичность неизвестны.

- АИГ (два из трех критериев):
 - повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) >5-кратного значения верхней границы нормы;
 - повышение уровня IgG >2-кратного значения верхней границы нормы или выявление АГМ;
 - умеренная или высокая степень перипортальных или перисептальных лимфоцитарно-тиоцитарных ступенчатых некрозов.
- ПБЦ (два из трех критериев):
 - повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) >2-кратного значения верхней границы нормы или повышение уровня γ -глутамилтрансферазы >5-кратного значения верхней границы нормы;
 - выявление АМА;
 - морфологические признаки поражения желчных протоков.

Лечение больных АИГ-ПБЦ-перекрестом не стандартизовано, что связано с редкостью данных заболеваний и трудностью организации проспективных контролируемых клинических исследований. Современные рекомендации по лечению этих пациентов в большей степени основаны на подходах к лечению «изолированных» АИГ и ПБЦ, предполагая выгоду от комбинации урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и иммуносупрессантов при АИГ-ПБЦ-перекресте. В то же время результаты ряда исследований продемонстрировали, что выживаемость больных «чистым» ПБЦ и АИГ-ПБЦ-перекрестом при монотерапии УДХК (13-15 мг/кг/сут) одинакова.

| Изолированный синдром | Перекрестные синдромы | Последовательные синдромы |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| АИХ | АИГ-ПБЦ | АИГ ↔ ПБЦ |
| | АИГ-ПСХ | АИГ ↔ ПСХ |
| | АИГ-АИХ | |
| | ПБЦ-ПСХ (?) | |

Примечание. АИХ – аутоиммунный холангит.

Другие авторы демонстрируют возможность достижения ремиссии у большинства больных АИГ-ПБЦ-перекрестом при комбинации УДХК и глюкокортикостероидов (ГКС). В одном из последних исследований 17 больных АИГ-ПБЦ-перекрестом получали как монотерапию УДХК, так и комбинацию ее с ГКС в течение 7,5 года. При монотерапии УДХК биохимический ответ был выявлен только у трех больных, в то время как у восьми пациентов ответа добиться не удалось, причем у половины из них отмечено прогрессирование фиброза. При дальнейшем дополнительном назначении ГКС 7 больным без ответа в 85% случаев удалось достигнуть биохимической ремиссии. У пациентов, которым изначально назначали комбинированную терапию, не было отмечено прогрессирования фиброза и зарегистрирована биохимическая ремиссия в 67% случаев. Авторы предложили начинать лечение больных АИГ-ПБЦ-перекрестом с монотерапии УДХК (13-15 мг/кг/сут), а в случае отсутствия ответа на лечение через 3 месяца

присоединять ГКС. Преднизолон рекомендуется начинать с дозы 0,5 мг/кг/сут с постепенным снижением до минимальной поддерживающей дозы при нормализации уровня сывороточных аминотрансфераз. Целесообразность использования для лечения больных АИГ-ПБЦ-перекрестом других иммуносупрессантов (например, азатиоприна в дозе 1,0-1,5 мг/кг/сут) неизвестна, хотя для лечения АИГ цитостатики используются в качестве длительной иммуносупрессивной терапии, обеспечивая поддержание ремиссии.

АИГ-АИХ-перекрест

Возможен как перекрест между АИГ и «классическим» АМА-позитивным ПБЦ, так и сочетание АИГ с АМА-негативным ПБЦ (то есть АИХ) – АИГ-АИХ-перекрестом, когда наблюдается хороший ответ на лечение комбинацией УДХК и ГКС. Однако данная форма в литературе представлена единственным клиническим наблюдением.

АИГ-ПСХ-перекрест

В то время как АИГ-ПБЦ-перекрест типичен для взрослых, АИГ-ПСХ-перекрест наиболее часто встречается у детей, подростков и лиц молодого возраста. Частота выявления признаков АИГ у больных ПСХ составляет 1,4-8,0%, а признаков ПСХ у больных АИГ – 6,0%. Однако для верификации АИГ-ПСХ-перекреста диагностические критерии не разработаны.

В недавнем исследовании при анализе клинической картины у 41 больного ПСХ для диагностики АИГ-ПСХ-перекреста были предложены критерии, которые, возможно, необходимо более широко использовать в клинической практике:

- верифицированный диагноз ПСХ с помощью ЭРХГ или МРТ-холангиографии; признаки АИГ (все): по шкале диагностики АИГ >15 баллов; выявление АНА или АГМ в титре >1:40;
- обнаружение ступенчатых некрозов, лимфоцитарных розеток, умеренного или выраженного перипортального или перисептального воспаления. Применение данных критериев позволило верифицировать АИГ-ПСХ-перекрест у 17% больных ПСХ.

Описание наибольшего числа клинических случаев АИГ-ПСХ-перекреста представлено Лондонским королевским колледжем – 55 детей наблюдали в течение 16 лет. У 27 детей по данным ЭРХГ были выявлены признаки АИГ наряду с типичными изменениями желчных протоков, что позволило авторам предложить термин «аутоиммунный склерозирующий холангит».

Больным АИГ-ПСХ-перекрестом свойственна частая ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника и выявлением АНЦА. Особенностью данной группы пациентов оказывалась, как правило, нормальный уровень ЩФ.

В дифференциальной диагностике АИГ с синдромом холестаза и АИГ-ПСХ-перекреста определенное значение имеют уровень повышения ЩФ в сыворотке крови и соотношение выраженности синдрома холестаза и цитолиза. В случае АИГ с синдромом холестаза соотношение ЩФ и аспаратаминотрансферазы (АСТ), как правило, не превышает 1,5-кратного значения. Если указанное соотношение больше 1,5, то наличие ПСХ становится более обоснованным. Правда, при активном АИГ, когда уровни АСТ и АЛТ могут в десятки раз превышать нормальные показатели, данный коэффициент не всегда действен.

Важно, что в случае перекреста ПСХ-АИГ назначение иммуносупрессантов вызывает уменьшение уровня аминотрансфераз (снижение активности печеночного процесса) параллельно такому выраженности признаков мезенхимально-воспалительного синдрома (СОЭ, уровень γ -глобулинов, титр аутоантител), но не оказывает влияния на уровень ЩФ. Нередко только при достижении ремиссии АИГ возникает

вопрос о наличии ПБЦ, поскольку при нормализации уровней АСТ и АЛТ остается необъяснимым персистирующее увеличение уровня ЩФ (коэффициент ЩФ/АСТ становится выше 1,5). Ряд авторов считают данный коэффициент повышенным и предлагают считать его значение, превышающее 1,0, свидетельством в пользу ПБЦ. Возможно присоединение ПСХ к АИГ, что впервые было описано у детей, а в последнее время и у взрослых.

Для лечения ПСХ применяют УДХК с хорошим биохимическим ответом, улучшением гистологических данных, показателей суррогатных прогностических маркеров, однако ее влияние на долгосрочный прогноз больных ПСХ неизвестно. Предполагается, что использование более высоких доз УДХК (>20 мг/кг/сут) по сравнению со стандартными (13-15 мг/кг/сут) более эффективно. Для лечения больных АИГ-ПСХ-перекрестом использовали высокие дозы УДХК, а также стандартные дозы УДХК в комбинации с иммуносупрессантами. Применение комбинации УДХК (15-20 мг/кг/сут), преднизолона (стартовая доза 0,5 мг/кг/сут с последующим снижением до 10-15 мг/сут) и азатиоприном (50-75 мг/сут) продемонстрировало хороший биохимический ответ. В данном исследовании показано, что выживаемость больных АИГ-ПСХ-перекрестом выше, чем больных «чистым» ПСХ.

Последовательные синдромы

К вариантным формам аутоиммунных заболеваний печени относятся синдромы с последовательной эволюцией одного заболевания в другое – АИГ ↔ ПБЦ и АИГ ↔ ПСХ. Как правило, первоначально диагностируются «чистые» формы аутоиммунных заболеваний печени (АИГ, ПБЦ или ПСХ), далее при длительном многолетнем динамическом наблюдении удается зарегистрировать трансформацию их в АИГ-ПБЦ- или АИГ-ПСХ-перекрест, а затем в другую «чистую» форму аутоиммунного поражения печени. Данные варианты течения встречаются казуистически редко, что также ставит под сомнение их существование и позволяет предполагать отсутствие адекватной диагностики на соответствующих этапах течения болезни при длительном динамическом наблюдении за больными.

Заключение

Совершенно очевидно, что у части больных аутоиммунными заболеваниями печени выявляются перекрестные синдромы – АИГ-ПБЦ- (включая АИГ-АИХ-перекрест) и АИГ-ПСХ-перекрест, в то время как существование последовательных синдромов со сменой форм аутоиммунного поражения печени (АИГ ↔ ПБЦ, АИГ ↔ ПСХ) ставится под сомнение, а АИХ (АМА-негативный ПБЦ) является вариантом «классического» АМА-позитивного ПБЦ. Перекрестные синдромы требуют определенного терапевтического подхода, а именно сочетанного применения УДХК и иммуносупрессантов. В практическом отношении пациентам с верифицированным АИГ при значительном повышении уровня ЩФ или соотношением ЩФ/АСТ >1,5, не отвечающим на терапию иммуносупрессантами, важно проводить ЭРХГ или МРТ-холангиографию для выявления возможного ПСХ или тщательно определять АМА для верификации возможного ПБЦ. Однако необходимо помнить, что у ряда больных ПБЦ и ПСХ высокая активность печеночного процесса может быть обусловлена имеющимся сочетанным АИГ. Комбинированная патогенетическая терапия иммуносупрессантами и антихолестатическими препаратами позволяет рассчитывать на изменение прогноза у данной категории больных.

Статья напечатана в сокращении. «Фарматека», № 2, 2009 г.

