

ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ: ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ

Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Мительзлик У. А.

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
кафедра гастроэнтерологии и диетологии

Барановский Александр Юрьевич
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Тел.: 8 (812) 329 6767

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме своевременной диагностики аутоиммунных заболеваний печени, таких как аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, перекрестные синдромы. Показано влияние поздней верификации диагноза на характер течения данных состояний и продолжительность жизни больных. Проведен анализ причин поздней постановки диагноза, рассмотрены клинические и лабораторные особенности течения заболеваний. На основании литературных данных, результатов проведенного исследования и собственного опыта авторы предлагают ряд рекомендаций, направленных на улучшение диагностики аутоиммунных заболеваний печени, так как своевременная верификация диагноза позволяет повысить продолжительность и качество жизни больных.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит; первичный билиарный цирроз; перекрестные синдромы; диагностика.

SUMMARY

The article is devoted to the problems of the well-timed diagnosis of autoimmune liver diseases, such as autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and overlap-syndromes. It has been shown that diagnosis verification influences on the course of these conditions and the patient's longevity. The causes of last diagnosis and clinical and laboratory data have been analyzed. The authors based on literature facts, obtained results and their experience have advised the number of recommendations to improve the diagnosis of autoimmune liver disease. The well-timed diagnosis permits to elevate the longevity and to advance the quality of life.

Keywords: autoimmune hepatitis; primary biliary cirrhosis; primary sclerosing cholangitis; overlap syndrome; diagnosis.

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании эпидемиологии и патогенеза аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП). Принято выделять 3 группы АИЗП: а) аутоиммунный гепатит (АИГ) 1-го и 2-го типов (АИГ1, АИГ2); б) АИЗП с первичным поражением билиарного тракта (первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), перихолангит); в) перекрестный синдром (АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ, АИГ, аутоиммунный холангит (АИХ), АИГ/гепатит С). К группе неклассифицируемых АИЗП относятся АИХ и криптогенный цирроз [3]. Распространенность АИЗП варьирует: при ПСХ — 1–6 случаев [3; 9], при АИГ — 2,2–17 больных [3; 7; 9],

при ПБЦ — 25–40 случаев на 100000 населения в год [7; 9; 10].

Актуальной проблемой остается ранняя диагностика АИЗП. Клинические проявления АИЗП часто расцениваются как вирусная или метаболическая патология печени, что определяет позднее назначение патогенетической терапии и, как следствие, низкую продолжительность жизни пациентов. В то же время ранняя терапия при АИГ позволяет обеспечить ремиссию и предотвратить развитие цирроза печени, при ПБЦ и ПСХ — улучшить качество жизни, увеличить ее продолжительность, избежать развития ряда осложнений.

Целью работы являлось оценить своевременность установления диагноза АИЗП, а также выявить причины и последствия их поздней диагностики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период 2005–2008 гг. диагноз АИЗП установлен 59 больным, в т. ч. АИГ1 — 19 (33%), ПБЦ — 17 (29%), ПСХ — 6 (10%), АИХ — 2 (3%), перекрестные синдромы — 15 (25%). Среди последних АИГ1/ПБЦ диагностирован в 8 (14%) случаях, АИГ1/ПСХ — в 2 (3%), АИГ1/хронический вирусный гепатит (ХВГ) — в 5 (8%), в т. ч. HBV-индуцированный АИГ — в 2 (3%), АИГ1/хронический вирусный гепатит С (ХГС) — в 2 (3%), АИГ1/хронический вирусный гепатит В+С (ХГВ+С) — в 1 (2%). Диагноз АИГ устанавливался согласно рекомендациям международной рабочей группы по изучению АИГ (IAIGH, 1999), ПБЦ, ПСХ и перекрестных синдромов — согласно принятым критериям диагностики данных заболеваний [1; 3; 5; 7]. Среди больных были 51 (86%) женщина и 8 (14%) мужчин. Все случаи АИГ1, АИГ1/ПБЦ и АИХ, 15 (88%) ПБЦ, 2 (33%) ПСХ, 1 (50%) АИГ1/ПСХ выявлены у женщин. При АИГ1/ХВГ было 4 (80%) женщины и 1 (20%) мужчина. За период наблюдения умерло 5 пациентов (летальность — 8,5%), среди них

3 (60%) больных АИГ1, по 1 (20%) АИГ1/ПБЦ и АИГ1/ПСХ. Трансплантация печени проведена 5 (8,5%) больным с терминальной стадией заболеваний.

Нами проводились сбор анамнеза, физикальный осмотр, определение лабораторных показателей (гемограмма, биохимическое исследование сыворотки крови с определением показателей цитолиза и холестаза, МНО, общего белка и его фракций, С-реактивного белка, иммуноглобулинов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов). Определение антинуклеарных аутоантител (ANA) и антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) выполнялось методом непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ) на клеточной линии HEp-2. Аутоантитела к микросомам печени и почек 1-го типа (LKM-1), к гладким мышцам (ASMA) и антимитохондриальные (AMA) выявлялись нРИФ на криосрезках тканей крысы. Для обнаружения антител к пируватдекарбоксилазному комплексу (AMA-M2), цитохромам микросом печени и почек 1-го типа (LKM-1) и растворимому печеночному антигену (SLA/LP) использовалась коммерческая тест-система, основанная на методе

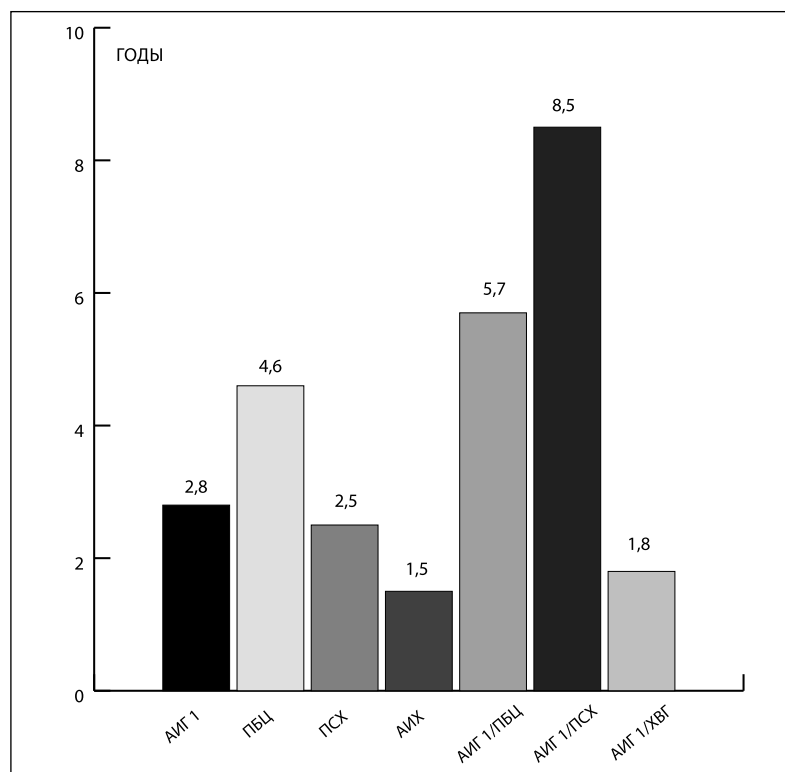


Рис. 1. Средние сроки постановки диагноза АИЗП с момента клинической и /или лабораторной манифестации.

АИГ1 — аутоиммунный гепатит 1-го типа, ПБЦ — первичный билиарный цирроз, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, АИХ — аутоиммунная холангиопатия, АИГ1/ПБЦ — перекрестный синдром аутоиммунного гепатита 1-го типа с первичным билиарным циррозом, АИГ1/ПСХ — перекрестный синдром аутоиммунного гепатита 1-го типа с первичным склерозирующим холангитом, АИГ/ХВГ — перекрестный синдром аутоиммунного гепатита с хроническим вирусным гепатитом

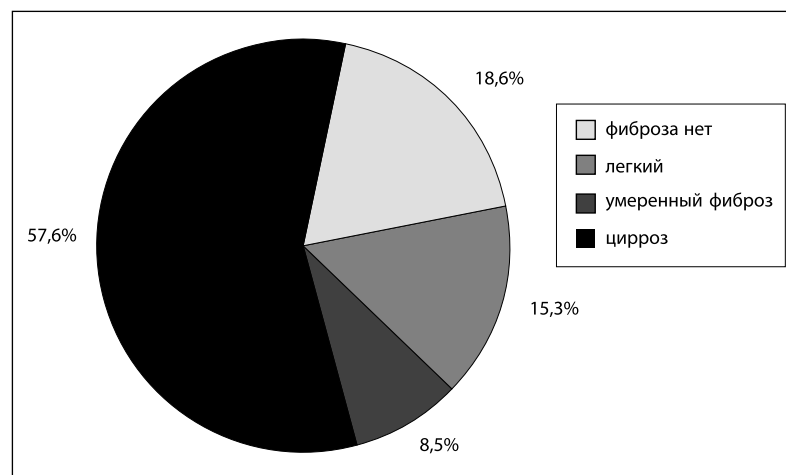


Рис. 2. Стадия заболевания на момент установления диагноза

лайн-блот с рекомбинантными антигенами (ELine, Liver profile (IgG), Euroimmun, Германия).

Для верификации диагноза и установления стадии процесса при отсутствии противопоказаний (геморрагического синдрома) выполнялась пункционная биопсия печени с гистологической оценкой пунктата в окрасках гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Данное исследование было выполнено 39 больным (66% случаев).

При клинических признаках АИЗП-ассоциированных заболеваний проводились консультации соответствующих специалистов и дополнительные обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ анамнестических данных показал, что сроки от момента первых клинико-лабораторных проявлений до постановки диагноза АИЗП составили от 6 месяцев до 10,5 лет (в среднем $3,6 \pm 2,0$ года). В том числе при АИГ1 — от 6 месяцев до 10,5 года ($2,8 \pm 2,5$ года), ПБЦ — от 1,5 года до 8,5 года ($4,6 \pm 2,1$ года), ПСХ — от 1,0 до 5,0 лет ($2,5 \pm 1,9$ года), АИХ — от 1,0 до 2,0 лет ($1,5 \pm 0,9$ года), АИГ1/ХВГ — от 6 месяцев до 4,5 года ($1,8 \pm 1,5$ года) (рис. 1). Наиболее поздно диагностировались АИГ1/ПСХ — от 8,0 до 9,0 лет ($8,5 \pm 0,9$ года) и АИГ1/ПБЦ — от 3,5 до 9,0 лет ($5,7 \pm 2,4$ года). У 34 (57,6%) больных диагноз установлен на стадии цирроза печени, 5 (8,5%) — умеренного фиброза, 9 (15,3%) — легкого фиброза, в 11 (18,6%) случаях фиброза не выявлено (рис. 2). Отметим, у 8 (100%) больных АИГ1/ПБЦ и у 14 (82,3%) больных ПБЦ диагноз верифицирован уже на стадии цирроза.

Анализ причин поздней диагностики АИЗП показал, что 10 больных (17%) не были своевременно направлены на обследование, несмотря на наличие умеренного цитолитического и/или холестатического синдромов либо повышенной СОЭ. В случаях обращения пациентов за медицинской помощью среднее количество госпитализаций до установления диагноза АИЗП составляло $2,3 \pm 1,2$. При этом

пациенты обследовались у специалистов различных профилей: 28 больных (47%) — у инфекционистов, 11 (19%) — у хирургов, 8 (14%) — у дерматологов и аллергологов, 7 (12%) — у ревматологов, 7 (12%) — у гематологов. Наиболее часто выставлялись следующие «ложные» диагнозы: вирусный гепатит неуточненного генеза — 18 (30,5%) больным, желчно-каменная болезнь (ЖКБ) и вторичный билиарный цирроз — 7 (11,9%), токсический гепатит — 5 (8,5%).

В 11 (19%) случаях при проведении морфологического исследования биоптатов печени диагноз АИЗП не был установлен, так как у 8 (73%) пациентов выявлялись косвенные признаки вирусного гепатита, у 5 (45%) отсутствовали специфичные признаки заболевания и активного воспаления. Также у 5 (45%) больных с терминальной стадией АИЗП не выявлялись характерные для цирроза печени морфологические изменения в пунктате. У 6 (10%) пациентов с предположительным диагнозом АИЗП заболевание не было подтверждено в связи с негативными данными по определению аутоантител (методом иммуноферментного анализа (ИФА)). При этом в 5 из 6 случаев определялся не весь спектр характерных для АИЗП аутоантител, а отдельные показатели (ANA и /или AMA).

Нами выделялись варианты течения АИЗП: а) латентное (отсутствие клинических проявлений при наличии лабораторных изменений); б) малосимптомное (единичные симптомы, не влияющие значительно на состояние больных); в) симптомокомплекс острого гепатита; г) манифестация осложнениями в терминальной стадии заболевания (табл. 1).

В целом преобладало латентное и малосимптомное течение (23 (39,0%) и 21 (35,6%) случаев соответственно). Симптомокомплекс острого гепатита наблюдался у 10 (16,9%) больных, а у 5 (8,5%) — АИЗП манифестировало осложнениями цирроза печени (кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная недостаточность). Дебют по типу острого гепатита был наиболее характерен для АИГ1,

Таблица 1

ТЕЧЕНИЕ АИЗП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ				
	Симптомокомплекс острого гепатита, n (%)	Малосимптомное течение, n (%)	Латентное течение, n (%)	Манифестация осложнениями, n (%)
АИГ1	7 (36,8)	5 (26,3)	6 (31,6)	1 (5,3)
ПБЦ	0 (0,0)	7 (41,2)	8 (47,0)	2 (11,8)
ПСХ	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)	0 (0,0)
АИХ	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
АИГ1/ПБЦ	1 (12,5)	2 (25,0)	4 (50,0)	1 (12,5)
АИГ1/ПСХ	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
АИГ1/ХВГ	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)

реже встречался при АИГ1/ХВГ, при остальных АИЗП преобладало малосимптомное и латентное течение. Кожный зуд как первый симптом наблюдался у всех больных АИХ, 11 (64,7%) пациентов с ПБЦ, 2 с ПСХ (33,3%), 1 с АИГ1/ПСХ (50,0%). Частота встречаемости основных клинических проявлений и особенности физикальных данных на момент установления диагноза приведены в табл. 2.

У большинства пациентов наблюдались астенический синдром и абдоминальный дискомфорт

(при АИГ1/ПСХ и АИГ1/ХВГ в 100% случаев). Кожный зуд отмечался у всех больных АИГ1/ПСХ, несколько реже при ПБЦ, ПСХ и АИГ1/ПБЦ, отсутствовал при АИГ1/ХВГ. Желтуха наблюдалась в половине случаев, наиболее часто при АИГ1/ПБЦ, реже при АИГ1 и ПБЦ, отсутствовала при АИГ1/ПСХ. Печеночная энцефалопатия при большинстве АИЗП отсутствовала. Гепатомегалия отмечалась у 33 больных (55,9%), причем при АИГ1/ПСХ

Таблица 2

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ И СИНДРОМОВ У БОЛЬНЫХ АИЗП НА МОМЕНТ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА							
	АИГ1, n (%)	ПБЦ, n (%)	ПСХ, n (%)	АИГ1/ПБЦ, n (%)	АИГ1/ПСХ, n (%)	АИГ1/ХВГ, n (%)	АИЗП в целом, n (%)
Астенический синдром	16 (84,2)	15 (88,2)	4 (66,7)	6 (75,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	48 (81,4)
Диспепсический синдром	8 (42,1)	9 (52,9)	2 (33,3)	6 (75,0)	1 (50,0)	3 (60,0)	29 (49,2)
Абдоминальный дискомфорт	17 (89,5)	16 (94,1)	4 (66,7)	6 (75,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	50 (84,7)
Абдоминальные боли	6 (31,6)	8 (47,1)	2 (33,3)	3 (37,5)	1 (50,0)	2 (40,0)	22 (37,3)
Кожный зуд	3 (15,8)	16 (94,1)	4 (66,7)	5 (62,5)	2 (100,0)	0 (0,0)	30 (50,8)
Желтуха	10 (52,6)	8 (47,1)	2 (33,3)	6 (75,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	28 (47,5)
Артралгии	11 (57,9)	6 (35,3)	1 (16,7)	3 (37,5)	1 (50,0)	2 (40,0)	24 (40,7)
Энцефалопатия	2 (10,5)	2 (11,8)	0 (0,0)	3 (37,5)	1 (50,0)	0 (0,0)	8 (13,6)
Геморрагический синдром	3 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	1 (50,0)	1 (20,0)	8 (13,6)
Гепатомегалия	11 (57,9)	9 (52,9)	1 (16,7)	5 (62,5)	2 (100,0)	5 (100,0)	33 (55,9)
Спленомегалия	6 (31,6)	5 (29,4)	2 (33,3)	5 (62,5)	1 (50,0)	3 (60,0)	22 (37,3)
Ксантомы, ксантелазмы	0 (0,0)	6 (35,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (10,2)
Асцит	6 (31,6)	4 (23,5)	1 (16,7)	3 (37,5)	1 (50,0)	0 (0,0)	15 (25,4)
Телеангиоэктазии	3 (15,8)	2 (11,8)	1 (16,7)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (11,9)
Гиперпигментация кожных покровов	0 (0,0)	13 (76,5)	0 (0,0)	4 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	18 (30,5)

Таблица 3

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АИЗП-АССОЦИИРОВАННЫХ ИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ							
	АИГ1, n (%)	ПБЦ, n (%)	ПСХ, n (%)	АИГ1/ПБЦ, n (%)	АИГ1/ПСХ, n (%)	АИГ1/ХВГ, n (%)	АИЗП в целом, n (%)
Аутоиммунная анемия	1 (5,3)	2 (11,8)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (20,0)	5 (8,5)
Аутоиммунная тромбоцитопения	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	5 (8,5)
Аутоиммунная лейкопения	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,4)
Аутоиммунный тиреоидит	7 (37)	5 (29,4)	0 (0,0)	6 (75,0)	2 (100)	1 (20,0)	22 (37,2)
Ревматоидный артрит	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,1)
Синдром Шегрена	0 (0,0)	3 (17,6)	2 (33,3)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (11,9)
Язвенный колит	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,4)
Болезнь Крона	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,4)
Аутоиммунный гастрит	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (50,0)	0 (0,0)	3 (5,1)
Витилиго	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (3,4)
Системная красная волчанка	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)
Аутоиммунный панкреатит	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (1,7)
Всего иммунных нарушений	10 (52,6)	10 (58,8)	5 (83,3)	7 (87,5)	2 (100)	2 (40,0)	38 (64,4)

и АИГ1/ХВГ в 100% случаев, наиболее редко при ПСХ. Спленомегалия выявлялась у 22 (37,3%) пациентов, чаще при перекрестных синдромах. Ксантомы и ксантелазмы выявлялись только при ПБЦ. Гиперпигментация кожных покровов отмечалась у 13 (76,5%) больных ПБЦ, у половины АИГ1/ПБЦ и АИГ1/ПСХ. Асцит выявлялся у ¼ пациентов, преимущественно с АИГ1/ПСХ, реже при АИГ1/ПБЦ, АИГ1. Появление такого признака длительно существующей портальной гипертензии, как варикозное расширение вен пищевода, у большинства больных значительно опережало возникновение асцита. Редким симптомом были телеангиоэктазии. Геморрагический синдром проявлялся преимущественно склонностью к спонтанному образованию гематом, чаще развивался на фоне тромбоцитопении. Обращает на себя внимание более выраженная и многообразная клиническая картина при перекрестных синдромах, особенно при АИГ1/ПБЦ. При ПСХ преобладала малая выраженность симптомов (астенический синдром, абдоминальный дискомфорт, медленное прогрессирование кожного зуда).

Нередко выявлялась ассоциация АИЗП с другими аутоиммунными заболеваниями (табл. 3). Они

наблюдались у 64,4% больных с АИЗП, наиболее часто встречались аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, аутоиммунная анемия и тромбоцитопения.

Аутоиммунный тиреоидит встречался примерно в трети случаев АИГ1 и ПБЦ, его частота нарастала при перекрестах АИГ1 с билиарной патологией, при ПСХ он отсутствовал. Синдром Шегрена выявлялся только при поражении билиарного тракта. Воспалительные заболевания кишечника отмечались при АИГ1 и ПСХ, причем язвенный колит лишь при ПСХ. Аутоиммунный гастрит наблюдался только при перекрестных синдромах АИГ1 с ПБЦ или ПСХ. Наибольшая встречаемость и разнообразность АИЗП-ассоциированных заболеваний отмечалась при АИГ1/ПБЦ. При длительном течении патологического процесса в печени отмечалась тенденция к присоединению других иммунных заболеваний.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Низкая продолжительность жизни больных при диагностике АИЗП на поздних стадиях обусловлена формированием цирроза печени и его декомпенсацией. Отметим длительные сроки от момента

первых клинико-лабораторных проявлений до постановки диагноза: в целом при АИЗП — $3,6 \pm 2,0$ года, а наиболее поздно при перекрестных синдромах АИГ1/ПСХ и АИГ1/ПБЦ ($8,5 \pm 0,9$ и $5,7 \pm 2,4$ года соответственно). АИЗП диагностированы на стадии цирроза более чем у половины больных.

Согласно полученным данным, это во многом обусловлено латентным и малосимптомным течением заболеваний. У части пациентов заболевания манифестировали только на стадии цирроза различными осложнениями. Нами уделялось особое внимание анализу клинической картины и физикальных данных, правильная интерпретация которых может способствовать своевременной постановке диагноза. Данные зарубежных авторов об особенностях клинической картины АИЗП зачастую неоднозначны [3; 7; 10; 11]. По нашим данным, частота выявляемости клинических синдромов весьма варьировала в зависимости от нозологической формы. В целом гепатомегалия отмечалась у 56% больных, желтуха — в 47%, а спленомегалия — в 37%, причем наиболее часто они наблюдались при перекрестных синдромах. Ксантомы и ксантелазмы были характерны только для ПБЦ. При малосимптомном течении преобладали астенический синдром и абдоминальный дискомфорт, которые зачастую не влияли на качество жизни больных. В половине случаев отмечались кожный зуд (особенно при ПБЦ, ПСХ и их перекрестами с АИГ1) и желтуха.

По сравнению с данными ряда отечественных и зарубежных авторов нами выявлена более частая ассоциация АИЗП с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе аутоиммунным тиреоидитом и аутоиммунными цитопениями [4; 6; 8; 11]. Встречаемость воспалительных заболеваний кишечника сопоставима с данными P. L. Bittencourt и соавт. [6]. Синдром Шегрена нами наблюдался несколько реже в сравнении с литературными данными [2; 3; 4; 11; 13].

Анализ причин несвоевременной диагностики АИЗП выявил две основные проблемы: позднее направление больных на обследование и неверная интерпретация полученных при обследовании данных. Так, 17% пациентов не были вовремя направлены на обследование, несмотря на повышенную СОЭ, умеренные цитолитический и/или холестатический синдромы (как правило, выявленные при амбулаторных скрининговых исследованиях).

Часто больные в течение длительного времени обследовались и получали лечение по поводу АИЗП-ассоциированных заболеваний и сопутствующей патологии (ЖКБ, панкреатит и т. п.) у врачей разных специальностей: дерматологов и аллергологов (зуд, кожные высыпания), гематологов (гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, лейкопения, спленомегалия), эндокринологов (тиреоидит), ревматологов (артралгии, ревматоидный артрит, синдром Шегрена), при этом не уделяя должного

внимания патологии печени. Отметим, что при иммунных процессах, ассоциированных с АИЗП (диффузных заболеваниях соединительной ткани, воспалительных заболеваниях кишечника) изменения со стороны печени нередко расцениваются как системные проявления, в то время как именно они могут определить прогноз жизни пациента. Поэтому необходимо уделять должное внимание выделению АИЗП в рамках мультисистемного аутоиммунного процесса.

Среднее количество госпитализаций до установления диагноза АИЗП составило $2,3 \pm 1,2$. При этом 50,8% больных на основании результатов обследования выставлялись неверные диагнозы (вирусный гепатит, ЖКБ, вторичный билиарный цирроз, токсический гепатит). Нами выявлены некоторые диагностические трудности при постановке диагноза АИЗП. Так, у 10% больных при подозрении на наличие данной патологии отмечались отрицательные аутоантитела, а у 19% больных не были выявлены характерные морфологические изменения в пунктате печени. Вероятно, излишнее «доверие» к косвенным гистологическим признакам вирусного гепатита либо отсутствие специфичных признаков и/или активного воспаления в пунктате (вследствие мозаичности морфологической картины) не позволили специалистам-гистологам заподозрить АИЗП. Отрицательные результаты иммунологического обследования наиболее часто были обусловлены определением только отдельных аутоантител (ANA или AMA) и отсутствием характерных аутоантител при однократном исследовании в дебюте заболевания. Отметим, что во всех случаях, когда АИГ был ранее заподозрен, но не подтвержден, отсутствовал комплексный анализ всех полученных данных, имел место отказ от диагноза на основании одного показателя (лабораторного или гистологического). Таким образом, отсутствовало строгое следование критериям и рекомендациям, сформулированным Международной рабочей группой по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG, 1999). Однако заметим, что в последние годы система балльной оценки (IAIHG, 1999) подвергается критике в связи с недостаточной чувствительностью при сочетанных заболеваниях печени и перекрестных синдромах [12].

Принимая во внимание наши результаты, собственный опыт авторов и литературные данные, предлагаем ряд рекомендаций, направленных на улучшение диагностики АИЗП:

1. Скрининг на АИЗП должен включать определение всех основных патогномоничных аутоантител (ANA, ASMA, AMA, SLA/LP, ANCA, LKM-1) предпочтительно методом нРИФ. При получении отрицательного результата (в случае использования ИФА) целесообразно повторное определение аутоантител методом нРИФ.

2. При подозрении на АИГ требуется строго следовать рекомендациям IAHG (1999). При сочетанных заболеваниях печени и перекрестных синдромах необходимо учитывать недостаточную чувствительность системы балльной оценки IAHG (1999).

3. Скрининг на АИЗП целесообразно проводить при немотивированном повышении аланин- и аспаратаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, билирубина (независимо от выраженности данных изменений) и других признаках поражения печени независимо от установленного ранее диагноза (в т. ч. вирусного гепатита). Особенно если они сочетаются с анемией и другими цитопениями, аутоиммунными заболеваниями, наследственностью по аутоиммунной патологии, резким повышением γ -глобулинов (IgG).

4. Скрининг на АИЗП показан при таких клинических признаках, как сочетание гепатомегалии, спленомегалии с лабильностью размеров печени и селезенки; артралгии; значимое варикозное расширение вен пищевода (особенно без асцита);

отсутствие или малая выраженность печеночной энцефалопатии на поздних стадиях цирроза печени; наличие ксантом и ксантелазм, кожного зуда, гиперпигментации кожи и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика АИЗП основывается на знании клиницистами симптоматики и особенностей течения патологического процесса, высокой вероятности наличия других аутоиммунных заболеваний. Отсутствие должного внимания специалистов различных профилей к нарушениям со стороны печени затрудняет своевременную диагностику АИЗП и может негативно повлиять на прогноз заболевания. Между тем проведение оптимального объема диагностических исследований, комплексная оценка клинических, лабораторных и гистологических данных позволяют своевременно верифицировать диагноз и тем самым повысить продолжительность и качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В. Т., Буевров А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. — М.: М-Вести, 2003. — 102 с.
2. Клиническая ревматология (руководство для практических врачей) // Под ред. В. И. Мазурова. — СПб.: Фолиант, 2001. — 410 с.
3. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. — М.: Анахарсис, 2005. — 176 с.
4. Уитман Э. Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы // Медицинская газета, 2006. — № 14. — С. 4.
5. Alvarez F., Berg P. A., Bianchi F. B. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // J. Hepatol., 1999. — Vol. 31. — P. 929–938.
6. Bittencourt P. L., Farias A. Q., Porta G. et al. Frequency of Concurrent Autoimmune Disorders in Patients with Autoimmune Hepatitis: Effect of Age, Gender, and Genetic Background // J. Clin. Gastroenterol., 2008. — Vol. 42, № 3. — P. 300–305.
7. Czaja A. J. Autoimmune hepatitis — Approach to diagnosis // Med. Gen. Med., 2006. — Vol. 8, № 2. — P. 55.
8. Czaja A. J., Carpenter H. A. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly // Hepatology, 2006. — Vol. 43, № 3. — P. 532–538.
9. Feld J. J., Heathcote E. J. Epidemiology of autoimmune liver disease // Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2003. — Vol. 18, № 10. — P. 1118–1128.
10. Kumagi T., Heathcote E. J. Primary biliary cirrhosis // Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008. — Vol. 3. — P. 1.
11. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis — presentation and diagnosis // Clin. Liver Dis., 2003. — Vol. 7, № 4. — P. 741–758.
12. Papamichalis P. A., Zachou K. et al. The revised International autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders // Journal of Autoimmune Diseases, 2007. — Vol. 4. — P. 3.
13. Thomas E., Hay E. M., Hajeer A., Silman A. J. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact // Br. J. Rheumatol., 1998. — Vol. 37, № 10. — P. 1069–1076.