

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:
«Аутоиммунные поражения печени»

Выполнила:

Ординатор 1 года обучения, Кацер А.Б.

Содержание

1. Введение.....	3
2. Первичный билиарный цирроз.....	4
3. Первичный склерозирующий холангит.....	7
4. Перекрестные аутоиммунные синдромы.....	9
5. Список литературы.....	14

Введение

К холестатическим заболеваниям печени, в основе патогенеза которых лежит агрессия иммунной системы против неизмененных антигенов билиарного эпителия, традиционно относят первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и перекрестные аутоиммунные синдромы с холестатическим компонентом: аутоиммунный гепатит (АИГ) в сочетании с ПБЦ, АИГ в сочетании с ПСХ [2-5].

Холестазом называют любые нарушения образования, секреции или выведения (оттока) желчи в двенадцатиперстную кишку, не связанные с механической обструкцией желчевыводящих путей. Внутрипеченочный холестаз может быть внутридольковым (печеночно-канальцевым) и междольковым (дуктулярным). В то время как внутридольковый холестаз обусловлен недостаточной секрецией желчи гепатоцитами из-за повреждения их внутриклеточных органелл, междольковый холестаз развивается в результате деструкции междольковых желчных протоков (дуктул) и их постепенного исчезновения [1—3,], что характерно для ПБЦП [2, 3].

В основе формирования клинических проявлений холестаза лежат три фактора: избыточное поступление элементов желчи в кровь, уменьшение или отсутствие желчи в кишечнике, воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и каналы. Дифференциальная диагностика при холестазе включает достаточно большой круг различных заболеваний.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)

ПБЦ – хроническое холестатическое заболевание, поражающее преимущественно женщин среднего и пожилого возраста и ассоциированное с образованием антимитохондриальных антител (АМА). Гистологически ПБЦ характеризуется деструкцией междольковых и септальных желчных протоков, портальным и перипортальным воспалением с развитием фиброза и в конечной стадии – цирроза. Ведущая роль в патогенезе иммунопатологических процессов постулируется большинством исследователей [1-4].

Причины возникновения заболевания недостаточно ясны. Обсуждают значение генетической предрасположенности, влияния факторов внешней среды, лекарственных препаратов, бактерий и вирусов. Описаны семейные случаи ПБЦ. Вероятность заболевания в семьях, где есть больной ПБЦ, в 1000 раз больше, чем в общей популяции. Данные о том, что ПБЦ может не быть у одного из близнецов, если второй болен, дают основания для предположения о необходимости запускающего фактора у генетически восприимчивых индивидуумов. Установлена связь между ПБЦ, антигенами гистосовместимости HLA DR 8 и геном DQB1.

По-видимому, существуют два взаимосвязанных процесса, вызывающих повреждение печени и проявляющихся клиническими признаками ПБЦ.

Первый процесс - хроническая деструкция мелких жёлчных протоков, вызываемая активированными лимфоцитами. Вероятно, начальное повреждение обусловлено цитотоксическими Т-лимфоцитами. Клетки жёлчных протоков у больных ПБЦ экспрессируют повышенное количество антигенов I класса комплекса гистосовместимости HLA A, B, C и антигенов II класса HLA-DR[4]. Повреждения жёлчных протоков сходны с нарушениями, вызываемыми цитотоксическими Т-лимфоцитами (реакция "трансплантат против хозяина" и отторжение аллогенного трансплантата).

Второй процесс - химическое повреждение и некроз гепатоцитов в тех областях печени, где отток жёлчи нарушен вследствие повреждения мелких жёлчных протоков. Происходит застой жёлчных кислот, билирубина, меди и других веществ, в норме секретирующихся в жёлчь. Повышенная концентрация жёлчных кислот может вызвать дальнейшее повреждение клеток печени.

Симптомы ПБЦ обусловлены длительно существующим холестазом. Разрушение жёлчных протоков ведёт к портальному воспалению, фиброзу, циррозу и печёночной недостаточности[2-4].

У 48-60% больных клинические симптомы к моменту установления диагноза отсутствуют. Слабость - наиболее распространённый из ранних симптомов - отмечают 78% пациентов.

Самый ранний специфический симптом - мучительный кожный зуд, усиливающийся в ночное время. Спонтанное прекращение зуда раньше терминальной стадии цирроза, когда единственно возможное лечение - пересадка печени, происходит редко.

Мальабсорбция. Нарушение секреции жёлчи ведёт к снижению поступления жёлчных кислот в просвет кишечника. Содержание жёлчных кислот может упасть ниже критической мицеллярной концентрации и стать недостаточным для полного пищеварения и всасывания нейтральных жиров. Пациентов беспокоят ночная диарея, объёмный пенный стул и потеря массы тела, несмотря на хороший аппетит и повышенную калорийность пищи. Нарушено всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и кальция. Мальабсорбция также развивается вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных с сопутствующим синдромом Шегрена[3,4].

Остеопороз. Остеопению выявляют у 25% больных ПБЦ. Остеомаляция возникает редко, только у пациентов с развёрнутыми стадиями ПБЦ, находящихся на постельном режиме и мало бывающих на солнце [3]. Клинические признаки остеопороза: боль в костях, спонтанные переломы позвонков и рёбер. Реже возникают переломы длинных трубчатых костей.

При симптоматическом течении ПБЦ у 43-70% больных обнаруживают гепатомегалию, а у 16-35% - спленомегалию. Кожные покровы гиперпигментированы и напоминают выдубленную кожу. Из-за мучительного зуда нередко обнаруживают распространённые расчёсы.

Желтуха начинается позднее зуда. Ксантелазмы возникают чаще ксантом, образующихся только у 10% больных. Ксантомы расположены на ладонях и подошвах, на разгибательной поверхности локтей и колен, над сухожилиями лодыжек и запястий, на ягодицах.

Иногда при офтальмологическом осмотре выявляют кольцо Кайзера-Флейшера, обусловленное накоплением меди. В конечных стадиях ПБЦ наблюдают телеангиэктазии, преходящее уменьшение мышечной массы проксимальных частей конечностей, асцит и отёки, свидетельствующие о циррозе печени[6-8]..

Лабораторно сначала возрастает содержание ЩФ и ГГТ. Изменения сохраняются на протяжении всего заболевания, однако степень повышения имеет низкое прогностическое значение.

В начале заболевания незначительно повышена активность АЛТ и АСТ, что также прогностически малозначимо. Содержание билирубина в сыворотке возрастает по мере прогрессирования заболевания.

Концентрация альбумина и протромбина сыворотки на протяжении заболевания не покидает границ нормы и снижается лишь на поздних стадиях заболевания, что расценивают как плохой прогностический признак.

АМА положительны у 95% больных. Содержание IgM и холестерина повышено у половины пациентов. Возрастает содержание липопротеинов высокой плотности и содержание меди в печени и моче при повышенной или нормальной концентрации сывороточного церулоплазмينا[5,7].

Дополнительные методы исследования используют для исключения обструкции жёлчных протоков. Ультразвуковое исследование (УЗИ) - неинвазивный метод, обычно достаточный для исключения обструкции жёлчных протоков. Компьютерную томографию применяют в тех случаях, когда УЗИ технически невыполнимо. К эндоскопической холангиографии прибегают у АМА-негативных пациентов для исключения первичного склерозирующего холангита.

Биопсия печени. Результаты биопсии позволяют установить диагноз ПБЦ и оценить продолжительность заболевания. Считают, что чем выраженнее гистологическая стадия, тем больше продолжительность заболевания. Данные биопсии необходимы также для определения прогноза и эффективности терапии.

Цели лечения: остановить прогрессирование заболевания и купировать симптомы и осложнения холестаза (кожный зуд, мальабсорбция, остеопороз), портальной гипертензии.

Поскольку этиология ПБЦП не установлена, этиотропного лечения не существует.

В настоящее время единственным фармакологическим средством, способным обеспечить достижение отчетливого лечебного эффекта, являются — УДХК (урсосан, урсофальк, урсодиол).

Первичные желчные кислоты — ЖК (холевая и дезоксихолевая) — это токсичные ЖК, обладающие гидрофобностью и липофильностью. Они образуются в печени и в составе желчи поступают в тонкую кишку, где под влиянием кишечной микрофлоры подвергаются деконъюгации и дегидроксилированию с образованием вторичных ЖК (хенодезоксихолевой и литохолевой). По степени токсичности ЖК распределяются следующим образом (в убывающем порядке): литохолевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая и холевая. УДХК — третичная ЖК, образующаяся в печени из 7-кетолитохолевой ЖК, являющейся продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой ЖК, и (в отличие от других ЖК) она гидрофильная и липофобная, а потому нетоксичная. Поступая с желчью в кишечник, УДХК реабсорбируется в дистальных отделах тонкой кишки и по воротной вене вновь поступает в печень, участвуя в энтерогепатической циркуляции ЖК. Токсичные (первичные и вторичные) ЖК благодаря своим липофильным свойствам проникают в липидные слои плазматических и митохондриальных клеточных мембран гепатоцитов и холангиоцитов, вызывая нарушение их функций и в конечном счете их гибель. При холестатических заболеваниях печени, в том числе при ПБЦП, токсичные ЖК индуцируют экспрессию HLA-комплекса — I и II классов на клеточных мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, вызывая апоптоз и деструкцию клеток с помощью цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и Т-

лимфоцитов-хелперов (CD4+) [3,5]. У здоровых людей в желчи присутствует незначительное количество УДХК (0,5—5% от общего пула ЖК). При лечении препаратами УДХК (урсосан, урсофальк) в дозе 13—15 мг/кг в сутки она становится доминирующей ЖК в составе желчи (48—60%), вытесняя (замещая) токсичные ЖК. Важно подчеркнуть, что лечение ПБЦП препаратами УДХК должно быть непрерывным вплоть до трансплантации печени [7]. Основные эффекты УДХК: антихолестатический, цитопротективный, иммуномодулирующий, антифибротический, гипохолестеринемический, антиапоптозный. Клиническая эффективность: уменьшение интенсивности кожного зуда и желтухи, улучшение качества жизни больных. В крови снижается уровень билирубина, холестерина и ЖК (холемиа). Некоторые авторы полагают, что лечение больных ПБЦП препаратами УДХК может уменьшить потребность в трансплантации печени. В целом эффективность УДХК при ПБЦП достигает 70%. Вместе с тем УДХК не оказывает отчетливого положительного влияния на осложнения ПБЦП, неэффективна в IV (цирротической) стадии болезни, не влияет на выживаемость больных и продолжительность их жизни [1,5]. Для улучшения результатов терапии ПБЦП рекомендуется сочетать лечение УДХК и фармакопрепаратами с иным механизмом лечебного действия

Для купирования мучительного кожного зуда используются следующие препараты: холестирамин (12—16 г/сут), связывающий токсичные ЖК в кишечнике и выводящий их из организма с калом; фенобарбитал (50—150 мг/сут); рифампицин (10 мг/кг в сутки), являющийся индуктором ферментов микросомального окисления в гепатоцитах, а также плазмаферез. В последние годы для уменьшения кожного зуда применяют налорфин — антагонист опиатных рецепторов (по 1—2 мл 0,5% раствора внутримышечно или подкожно), поскольку кожный зуд, как выяснилось, связан не столько с холемией, сколько с повышением уровня энкефалина в сыворотке крови [2, 11]. Для предупреждения и лечения остеопороза назначают витамин Д₃ (по 100 тыс. ЕД внутримышечно 1 раз в месяц) и кальция глюконат (15 мг/кг в 5% растворе глюкозы внутривенно медленно) или кальций-Д₃ никомед внутрь по 2 таблетки в сутки во время еды. При появлении клинических признаков дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, E и K) их назначают (по возможности парентерально) в дозах: витамин А (ретинол) — по 100 тыс. МЕ внутримышечно 1 раз в месяц; витамин D (эргокальциферол) — по 100 тыс. МЕ внутримышечно 1 раз в месяц; витамин E (токоферола ацетат) — по 1 мл 10% масляного раствора — внутримышечно ежедневно или через день; витамин K (нафтохинон) — по 10 мг/сут внутримышечно ежедневно в течение 5—10 дней [2]. Одновременно больным рекомендуется ограничивать употребление животных жиров (до 40—50 г/сут) или заменять их на растительные жиры. При тяжелом прогрессирующем течении ПБЦП единственным способом продлить жизнь больных является трансплантация печени, но она, к сожалению, доступна только для ограниченного числа больных.

Первичный склерозирующий холангит

ПСХ — это хроническое, медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением и фиброзированием внутри- и внепеченочных желчных протоков с появлением участков их стенозирования, облитерации и мешковидной дилатации и исходом во вторичный билиарный цирроз печени, протекающий с портальной гипертензией и летальным исходом вследствие нарастающей гепатоцеллюлярной недостаточности [1—5].

Истинную распространенность ПСХ в связи с трудностями диагностики установить сложно. По разным данным частота ПСХ варьирует от 1—6 до 10 на 100 тыс. населения [1, 3, 9]. Болеют преимущественно мужчины (70%) в возрасте от 25 до 40 лет (75%), но встречаются отдельные случаи ПСХ у детей 5—13 лет и даже у новорожденных [3], а также у пожилых людей [10]. У 70—80% больных ПСХ сочетается с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.

Этиологию ПСХ до сих пор установить не удалось. Предполагали этиологическое значение бактериальной и вирусной инфекции и обусловленной ею портальной бактериемии и эндотоксемии, исходящих из кишечника и связанных с повышенной проницаемостью кишечной стенки, прежде всего при сочетанном течении ПСХ с ЯК и БК толстой кишки. Эндотоксины вызывают усиленное поступление в печень иммунокомпетентных полиморфно-ядерных лейкоцитов (нейтрофилов), что сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1, 6, 8 и др., повышением синтеза простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов, способствующих развитию перихолангита, однако убедительных доказательств этой гипотезы пока не представлено [3,11].

Большинство авторов, изучающих ПСХ, рассматривают его как аутоиммунное заболевание [1, 3—7]. В качестве доказательств аутоиммунного патогенеза ПСХ указывают обычно на следующие факты.

1. Возможность сочетания ПСХ с такими аутоиммунными заболеваниями, как ЯК и БК, ревматоидный артрит и аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, аутоиммунный панкреатит и аутоиммунный гепатит.
2. Связь ПСХ с определенными гаплотипами антигенов гистосовместимости системы HLA (human leucocyte antigen) II класса: В8 (60—80%), DR3 (25—70%) и DR2 (70%). При ПСХ отмечена их экспрессия на эпителии желчных протоков [1, 3, 4, 13].
3. Установлена презентация билиарных аутоантигенов к Т-хелперам (CD4+) и цитотоксическим Т-супрессорам (CD8+), а также увеличение отношения CD4+/CD8+ [1, 2] и наличие перидуктулярных лимфоцитарных инфильтратов вокруг внутрипеченочных желчных протоков, состоящих из CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов [1—4].
4. У 6—35% больных ПСХ выявлены антиядерные аутоантитела, а у 11—60% — антигладкомышечные аутоантитела.
5. У 30% больных ПСХ в сыворотке крови определяется гипергаммаглобулинемия, а у 50% — повышенное содержание иммуноглобулина (Ig) класса М. Кроме того, у них повышено содержание циркулирующих иммунных комплексов [5].
6. Для ПСХ характерно высокое содержание атипичных перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител — рANCA (perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody), выявляемых у 80% больных ПСХ, а также молекул межклеточной адгезии типа 1 [1—5, 7, 14], которые рассматривают в качестве маркеров ПСХ.
7. Установлено, что в аутоиммунных реакциях у больных ПСХ участвуют также и антирибосомальные р-антитела (ARP)

Противники аутоиммунного патогенеза ПСХ указывают на то, что при этом заболевании не установлено наличия патогномичных для него антител, а иммуносупрессивная терапия малоэффективна [3]. По мнению Р. Donaldson (2005), в патогенезе ПСХ участвует

аутоиммунный компонент, но полностью отнести ПСХ к аутоиммунным заболеваниям нельзя.

ПСХ чаще (70%) болеют мужчины в возрасте 41 ± 14 лет. У 15—55 % больных клинические симптомы могут длительное время отсутствовать, а болезнь диагностируют уже в стадии сформировавшегося вторичного билиарного цирроза печени при наличии портальной гипертензии. У большинства больных отмечается медленное, постепенное развитие ПСХ, однако уже за много лет до установления диагноза больные жалуются на быструю и нарастающую утомляемость [4]. Одной из наиболее частых жалоб у 60—90% больных является мучительный, иногда изнуряющий кожный зуд, в связи с чем на коже можно обнаружить многочисленные расчесы, а качество жизни больных с ПСХ существенно ухудшается

Холестатическая желтуха имеет место у 45—68% больных. Она может быть интермиттирующей или постоянной и прогрессирующей. Кроме того, у 25% больных ПСХ наблюдается гиперпигментация кожных покровов, придающая им грязный вид. Гиперпигментация может на многие месяцы предшествовать появлению желтухи и/или сочетаться с ней. У 15% больных с ПСХ отмечается боль в правом верхнем квадранте живота и правом подреберье, а примерно 30—35% жалуются на приступы рецидивирующей лихорадки, сопровождающейся ознобом, что обычно указывает на осложнение ПСХ восходящим бактериальным холангитом. В его диагностике важна триада Шарко: приступообразная боль в правом подреберье, лихорадка с ознобом, желтуха [3].

У 22—27% больных ПСХ осложняется холецисто- и/или холедохолитиазом, протекающим с типичной клинической картиной; возможны приступы желчной колики, механическая желтуха [5]. Важно указать, что ПСХ повышает риск развития холангиокарциномы, которую диагностируют у 12—15% (до 20%) больных, чаще всего уже на фоне сформировавшегося вторичного билиарного цирроза печени, когда риск развития холангиокарциномы увеличивается в 4—6 раз [3, 12]. Холангиокарцинома является одним из наиболее фатальных осложнений ПСХ: именно она в 44% случаев является причиной летального исхода

Своевременное установление диагноза ПСХ затруднено из-за возможности его длительного бессимптомного течения и многоликости клинических проявлений. Помимо перечисленных выше клинических признаков болезни, в диагностике ПСХ используют многочисленные лабораторные и инструментальные методы исследования. В биохимическом анализе крови определяют увеличенное содержание холестатических ферментов: щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Если возникают сомнения, определяют дополнительно еще один холестатический фермент — лейцинаминопептидазу. Кроме того, у 50% больных ПСХ повышается общий уровень билирубина, преимущественно за счет его конъюгированной фракции, и уровень холестерина. Наблюдаются билирубин- и уробилинурия. У большинства (90%) больных ПСХ отмечается умеренное повышение уровня ферментов цитолиза — аминотрансфераз, в большей степени аланинаминотрансферазы и в меньшей — аспаратаминотрансферазы. При исследовании сывороточных Ig определяется гипергаммаглобулинемия с преобладанием IgM (у 50% больных), а также повышенная концентрация сывороточных и билиарных циркулирующих иммунных комплексов (у 70%). Примерно у 7% больных наблюдается эозинофилия. Диагностическое значение придается повышению титра антинуклеарных и антигладкомышечных аутоантител: у 6—35 и 11—60% соответственно.

Менее информативно определение титра антирибосомальных р-антител. Увеличение содержания в крови церулоплазмينا, ответственного за обмен меди, в результате чего медь накапливается в ткани печени. В связи с холестазом наблюдается гиперлипидемия с нарастанием липопротеинов низкой и очень низкой плотности, преимущественно их $\alpha 2$ - и β -фракций, а также особых х-липопротеинов [2]. При осложнении ПСХ восходящим бактериальным холангитом отмечаются гиперлейкоцитоз, резкое нарастание СОЭ и увеличенное содержание белков острой фазы (С-реактивного протеина, $\alpha 1$ -антитрипсина и др.). Наиболее ценным лабораторным тестом в диагностике ПСХ считают появление и нарастание титра атипичных рANCA, состоящих в основном из IgG1 и IgG3, уровень которых повышается у 55—85% больных. Осложнение ПСХ холангиокарциномой сопровождается повышением уровня опухолевых маркеров.

Методом выбора в диагностике ПСХ считается ЭРХПГ, позволяющая визуализировать множественные короткие и кольцевидные стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков, чередующиеся в участками дивертикулоподобных мешковидных расширений, что получило образное название «симптом бус и четок (четкообразных деформаций)» или «симптом нитки жемчуга» [3, 4, 10]. В 20% случаев при ПСХ наблюдаются стриктуры только внутри- или только внепеченочных желчных протоков [2,3]. Вместе с тем необходимо учитывать, что ЭРХПГ — это инвазивный метод исследования, обуславливающий в 15% случаев различные осложнения вплоть до развития острого панкреатита, поэтому в последнее время предпочтение отдают высокоинформативному, неинвазивному и безопасному методу — магнитно-резонансной холангиопанкреатографии [1, 3, 4]. При ПСХ с преимущественным поражением мелких желчных протоков типичные признаки перихолангита при инструментальном исследовании чаще всего отсутствуют [2]. Ультразвуковое исследование, включая эндоскопическую ультрасонографию, и компьютерная томография позволяют диагностировать внепеченочный холестаз (блокаду внепеченочных желчных протоков), обнаружить патологические изменения в желчном пузыре (конкременты, полипы, холестероз) и поджелудочной железе (хронический панкреатит, рак поджелудочной железы и др.). Важное диагностическое значение при ПСХ имеют биопсия печени и гистологическое изучение биопсийного материала. Этим методом определяются прогрессирующее склерозирование и облитерация желчных протоков — синдром исчезающих желчных протоков (vanishing bile duct syndrome), которые прорастают тяжами соединительной ткани наподобие луковой шелухи [3]

Лечебное питание больных ПСХ (лечебный стол № 5 по М.И. Певзнеру) предполагает дробный (4—5 раз) прием пищи небольшими порциями. Поскольку этиология ПСХ неизвестна, использовать наиболее эффективную — этиотропную фармакотерапию невозможно [1, 3, 4,6]

Единственным препаратом, который обеспечил достижение существенного (ощутимого) клинического эффекта при лечении ПСХ оказалась урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Лечебная доза УДХК при ПСХ составляет 12—15 (не более 20) мг/кг в сутки (500—750 мг/сут). Суточную дозу УДХК можно разделить на 3 приема или принимать однократно вечером. Лечение УДХК должно быть непрерывным. При перерыве в лечении возникает рецидив ПСХ. Побочный эффект — диарея встречается редко (менее 2%) [1—4, 8, 14]. Эффект лечения больных ПСХ препаратами УДХК подтверждается следующими данными.

1. Уменьшается внутри- и внепеченочный холестаза, о чем свидетельствует снижение уровня ферментов холестаза (щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, лейцинаминопептидазы).
2. Уменьшает процессы цитолиза в печени, что подтверждается снижением уровня ферментов цитолиза (аланин- и аспаратаминотрансферазы).
3. Уменьшается выраженность желтухи за счет снижения уровня общего и конъюгированного билирубина.
4. Снижает уровень холестерина в желчи, способствуя растворению холестериновых желчных камней и предупреждая их образование.
5. Прием УДХК уменьшает интенсивность кожного зуда.
6. Прием препаратов УДХК снижает гипериммуноглобулинемию, в том числе уровень IgM, оказывая иммуномодулирующее действие.
7. Длительный прием УДХК умеренно улучшает гистологическую картину печени (при изучении ее биоптатов) и, как полагают, замедляет прогрессирование портальной гипертензии.

Вместе с тем лечение больных ПСХ препаратами УДХК не влияет на прогрессирование фиброза и воспалительный процесс в печени, которые обуславливают деструкцию желчных протоков с появлением стеноза и прогрессирующую обструкцию протоковой системы, а также не оказывают влияния на продолжительность жизни больных [1, 2—5, 6, 13]. При осложнении ПСХ восходящим бактериальным холангитом необходимо безотлагательно назначить антибактериальную терапию. Предпочтительнее использование цефалоспоринов: цефаклора (внутри по 250—500 мг 3 раза в сутки) или цефураксима (парентерально по 750—1500 мг 3 раза в сутки). Возможно назначение β -лактаминового антибиотика рифампицина (внутри по 450—600 мг/сут в 1—2 приема или внутривенно капельно в той же дозе), а также метронидазола (внутри по 500 мг 3 раза в сутки) [13].

ПСХ часто сочетается с ЯК и реже с БК. В этих случаях для лечения назначают иммуносупрессивную терапию: преднизолон (метипред) по 1 мг/кг в сутки или будесонид (по 3 мг 3 раза в сутки); азатиоприн (по 1—1,5 мг/кг в сутки); месалазин (салюфальк, месакол, пентаса, мезавант) в соответствующих дозах. Реже используют циклоспорин А (по 5—15 мг/кг в сутки) и такролимус (по 0,1—0,2 мг/кг в сутки) внутри [1, 3, 7]. Помимо фармакотерапии, в лечении больных ПСХ используют эндоскопические методы: при стенозе общего желчного протока производят его бужирование с наложением Т-образного дренажа, осуществляют баллонную дилатацию стенозированных участков с установлением временных (на 10 дней) стентов или назобилиарного зонда [1, 3, 4].

Хирургических методов лечения при ПСХ следует по возможности избегать. Единственным эффективным методом лечения больных ПСХ является трансплантация печени [1—5, 12, 13]. К сожалению, пока осуществить трансплантацию печени возможно только у 8% больных ПСХ [3].

Перекрестные аутоиммунные синдромы

В гепатологии перекрестные синдромы (overlap syndroms) представляют варианты формы классических аутоиммунных заболеваний: аутоиммунного гепатита, (АИГ),

первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ), первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Перекрестный синдром обозначает наличие у одного больного клинических, биохимических, серологических и/или гистологических признаков, характерных как для аутоиммунного гепатита, так и для аутоиммунного холестатического заболевания. В литературе описаны единичные наблюдения, в которых аутоиммунное заболевание печени на фоне длительной терапии перешло из ПБЦ в АИГ и из АИГ в ПБЦ [4]. Эти наблюдения не включаются в перекрестный синдром.

По данным разных авторов, среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени перекрестный синдром встречается с частотой до 10%. Доля больных с ПС АИГ/ПБЦ среди аутоиммунных заболеваний печени по данным специализированного гепатологического отделения клиники пропедевтики ПМГМУ им. И. М. Сеченова составила 21% [5].

В клинической практике два главных наиболее распространенных и изученных заболевания: ПБЦ и АИГ могут быть четко дифференцированы на основании симптомов, биохимических, серологических тестов и гистологических исследований. Типичные особенности следующие: преимущественное распространение заболевания среди женщин характерно как для АИГ (80%), так и для ПБЦ (90%). Очевидно, что при аутоиммунном гепатите ферментные показатели характеризуются преобладанием синдрома цитолиза (активность АлАТ в 5 и более раз превосходит уровень повышения ЩФ), в то время как при ПБЦ преобладает повышение ЩФ и γ -ГТ, то есть ферментов холестаза, и отмечается только умеренное повышение сывороточных трансаминаз. Кроме того, IgG — преобладающий иммуноглобулин у пациентов АИГ, в то время как IgM повышен у большинства пациентов с ПБЦ.

В последнем исследовании [12] авторы определяют синдром перекреста АИГ/ПБЦ как сочетание ПБЦ и АИГ и, следовательно, должны присутствовать два или три критерия каждого заболевания. Для ПБЦ эти критерии следующие:

- ЩФ ≥ 2 N или γ -ГТ ≥ 5 N;
- АМА положительные в диагностическом титре;
- при гистологическом исследовании выявление негнойного деструктивного холангита и прогрессирующего поражения мелких желчных протоков.

Критериями для АИГ являлись:

- активность АлАТ ≥ 5 N;
- IgG ≥ 2 N или SMA положительные в диагностическом титре;
- при гистологическом исследовании обнаружение умеренных или тяжелых перипортальных ступенчатых некрозов.

Развитие аутоиммунного гепатита у одного пациента в этом исследовании было выявлено при лечении УДХК [12]. Характерные особенности пациентов с перекрестным синдромом АИГ/ПБЦ включают выраженный подъем активности сывороточных трансаминаз, обнаружение маркеров холестаза, умеренное повышение IgG и часто — значительное повышение иммуноглобулина М. При серологическом исследовании обнаруживают антимитохондриальные антитела к пируватдегидрогеназному комплексу (АМА-М) в диагностическом титре и выше, ANA (антиядерные антитела) и/или SMA (антитела

к гладкой мускулатуре), SLA (антитела к растворимому печеночному липопротеиду). При этом варианте перекрестного синдрома выявляется отчетливая ассоциация с характерными для АИГ факторами риска: HLA B8, DR3 или DR4. Результаты гистологического исследования выявляют изменения, присущие преимущественно АИГ, — портальная и перипортальная лимфоцитарная инфильтрация, выраженные перипортальные ступенчатые и мостовидные некрозы, в ряде случаев мостовидный фиброз. Наряду с этим может наблюдаться деструкция и пролиферация желчных протоков. Особенности клинического течения больше соответствуют аутоиммунному гепатиту, скорость прогрессирования определяется выраженностью некротических и воспалительных изменений. Однако у некоторых больных могут преобладать клинические и серологические признаки ПБЦ, вследствие этого перекрестный синдром АИГ/ПБЦ иногда рассматривают как вариант ПБЦ. Важно отметить, что наличие антиядерных антител у больных с ПБЦ не является маркером перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ, так как выявлено, что значительное повышение ANA у пациентов ПБЦ не сопровождалось развитием симптомов АИГ. Напротив, наличие антител к SLA у больных с ПБЦ являлось маркером перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ [13]

Больные с перекрестным синдромом имеют крайне смешанную клиническую, биохимическую, серологическую картину. Диагноз перекрестного синдрома ставится при наличии по крайней мере двух из трех гистологических, серологических и биохимических критериев для каждого заболевания [12]. При гистологическом исследовании характерно наличие ступенчатых перипортальных и лобулярных некрозов. Перекрестный синдром у больных с доказанным ПБЦ устанавливают при наличии не менее 2 из 4 следующих критериев [12; 14]: повышение АлАТ не менее 5 норм; IgG не менее 2 норм; SMA в диагностическом титре; наличие перипортальных ступенчатых некрозов.

Перекрестный синдром АИГ с ПСХ был описан во многих сообщениях в конце 1990-х годов преимущественно у детей и у меньшего числа взрослых больных, и, можно предположить, этот синдром имеет место у значительной части преимущественно молодых больных с аутоиммунной болезнью печени. Четкие диагностические критерии для установления АИГ/ПСХ не разработаны. В клинической практике могут быть использованы следующие критерии [13]: наличие биохимических, серологических, гистологических признаков АИГ по шкале диагностики АИГ в количестве больше 15 баллов; выявление ANA или SMA в титре больше 40; обнаружение ступенчатых некрозов, лимфоцитарных розеток, умеренного или выраженного перипортального или перисептального воспаления; верифицированный диагноз ПСХ с помощью ЭРХПГ или МРТ-холангиографии. В дебюте перекрестный синдром АИГ/ПСХ часто проявляется клиническими, биохимическими и серологическими признаками АИГ, спектр антител отражает сенсibilизацию к антигенам аналогичную АИГ. В развернутой стадии наряду с клиническими и серологическими признаками АИГ появляются клинический и биохимический синдром холестаза и фиброзные изменения протоков в биоптатах печени. Для больных с АИГ/ПСХ перекрестом присуща частая ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника и выявлением p-ANCA в сыворотке

Аутоиммунные заболевания печени имеют между собой очень много общего. У больных ПБЦ и ПСХ установлена тесная связь их болезни с генотипом. В клинической практике наряду с традиционными аутоиммунными заболеваниями — АИГ, ПБЦ, ПСХ нередко встречается синдром аутоиммунного перекреста. Целесообразна сочетанная терапия перекрестного синдрома преднизолоном (будесонидом), азатиоприном и УДХК

Список литературы

1. Ивашкин, В. Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 464 с. - ISBN 978-5-9704-4406-1. - Текст : электронный //
2. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром: Пер. с. нем. М.; 2005: 54—87
3. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. // Рос. журн. гастрол. гепатол. колопроктол. – 2015; 25(20) : 41 – 57.
4. Орзиев Завкидин Мансурович, Орзиева Шахноза Завкидиновна Оптимизация диагностики и терапии холестаза // Биология и интегративная медицина. 2019. №7 (35).
5. Буеверов А. О. Холестатические аутоиммунные заболевания печени // Лечебное дело. 2004. №2.
6. Циммерман Яков Саулович Первичный билиарный цирроз печени: современные представления // Клиническая медицина. 2015. №7.
7. Corpechot C., Chretien Y., Chazouilleres O., Poupon R. Demographic, lifestyle, medical, and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. J. Hepatol. 2010; 53 (1): 62—9
8. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодеоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на доказательствах. Consilium Medicum. (Прил.: Гастроэнтерология). 2001; 3: 286—92
9. Циммерман Яков Саулович Первичный склерозирующий холангит: современные представления // Клиническая медицина. 2014. №1.
10. Gregorio, G. V. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study / G. V. Gregorio, B. Portmann, J. Karani et al. // Hepatology. — 2001. — Vol. 33. — P. 544–553
11. Подымова С. Д. Перекрестные аутоиммунные синдромы в гепатологии // ЭиКТ. 2013. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perekrestnye-autoimmunnye-sindromy-v-gepatologii>
12. Подзолков В.И., Драгомирецкая Наталья Александровна, Волчкова Е.В., Митрохина О.И. Перекрёстные синдромы при аутоиммунных заболеваниях печени // Клиническая медицина. 2017. №10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perekryostnye-sindromy-pri-autoimmunnyh-zabolevaniyah-pecheni>
13. Бурневич Эдуард Збигневич, Арион Е. А., Александрова Е. А. Современные возможности диагностики, лечения и реабилитации больных с вариантными формами аутоиммунных заболеваний печени (часть II) // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2012. №1.
14. Райхельсон К.Л., Барановский А.Ю. Трансформация диагноза при аутоиммунных заболеваниях печени // Российский семейный врач. 2013. №4.