

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРЕКРЕСТНОГО СИНДРОМА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Сагынбаева В. Э.¹, Лазебник Л. Б.¹, Гудкова Р. Б.², Ефремов Л. И.², Винницкая Е. В.², Дорофеев А. С.²

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова».

² Московский клинический научно-практический центр ДЗМ.

CLINICAL IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTICS OF OVERLAP SYNDROME DURING AUTOIMMUNE HEPATIC DISORDERS

Saginbaeva V. E.¹, Lazebnik L. B.¹, Gudkova R. B.², Yefremov L. I.², Vinnickaya E. V.², Dorofeev A. S.²

¹ State funded institution of higher professional education "Moscow State Medical and Dental University of A. I. Evdokimov"

² State funded health institution "Moscow clinical science-practical center of Moscow health department"

Сагынбаева
Венера Эсенбаевна
Saginbaeva Venera E.
E-mail:
venera_32@rambler.ru

Резюме

Комплексное определение сывороточных аутоантител к антигенам печени методом ИФА и иммуноблота позволяет увеличить частоту выявления перекрестного синдрома при аутоиммунных заболеваниях печени и их раннюю диагностику, что имеет важное клиническое, диагностическое и прогностическое значение. Уровни перекрестных аутоантител сочетаются с биохимическими показателями и с активностью заболеваний и выраженностью аутоиммунных процессов при синдроме перекреста ПБЦ/АИГ.

Ключевые слова: Аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, перекрестные синдромы ПБЦ/АИГ, аутоантитела к антигенам печени: ANA, AMA-M2, anti-ASGPR, anti-LKM-1, anti-SLA/LP, anti-LC1, anti-gp 210, anti-sp100, anti-F-Actin, anti-Desmin и anti-Myosin.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 108 (8):60–65

Summary

The complex determination of serum autoantibodies to hepatic antigens using enzyme immunoassay and immunoblot allows to increase the frequency of overlap syndrome identification during autoimmune hepatic disorders and its early diagnostics, that has a big clinical, diagnostic and prognostic importance. The levels of overlap autoantibodies combine with biochemical index and with disease activity and intensity of autoimmune processes during overlap syndrome of primary biliary cirrhosis/autoimmune hepatitis (PBC/AIH).

Keywords: autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, overlap syndrome PBC/AIH, autoantibodies to hepatic antigens ANA, AMA-M2, anti-ASGPR, anti-LKM-1, anti-SLA/LP, anti-LC1, anti-gp 210, anti-sp100, anti-F-Actin, anti-Desmin and anti-Myosin.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 108 (8):60–65

Типичными для аутоиммунного гепатита (АИГ) являются 5–10 кратное повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), нарушения обмена билирубина и гипергаммаглобулинемия, обусловленная повышением IgG. Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) слегка повышен или нормальный, может быть повышена активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Почти все больные АИГ демонстрируют различный спектр аутоантител в сыворотке крови, как правило, не отражающих тяжесть

заболевания. До 78–80% больных серопозитивны по антинуклеарным антителам (ANA) или антителам к гладкой мускулатуре (ASMA) или обоим аутоантителам. Очень небольшой процент больных имеют антитела к микросомам печени (anti-LKM-1), реагирующим с изоэнзимом цитохрома P450 2D6. Как правило, данные пациенты серонегативны по ANA и ASMA, поэтому все больные с подозрением на АИГ проходят тестирование на ANA, ASMA и anti-LKM-1 [1,2,3,7].

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) сопровождается прогрессирующим течением с иммунным ответом на клетки билиарных протоков. У всех больных с ПБЦ появляются аутоантитела, которые реагируют с антигенами митохондрий. Пируват-декарбоксилазный комплекс осуществляет расщепление липидов и подвержен действию многих гепатотоксических веществ. Его антигенная модификация играет ведущую роль в развитии аутоиммунного ответа при ПБЦ. Антинуклеарный фактор встречается у 70–90% больных с ПБЦ [5]. Для ПБЦ типичен гранулематозный негнойный деструктивный холангит с поражением междольковых и септальных желчных протоков.

Антитела к гладким мышцам (ASMA) являются основными серологическими маркерами АИГ 1 типа, который преобладает среди взрослых. Существует несколько видов антител к гладким мышцам, в том числе к фибриллярному (F-) актину, десмину, миозину [5].

Антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (anti-ASGPR) Асиалогликопротеиновый рецептор представляет собой трансмембранный гликопротеин, который способен образовывать и представлять многочисленные внутренние и наружные антигены гепатоцитов. Anti-ASGPR являются высокоспецифическим маркером аутоиммунного гепатита, они повышаются при активном АИГ у 40–50% случаев больных [5].

Антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM-1) — отмечаются на фоне АИГ 2 типа. Антитела к микросомам реагируют с микросомальной фракцией клеток печени и почек. Anti-LKM-1 отмечаются при АИГ у детей и в единичных случаях встречаются у взрослых при вирусном гепатите С [5].

Антитела к цитоплазматическому антигену печени (anti-LC-1). Совместно с антителами к LKM-1 при АИГ 2 типа отмечаются антитела к цитозольному антигену печени (LC-1). Эти антитела направлены к одному из белков цитоплазмы гепатоцита массой 230 кДа. Для их выявления может

использоваться непрямая иммунофлюоресценция (ИРИФ) на тройном субстрате тканей крысы. Однако антитела anti-LC-1 очень сложно обнаружить на фоне высоких титров anti-LKM-1. Для исследования этой разновидности аутоантител в практической работе целесообразно использовать иммуноферментный анализ (ИФА) и иммуноблоттинг [5].

Антитела к растворимому антигену печени и поджелудочной железы (anti-SLA/LP). Для диагностики АИГ используется еще один редко встречающийся, но очень специфический серологический маркер, который представляет собой антитела к растворимому печеночному антигену (soluble liver antigen-SLA). Anti-SLA/LP отмечаются в 10–20% всех случаев АИГ. При наличии данных аутоантител АИГ хуже поддается иммуносупрессивной терапии [5].

Антитела к митохондриям (AMA). Описано 9 видов аутоантител к антигенам митохондрий. При ПБЦ чаще (95%) отмечаются антитела M2, направленные к пируват-декарбоксилазному комплексу. Значительно реже отмечаются AMA других видов. AMA-M1 имеют перекрестную реакцию с антителами к кардиолипину, а AMA-M7 отмечаются при миокардитах. AMA-M2, — M4, — M8 и -M9 наиболее характерны для ПБЦ. AMA-M2, в отличие от других видов, обычно обнаруживается в высоких титрах. AMA-M5 обнаруживаются при антифосфолипидном синдроме и др. ревматических заболеваниях. AMA-M6 встречаются при лекарственно-индуцированных гепатитах [5].

Антитела к sp100 (anti-sp100). Anti-sp-100 являются антигенами антинуклеарного фактора (АНФ) со свечением точек в ядре, которые часто отмечаются при ПБЦ [5].

Антитела к gp210 (anti-gp210) [8]. Anti-gp-210 определяются методом ИРИФ на Hep-2 клетках с выявлением периферического типа свечения ядра за счет реакции с порами ядерной мембраны. Эти минорные разновидности аутоантител отмечаются у 10–30% больных ПБЦ [5].

Перекрестные синдромы

Перекрестные синдромы между различными аутоиммунными заболеваниями печени (АИГ и ПБЦ) встречаются в 18% случаев, хотя трудны для диагностики в связи с отсутствием четкой клинической картины и нуждаются в изменении стратегии лечения. Известно, что у 5–8% больных АИГ имеются признаки первичного билиарного цирроза (ПБЦ): повышение уровня билирубина и ЩФ, гистологические изменения в ткани печени. В то же время у 9–19% больных ПБЦ имеются признаки АИГ. Для диагностики синдрома перекреста АИГ/ПБЦ характерны два из трех признаков АИГ и два из трех признаков ПБЦ. Диагноз АИГ основывается на следующих признаках: а) повышение АЛТ ≥ 5 —кратного уровня верхней границы нормы; б) повышение IgG ≥ 2 норм или выявление ASMA; в) умеренная или высокая степень перипортальных или перисептальных лимфогистоцитарных ступенчатых некрозов. Для диагноза ПБЦ необходимы два из трех признаков: а) повышение содержания ЩФ ≥ 2 норм или повышение активности ГГТП ≥ 5 -норм; б) выявление AMA-M2; в)

морфологические признаки поражения желчных протоков в виде хронического деструктивного негнойного холангита. Перекрестный синдром АИГ/ПБЦ может наблюдаться в двух вариантах. Первичный вариант характеризуется преобладанием гистологических признаков АИГ и биохимических, а также серологических показателей, свойственных ПБЦ: обнаружение AMA-M2, холестаза, повышение IgM при очень умеренном увеличении уровня γ -глобулинов и IgG, низкий титр ANA и/или ASMA, наличие HLA-B8, DR3 DR4. Второй вариант перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ имеет гистологические признаки, типичные для ПБЦ: инфильтрацию портальных полей, деструкцию и пролиферацию желчных протоков с уменьшением их числа и появлением гранул в ткани печени вблизи с желчными протоками. В то же время при морфологическом исследовании можно выявить и признаки АИГ, проявляющиеся ступенчатыми и мостовидными некрозами. AMA-M2 при этом не выявляются, в сыворотке крови обнаруживают ANA и ASMA [1,2,4,6,7].

Рисунок 1.
Частота встречаемости перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ среди АИЗП (n=56)

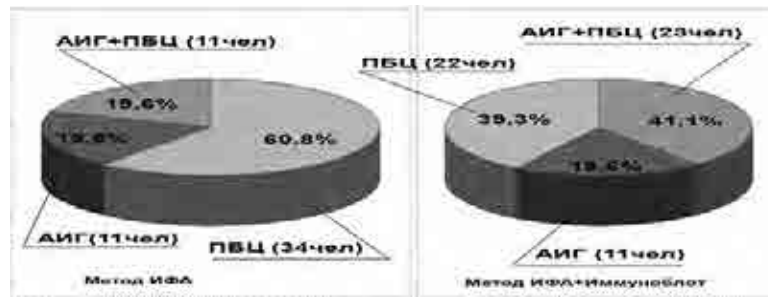


Рисунок 2.
Спектр аутоантител и их соотношения при перекрестном синдроме ПБЦ/АИГ.



Таблица 1
Клинические проявления у больных аутоиммунными заболеваниями печени, протекающими изолированно и с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ

№	Клинические проявления	ПБЦ (n=22)	АИГ (n=11)	ПБЦ/АИГ (n=23)
1	Общая слабость и утомляемость	12 (57,1%)	8 (72,7%)	16 (69,5%)
2	Кожный зуд	11 (50%)	1 (9,1%)	11 (47,8%)
3	Тяжесть или боли в правом подреберье	11 (50%)	6 (54,5%)	14 (60,8%)
4	Желтуха	9 (40,9%)	4 (36,3%)	10 (43,4%)
5	Увеличение печени	10(45,4%)	3 (27,2%)	13 (56,5%)

Таблица 2
Параметры биохимической активности у больных аутоиммунными заболеваниями печени, протекающими изолированно и с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ

№	Лабораторные показатели	ПБЦ (n=22)	АИГ (n=11)	ПБЦ/АИГ (n=23)
1	АЛТ (Ед/л)	78,3±13,0	157,4±32,3**	185,1±57,0**
2	АСТ (Ед/л)	79,9±11,8	185,3±58,8**	186,2±63,2**
3	ГГТП (Ед/л)	332,1±55,6**	175,3±38,7	394,6±62,5**
4	ЩФ (Ед/л)	427,0±78,0**	136,2±18,1	394,9±55,6**
5	Общий билирубин (мкмоль/л)	30,3±5,8	52,9±22,4**	43,7±11,6**
6	Прямой билирубин (мкмоль/л)	14,7±5,2	24,4±12,6**	23,0±8,7**

Примечание:
**p<0,001

Таблица 3
Иммунологические показатели у больных аутоиммунными заболеваниями печени, протекающими изолированно и с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ

№	Спектр аутоантител	ПБЦ (n=22)	АИГ (n=11)	ПБЦ/АИГ (n=23)
1	АМА-М2 (Ед/л)	213,4±20,9**	-	196,1±14,4
2	ANA	-	1,72±0,3	5,44±1,6**
3	anti -ASGPR	-	1 больной	1,46±0,1
4	anti -Gp-210	1,8±0,2	-	-
5	anti - Sp-100	1 больной	-	3,66±0,7
6	anti - десмин	-	-	1,3±0,2
7	anti - F-актин	-	-	2,25±0,7
8	anti - LKM-1	-	-	2,02±0,4
9	anti - SLA/LP	-	-	1,55±0,05

Примечание:
**p<0,001

Для выявления синдрома перекреста среди больных АИЗП доказана важная роль ANA, ASMA, anti-LKM-1 и AMA-M2, которые диагностируются иммунологическими методами. Однако в диагностике перекрестного синдрома (overlape syndrome) в литературе отсутствуют сведения об исследовании anti-ASGPR и Liver-9-Line (AMA-M2, anti-LKM, anti-SLA/LP, anti-LC1, anti-gp 210, anti-sp100, anti-F-Actin, anti-Desmin и anti-Myosin). Вышеизложенные обстоятельства определили цель настоящей работы.

Материал и методы исследования

С 2010 года по 2012 года в отделении патологии кишечника ЦНИИГ обследовано 56 больных с АИЗП, из них 34 с ПБЦ (33 женщины, 1 мужчина) и 11 больных с АИГ (10 женщин, 1 мужчина), 11-перекрестный синдром ПБЦ/АИГ (10 женщин, 1-мужчина). Возраст больных 22–82 лет, средний возраст — $58,2 \pm 1,9$ (M $\pm\sigma$).

Диагноз верифицирован данными клинических, лабораторных, иммунологических, гистологических и инструментальных методов исследования. AMA-M2 (количественный), ANA и anti-ASGPR определяли в сыворотке крови больных иммуноферментным методом с применением тест-систем «Orgentec» (Германия) и «Generic Assays» (Австрия). Аутоантитела Liver-9-Line (AMA-M2, anti-LKM,

Цель исследования: комплексное определение сывороточных аутоантител к антигенам печени методом ИФА (ANA, AMA-M2, anti-ASGPR) и иммуноблота (Liver-9-Line: AMA-M2, anti-LKM, anti-SLA/LP, anti-LC1, anti-gp 210, anti-sp100, anti-F-Actin, anti-Desmin и anti-Myosin) для ранней диагностики синдрома перекреста (overlape syndrome) среди аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП).

anti-SLA/LP, anti-LC1, gp 210, sp100, anti-F-Actin, anti-десмин и anti-миозин) определяли в сыворотке крови больных методом иммуноблота с применением тест-систем «Orgentec» (Германия). С целью оценки размеров печени и селезенки, структурных изменений паренхимы органов, наличия и степени выраженности портальной гипертензии проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. У всех больных АИЗП уровни аутоантител сопоставляли с биохимическими параметрами активности заболевания. Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «STATISTICA 6.0», достоверность полученных величин определяли при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При определении сывороточных аутоантител к антигенам печени методом ИФА (ANA и AMA-M2) из 56 больных АИЗП у 11 больных (19,6%) выявлен перекрестный синдром ПБЦ/АИГ. При этом, концентрация AMA-M2 и ANA в среднем составила соответственно $198,4 \pm 13,0$ Ед/мл и $3,78 \pm 1,0$ (норма < 20 Ед/мл и $< 1,0$).

При комплексном определении сывороточных аутоантител к антигенам печени методом ИФА (ANA, AMA-M2, anti-ASGPR) и методом иммуноблота (Liver-9-Line: AMA-M2, anti-LKM, anti-SLA/LP, anti-LC1, anti-gp 210, anti-sp100, anti-F-Actin, anti-Desmin и anti-Myosin) установлено, что среди 56 больных АИЗП синдром перекреста ПБЦ/АИГ обнаружен у 23 (41,1%). Среди 34 больных ПБЦ у 12 (35,3%) выявлен синдром перекреста ПБЦ/АИГ. Из 11 больных АИГ синдром перекреста ПБЦ/АИГ не выявлялся (рис.1).

Полученные данные позволили нам выделить при ПБЦ 8 типов перекрестно реагирующих аутоантител: AMA-M2+ANA, AMA-M2+sp100, AMA-M2+gp210, AMA-M2+F-Actin, AMA-M2+Desmin, AMA-M2+ASGPR, AMA-M2+LKM-1, AMA-M2+SLA/LP. (рис.2)

Из данных рис.2., среди 56 больных АИЗП, у 45 (80,3%) больных выявлялись AMA-M2, содержание которых в среднем составило $198,3 \pm 13,0$ (норма < 20 Ед/мл), у 7 больных (12,5%) — anti-sp100 и у 6 (10,7%) -anti-ASGPR, при этом средняя концентрация составляла соответственно $3,58 \pm 0,6$ и $1,46 \pm 0,1$ (норма $< 1,0$), у 2 больных (3,6%) выявлялись anti-gp210, что в среднем составило $1,8 \pm 0,2$, при норме $< 1,0$. У 4 больных (7,1%) выявлены anti-F-Actin и anti-LKM-1, концентрация которых в среднем составила соответственно $2,25 \pm 0,7$ и $2,02 \pm 0,4$ (норма $< 1,0$). Еще у 2

больных (3,6%) выявлены anti-Desmin и anti-SLA/LP, концентрация в среднем составляла соответственно $1,3 \pm 0,2$ и $1,55 \pm 0,1$ при норме $< 1,0$.

При оценке клинических проявлений в исследуемых заболеваниях были отмечены следующие изменения (табл. 1).

Из данных таб.1 следует отметить, что в группах больных АИГ и синдрома перекреста ПБЦ/АИГ, практически с одинаковой частотой отмечались общая слабость и утомляемость (72,7% и 69,5% соответственно), чем у больных с ПБЦ (57,1%). Кожный зуд, желтуха и увеличение печени чаще наблюдались у больных ПБЦ и синдрома перекреста ПБЦ/АИГ, по сравнению с больными АИГ, однако у больных с АИГ кожный зуд наблюдался только у одного больного.

Тяжесть и боли в правом подреберье чаще наблюдались у больных синдромом перекреста ПБЦ/АИГ (60,8%) по сравнению с больными ПБЦ и АИГ (50% и 54,5% соответственно).

Более наглядной была характеристика показателей синдрома цитолиза и холестаза в группах заболеваний АИГ, ПБЦ и синдром перекреста ПБЦ/АИГ (табл. 2)

Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о наивысшей активности синдрома цитолиза и холестаза у больных с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ по сравнению с больными АИГ и ПБЦ ($p < 0,001$). Наивысшая активность АЛТ наблюдалась у больных с АИГ и перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ $157,4 \pm 32,3$ и $185,1 \pm 57,0$ Ед/мл соответственно, по сравнению с больными ПБЦ $78,3 \pm 13,0$ Ед/л ($p < 0,001$). При оценке АСТ также обнаружилось значительное повышение у больных с АИГ и синдромом перекреста ПБЦ/АИГ $157,4 \pm 32,3$ и $185,1 \pm 57,0$

Таблица 4

Показатели белково-синтетической функции печени у больных аутоиммунными заболеваниями печени, протекающими изолированно и с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ

№	Лабораторные показатели	ПБЦ (n=22)	АИГ (n=11)	ПБЦ/АИГ (n=23)
1	Протромбиновый индекс (%)	86,4±3,2**	70,8±6,6	85,5±4,8**
2	Холестерин (мкмоль/л)	7,2±0,4**	5,7±0,7	6,6±0,4**
3	Общий белок (г/л)	78,0±1,2**	76,1±2,9**	72,0±3,0
4	Альбумин (г/л)	37,5±0,9	33,6±4,4**	37,4±1,3

Примечание:

**p<0,001

Таблица 5

Параметры портального кровотока у больных аутоиммунными заболеваниями печени, протекающими изолированно и с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ

№	УЗИ-параметры	ПБЦ (n=22)	АИГ (n=11)	ПБЦ/АИГ (n=23)
1	Диаметр воротной вены (мм)	12,0±0,5	13,6±1,4**	12,5±0,6
2	Диаметр селезеночной вены (мм)	7,2±0,4**	6,2±0,4	7,2±0,4**

Примечание:

**p<0,001

Таблица 6

Степень фиброза у больных аутоиммунными заболеваниями печени, протекающими изолированно и с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ

№	АИЗП	METAVIR			
		F1	F2	F3	F4
1	ПЦБ (n=22)	1 (4,5%)	4(18,2%)	1(4,5%)	4(18,2%)
2	АИГ (n=11)	-	1(9,1%)	-	4(36,3%)
3	ПБЦ/АИГ (n=23)	2 (8,6%)	2(8,6%)	2(8,6%)	3(13,0%)

Таблица 7

Степень варикозного расширения вен пищевода у больных аутоиммунными заболеваниями печени, протекающими изолированно и с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ

№	АИЗП	ВРВП		
		1 степень	2 степень	3 степень
1	ПЦБ (n=22)	1 (4,5%)	2 (9,1)	3 (13,6%)
2	АИГ (n=11)	1 (9,1)	-	-
3	ПБЦ/АИГ (n=23)	3 (13,0%)	2(8,6%)	3 (13,0%)

Ед/л соответственно по сравнению с больными ПБЦ 79,9±11,8 Ед/л (p<0,001). Параллельно с показателями синдрома цитолиза изменялись биохимические показатели холестаза. Активность ГГТП у больных с ПБЦ и синдромом перекреста ПБЦ/АИГ была достоверно выше (332,1±55,6 и 394,6±62,5 Ед/л соответственно) по сравнению с АИГ (175,3±38,7 Ед/л, p<0,001). При оценке ЩФ также обнаружилось достоверное повышение ее уровня у больных с ПБЦ и синдромом перекреста ПБЦ/АИГ (427,0±78,0 и 394,9±55,6 Ед/л соответственно) по сравнению с больными АИГ (136,2±18,1 Ед/л) p<0,001. При этом уровень общего билирубина достоверно повышался у больных с АИГ и синдромом перекреста ПБЦ/АИГ (52,9±22,4 и 43,7±11,6 мкмоль/л, соответственно) по сравнению с больными ПБЦ (30,3±5,8 мкмоль/л) p<0,001. Повышения уровня непрямого билирубина также достоверно отличались у больных с АИГ и синдромом перекреста ПБЦ/АИГ (24,4±12,6 и 23,0±8,7 мкмоль/л, соответственно) по сравнению с больными ПБЦ (14,7±5,2 мкмоль/л) p<0,001.

Из данных табл. 3. видно, что у больных ПБЦ, отмечалось достоверное повышение концентрации АМА-M2, по сравнению с больными перекрестным синдромом (213,4±20,9 и 196,1±14,4 соответственно, p<0,001). Содержание ANA достоверно выше у больных с перекрестными синдромами ПБЦ/АИГ, по сравнению с больными АИГ (5,44±1,6 и 1,72±0,3 соответственно, p<0,001). Среди 23 больных синдромом перекреста ПБЦ/АИГ, anti-ASGPR выявлена у 4 чел. (17,6%), при этом средняя концентрация составила: 1,46±0,1 (норма <1). Следует отметить, что среди 11 больных с АИГ, только у 1 чел. (9,1%) выявлены anti-ASGPR, при этом концентрация составила-3,1 (при норме <1,0). Содержание anti-десмин, anti-F-актин, anti-LKM-1, anti-SLA/LP выявлялись только у больных с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ, содержание в среднем составило 1,3±0,2; 2,25±0,7; 2,02±0,4; 1,55±0,05 соответственно (норма <1,0). Данные аутоантител среди больных ПБЦ и АИГ не наблюдались. Следует отметить, что среди 22 больных ПБЦ, у 2 чел. (9,1%) выявлены anti-grp-210,

концентрация которых в среднем составила $1,8 \pm 0,2$ (норма $< 1,0$), данные аутоантитела среди больных АИГ и синдромами перекреста ПБЦ/АИГ не выявлялись. Повышенное содержание anti-sp-100 выявлялось среди 23 больных с перекрестным синдромом у 6 (26%), при этом средняя концентрация составила $3,66 \pm 0,7$ при норме $< 1,0$. Среди 22 больных ПБЦ только у одного больного (4,5%) выявлены anti-sp-100, а среди больных АИГ не обнаружены.

При характеристике гепатопривного синдрома важным явилось определение показателей белково-синтетической функции печени (табл. 4)

Как видно из табл. 4, при анализе лабораторных показателей, характеризующих белково-синтетическую функцию печени, у больных с ПБЦ и синдромом перекреста ПБЦ/АИГ уровень протромбинового индекса отмечался практически в пределах нормы, однако у больных с АИГ наблюдалось достоверное снижение протромбина до нижней границы нормы $70,8 \pm 6,6\%$ ($p < 0,001$). У больных во всех группах заболеваний уровень общего белка отмечался практически в пределах нормы. Однако у больных с АИГ выявлялось достоверное снижение альбумина до $33,6 \pm 4,4$ г/л ($p < 0,001$), а у больных с ПБЦ и перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ содержание альбумина отмечалось в пределах нормы. Уровень холестерина у больных с ПБЦ и перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ отмечался достоверно повышенным до $7,2 \pm 0,4$ и $6,6 \pm 0,4$ ммоль/л по сравнению с больными АИГ ($5,7 \pm 0,7$ ммоль/л, $p < 0,001$).

При ультразвуковом исследовании печени (табл. 5) наблюдалось увеличение печени у 10 из 22 больных ПБЦ, у 3 из 11 больных АИГ, у 13 из 23 больных с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ. Структура паренхимы печени практически у всех больных АИЗП была неоднородной, эхогенность повышена, сосудистый рисунок обеднен. При УЗИ печени и селезенки средние показатели воротной и селезеночной вены были

в пределах нормы. При доплерографии (УЗДГ) воротной и селезеночной вены среди 22 больных с ПБЦ у 12 (54,5%) выявлена портальная гипертензия, из 11 больных АИГ портальная гипертензия наблюдалась у 4 (36,3%), среди 23 больных синдромом перекреста ПБЦ/АИГ у 9 (39,1%).

При проведении УЗ-эластометрии (табл. 6) среди 22 больных ПБЦ, у 1 (4,5%) наблюдалась степень фиброза по METAVIR F1 и F3, у 4 больных (18,2%) степень фиброза по METAVIR F2 и F4. Из 11 больных с АИГ, у 1 (9,1%) — выявлена степень фиброза по METAVIR F2, у 4 (36,3%) — степень фиброза по METAVIR F4. Среди больных с синдромом перекреста ПБЦ/АИГ, у 2 (8,6%) обнаружена степень фиброза по METAVIR F1, F2, F3, у 3 (13,0%) — степень фиброза по METAVIR F4.

Результаты, представленные в табл. 7, при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) среди 22 больных ПБЦ: у 1 (4,5%) выявлено варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) 1 ст., у 2 (9,1%) — ВРВП 2 ст., у 3 (31,6%) — ВРВП 3 ст. Из 11 больных с АИГ, только у одного больного (9,1%) — выявлено ВРВП 1 ст., ВРВП 2–3 ст. не наблюдались. Среди 23 больных синдромом перекреста ПБЦ/АИГ у 3 чел. (13,0%) обнаружено ВРВП 1 ст. и 3 ст., у 2 (8,6%) — ВРВП 2 ст.

Таким образом, комплексное определение сывороточных аутоантител к антигенам печени методом ИФА (ANA, anti-ASGPR) и иммуноблота (Liver-9-Line: AMA-M2, anti-LKM, anti-SLA/LP, anti-LC1, anti-gp 210, anti-sp100, anti-F-Actin, anti-Desmin и anti-Myosin) позволяет увеличить частоту раннего выявления перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ при аутоиммунных заболеваниях печени, что имеет важное клиническое, диагностическое и прогностическое значение. Уровни перекрестных аутоантител сочетаются с биохимическими показателями, с активностью заболеваний и выраженностью аутоиммунных процессов при синдроме перекреста ПБЦ/АИГ.

Выводы

1. При комплексном определении сывороточных аутоантител к антигенам печени методом ИФА и иммуноблота среди 56 больных АИЗП у 23 (41,1%) обнаружен синдром перекреста ПБЦ/АИГ
2. При определении спектра аутоантител из двух семейств к антигенам печени среди больных АИЗП выявлялись 8 типов перекрестно реагирующих антител, из них 5 аутоантитела характерные для АИГ, 3 аутоантитела характерные для ПБЦ, что свойственно для перекрестного синдрома.
3. Уровни перекрестных аутоантител сочетаются с биохимическими показателями (высокой

активностью синдрома цитолиза и холестаза), с тяжестью течения и выраженностью аутоиммунных процессов синдромом перекреста ПБЦ/АИГ.

4. Одновременное определение сывороточных аутоантител к антигенам печени методом ИФА и иммуноблота позволяет повысить выявление перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ при аутоиммунных заболеваниях печени и их раннюю диагностику, что имеет важное клиническое, диагностическое и прогностическое значение, а также своевременной ранней терапии.

Литература

1. Czaja A. J., Freese D. K. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479–97
2. Krawitt E. L. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54–66.
3. Филатова А. Л. Клиническое значение сывороточных аутоантител при заболеваниях печени // *Клиническая гепатология*. 2005. № 1. С. 45–47
4. Бурневич Э. З., Арион Е. А. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени // *Гепатологический форум*. 2009. № 2. С. 6–13.
5. Лапин С. В., Тотолян А. А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний // — СПб.: Человек, 2010. — 272 с.
6. Мухин Н. а., Лопаткина Т. Н., Бурневич Э. З. и др. Вариантные формы аутоиммунного гепатита // *Врач*. — 2010. — № 1. — С. 1–6.
7. Czaja A. J. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (8): 934–47