



## ПЕРЕКРЕСТНЫЕ АУТОИММУННЫЕ СИНДРОМЫ В ГЕПАТОЛОГИИ

*Подымова С.Д.*

ГБОУ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
Минздравсоцразвития России

*Подымова Светлана Дмитриевна*

*E-mail: VKSakharov@mephi.ru*

### РЕЗЮМЕ

Наряду с традиционными аутоиммунными заболеваниями печени — аутоиммунным гепатитом (АИГ), первичным билиарным циррозом (ПБЦ), первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) — в клинической практике встречаются синдромы аутоиммунного перекреста. Термин перекрестный синдром означает, что у одного больного наблюдаются признаки двух различных аутоиммунных заболеваний печени, имеющих, вероятно, общий патогенез.

В статье с учетом литературных данных и собственного опыта приводятся диагностические критерии различных перекрестных синдромов: АИГ и ПБЦ, АИГ и ПСХ; а также сочетание АИГ и хронического гепатита С.

Рассматриваются наиболее целесообразные сочетания и дозы преднизолона (будесонида), азатиоприна и урсодезоксихолевой кислоты, рекомендуемые для лечения различных вариантов перекрестного синдрома, а также лечебная тактика при сочетании АИГ и хронического гепатита С.

**Ключевые слова:** перекрестный синдром: определение, диагностика; перекрестные синдромы АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ, клиника, гистология, лечение; АИГ и хронический гепатит С.

### SUMMARY

Along with the traditional autoimmune liver diseases — autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) — in clinical practice there are syndromes of autoimmune decussating. The term cross-syndrome means that in one patient there are signs of two different autoimmune liver diseases, that probably have a common pathogenesis.

In line with the literature data and own experience of the diagnostic criteria there are different cross-syndromes: AIH and PBC, AIH and PSC; and also a combination of AIH and chronic hepatitis C. The most appropriate combinations and doses of prednisolone (budesonid), azathioprine and ursodesoxycholic acid, recommended for treatment of various options of cross-syndrome, as well as medical tactics in view of the conjunction of AIH and chronic hepatitis C, have been considered.

**Keywords:** cross syndrome: definition, diagnostics; cross syndromes AIH/PBC, AIH/PSC, clinic, histology, treatment; AIH and chronic hepatitis C.

**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.

Термин «перекрестный синдром» был введен для обозначения вариантов форм АИГ. Большинство авторов представляют перекрестный синдром (ПС) как сочетание двух аутоиммунных заболеваний

печени, одно из которых всегда АИГ 1-го или 2-го типа, наряду с которым имеются признаки ПБЦ, ПСХ. До сих пор ведутся дискуссии, является ли перекрестный синдром самостоятельным заболеванием или только вариантом аутоиммунного гепатита

Вместе с тем перекрестный синдром можно рассматривать как самостоятельную форму аутоиммунных болезней печени, которая включает синдромы АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ. Этот термин, однако, следует применять осторожно и только для небольшого числа больных, которые имеют явные черты, преимущественно гистологические и рентгенологические, а не только серологические и биохимические двух аутоиммунных заболеваний печени.

Стандартизация диагностических критериев для различных синдромов отсутствует.

Совместное течение АИГ и хронического гепатита С, имеющего такую особенность течения, как многочисленные иммунные проявления, по-видимому, целесообразно обозначать как синдром подобный аутоиммунному перекресту ввиду того, что в этих случаях нельзя исключить вирусную природу АИГ.

Долгие годы как вариантная форма аутоиммунных заболеваний печени рассматривался **аутоиммунный холангит** (АИХ). G. Brunner, O. Klinge [1] в 1987 году описали трех женщин с гистологическими и клиническими признаками ПБЦ, но у всех отсутствовали АМА в сыворотке крови и выявлялись в высоком титре антиядерные антитела (ANA). Сочетание указанных признаков и положительный ответ на иммуносупрессивную терапию позволили авторам выделить этих больных из группы АМА-положительных ПБЦ и предложить диагноз «иммунный холангит».

P. Michielletti и соавт. [2] подчеркнули нозологическую самостоятельность этого варианта заболевания и предложили термин аутоиммунный холангит, утвердившийся в литературе. Начиная с этого сообщения ведется обсуждение, являются ли ПБЦ и АИХ отдельными заболеваниями или это варианты одной-единственной болезни, отличающиеся только по структуре аутоантител. Применение современных чувствительных методов выявления АМА — иммуноферментного анализа с очищенными митохондриальными антигенами и иммуноблотинга — значительно повысило число положительных результатов выявления АМА при отрицательных данных реакции непрямой иммунофлюоресценции.

При иммуногистохимическом исследовании как у больных с АМА-положительным ПБЦ, так и при АМА-негативном ПБЦ на апикальных участках эпителия желчных протоков обнаруживается экспрессия ПДК-Е 2, что свидетельствует в пользу общего патогенеза этих вариантов ПБЦ [3]. Возможно, единственным отличием этих двух форм болезни является их ассоциация с HLA. В то время как HLA

DR8 преобладает при АМА-положительном ПБЦ, HLA DR4 и DR3 выявляются при АМА-негативном ПБЦ. Эти факты свидетельствуют, что АМА-положительный ПБЦ и АМА-негативный ПБЦ имеют сходные клинические и гистологические характеристики и являются вариантами одного заболевания.

Аутоиммунный холангит в настоящее время следует рассматривать не как самостоятельное заболевание, а как синоним АМА-негативного ПБЦ.

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 (табл. 1).

Таблица 1

ВАРИАНТЫ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ	
Перекрестный и подобные перекрестному синдромы	Изменение диагноза аутоиммунной болезни печени
АИГ/ПБЦ АИГ/ПСХ АИГ-хронический гепатит С	ПБЦ ↔ АИГ АИГ ↔ ПСХ

По данным разных авторов, среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени перекрестный синдром встречается с частотой до 10% (табл. 2). 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].

Таблица 2

ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПЕРЕКРЕСТНОГО СИНДРОМА, %		
Перекрестный синдром	А.Ж. Czaja [6]	У. Лейшнер [7]
АИГ/ПБЦ	8	7–9
АИГ/ПСХ	6	1–6
АИГ-гепатит С	10	10

Вариант перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ описан только у взрослых пациентов, потому что ПБЦ не наблюдается в детском возрасте. АИГ/ПСХ чаще встречается у детей и молодых пациентов.

Этиология хронических заболеваний печени, протекающих с синдромом аутоиммунного перекреста, остается неизвестной. Наблюдается наследственная предрасположенность к ПБЦ, ПСХ и АИГ. Следует подчеркнуть, что наличие аутоиммунных заболеваний печени у родственников — важный

признак, указывающий на возможную аутоиммунную природу заболевания печени.

Давно замечена взаимосвязь между антигеном главного комплекса гистосовместимости лейкоцитов человека (HLA) и рядом заболеваний, входящих в синдром аутоиммунного перекреста. Не вызывает сомнений, что генотип играет существенную роль в развитии заболеваний, входящих в синдром аутоиммунного перекреста. При анализе особенностей перекрестного синдрома среди населения Германии было показано, что больные с перекрестным синдромом АИГ/ПБЦ при сравнении с больными только с АИГ и только с ПБЦ (20 человек в каждой группе) обладают типичными гистологическими и серологическими особенностями ПБЦ (положительные антимитохондриальные антитела — М2 и/или деструкция желчных протоков), но с клинической картиной, более схожей с АИГ и хорошим ответом на лечение кортикостероидами [8].

Интересным представляется тот факт, что больные с особенностями перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ показали генетическую восприимчивость, типичную для АИГ с HLA B8, DR3, или DR4. Частота выявления этих антигенов гистосовместимости составляла у больных с АИГ 18 случаев из 20, с ПС — 17 из 20, а при ПБЦ — только у 4 из 20. Таким образом, можно предполагать, что у этих больных ПБЦ развиваются клинические особенности АИГ, а не холестатической болезни печени как результат их генетической предрасположенности, характерной для АИГ. Авторы предложили назвать перекрестный синдром у этих больных «гепатитной» формой ПБЦ.

Известные в настоящее время антитела не играют важной патогенетической роли при аутоиммунных заболеваниях печени, хотя антимитохондриальным антителам (АМА-М2) придается значение в развитии ПБЦ. Обнаруживаемые антитела образуют при отдельных заболеваниях различные сочетания и определяются в сыворотке в разных концентрациях.

Причины различий в составе антител могут быть объяснены двумя различными гипотезами воздействия патогенных и триггерных факторов. Во-первых, неизвестные патогенные и триггерные факторы вызывают два разных аутоиммунных заболевания печени, которые накладываются друг на друга. Во-вторых, неизвестный триггерный фактор способен привести к совершенно новому иммунному ответу с возникновением смешанной клинической картины двух заболеваний с определенными аутоантителами.

Специфический тип HLA больного может способствовать в последующем переходе клинической картины ПС в определенное аутоиммунное заболевание печени [7].

## ПЕРЕКРЕСТНЫЙ СИНДРОМ АИГ/ПБЦ

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  $\gamma$ -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.

Первые описания перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ относятся к 1970 годам [9; 10], и предполагалось, что этот синдром встречается чрезвычайно редко. В двух тщательных исследованиях, выполненных в конце 1990-х годов, перекрест АИГ/ПБЦ был найден у 8% из 199 больных, среди которых АИГ наблюдался у 162, а ПБЦ — у 37 больных [11] и у 9% из 130 пациентов с ПБЦ [12].

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  $\geq 2$  N или  $\gamma$ -ГТ  $\geq 5$  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  $\geq 5$  N;
- IgG  $\geq 2$  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].

## ИСТИННЫЙ ПЕРЕКРЕСТНЫЙ СИНДРОМ

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-М2)



в диагностическом титре и выше, ANA (антиглюклярные 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].

У. Лейшнер [7] наряду с описанным выше вариантом перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ выделяет второй вариант, при котором доминируют гистологические изменения, характерные для ПБЦ: деструкция и пролиферация желчных протоков, уменьшение их числа, образование гранулем, гиблимфоцитарная инфильтрация портальных полей.

В то же время отсутствуют серологические маркеры первичного билиарного цирроза — AMA не определяются, но обнаруживаются SMA и/или ANA, типичные для АИГ.

Уровень  $\gamma$ -глобулинов и IgG повышен умеренно. Уровень IgM повышен в меньшей степени, чем при ПБЦ.

Факторы риска HLA такие же, как и при АИГ: DR3, DR4 и ПБЦ-DR8.

Клинические признаки и особенности течения заболевания при этом варианте перекрестного синдрома не отличаются от ПБЦ. У больных ярко выражены клинические и биохимические признаки холестаза.

## ДИАГНОЗ

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].

Для ПБЦ критерии были следующие: щелочная фосфатаза сыворотки превышала нормальный уровень в два раза;  $\gamma$ -глутамил транспептидаза превышала нормальный уровень в пять раз; положительный тест на AMA; в пунктатах печени более чем в половине портальных трактов выявлялась дуктулопатия.

Критериями АИГ служили: пятикратное повышение аланиновой трансаминазы, высокий уровень гамма-глобулинов, положительный тест на антитела к гладкой мускулатуре.

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 АЛТ не менее 5 норм;
- IgG не менее 2 норм;
- SMA в диагностическом титре;
- наличие перипортальных ступенчатых некрозов.

## ЛЕЧЕНИЕ

Низкая распространенность перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ лишила возможности проведения рандомизированных контролируемых терапевтических исследований у этих больных. Терапевтические рекомендации полагаются на опыт лечения АИГ и ПБЦ.

Лечение истинного ПС АИГ/ПБЦ осуществляет комбинированно преднизолоном и УДХК.

Монотерапия УДХК у ряда больных вызывает улучшение клинических и лабораторных показателей [7], но в отличие от ПБЦ не влияет на гистологические изменения печени. Это положение относится и к лечению только глюкокортикостероидами. Тактика лечения зависит от варианта ПС.

При истинном ПС АИГ/ПБЦ с преобладанием аутоиммунного гепатита лечение назначается по схеме, применяемой при АИГ. Выявление наличия HLA B8, DR3 или DR4 требует усиления иммуносупрессивной терапии (табл. 3).

У больных с преобладанием синдрома холестаза назначают УДХК и небольшие дозы иммуносупрессантов. Выявление ассоциации с HLA DR8 может указывать на прогрессирование билиарного цирроза и, следовательно, необходимость постоянной терапии (табл. 4).

В отдельных случаях при малосимптомном течении ПС АИГ/ПБЦ с преобладанием симптомов холестаза на фоне длительного лечения только УДХК получена ремиссия заболевания и улучшение жизненного прогноза [5].

Роль других иммуносупрессантов, например азатиоприна (1–1,5 мг/кг ежедневно), в продолжительном ведении пациентов с перекрестным синдромом АИГ/ПБЦ не определена, но его успешное

Таблица 3

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕКРЕСТНОГО СИНДРОМА АИГ/ПБЦ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ПРИЗНАКОВ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА ПО ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ И КЛИНИЧЕСКИМ ДАННЫМ А ТАКЖЕ ПРИ АССОЦИИИ С HLA B8, DR3 ИЛИ DR4		
Лекарство	Ежесуточный прием	Продолжительность приема
Преднизолон*	30 мг	1–2 месяца
УДХК	10–15 мг/кг массы тела	
Преднизолон	20 мг	4–6 месяцев
УДХК	10–15 мг/кг массы тела	
Преднизолон или	10–15 мг	2–3 месяца
Азатиоприн	1–1,5 мг/кг массы тела	
УДХК	10–15 мг/кг массы тела	
Преднизолон или	5–10 мг	6–12 месяцев
Азатиоприн	1 мг/кг массы тела	
УДХК	10 мг/кг массы тела	

\* Преднизолон может быть заменен будесонидом (буденофальком).

Таблица 4

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕКРЕСТНОГО СИНДРОМА АИГ/ПБЦ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ПРИЗНАКОВ ПБЦ ПО ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ И КЛИНИЧЕСКИМ ДАННЫМ		
Лекарство	Ежесуточный прием	Продолжительность приема
1-й вариант		
УДХК	10–15 мг/кг массы тела	6–8 месяцев
Преднизолон	15 мг	
или Будесонид	6–9 мг	
УДХК	10–12 мг/кг массы тела	4–6 месяцев, при необходимости — постоянно
Преднизолон	5 мг	
или Будесонид	3 мг	
2-й вариант		
УДХК	10–15 мг/кг массы тела	
Преднизолон	10 мг	
Азатиоприн	50–100 мг	
Сочетание УДХК и азатиоприна при противопоказаниях к глюкокортикоидной терапии		

использование в при лечении АИГ может сделать этот иммунодепрессант привлекательной альтернативой/дополнением кортикостероидам, когда долгосрочная иммунодепрессивная терапия необходима [15]. Может наблюдаться резистентность к кортикостероидам у больных с перекрестным синдромом АИГ/ПБЦ, тогда рассматривается лечение другими иммунодепрессантами, например циклоспорином А [16].

При выраженной остеопорозе, трудно компенсируемом сахарном диабете, артериальной

гипертонии, глаукоме УДХК назначается в комбинации с азатиоприном.

При лечении второго варианта ПС АИГ/ПБЦ, когда клиническая картина соответствует первичному билиарному циррозу, терапию начинают с назначения УДХК и только в случае отсутствия эффекта добавляют иммуносупрессивные препараты.

Больная М., 40 лет, поступила в клинику пропедевтики внутренних болезней ММА 13 января 1998 года с жалобами на кожный зуд, усиливающийся по

ночам, скованность и боли при движениях в кистях рук, плечевых, коленных суставах, выраженную слабость, повышенную утомляемость.

В сентябре 1997 года впервые появился кожный зуд постоянного характера, довольно интенсивный, артралгии, слабость, состояние было расценено как аллергические реакции. При обследовании выявлено 3-кратное повышение билирубина, 13-кратное повышение уровня АлАТ и 10-кратное — АсАТ, активность ГГТП составила 8 норм, ЩФ — 6 норм.

Была госпитализирована в инфекционную больницу, изучены все маркеры гепатита В и С — выявлен HbsAg, выписана с диагнозом хронического гепатита В.

В декабре появляется желтуха, за время болезни похудела на 8 кг. Жалобы при поступлении в клинику изложены выше.

Перенесенные заболевания: в возрасте 25 лет был эпизод повышения температуры, артралгий, увеличения печени и селезенки с неспецифическими кожными проявлениями, купировавшийся противовоспалительными нестероидными препаратами.

Ставился диагноз ревматоидного артрита (болезнь Стилла). Рецидивов в последующем не было.

С января 1997 года — очаговая склеродермия.

Объективные данные при поступлении в клинику: состояние удовлетворительное, кожа и слизистые желтушные, на коже живота справа, на тыле стопы между пальцами имеются очаги поражения с восковидными бляшечными уплотнениями и валиком по периферии. Печень выступает на 1 см из-под края правой реберной дуги, селезенка не увеличена. Данные обследования больной приведены ниже. В клиническом анализе крови: эритроциты —  $4,0 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $5,0 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $204 \times 10^9/л$ , СОЭ — 26 мм/ч. Билирубин: общий — 3,7 мг%, прямой — 2,9 мг%. АлАТ — 465 ед., АсАТ — 550 ед., ГГТ — 208 ед., ЩФ — 527 ед. (N 39–117 ед.), общий белок — 8,7 г%, гамма-глобулины — 34,5%.

Иммунные маркеры: иммуноглобулины, мг%: IgA — 600, IgM — 166, IgG — 3050; выявляются LE-клетки; ANA — 1:640, SMA — 1:640, Ат к актину — 1:40, AMA — 1:160.

При исследовании маркеров гепатита В, С, D и G выявляются HBs-Ab, все другие маркеры отрицательные. Полимеразная цепная реакция на ДНК HBV, РНК HCV, HDV, HGV отрицательная. Церулоплазмин в сыворотке крови в пределах нормы.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости печень не увеличена, контуры ровные, паренхима диффузно уплотнена, воротная вена — 10,7 мм, желчный пузырь нормальных размеров, стенки плотные, дополнительных включений не содержит. Внутривеночные желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа нормальных размеров, паренхима неоднородно уплотнена. Селезенка — 118 × 44 мм (в пределах

нормы), ширина селезеночной вены в области ворот селезенки 8 мм, извита.

При обследовании окулистом данных за наличие синдрома Шегрена не выявлено.

Рентгенологическое обследование органов грудной клетки и желудка, а также костей кистей рук патологии не выявило.

Эхолокационная компьютерная томография: размеры камер сердца и толщина миокарда не изменены, сократимость не нарушена.

Консультация проф. Р. Н. Балабановой: энтезопатии носят вторичный характер и могут быть обусловлены хроническим гепатитом. Данных за ревматоидный артрит и системную склеродермию нет.

Диагностическая концепция состояла в исключении в первую очередь хронического вирусного поражения печени в фазе репликации вируса, а также исключения болезни Вильсона — Коновалова.

Далее должен был проводиться дифференциальный диагноз между аутоиммунными заболеваниями печени: 1) аутоиммунным гепатитом; 2) первичным билиарным циррозом; 3) аутоиммунной холангиопатией; 4) первичным склерозирующим холангитом.

На основании проведенного обследования были исключены вирусное поражение печени и болезнь Вильсона — Коновалова. Исключены также ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка.

Несомненно, имелись клинические, биохимические и серологические признаки аутоиммунного заболевания печени, характерные как для аутоиммунного гепатита, так и первичного билиарного цирроза печени. Повышение активности АлАТ, превышавшее норму более чем в 11 раз, высокий уровень гамма-глобулинов, высокий титр SMA, ANA — критерии, свойственные АИГ, в то же время 5-кратное повышение активности ферментов холестаза и высокий титр AMA являются высоко достоверными критериями наличия ПБЦ.

Для выявления гистологических критериев заболевания проведена пункционная биопсия печени 24.03.99. В биоптате: дольковое строение печени сохранено; гепатоциты в состоянии умеренно выраженной гиалинотической дистрофии; портальные тракты расширены неравномерно. В одних из них выражен склероз и небольшая клеточная инфильтрация в основном вокруг желчных протоков, в других клеточных элементов мало.

Во всех трактах — пролиферация эпителия протоков с закрытием их просветов. Клеточный инфильтрат не проникает в паренхиму долек. В дольках фиброз стромы во всех отделах выражен значительно, имеются мелкие очаги склероза в дольках, видны единичные тяжи соединительной ткани между портальными трактами. В разных частях долек скопление клеточных элементов в небольшом количестве в основном вокруг мелких желчных протоков (доцент И. В. Попова).

Следовательно, выявлены гистологические изменения, характерные для ПБЦ 1–2-й ст. на фоне выраженного склероза портальной и фиброза дольковой стромы.

Диагноз был сформулирован как перекрестный синдром между первичным билиарным циррозом и аутоиммунным гепатитом. Внепеченочные проявления: артралгии, энтезопатии, очаговая склеродермия.

На фоне базисной терапии инъекциями гемодеза и месячного курса лечения гептралом значительно уменьшился кожный зуд, однако слабость, артралгии не уменьшились, выросла активность аминотрансфераз, повысился титр антимитохондриальных антител до 1:640, и, исходя из наличия перекрестного синдрома, была начата сочетанная терапия преднизолоном с УДХК. 20 марта 1998 года: назначены преднизолон (П) в дозе 30 мг и урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 250 мг. Динамика лечения больной представлена на рисунке 1.

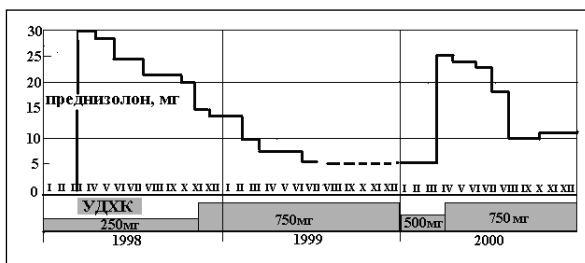


Рис. 1. Терапия больной М. в динамике.

Корреляция изменений клинических, биохимических, иммунологических показателей с проводимой терапией приведена в табл. 5 и 6.

Уже через неделю отмечено значительное улучшение общего самочувствия, исчезновение слабости, кожного зуда и желтухи, билирубин снизился до 1,3 мг%, прямой составил 1,2 мг%, более чем в 2 раза снизилась активность АлАТ,  $\gamma$ -ГТ и ЩФ.

Через 4 недели терапии исчезли боли в местах прикрепления сухожилий и мышц, наблюдалось снижение до нормальных цифр активности трансаминаз, иммуноглобулинов, исчезли иммунологические маркеры АИГ и ПБЦ, продолжали снижаться ферменты холестаза — активность ЩФ составила 2 нормы, активность  $\gamma$ -ГТ — 2,5 нормы.

В дальнейшем на фоне хорошего самочувствия проводилось медленное снижение дозы преднизолона. Через 8 месяцев больная получала 13,5 мг П, последующее уменьшение дозы П сочеталось с увеличением УДХК до 750 мг (с ноября 1998 года).

Попытка уйти от преднизолона с назначением 5 мг через день после 15 месяцев терапии привела к подъему трансаминаз в 2–2,5 раза. Вновь были назначены 5 мг преднизолона и 500 мг УДХК с января 2000 года. В марте у больной быстро нарастает слабость, артралгии, мышечные боли, более чем

в 10 раз повышается активность АЛТ, ЩФ достигает 2,5 нормы, уровень  $\gamma$ -ГТ — 3 норм, а также увеличивается количество гамма-глобулинов. Больная была выведена из этого состояния назначением 25 мг преднизолона в сочетании с 750 мг УДХК. Через месяц на фоне нормальных лабораторных показателей начато снижение дозы преднизолона.

**Заключение.** Приведенное наблюдение демонстрирует наличие ярких клинических и лабораторных симптомов, характеризующих как аутоиммунный гепатит, так и первичный билиарный цирроз печени, проявившихся одновременно. Обращают внимание яркие аутоиммунные проявления заболевания: поликлональная гипериммуноглобулинемия, высокие титры антиядерных, антигладкомышечных и антимитохондриальных антител. Гистологические критерии были присущи только ПБЦ.

В представленном нами наблюдении проводилась сочетанная терапия преднизолоном и УДХК, однако, учитывая преобладание клинических и лабораторных симптомов АИГ, была назначена высокая доза преднизолона (30 мг).

Попытка снять преднизолон после 15 месяцев лечения на фоне хорошего самочувствия, нормализации лабораторных показателей и увеличения дозы УДХК до 750 мг вновь привела к рецидиву симптомов аутоиммунного гепатита, повышению ферментов холестаза. Клиническая и лабораторная ремиссия наступила при возвращении к высоким дозам преднизолона в сочетании с УДХК.

Наше наблюдение свидетельствует, что при терапии перекрестного синдрома ПБЦ с аутоиммунным гепатитом следует руководствоваться уровнем биохимической и иммунологической активности на фоне гистологического изменения печени.

## ПЕРЕКРЕСТНЫЙ СИНДРОМ АИГ/ПСХ

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.

Самое большое число клинических случаев перекрестного синдрома АИГ/ПСХ представлено в сообщении из Лондонского королевского колледжа. [4]. В 16-летнем проспективном исследовании авторы наблюдали за группой из 55 детей, которые имели клинические, биохимические и гистологические признаки АИГ. Среди этих детей у 27 было диагностировано наличие склерозирующего воспаления желчных путей на основе данных ЭРХПГ. Поскольку эти дети имели признаки АИГ, термин «аутоиммунный склерозирующий холангит» (АСХ) был предложен авторами для этого варианта перекрестного синдрома АИГ/ПСХ.

Таблица 5

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНОЙ М. НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ													
Год	1998				1999				2000				
Дата	19.03	27.03	16.04	11.11	18.03	17.05	6.06	8.09	3.01	15.03	1.06	9.09	25.12
Артралгии	++++	++	-	-	-	±	-	-	+	+++	-	+	-
Зуд	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
АлАТ, ед	630	280	35	39	22	95	51	110	108	415	15	140	33
АсАТ, ед	715	190	20	24	20	66	49	86	83	361	12	120	37
ЩФ ед. (104)	610	310	208	135	124	124	280	147	147	259	69	208	100
γ-ГТ, ед. (32)	191		83	91	37	54	41	41	50	103	28	64	28
γ-глобулин, %	34		26	25	22	20	18	26	27		23		

Таблица 6

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ БОЛЬНОЙ М. НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ						
Год		1998			1999	2000
Дата	Норма	14.03	14.04	17.11	14.4	25.12
ANA	Титр 0–20	1:640	1:320	1:40	1:40	1:20
SMA	0	1:640	0	1:40	1:160	1:20
Ат к актину	0	1:40	1:40	0	1:40	
AMA	0	1:640	0	0	0	1:160

Наиболее распространенным изменением была неравномерность контуров общего желчного протока, которая присутствовала у 15 (65%) пациентов. Измененный проток поджелудочной железы наблюдался у 13% больных, а камни были обнаружены в общем желчном и пузырном протоке у 9% больных. Повторная холангиография проводилась в сроки от 1 до 9 лет у 36 пациентов, у 17 из которых ранее был диагностирован АСХ. Из этих 17 пациентов в 52,9% была установлена стабилизация заболевания и в 47,1% выявлено прогрессирование изменений внутри- и внепеченочных желчных протоков. У 17 из 28 больных, которые не имели АСХ при первоначальном исследовании, была выполнена повторная холангиография, и у всех, кроме 1 больного, осталась нормальная картина желчных ходов при ЭРХПГ.

Эти особенности, по нашему мнению, позволяют считать, что аутоиммунный склерозирующий холангит является вариантом перекрестного синдрома АИГ/ПСХ, а не отдельным заболеванием, отличным от АИГ и ПСХ.

Н. R. Vuuren и соавт. [17] диагноз перекрестного синдрома АИГ/ПСХ был установлен у 8% из 113 взрослых больных с ПСХ, оцененных ретроспективно при помощи модифицированной балльной системы диагностики АИГ. Однако во втором

исследовании, включавшем 211 больных с ПСХ с использованием обновленных критериев оценки аутоиммунного гепатита, только у 1,4% выявлены достоверные и у 6% — вероятные критерии АИГ [18]. Разница может объясняться различиями в возрасте исследованных больных, неодинаковыми аутоантителами, использованными при оценке, и степенью законченности проанализированных данных.

Четкие диагностические критерии для установления АИГ/ПСХ не разработаны. В клинической практике могут быть использованы следующие критерии [19]:

- 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 сенсibilлизацию 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 р-ANCA в сыворотке.

## ЛЕЧЕНИЕ

Урсодезоксихолевая кислота широко используется в лечении ПСХ, хотя влияние препарата на долгосрочный прогноз остается недоказанным. Для лечения перекрестного синдрома АИГ/ПСХ терапия УДХК использовалась в высоких дозах — до 20 мг/кг/сут, но благоприятный эффект наблюдался не всегда. Стандартные дозы (13–15 мг/кг/сут) УДХК применялись в комбинации с иммуносупрессивными препаратами, был зарегистрирован положительный ответ [4].

А. Floreani и соавт. [19] в проспективном исследовании при применении комбинации УДХК (15–20 мг/кг/сут), преднизолона (стартовая доза 0,5 мг/кг/сут с последующим снижением до 10–15 мг/кг/сут) и азатиоприна 50–70 мг/сут получили выраженный биохимический ответ и более высокую выживаемость больных. Таким образом, УДХК в комбинации с иммуносупрессивной терапией могут быть адекватным методом лечения для большинства больных с перекрестным синдромом АИГ/ПСХ.

Результаты долгосрочных педиатрических исследований больных с ПС АИГ/ПСХ показывают, что течение болезни было тяжелее, чем у пациентов только с АИГ или только с ПСХ.

Трансплантация печени проводится при неэффективности адекватной медикаментозной терапии.

Все формы хронического холестаза, особенно при наличии желтухи, осложняются развитием прогрессирующей остеопении/остеопороза. Это состояние усугубляется наличием у ряда больных воспалительных заболеваний кишечника. Таким больным должна проводиться профилактическая терапия бисфосфонатами.

## АИГ — ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С

Существование АИГ и хронического гепатита С может иногда встречаться, но термин перекрестный синдром для этих случаев не должен использоваться.

Аутоантитела обычно обнаруживаются при гепатите С, это ANA или SMA, или антигиреоидные антитела, как правило, в низких титрах наблюдаются у 40–65% больных хроническим гепатитом С.

Антитела анти-LKM-1 — признак АИГ 2-го типа, направлены против четырех антигенных детерминант на цитохроме P450 2D6, также выявляются у 7% больных с хроническим гепатитом С.

Однако эти антитела имеют некоторые различия при АИГ-2 и хроническом гепатите С. У больных АИГ антитела анти-LKM-1 являются гомогенными и выявляются в более высоких титрах. Напротив, они являются более гетерогенными при хроническом гепатите С, реагируют с клеточным белком GOR и обнаруживаются в низких титрах

Второе важное обстоятельство — при использовании чувствительных методов на выявление HCV находки анти-HCV у больных аутоиммунным гепатитом оказались ложноположительными и не были подтверждены рекомбинантным иммуноблотингом (RIBA) и наличием HCV-RНК на основе полимеразной цепной реакции (PCR).

Следовательно, для диагностики сосуществования гепатита С с аутоиммунным гепатитом необходимо подтверждение диагноза ХГС методом рекомбинантного иммуноблотинга или с использованием полимеразной цепной реакции.

В клинической практике необходимо дифференцировать три группы больных: **первая** — больные с истинным АИГ и ложноположительным тестом на анти-HCV; **вторая** — больные с истинным хроническим гепатитом С и аутоантителами в низких титрах, но без других симптомов АИГ; **третья** — больные с истинным хроническим гепатитом С и особенностями АИГ, включая молодой возраст, женский пол, титры аутоантител (ANA, SMA, LKM-1) больше 1:320, гипергамма-глобулинемию.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение должно быть направлено против преобладающих клинических, серологических и гистологических проявлений.

Больным с истинным АИГ и ложноположительным тестом на анти-HCV необходимо назначить иммуносупрессивные препараты.

Больные с истинным хроническим гепатитом С и аутоантителами в низких титрах, но без других симптомов АИГ нуждаются в антивирусной терапии.

Пациентам с истинным гепатитом С и отчетливыми симптомами АИГ надо сначала провести лечение иммуносупрессивными препаратами (преднизолоном и азатиоприном) под тщательным контролем клинических, биохимических и серологических особенностей с последующим применением ИФН-α.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.



Перекрестный синдром означает, что у одного больного имеются признаки двух различных аутоиммунных заболеваний печени, имеющих, вероятно, общий патогенез. Пока этиология аутоиммунных заболеваний печени остается неизвестной, нельзя однозначно решить, является ли перекрестный синдром самостоятельным заболеванием

или вариантом аутоиммунного гепатита. Изучение перекрестного синдрома необходимо для решения более важной практической проблемы — как лечить этих больных?

Целесообразна сочетанная терапия перекрестного синдрома преднизолоном (будесонидом), азатиоприном и УДХК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brunner, G. [A chronic destructive nonsuppurative cholangitis-like disease picture with antinuclear antibodies (immunocholangitis)] / G. Brunner, O. Klinge // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1987. — Vol. 112. — P. 1454–1458.
2. Michieletti, P. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: A distinct syndrome of autoimmune cholangitis / P. Michieletti, I.R. Wanless, A. Katz et al. // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 260–265.
3. Tsuneyama, K. Abnormal expression of PDC-E2 on the apical surface of biliary epithelial cells in patients with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis / K. Tsuneyama, J. van de Water et al. // Hepatology. — 1995. — Vol. 22. — P. 1440–1446.
4. 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.
5. Холестаза. Руководство для врачей / В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова. — М.: СИМК, 2012. — 170 с.
6. Czaja, A. J. Overlap Syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: A foray across diagnostic boundaries / A. J. Czaja // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44. — P. 251–252.
7. Лейшнер, У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. — М.: Анахарсис, 2005. — 174 с.
8. Lohse, A. W. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: Evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals / A. W. Lohse, K.H. zum Buschenfelde, B. Franz et al. // Hepatology. — 1999. — Vol. 29. — P. 1078–1084.
9. Geubel, A. P. Responses to treatment can differentiate chronic active-liver disease with cholangitic features from the primary biliary cirrhosis syndrome / A. P. Geubel, A. H. Baggenstoss, W. H. Summerskill // Gastroenterology. — 1976. — Vol. 71. — P. 444–449.
10. Kloppel, G. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with mitochondrial antibodies of different specificity / G. Kloppel, G. Seifert, H. Lindner et al. // Virchows Arch. Pathol. Anat. Histol. — 1977. — Vol. 373. — P. 143–160.
11. Czaja, A. J. The variant forms of autoimmune hepatitis / A. J. Czaja // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 125. — P. 588–598.
12. Chazouilleres, O. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy / O. Chazouilleres, D. Wendum, L. Serfaty et al. // Hepatology. — 1998. — Vol. 28. — P. 296–301.
13. Kanzler, S. [Presence of SLA/LP autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis as a marker for secondary autoimmune hepatitis (overlap syndrome).] / S. Kanzler, S. Bozkurt, J. Herkel et al. // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2001. — Vol. 126. — P. 450–456.
14. Подымова, С. Д. Перекрестный синдром между первичным билиарным циррозом и аутоиммунным гепатитом / С. Д. Подымова // Тер. арх. — 2002. — № 2. — С. 41–44.
15. Leuschner, U. Autoimmunkrankheiten der Leber und Overlapsyndrome. — UNI-MED Verlag AG, 2001. — P. 97–108.
16. Duclos-Vallee, J. C. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticoreistance and effective treatment by cyclosporin A / J. C. Duclos-Vallee, A. Hadengue, N. Ganne-Carrie et al. // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 1069–1073.
17. van Buuren, H. R. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis / H.R. van Buuren, H.J.E. van Hoogstraten, T. Terkivatan et al. // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33. — P. 543–548.
18. Kaya, M. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: An evaluation of a modified scoring system / M. Kaya, P. Angulo, K.D. Lindor // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33. — P. 537–542.
19. Floreani, A. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome / A. Floreani et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 1516–1522.