

Холестатические аутоиммунные заболевания печени

 А.О. Буеверов

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней
ММА им. И.М. Сеченова*

К холестатическим заболеваниям печени, в основе патогенеза которых лежит агрессия иммунной системы против неизменных 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.

Первичный билиарный цирроз

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. Хотя этиология заболевания остается неизвестной, ведущая роль в патогенезе иммунопатологических процессов постулируется большинством исследователей.

Патогенетическая роль АМА до сих пор неизвестна, так как их титры не коррелируют ни с тяжестью, ни со стадией, ни со скоростью прогрессирования заболевания. Антигены, распознаваемые АМА, локализуются в основном на внутренней мембране митохондрий, но при ПБЦ могут также экспрессироваться на люминальной поверхности клеток билиарного эпителия. В роли иммунодоминантной мишени вы-

ступает E_2 -субъединица пируватдегидрогеназного комплекса. Основную роль в непосредственном повреждении внутрипеченочных желчных протоков играют Т-лимфоциты.

Иногда как отдельную нозологическую форму выделяют **аутоиммунный холангит**, аналогичный ПБЦ по клинико-биохимическим и гистологическим проявлениям, но не сопровождающийся образованием АМА (по крайней мере, в количестве, доступном определению). По естественному течению и ответу на терапию аутоиммунный холангит не отличается от “классического” ПБЦ, поэтому часто рассматривается как АМА-негативный ПБЦ.

Клиническая картина

В 90% случаев ПБЦ болеют женщины, как правило, в постменопаузе. У 1/4 пациентов заболевание к моменту установления диагноза протекает бессимптомно. Нередко первым шагом на пути целенаправленного диагностического поиска становится выявление повышенного уровня щелочной фосфатазы (ЩФ). Уровень трансаминаз при этом может быть повышенным или нормальным. Описаны больные, у которых выявлялись АМА в диагностическом титре при нормальных показателях функциональных печеночных тестов. У таких пациентов в конечном итоге формируется клиническая и биохимическая картина холестаза, а также гистологические признаки ПБЦ, при этом течение болезни обычно отличается медленным прогрессированием.

Наиболее частый симптом — общая слабость (из-за неспецифичности малоинформативна для установления диагноза).

Зуд кожи наблюдается более чем у половины больных, при этом он может на несколько лет предшествовать развернутой клинической картине. Часто такие пациенты длительно и безуспешно лечатся у дерматолога с диагнозом “нейродермит”. В других случаях зуд присоединяется на более поздних этапах развития болезни. В финальной стадии ПБЦ на фоне нарастания признаков печеночной недостаточности зуд обычно ослабевает или полностью прекращается.

Желтуха к моменту диагностики наблюдается относительно редко. Быстро нарастающая желтуха рассматривается как прогностически неблагоприятный симптом, отражающий прогрессирование печеночной недостаточности.

Темно-коричневая пигментация кожи чаще всего локализуется в межлопаточной области; впоследствии она может распространяться на все кожные покровы. Ксантелазмы, обусловленные отложением липидов, наиболее часто образуются на коже век. В редких случаях формируются сухожильные ксантомы, приводящие к нарушению движений в конечностях. “Сосудистые звездочки” и “печеночные ладони” на цирротической стадии наблюдаются относительно нечасто по сравнению с другими формами циррозов печени.

В развернутой стадии заболевания на первый план нередко выступают осложнения холестаза: остеопороз, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов, гиперлипидемия и стеаторея.

У значительной части больных ПБЦ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями и синдромами, наиболее часто — с синдромом Шегрена (в 66–100% случаев). Симптоматика синдрома Шегрена варьирует от субклинических до резко выраженных форм, доминирующих в клинической картине. Обычно преобладает сухой керато-

конъюнктивит, реже наблюдается ксеростомия. У 18–32% больных выявляется сопутствующий аутоиммунный тиреоидит. В 3–18% случаев ПБЦ сочетается со склеродермией, как правило, протекающей без тяжелого поражения внутренних органов. Неоднократно описаны случаи сочетания ПБЦ с фиброзирующим альвеолитом, почечным канальцевым ацидозом, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, саркоидозом, дерматомиозитом, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, инсулинозависимым сахарным диабетом, миастенией. Нередки разнообразные кожные поражения, среди которых преобладает красный плоский лишай.

Диагностика

Лабораторная диагностика. Наиболее характерно для больных ПБЦ увеличение уровня ЩФ, который обычно более чем в три раза выше нормы. В то же время встречаются пациенты с нормальной концентрацией ЩФ при наличии АМА и гистологических признаков ПБЦ. Уровень ЩФ не имеет прогностического значения, однако его снижение от исходного отражает положительный ответ на лечение. Параллельно с ЩФ повышаются уровни γ -глутамилтранспептидазы и других ферментов, отражающих биохимический синдром холестаза (лейцинаминопептидаза, 5'-нуклеотидаза).

Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспарагинаминотрансферазы (АсАТ) чаще всего умеренная. Повышение уровня трансаминаз более чем в 5–6 раз нетипично и заставляет исключать другие причины повреждения печени, в частности перекрестный синдром АИГ/ПБЦ.

Выраженная гипербилирубинемия нехарактерна вплоть до терминальной стадии заболевания. Нарастающая концентрация сывороточного билирубина отражает декомпенсацию и является, наряду с другими показателями печеночной недостаточности, неблагоприятным прогностическим

фактором. В рамках холестаза характерно повышение уровня холестерина.

Иммуновоспалительный синдром отражает гипергаммаглобулинемия, при этом уровень IgM в сыворотке обычно существенно выше, чем других иммуноглобулинов.

Основным серологическим маркером ПБЦ служат АМА (патогномоничен титр 1 : 40 и выше), определение которых при подозрении на ПБЦ обязательно.

Инструментальные методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография печени играют вспомогательную роль. Они способствуют установлению факта и определению стадии заболевания печени, позволяют выявить признаки портальной гипертензии, билиарной обструкции, а также диагностировать опухоли печеночной или внепеченочной локализации.

Гистологическая картина. Гистологически ПБЦ представляет собой хронический негнойный деструктивный холангит, течение которого можно с некоторой долей условности разделить на 4 стадии.

Стадия 1 характеризуется воспалительной деструкцией междольковых и септальных желчных протоков; данные изменения часто имеют фокальный характер. Инфильтраты портальных трактов представлены преимущественно лимфоцитами с небольшими включениями нейтрофилов и/или эозинофилов. Паренхима печеночной долики на этой стадии обычно остается интактной.

Стадия 2 представлена, наряду с деструкцией, дуктулярной пролиферацией. Воспалительный инфильтрат распространяется из портального тракта в центр долики.

Стадия 3 характеризуется фибротическими изменениями без образования регенераторных узлов. Сохраняются портальные и центрилобулярные инфильтраты.

Стадия 4 — цирроз с нарушением долькового строения печени и формированием регенераторных узлов на фоне выраженных фибротических изменений.

Идиопатическая дуктопения взрослых — недавно описанное патологическое состояние, характеризующееся прогрессирующим синдромом холестаза, отсутствием желчных протоков не менее чем в 50% портальных трактов, нормальной картиной желчных путей при холангиографии, отсутствием ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника и редким обнаружением аутоантител. Нозологическая самостоятельность дуктопии взрослых вызывает сомнения.

Лечение

Из всего арсенала лекарственных препаратов, применяемых для патогенетического лечения ПБЦ, наиболее эффективным представляется **урсодеоксихолевая кислота (УДХК)**. Влияние УДХК на течение ПБЦ оценено в ряде рандомизированных исследований, в большинстве из которых доза препарата составляла 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки (мг/кг/сут). Результаты почти всех исследований, а также их метаанализ выявили повышение продолжительности жизни больных без выполнения трансплантации печени. Вместе с тем другие авторы скептически оценивают влияние УДХК на выживаемость больных ПБЦ и предотвращение осложнений цирроза, в частности кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Практически единодушным остается мнение о низкой эффективности препарата на 4-й (цирротической) стадии заболевания. Помимо влияния УДХК на выживаемость, важно и повышение качества жизни больных, связанное в первую очередь с уменьшением зуда.

Механизмы действия УДХК многообразны и до конца не изучены. Для лечения ПБЦ наиболее важными представляются холеретический, цитопротективный, антиапоптотический и иммуномодулирующий эффекты.

УДХК — безопасный препарат, практически не оказывающий нежелательных действий. Возможна умеренная диарея.

Общепринятой дозировкой считается 13–15 мг/кг/сут, однако в последние годы появились указания на большую эффективность повышенных доз (20–25 мг/кг/сут). Курс лечения должен быть длительным — не менее 1 года, по данным ряда авторов — пожизненным. Резистентность к терапии УДХК требует тщательного исключения дополнительных причин поражения печени, и в первую очередь — перекрестного аутоиммунного синдрома.

Хотя аутоиммунный генез ПБЦ служит патогенетическим основанием для применения **глюкокортикостероидов** (ГКС), их назначению в адекватных дозах препятствуют выраженные побочные эффекты, в первую очередь усугубление остеопороза, развивающегося как следствие хронического холестаза. ГКС приводят к уменьшению симптоматики, улучшают биохимические и гистологические показатели. Имеются данные о существенном снижении риска тяжелого остеопороза при применении ГКС в комбинации с бисфосфонатами.

Другие лекарственные средства, модулирующие функции иммунной системы (азатиоприн, циклоспорин, D-пеницилламин, метотрексат, колхицин, хлорамбуцил), не продемонстрировали клинической эффективности в рандомизированных контролируемых исследованиях как при монотерапии, так и в комбинации с УДХК.

Больным с клинически манифестным ПБЦ требуется также *лечение осложнений холестаза*.

Патогенез зуда при холестазе вообще и при ПБЦ в частности остается неясным. Выдвигается версия воздействия желчных кислот или другой неустановленной прuritогенной субстанции на тучные клетки кожи, что ведет к высвобождению биогенных аминов. Рассматривается также теория повышенной секреции эндогенных опиоидов. Для купирования зуда предложены многочисленные лекарственные средства, такие как холестирамин, антигистаминные препараты, УДХК, индукторы печеночного

микросомального окисления (фенобарбитал, рифампицин, флумецинол), антагонисты опиоидных рецепторов (налуксон, налмефен) и др. Ни одно из них не является универсальным. Среди нелекарственных методов предложены ультрафиолетовое облучение кожи, гемосорбция и плазмаферез, оказывающие обычно быстрый, но нестойкий эффект.

Остеопороз (реже остеомалация) возникает вследствие дефицита витамина D на фоне хронического холестаза. Приблизительно у трети больных ПБЦ плотность костной ткани поясничных позвонков снижается до критических значений, что может приводить к возникновению спонтанных переломов. С целью их профилактики целесообразно применение витамина D в дозе 25–50 тыс. МЕ перорально трижды в неделю в сочетании с адекватной физической нагрузкой и достаточным поступлением кальция с пищей. Получены данные о положительном действии фторида натрия, эстрогенов и бисфосфонатов (алендронат, этидронат) на плотность костной ткани.

У 20% больных наблюдается дефицит витамина А, клинически проявляющийся ухудшением сумеречного зрения, хотя у многих пациентов симптоматика отсутствует.

Недостаток витамина Е ведет к поражению задних столбов спинного мозга. Симптоматика в виде нарушений походки и снижения глубокой чувствительности наблюдается редко, но после ее развития даже парентеральное введение витамина Е не всегда приводит к регрессу.

Дефицит витамина К, манифестирующий гипопротромбинемией, часто развивается при ПБЦ. Пробное применение витамина К перорально по 5 мг с повторным измерением протромбинового времени позволяет отличить нарушенное всасывание витамина К от гипопротромбинемии вследствие снижения синтетической функции печени. Мальабсорбция служит показанием к назначению витамина К по 5–10 мг в

день; при отсутствии глубокого дефицита рекомендуется пероральный прием.

Гиперхолестеринемия у многих больных ведет к образованию ксантелазм, беспокоящих их с косметической точки зрения. К их уменьшению ведет применение УДХК.

Стеаторея при ПБЦ обусловлена преимущественно нарушением выделения желчных кислот в тонкую кишку. У отдельных больных имеют значение сопутствующие патологические состояния: экзокринная панкреатическая недостаточность, целиакия и синдром избыточного бактериального роста как осложнение склеродермического поражения кишки. Каждая из указанных причин требует особого лечебного подхода, поэтому патогенез стеатореи должен уточняться во всех случаях.

В качестве кандидатов на *трансплантацию печени* рассматриваются пациенты с уровнем сывороточного билирубина выше 145 мкмоль/л или с такими признаками декомпенсации, как повторное кровотечение из варикозных вен пищевода, резистентный к лечению асцит, печеночная энцефалопатия. Некоторые больные могут быть включены в лист ожидания даже на доцирротической стадии при наличии у них резистентного к лечению зуда, инвалидизирующей слабости или тяжелого остеопороза.

Первичный склерозирующий холангит

ПСХ — хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся диффузным воспалением и фиброзом внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков и ведущее в конечном итоге к развитию вторичного билиарного цирроза печени. В настоящее время большинство гепатологов придерживаются гипотезы о доминирующей роли аутоиммунных реакций в патогенезе ПСХ. Эта гипотеза базируется на результатах генетических исследований, изучения изменений клеточного и гуморального иммунитета, а также частого сочетания ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника, в первую очередь —

неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Вместе с тем иммунные нарушения при ПСХ выражены менее ярко, чем при ПБЦ.

Клиническая картина

ПСХ может поражать представителей любой расы и возрастной группы, однако наиболее часто (до 70% случаев) развивается у молодых мужчин. Описаны случаи ПСХ у детей и подростков, нередко в форме перекрестного синдрома с АИГ. Первым шагом к диагнозу, как и при ПБЦ, часто становится выявление повышенного уровня ЩФ при рутинном биохимическом исследовании; в других случаях диагноз устанавливается только при развитии признаков декомпенсации цирроза. Чаще всего подозрение на ПСХ возникает при обнаружении измененных биохимических показателей у больного НЯК.

Развернутая картина ПСХ включает желтуху, зуд, боли в животе, слабость, лихорадку и потерю веса (симптомы могут сочетаться в различных комбинациях). Лихорадка наблюдается далеко не у всех больных, обычно имеет перемежающийся характер и обусловлена, как правило, сопутствующим рецидивирующим бактериальным холангитом. Аналогичная причина вероятна и для эпизодов абдоминальных болей.

На момент установления диагноза объективные клинические признаки заболевания обнаруживаются у 75% больных. Наиболее частый симптом — гепатомегалия (55%), реже наблюдаются желтуха (45%), спленомегалия (35%), гиперпигментация кожи (25%) и расчесы (21%). Ксантелазмы, в отличие от ПБЦ, выявляются редко.

ПСХ также может ассоциироваться со многими аутоиммунными заболеваниями. Особое место принадлежит воспалительным заболеваниям кишечника, которые, по данным разных авторов, сопутствуют ПСХ в 54–100% случаев. У подавляющего большинства больных ПСХ патология ки-

шечника представлена НЯК. Частота ассоциации с болезнью Крона не превышает 13%, при этом случаев изолированного поражения тонкой кишки без вовлечения толстой в сочетании с ПСХ на сегодняшний день не описано. Как правило, поражение кишечника диагностируется на несколько лет раньше ПСХ, хотя иногда диагноз НЯК или болезни Крона устанавливается одновременно или спустя годы после верификации ПСХ. Таким образом, временные взаимоотношения ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника не имеют четкой закономерности. Корреляция между тяжестью поражения кишечника и печени также отсутствует.

Диагностика

Лабораторные исследования. Для ПСХ характерен стабильный биохимический синдром холестаза, не имеющий каких-либо особенностей. Наиболее частое отклонение в биохимическом анализе крови – не менее чем двукратное повышение ЩФ. В то же время опубликованы данные о больных с холангиографически и гистологически подтвержденным диагнозом и при этом с нормальным уровнем ферментов холестаза.

Сывороточные трансаминазы повышены у 90% больных (у взрослых, как правило, не более чем в 5 раз выше нормы). Более выраженный цитолитический синдром, наблюдающийся у детей, дает основания заподозрить наличие перекрестного синдрома АИГ/ПСХ.

Концентрация билирубина обычно повышена, но степень повышения варьирует в значительных пределах. Наблюдается характерное для хронического холестаза повышение сывороточной и печеночной концентрации меди, сывороточного церулоплазмينا и экскреции меди с мочой.

Гипергаммаглобулинемия выявляется у 30% больных ПСХ, при этом у 40–50% из них доминирует повышение IgM. У 5% наблюдается эозинофилия, достигая в неко-

торых случаях высоких значений. В отличие от АИГ и ПБЦ, сывороточные аутоантитела обнаруживаются редко, за исключением антинуклеарных цитоплазматических антител р-типа (pANCA), присутствующих у 80% больных.

Инструментальные методы. Важнейшее значение для подтверждения диагноза ПСХ имеет визуализация билиарного тракта. В качестве метода выбора рассматривается эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, которая может быть заменена чрескожной чреспеченочной холангиографией. Чувствительность магнитно-резонансной холангиографии несколько ниже, однако существенным ее преимуществом является неинвазивность. Для ПСХ типичны мультифокальные кольцевидные стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков, чередующиеся с участками нормального диаметра или слегка расширенными (симптом “бус” или “четок”). Приблизительно в 20% случаев изменения затрагивают только внепеченочные или только внутripеченочные протоки. У 15% больных в процесс вовлекается желчный пузырь и пузырный проток.

Значительное расширение желчных протоков или отдельных их сегментов, прогрессирующая облитерация на серии холангиограмм характерны для развития холангиокарциномы. В этой ситуации показано выполнение цитологического исследования или биопсии, которые, однако, оказываются диагностически информативными только в 40% случаев.

Гистологическая картина. Гистологические изменения мелких внутripеченочных протоков на ранних стадиях представлены пролиферацией и отеком в одних портальных трактах и исчезновением их в других, часто в сочетании с фиброзирующим перихолангитом (симптом “луковичной шелухи”). Если в биоптате наряду с перидуктальным фиброзом выявляются признаки, характерные для внепеченочной билиарной обструкции, диагноз ПСХ может быть

установлен только по совокупности диагностических критериев. Поздние стадии заболевания гистологически характеризуются прогрессированием фиброзных изменений, ведущих к трансформации желчных протоков в соединительнотканые тяжи.

ПСХ малых протоков. Эта сложная для распознавания форма ПСХ поражает, по некоторым данным, до 20% пациентов. При ней отсутствует основной диагностический критерий ПСХ — изменения билиарного тракта на холангиограмме, что диктует необходимость выполнения биопсии печени и тщательного исключения других причин внутривнутрипеченочного холестаза. Существенную помощь в диагностике оказывает наличие сопутствующего воспалительного заболевания кишечника. У ряда больных ПСХ малых протоков представляет собой раннюю стадию заболевания, по мере прогрессирования которого в патологический процесс вовлекаются протоки крупного диаметра.

Лечение

На основании иммунопатогенетической концепции ПСХ в течение последней четверти столетия предпринимались попытки воздействовать на механизмы развития и прогрессирования ПСХ. К сожалению, ни один из применявшихся препаратов достоверно не замедлял прогрессирование болезни и не повышал выживаемость больных. Использование иммуносупрессоров (ГКС, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин, такролимус), комплексообразующих соединений (D-пеницилламин), антифибротических средств (колхицин) лишь в отдельных исследованиях приводило к улучшению биохимических показателей без достоверного влияния на выживаемость.

Сходство ряда патогенетических звеньев ПСХ и ПБЦ послужило основанием для применения УДХК в качестве антихолестатического и иммуномодулирующего препарата. В первом развернутом плацебоконтролируемом исследовании продемонстри-

ровано значительное улучшение биохимических и гистологических показателей на фоне приема УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение 1 года. Последующими исследованиями эти обнадеживающие результаты подтверждены не были. Комбинация УДХК с метотрексатом также не была признана эффективной. Вместе с тем исследования последних лет демонстрируют не только положительное влияние высоких доз УДХК (20–30 мг/кг/сут) на клинико-биохимическую картину, но и прекращение гистологического прогрессирования болезни. Пока неясно, насколько длительно сохраняется этот эффект. Назначение УДХК способствует также уменьшению или купированию зуда, что существенно повышает качество жизни.

Помимо “традиционных” осложнений хронического холестаза, многим больным ПСХ требуется лечение специфических для этой болезни осложнений.

Холелитиаз развивается почти у 30% пациентов. По составу конкременты могут быть как холестериновыми, так и пигментными: к образованию первых предрасполагает хронический холестаз, вторых — рецидивирующая бактериальная инфекция протоков. Основная опасность холелитиаза заключается в создании фона для развития холангита. Поскольку протоковые камни не всегда видны при УЗИ, даже единственный эпизод бактериального холангита у больного ПСХ служит показанием для выполнения холангиографии. В зависимости от локализации конкрементов выполняется либо холецистэктомия, либо их эндоскопическая или хирургическая экстракция. При наличии противопоказаний к удалению холестериновых конкрементов возможно проведение длительной литолитической терапии УДХК в качестве альтернативного метода.

Клинически значимые *билиарные стриктуры* формируются у 15–20% больных, манифестируя обычно эпизодом бактериального холангита: появлением или усилением

желтухи, зуда, лихорадкой, болью в правом подреберье. При обнаружении массивной стриктуры необходимо выполнить цитологическое исследование для исключения холангиокарциномы. В случае доброкачественной природы стриктуры применяются баллонная дилатация, установка билиарных стентов и реконструктивные операции на желчных протоках. Предпочтение отдается эндоскопической или транспеченочной дилатации протоков, особенно если планируется трансплантация печени.

Лечение *бактериального холангита* проводится антибактериальными препаратами широкого спектра действия (например, фторхинолонами). После купирования острой фазы инфекционного процесса целесообразно проводить курсовую антибиотикопрофилактику с целью предотвращения рецидивов.

Холангиокарцинома развивается у 5–20% больных, как правило, на цирротической стадии болезни. Нераспознанная холангиокарцинома ретроспективно выявляется у 10% пациентов, которым была выполнена трансплантация печени по поводу ПСХ. Риск ее развития не зависит от возраста, пола и формы ПСХ. Ранняя диагностика опухоли затруднена, так как ее клинические и эндоскопические признаки наслаиваются на фоновую симптоматику ПСХ. Оперативное лечение, лучевая и химиотерапия практически неэффективны. Во многих трансплантационных центрах холангиокарцинома рассматривается как абсолютное противопоказание для пересадки печени из-за почти 100% вероятности рецидива. Предпринимаются попытки улучшить прогноз трансплантации путем проведения предоперационного курса химиотерапии (5-фторурацилом и др.). Обнаружение экспрессии на клетках опухоли соматостатинных рецепторов открывает перспективы для разработки новых методов лечения.

Особое осложнение портальной гипертензии при ПСХ — образование *варикозно расширенных вен в области илеостомы* у

больных, которым была выполнена проктоколэктомия по поводу НЯК. Кровотечение из этих вен нередко бывает массивным, а экстренное склерозирование зачастую оказывается неэффективным. В определенной мере снижает риск кровотечения установка трансюгулярного внутрипеченочного портокавального шунта. Вместе с тем следует иметь в виду, что кровотечение из варикозно расширенных вен (как пищеводных, так и перистомальных) обычно отражает терминальную стадию болезни.

Прогрессирование ПСХ, несмотря на проводимую терапию, является показанием для включения пациента в лист ожидания *трансплантации печени*. Следует принимать во внимание, что при длительном течении болезни повышается риск развития холангиокарциномы, существенно ухудшающей прогноз.

Аутоиммунные перекрестные синдромы

К аутоиммунным перекрестным синдромам в гепатологии относят комбинации:

- АИГ/ПБЦ;
- АИГ/ПСХ;
- АИГ/аутоиммунный холангит (АМА-негативный ПБЦ);
- хронический гепатит С с аутоиммунным компонентом (здесь не рассматривается).

Перекрестный синдром АИГ/ПБЦ

Перекрестный синдром АИГ/ПБЦ характеризуется смешанной картиной обоих заболеваний и наблюдается у 9% от общего числа больных ПБЦ. У больного с доказанным ПБЦ диагноз перекрестного синдрома устанавливается при наличии не менее 2 из 4 следующих критериев:

- увеличение уровня АлАТ выше нормы в 5 раз и более;
- увеличение уровня IgG выше нормы в 2 раза и более;
- АМА в диагностическом титре;
- перипортальные ступенчатые некрозы.

Синдром АИГ/ПБЦ прогрессирует быстрее, чем типичный ПБЦ, при этом скорость прогрессирования коррелирует с выраженностью воспалительно-некротических изменений паренхимы печени.

Большинство авторов указывает на высокую эффективность при этом синдроме комбинации преднизолона с УДХК, применение которой приводит к достижению полной ремиссии у большинства пациентов. После индукции ремиссии пациенты должны получать поддерживающую терапию преднизолоном (10–15 мг/сут) и УДХК (10–15 мг/кг/сут) неопределенно длительное время. Вопрос об отмене препаратов, как и в случае изолированного АИГ, можно ставить при полном исчезновении биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания.

Недостаточная эффективность преднизолона или развитие побочных эффектов служат основанием для подключения к схеме терапии азатиоприна в дозе 50–100 мг/сут (в дополнение к преднизолону или вместо него).

Перекрестный синдром АИГ/ПСХ

Перекрестный синдром АИГ/ПСХ наблюдается преимущественно у детей, обычно дебютируя клинико-биохимическими признаками АИГ, с последующим присоединением симптомов ПСХ. В развернутой стадии, наряду с серологическими и гистологическими признаками АИГ, имеются биохимический синдром холестаза и фиброзные изменения желчных протоков в биоптате печени.

Литературные сведения об эффекте иммуносупрессоров при синдроме АИГ/ПСХ противоречивы. В то время как одни авторы указывают на резистентность большинства больных к ГКС-терапии, другие приводят данные о хорошем ответе на монотерапию преднизолоном или его комбинацию с азатиоприном. Следует принимать во внимание, что больные ПСХ, особенно при поражении крупных внепеченочных протоков,

относятся к категории повышенного риска остеопороза и билиарного сепсиса, что существенно ограничивает возможности применения у них ГКС и азатиоприна.

УДХК в дозе не менее 20 мг/кг/сут, по видимому, может рассматриваться в качестве препарата выбора при синдроме АИГ/ПСХ. Представляется целесообразным проведение пробной терапии УДХК в комбинации с преднизолоном и/или азатиоприном, учитывая предварительные положительные результаты клинических исследований. При отсутствии значимого эффекта преднизолон следует отменить во избежание развития побочных действий и продолжить лечение повышенными дозами УДХК.

Рекомендуемая литература

- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Вести, 2001. 102 с.
- Широкова Е.Н. Первичный склерозирующий холангит: этиология, диагностика, прогноз и лечение // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2003. № 1. С. 2–8.
- Boberg K.M., Fausa O., Haaland T. et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 PSC patients according to a scoring system for the diagnosis of AIN // *Hepatology*. 1996. V. 23. P. 1369–1373.
- Broome U., Bergquist A. Management of primary sclerosing cholangitis in adults // *J. Hepatol*. 2000. V. 32. Suppl. 2. P. 21–22.
- Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty C. et al. Primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy // *Hepatology*. 1998. V. 28. P. 296–301.
- Corpechot C., Carrat F., Poupon R.E. Primary biliary cirrhosis: incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol-treated patients // *Gastroenterology*. 2002. V. 122. P. 652–658.
- Gohlke F., Lohse A.W., Dienes H.P. et al. Evidence of an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis // *J. Hepatol*. 1996. V. 24. P. 699–705.

- Heathcote E.J., Lindor K.D., Poupon R. et al. Combined analysis of French, American and Canadian randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis // *Gastroenterology*. 1995. V. 108. P. 1082.
- Lazaridis K.N., Wiesner R.H., Porayko M.K. et al. Primary sclerosing cholangitis // *Schiff's Diseases of the Liver* / Ed. by De Forbes C. London: Lippincott-Raven, 1999. P. 649–670.
- Leushner M., Maier K.M., Schlichting J. et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial // *Gastroenterology*. 1999. V. 117. P. 918–925.
- Li C.P., Tong M.J., Hwang S.J. et al. Autoimmune cholangitis with features of autoimmune hepatitis: successful treatment with immunosuppressive agents and ursodeoxycholic acid // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2000. V. 15. P. 95–98.
- Lindor K.D., Dickson E.R. Primary biliary cirrhosis // *Schiff's Diseases of the Liver* / Ed. by De Forbes C. London: Lippincott-Raven, 1999. P. 679–692.
- Lombard M., Portmann B., Neuberger J. et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo-controlled trial // *Gastroenterology*. 1993. V. 104. P. 519–526.
- Mieli-Vergani G. Autoimmune sclerosing cholangitis: a distinct clinical entity? // *J. Hepatol*. 2000. V. 32. Suppl. 2. P. 7–8.
- Poupon R.E. Management of primary biliary cirrhosis resistant to UDCA therapy // *J. Hepatol*. 2000. V. 32. Suppl. 2. P. 19–20.
- Poupon R.E., Bonnard A.M., Chretien Y. et al. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid treated patients with primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. 1999. V. 29. P. 1668–1671.
- Talwalkar J.A., Keach J.C., Angulo P., Lindor K.D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system // *Amer. J. Gastroenterol*. 2002. V. 97. P. 1191–1197.

Книги издательства “Атмосфера”

Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий (авторы С.К. Терновой, В.Е. Синицын, Н.В. Гагарина). 144 с., ил.



Монография посвящена новым методам неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза — электронно-лучевой и мультиспиральной компьютерной томографии. Рассматриваются вопросы патоморфологии кальциноза атеросклеротических бляшек, значимость коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца и ряде других заболеваний. Дается обзор инструментальных методов выявления коронарного кальциноза. Подробно рассматривается опыт использования электронно-лучевой и мультиспиральной компьютерной томографии для скрининга атеросклероза в популяции,

прогнозирования течения ишемической болезни сердца и оценки эффектов медикаментозных и оперативных вмешательств. Даются рекомендации по оценке результатов скрининга коронарного кальциноза с помощью томографических методов. Рассматриваются вопросы сочетанного применения скрининга кальциноза и неинвазивной коронарной ангиографии с помощью современных методик компьютерной томографии.

Для рентгенологов, специалистов по лучевой диагностике, кардиологов и специалистов по функциональной диагностике.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (095) 973-14-16.

