

## АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

РЕКОМЕНДАЦИИ УТВЕРЖДЕНЫ XV СЪЕЗДОМ НОГР В 2015 ГОДУ

Голованова Е. В., Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И.

## AUTOIMMUNE LIVER DISEASES: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, TREATMENT

GUIDELINES WERE APPROVED BY THE XV GASTROENTEROLOGICAL SCIENTIFIC SOCIETY OF RUSSIA IN 2015

Golovanova E. V., Lazebnik L. B., Konev Yu. V., Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Tkachenko E. I.

### Резюме

К группе аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП) относятся аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Настоящие методические рекомендации основаны на обзоре и анализе публикаций последних лет по данной тематике в мировой и отечественной литературе, а также на опыте авторов по лечению пациентов аутоиммунными заболеваниями печени.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 119 (7): 97–107

### Summary

The group of liver autoimmune diseases (LAD) includes autoimmune hepatitis (AIH), Primary biliary cirrhosis (PBC) and Primary sclerosing cholangitis (PSC). The guidelines on clinical diagnosis and management of patients based on a review and analysis of recent publications on this topic in the global and domestic literature and on the authors' experience in treating patients with autoimmune liver disease.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2015; 119 (7): 97–107

## Аутоиммунный гепатит. МКБ-10: K73.2

**Аутоиммунный гепатит** — персистирующее (не-разрешившееся) воспаление печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалительным процессом с гипергаммаглобулинемией и тканевыми аутоантителами, которое в большинстве случаев отвечает на иммуносупрессивную терапию.

**Эпидемиология:** распространенность в Европе составляет 0,2–17 случаев на 100000 населения, в России — 10–20 тысяч больных, женщины преобладают над мужчинами (8:1).

**Патогенез:** нарушение функций иммунной системы в целом или отдельных ее компонентов (Т-лимфоцитов) приводит к аутоиммунному воспалению вследствие синтеза агрессивных аутоантител и размножения аутоагрессивных клонов киллерных клеток. Триггерными (запускающими) факторами могут выступать инфекционные агенты, алкоголь, гормональная перестройка в пубертатном и периклимактерическом периодах жизни, лекарственные средства, стрессовые ситуации.

Важнейшую роль в развитии АИГ играет система HLA, кодируемая на коротком плече хромосомы 6p21. В настоящее время различают группы HLA классов I–III.

### Диагностические критерии АИГ

- Цитолиз-повышение активности сывороточных трансаминаз: аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) выше 5–10 норм.
- Повышение уровня сывороточных гаммаглобулинов в 1,5 и более раз по сравнению с нормой.
- Наличие аутоантител в сыворотке крови.
- Повышение уровня сывороточного иммуноглобулина G.
- Положительные серологические реакции и наличие тканевых антигенов (LE-клетки, антинуклеарный фактор, положительная реакция связывания комплемента).

Классическими HLA — I-генами являются A, B и Sw. Протеины HLA — I располагаются на всех клетках тканей, в том числе на гепатоцитах, иммунокомпетентных клетках, тромбоцитах. Молекулы HLA-I представляют иммунной системе экзогенные и эндогенные пептиды, синтезированные из протеинов собственных клеток (эндогенный антигенный процессинг). Антиген распознается CD8+ лимфоцитами, связывающимися с участком CD8 молекулы HLA.

Наиболее значимыми для региона HLA-II являются гены HLA DRB, DQA, DQB, DPB. HLA II экспрессированы на дендритных клетках, активированных Т-клетках, эндотелиальных клетках желчных протоков. Протеины HLA II предъявляют на поверхности клеток антигенные пептиды, образующиеся путем протеолитического расщепления, в результате чего они становятся способными связываться с вновь синтезированными протеинами класса II (экзогенный антигенный процессинг). Антиген, представленный HLA II, распознается CD4+ лимфоцитами.

HLA III охватывает гены, кодирующие факторы комплемента C2, C4B, ФНО -α, ФНО — β, белки теплового шока (БТШ70) и другие продукты гена.

Все три класса системы HLA ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями печени.

- Наличие тканевых антител к гладкой мускулатуре, слизистой оболочке желудка, клеткам щитовидной железы, клеткам почечных канальцев.
- Морфологические изменения в гепатобиоптате: ступенчатые некрозы и наличие плазматических клеток.

### Типы выявляемых у больных с АИГ аутоантител (таблица 1).

1. *Антинуклеарные (АНА)* выявляются до 80 % случаев при АИГ 1 типа. Соответствующие им антигены представляют собой ядерную ДНК, нуклеарные структуры, функциональные протеины или центромеры.
2. *Антитела к гладкой мускулатуре (АГМА)* обнаруживаются в сочетании с АНА.
3. *Антитела к микросомальному антигену печени и почек (LKM-1)* чаще всего определяются у больных АИГ 2 типа, у которых отсутствуют АНА и АГМА. Антигеном для LKM-1 служит цитохром P450 2D6 (CYP 2D6) рибосом цитоплазматической сети, который участвует в метаболизме более 40 лекарственных препаратов. В связи с этим, LKM-1 в очень высоких титрах (1:160 и более) обнаруживаются при АИГ 2 типа, индуцированном приемом лекарственных средств. Одновременное появление LKM-1 и антител к вирусу гепатита С может указывать на вирусную природу заболевания.
4. *Противоцитозольные печеночные антитела 1 типа (анти-LCI)* — обнаруживаются одновременно с LKM-1 и считаются высокоспецифичными для АИГ 2 типа при доброкачественном течении заболевания.
5. *Антитела LKM-2* — к антигену, представляющему собой цитохром P2C9 (CYP 2C9), обнаруживаются при АИГ 2 типа, индуцированном лекарственными препаратами.
6. *Антитела LKM-3* встречаются у 13 % пациентов с HDV-инфекцией и в 10 % АИГ 2 типа.
7. *Антитела к растворимому антигену печени (anti-soluble liver antigen — SLA)* выявляются при АИГ 3 типа, а также у 10–15 % больных с АИГ 1 типа и считаются в настоящее время единственным диагностическим маркером, специфичным для данного заболевания.
8. *Аутоантитела к печеночному специфическому протеину (LSP)* направлены против протеина мембраны или печеночного специфического протеина гепатоцитов. Чувствительность и специфичность этих аутоантител при АИГ составляют более 80 %.
9. *Антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (ASGPR)*. Антиген — специфический печеночный антиген, экспрессирующийся в больших количествах на мембранах перипортальных гепатоцитов. Антитела к ASGPR являются компонентом антител LSP и выявляются у 50–80 % пациентов с АИГ, у 15 % их титр коррелирует с активностью воспалительного процесса.
10. В 20–30 % случаев выявляются *антимитохондриальные антитела (АМА)*, в 70–90 % случаев — *атипичные антитела против цитоплазматических антигенов нейтрофильных лейкоцитов (p-ANCA)*, у 10–40 % — *антитела к глиадину*.

### Классификация АИГ

*АИГ 1 типа* — классический вариант течения заболевания, встречается в основном у молодых женщин, сопровождается гипергаммаглобулинемией, наличием АНА, АГМА, других аутоантител, отличается очень хорошим ответом на терапию иммуносупрессорами.

*АИГ 2 типа* — заболевание чаще развивается в детском возрасте, второй пик приходится на возраст 35–65 лет. Обнаруживаются антитела LKM. Характерно острое начало и быстрое прогрессирование до развития цирроза печени (у 40–70 %

больных к моменту постановки диагноза имеется сформировавшийся цирроз печени). У 50–65 % пациентов наблюдается очень высокая активность заболевания, которое может принять фульминантное течение.

*АИГ 3 типа* — характеризуется наличием аутоантител к растворимому печеночному антигену (anti-SLA) и печеночно-панкреатическому антигену (anti-LP). Ряд авторов не выделяют этот вариант, т.к. выявляемые аутоантитела и клиническое течение сопоставимо с АИГ 1 типа.

### Клиническая картина АИГ

Характерна системность поражения органов и систем организма. Наиболее характерные клинические проявления:

- Боли и/или тяжесть в правом подреберье, снижение аппетита.
- Субфебрилитет, утомляемость, выраженная слабость, снижение работоспособности.
- Желтуха.
- Малые печеночные знаки на коже (пальмарная эритема, телеангиэктазии)
- Гепатомегалия, спленомегалия.
- Нарушение менструального цикла вплоть до аменореи (у 30 % женщин).
- Артралгии, миалгии, кожные сыпи (более чем у 25 % больных), трофические язвы на коже конечностей др.
- Поражение кишечника — неспецифический язвенный колит.
- Поражение почек — гломерулонефрит.
- Поражение сердца — перикардит, миокардит.
- Поражение щитовидной железы — тиреоидит.
- У 30 % пациентов начало заболевания соответствует клинической картине острого гепатита.

## Аутоантитела и их значение при аутоиммунных заболеваниях печени. (По М. Р. Manns, 2010)

Типы антитела	Антигены	Заболевания печени, при которых обнаруживаются АТ	Значение для диагностики АИЗП
ANA	Ядерные антигены: хроматин, рибонуклеиновые белки и их комплексы	АИГ, ПБЦ, ПСХ, лекарственный гепатит, HBV, HCV, НАЖБП	Диагноз АИГ
SMA (к гладким мышцам)	Актин, десмин, виментин	Так же как АНА	Диагноз АИГ
LKM-1 (к печеночно-почечным микросомальным антигенам)	Цитохром З-4502D6	АИГ 2 типа, HCV	Диагноз АИГ
SLA (к растворимому антигену печени)	tRNP	АИГ, HCV	Диагноз АИГ (прогноз и течение)
LC-1 (противоцитозольные печеночные антитела)	Формиминотрансфераза циклодеаминаза	АИГ 2 типа, HCV	Диагноз АИГ 2 типа (прогноз и течение)
pANNA (pANCA) (атипичные антитела против цитоплазматических антигенов нейтрофильных лейкоцитов)	Перинуклеарные антигены	АИГ, ПСХ	Диагноз АИГ
LKM-3	UDP глюкуронил трансфераза тип 1	АИГ 2 типа, HDV	Диагностика 2 типа АИГ
ASGPR	Асиалогликопротеиновый рецептор	АИГ, ПБЦ, лекарственный гепатит, HCV, HBV, HDV	Прогноз/течение заболевания
LKM-2	Цитохром З-4502С9	Лекарственно-индуцированный гепатит (тикринафен)	нет
LM (к печеночным мембранам)	Цитохром З-450 1А2	Лекарственный (дигидралазин) гепатит, APESCED гепатит	Диагноз APESCED гепатита (аутоиммунная полиэндокринопатия 1 типа)
Антимитохондриальные антитела тип М2 (АМАМ2)	Комплекс ферментов (Е 2-ПДГ) внутренней поверхности митохондрий	ПБЦ	Диагностика ПБЦ

### Варианты течения АИГ

**Острый дебют** — некровоспалительный процесс de novo или активация (спонтанная или индуцированная) ранее существовавшего АИГ (частота около 40%). Характерно внезапное появление желтухи, выраженный астенический синдром, диспепсия, часто — системные проявления (артралгии, миалгии, аменорея). При осмотре выявляются яркие телеангиэктазии, розовые стрии на коже живота, спины и бедер, кожные высыпания (геморрагии, акне), гепатомегалия и/или спленомегалия. При обследовании подтверждается наличие гепатоспленомегалии, определяется очень высокий цитолиз (уровень трансаминаз до 20–30 норм) и повышение билирубина до 5–10 норм. Выявляются аутоантитела в высоком титре, гипергаммаглобулинемия.

**Хронический дебют (частота развития 18–33%)** характеризуется преобладанием астенического синдрома, на фоне которого периодически возникают желтуха, диспепсический синдром и артралгии. При осмотре у части больных обнаруживаются телеангиэктазии, пальмарная эритема, гепато- и/или спленомегалия, кожные проявления. При лабораторном обследовании обнаруживается трансаминаземия до 2–10 норм, умеренная гипербилирубинемия до 2–5 норм. При отсутствии тщательного обследования больные длительно могут наблюдаться с диагнозом: гепатит неуточненной этиологии!!!

**Фульминантный АИГ** — острое быстро прогрессирующее течение заболевания с выраженной гипербилирубинемией, высоким цитолизом (уровень трансаминаз достигает 100–1000 норм!). В течение 10–12 недель после появления желтухи быстро развивается прогрессирующая коагулопатия и печеночная энцефалопатия. В случае отсутствия эффекта от терапии иммуносупрессорами в течение 2 недель — показана срочная трансплантация печени. Гистологически определяется нехарактерный симптом — некроз 3 зоны с плазматической инфильтрацией и повреждением желчных протоков.

**Бессимптомный АИГ** развивается в 17–34% случаев. Диагностируется при случайном выявлении измененных биохимических проб, гепато- или гепатоспленомегалии. Клинические симптомы появляются в течение нескольких лет у 26–70% больных, цирроз печени развивается у 49% в течение 15 лет, 10-летняя смертность составляет более 10%.

**Дифференциальный диагноз при АИГ** необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- Механическая желтуха (опухоли, стриктуры, конкременты)
- Первичный билиарный цирроз
- Синдромы перекреста
- Первичный склерозирующий холангит
- Вирусные гепатиты

- Алкогольная болезнь печени
- Лекарственные поражения печени
- Саркоидоз
- Описторхоз

### Критерии диагностики АИГ

Критерий	Количество баллов
Повышение уровня сывороточного IgG:	
• IgG>16 г/л	1
• IgG>18,5 г/л	2
Аутоантитела:	
• ANA, SMA или LKM >1:40	1
• > 1:80 или SLA/LP+	2
Гистологическая картина	
• не противоречит диагнозу АИГ	1
• характерна для АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита	2
6 баллов — диагноз АИГ вероятен; ≥7 диагноз АИГ подтвержден	

### Лечение АИГ

Базисная терапия: глюкокортикостероиды (ГКС) в качестве монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин). Комбинированное лечение или монотерапия азатиоприном (2 мг/кг/сутки) проводится при развитии выраженных побочных эффектов на терапии ГКС и/или наличии противопоказаний к глюкокортикоидам, таких как:

- Инсулинзависимый сахарный диабет
- Артериальная гипертензия
- Глаукома
- Остеопороз
- Акне
- Ожирение
- Раннее развитие побочных эффектов при применении ГКС.

### Показания для лечения больных с АИГ

Абсолютные	Относительные	Лечение не проводится, наблюдение
Выраженные клинические симптомы	Симптомы умеренно выражены или отсутствуют	Бессимптомное течение с небольшими изменениями лабораторных показателей
Неуклонное прогрессирование АСТ≥10 норм	АСТ 3–9 норм	АСТ<3 норм
АСТ≥5 норм в сочетании с повышением гамма-глобулинов ≥2 норм	Гамма-глобулины <2 норм	Выраженная цитопения
Мостовидные или мультилобулярные некрозы	Перипортальный гепатит	Портальный гепатит
		Неактивный цирроз
		Декомпенсированный цирроз

### Классическая схема иммуносупрессивной терапии АИГ

Неделя лечения	Монотерапия		Комбинированная терапия
	Преднизолон (мг/кг)	Преднизолон (мг/кг)	Азатиоприн (мг/кг массы тела /сутки)
1-я неделя	60	30	1–2
2-я неделя	40	20	1–2
3-я неделя	30	15	1–2
4-я неделя	25	15	1–2
5-я неделя	20	15	1–2
6-я неделя	15	10	1–2
Поддерживающая доза после 6 недель	Менее 10	Менее 10	1–2

### Оценка результатов лечения

1. *Полная эффективность* — полная нормализация всех печеночных проб, достигнутая через год терапии или улучшение лабораторных показателей в течение первого месяца лечения на 50 %, а также в случае, если уровень трансаминаз в последующие 6 месяцев не превышает нормальные показатели более, чем в 2 раза. При гистологическом исследовании ткани печени сохраняются минимальные признаки активности.
2. *Частичная эффективность* — клиническое улучшение и снижение активности печеночных проб на 50 % в течение 2 месяцев лечения. При этом полной нормализации лабораторных показателей в течение года не происходит, сохраняется и гистологическая активность заболевания.

3. **Недостаточная эффективность** — печеночные пробы улучшаются менее чем на 50 % в первые 4 месяца лечения и не нормализуются в последующие 6 месяцев при применении более высоких доз иммуносупрессоров.
4. **Отсутствие эффекта** — на фоне лечения наблюдается отрицательная динамика в клинико-биохимической картине заболевания.
5. **Рецидив заболевания** — появление клинических, биохимических и гистологических признаков АИГ после достижения полной клинико-биохимической ремиссии.

### Глюкокортикостероиды

В многочисленных международных исследованиях доказана эффективность преднизолона (ПЗ) в лечении АИГ. Однако, в этих же исследованиях продемонстрирована и высокая частота побочных эффектов (остеопороз, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, в том числе с развитием кровотечений, стероидный сахарный диабет, артериальная гипертензия, отечный синдром и др.). В качестве альтернативы преднизолону уже более 10 лет применяется современный глюкокортикоидный препарат новой генерации будесонид (БС). Около 90 % БС метаболизируется в печени уже при «первом прохождении». Препарат обладает очень высокой степенью сродства (афинностью) к специфическим рецепторам ГКС, поэтому оказывает местное целенаправленное действие. Системность его действия минимальна и составляет 20 % (у преднизолона 80 %), при этом по эффективности действия будесонид в несколько раз превосходит преднизолон (3–9 мг будесонида соответствует 16–32 мг преднизолона). Риск развития побочных эффектов, характерных для кортикостероидов, у препарата минимальный.

В проспективном, рандомизированном, двойном-слепом, мультицентровом исследовании проводилось сравнение эффективности лечения АИГ будесонидом и преднизолоном (в обеих группах в сочетании с азатиоприном 1–2 мг/кг/сутки). Через 6 месяцев проводился переход на открытую часть с назначением будесонида в комбинации с азатиоприном еще на 6 месяцев независимо от предшествующей терапии.

Результаты исследования показали, что будесонид в дозе 9 мг (+ азатиоприн) эффективнее, чем 40 мг преднизолона (+ азатиоприн) (биохимическая ремиссия получена у достоверно большего числа пациентов, при достоверно меньшей частоте стероидных побочных эффектов). В связи с лучшим соотношением риск/польза будесонид в настоящее время является предпочтительным препаратом для лечения АИГ у детей и взрослых: с целью индукции ремиссии — 3 мг × 3 раза в день (9 мг/д), с целью поддержания ремиссии — 3 мг × 2 раза в день (6 мг/д), по возможности рекомендуется комбинировать с азатиоприном 1–2 мг/кг/сутки.

### Схема перехода с системных ГКС на будесонид

Сроки лечения	Преднизолон (мг/сут)	Будесонид (мг/сут)
1-я неделя	20	9
2-я неделя	15	9
3-я неделя	10	9
4-я неделя	5	9
5-я неделя	0	9

### Выбор ГКС

*Будесонид 9 мг/сут в комбинации с азатиоприном 1–2 мг/кг веса* — АИГ без признаков цирроза печени, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, остеопороза, нежелательные явления системной стероидной терапии

*Преднизолон 1 мг/кг массы тела (40–60 мг в сутки) в комбинации с азатиоприном (1–2 мг/кг веса)* при отсутствии противопоказаний к терапии системными ГКС, стадия цирроза печени (быстро развивающиеся портосистемные шунты нивелируют эффект первого прохождения будесонида через печень, увеличивая частоту системных стероидных побочных эффектов до сопоставимой с системными ГКС и выше в связи с высокой афинностью будесонида к рецепторам).

Традиционная иммуносупрессивная терапия у 10–15 % пациентов может быть неэффективной, а в некоторых случаях приводит к утяжелению течения заболевания и развитию печеночной недостаточности. В такой ситуации возможно применение препаратов, применяющихся в трансплантационной медицине. Имеется опыт применения циклоспорина А в дозе 3–6 мг/кг 2 раза в сутки у больных АИГ 1 типа, резистентных к кортикостероидам. Через 10 недель лечения у 5 из 6 больных была достигнута ремиссия, длившаяся на фоне продолжающейся терапии в течение года. Описаны и другие случаи успешного применения этого препарата как в качестве монотерапии, так и в сочетании с азатиоприном.

### Тактика и стратегия лечения АИГ

Большинство пациентов хорошо переносят проводимую терапию. В случаях далеко зашедшего заболевания необходимо уменьшать дозы препаратов из-за наличия портосистемных шунтов.

В случае стойкой ремиссии можно постепенно снижать дозу не ранее, чем через 2 года от начала лечения. Если на этом фоне ухудшаются функциональные пробы печени, необходим возврат к прежним дозам. Полная ремиссия через 1 год лечения

достигается у 25 %, через 2 года лечения — у 55 %, через 3 года — у 70 %, через 4 года — у 83 % пациентов.)

(У. Лейшнер, 2005). У 80–90 % пациентов без поддерживающей терапии развивается рецидив.

### Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии

*Побочные эффекты терапии ГКС:* увеличение массы тела, отеки нижних конечностей и области крестца, кушингоид, гирсутизм, стрии на животе, стероидные акне, стероидный диабет, стероидный остеопороз.

*Побочные эффекты терапии азатиоприном* представлены в таблице.

### Побочные эффекты терапии АИГ азатиоприном

Угнетение костно-мозгового кроветворения	Нейтропения
	Тромбоцитопения
	Увеличение размеров эритроцита
Инфекционные осложнения	Опоясывающий герпес и другие вирусные инфекции
	Бактериальные инфекции
	Грибковые инфекции
	Инфекции, вызванные простейшими
Злокачественные опухоли	Цитомегаловирусная инфекция
	Неходжкинская лимфома
	Колоректальный рак
Аллергические реакции	Тошнота, рвота, лихорадка
	Кожная сыпь
	Панкреатит
	Диарея
Другие побочные эффекты	Холестаз
	Веноокклюзионная болезнь печени
	Мерцательная аритмия
	Артериальная гипертония
	Альвеолит

Наиболее часто (1–2 %) развивается угнетение костно-мозгового кроветворения в виде лейкопении, поэтому необходимо контролировать показатели крови вначале каждые 2 недели в течение 3-х месяцев, затем — каждые 4 недели. При снижении

уровня лейкоцитов менее 3000/мм<sup>3</sup> дозу азатиоприна следует снизить или отменить препарат полностью. Другие побочные эффекты встречаются редко и в большинстве случаев полностью исчезают после отмены терапии.

## Трансплантация печени

Пациенты АИГ с терминальной стадией заболевания (декомпенсированный цирроз печени) и пациенты, не отвечающие на иммуносупрессивную терапию (10–20 %) нуждаются в трансплантации печени (ТП). По данным крупных европейских центров, пятилетняя выживаемость после ТП по поводу АИГ составляет 85 %. Частота рецидива АИГ

в трансплантате составляет 30–40 %, через год после ТП развивается примерно 8 % рецидивов, через 5 лет — 68 %. Тяжесть течения рецидива в трансплантате соответствует отмечавшейся до операции. Примерно у 50 % пациентов после ТП вновь появляются аутоантитела, однако, их возникновение не коррелирует с частотой возникновения рецидива.

### Прогноз больных АИГ

Прогноз зависит от своевременности диагностики заболевания и грамотности проведения последовательной иммуносупрессивной терапии. Неблагоприятными критериями являются:

- Поздняя диагностика и начало лечения
- Высокая активность воспаления
- Юношеский возраст
- Наличие генотипа DR3

При своевременно начатом лечении показатели 10-летней выживаемости составляют 90 %, причем

примерно у половины больных на момент постановки диагноза имеется прецирротическая стадия АИГ или сформированный цирроз печени. Эти показатели соответствуют общим показателям выживаемости в популяции вообще.

При АИГ 2 типа прогноз менее благоприятный по сравнению с АИГ 1 типа: заболевание прогрессирует быстрее, а ответ на иммуносупрессивную терапию хуже. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных с АИГ 2 типа на стадии цирроза печени в течение 5 лет составляет 4–7 %.

## Первичный билиарный цирроз. МКБ 10. K74.3

**Первичный билиарный цирроз** — прогрессирующее гранулематозное деструктивное воспаление внутрипеченочных желчных протоков с нарушением оттока желчи и развитием внутрипеченочного холестаза (ВПХ) различной степени тяжести. Длительное существование холестаза сопровождается перидуктулярным фиброзом и формированием цирроза печени.

**Патогенез.** Выраженные иммунные нарушения (триггерные факторы: вирусные, бактериальные

и другие антигены): инфильтрация эпителия желчных протоков цитотоксическими Т-лимфоцитами, активация цитотоксических Т-лимфоцитов, синтез провоспалительных цитокинов, повреждение клеток билиарного эпителия цитокинами, синтез антимитохондриальных антител типа M2 (AMAM2), усиление процессов апоптоза — основного механизма гибели холангиоцитов при ПБЦ.

### Варианты дебюта ПБЦ:

- Кожный зуд (76%)
- Желтуха (12,5%)
- Декомпенсированный цирроз печени (отеочно-асцитический синдром — 11,7%, в единичных случаях — кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода)
- Внепеченочные системные проявления — 1,5%

### Клинические симптомы ПБЦ:

- Кожный зуд различной степени интенсивности (75,8%)
- Слабость, утомляемость (68,8%); похудание (24,6%)
- Изменения кожных покровов — 67,2% (сухость, гиперкератоз, гиперпигментация, ксантелазмы, ксантомы, следы расчесов)
- Желтушность кожных покровов (12,5%)
- Гепатомегалия (87,7%), спленомегалия (46,7%)
- Портальная гипертензия (29,5%): расширение воротной и селезеночной вен, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП), отеочно-асцитический синдром (11,7%)
- Частое сочетание (29,7%) с другими аутоиммунными заболеваниями и синдромами (фиброзирующий альвеолит, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, с-м Шегрена, с-м Рейно и др.)
- Бессимптомное течение (7–9%).

### Диагностика ПБЦ:

- Повышение уровней маркеров холестаза — щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы (ЛАП).
- Незначительное или умеренное повышение ферментов цитолиза — АЛТ и АСТ (обычно не превышают 3–4 норм).
- Обнаружение в сыворотке крови антимитохондриальных антител типа M2 (AMAM2).
- Повышение уровня иммуноглобулина класса M.
- Данные гистологического исследования ткани печени: негнойный деструктивный холангит, повреждение эпителия септальных и междольковых желчных протоков (деструкция, десквамация, дистрофия), образование гранул (могут отсутствовать), портальная инфильтрация, пролиферация дуктул, уменьшение количества желчных протоков, появление «пустых» портальных трактов, формирование перидуктулярного фиброза, накопление меди в ткани печени.

## Определение степени тяжести ВПХ

### Классификация ВПХ по степени тяжести

Показатель (нормальные значения)	Степень тяжести ВПХ			
	0 (отсутствие холестаза)	I (легкая)	II (средняя)	III (тяжелая)
ЩФ (30–120 ед/л)	N	121–300	300–600	>600
ГГТП (7–50 ед/л)	N	51–300	300–600	>600
ЛАП (0–30 ед/л)	N	31–60	60–90	>90
ЖК (0–10 мкмоль/л)	N	11–40	40–80	>80
ХС (1,4–5,2 ммоль/л)	N	5,3–6	6–8	>8
БР (3,4–21 мкмоль/л)	N	22–80	80–150	>150

Оценку степени тяжести рекомендуется проводить не менее, чем по четырем показателям.

### Варианты течения ПБЦ

- Классический АМАМ2-позитивный — 85–95 %
- АМАМ2-негативный — отсутствие антимитохондриальных антител М2 при характерной клинико-биохимической и гистологической картине (отличается более мягким течением и меньшей частотой системных проявлений) — 5–15 %. У части этих больных определяются АНА, такой вариант заболевания называют аутоиммунным холангитом (АИХ)
- Перекрест с аутоиммунным гепатитом (присутствие одновременно клинико-биохимических и гистологических признаков ПБЦ и АИГ) — до 15 %

При любом варианте заболевания возможно отсутствие кожного зуда, что не исключает диагноз ПБЦ.

**Лечение ПБЦ.** Базисная терапия — урсодезоксихолевая кислота (УДХК): УДХК назначают в дозе 13–15 мг/кг веса в сутки сразу после установления диагноза, прием УДХК должен быть непрерывным

(перерыв или прекращение терапии непременно ведет к рецидиву) и длительным (пожизненным). Эффективность УДХК более выражена на ранних стадиях заболевания, чем на поздних. Для оценки эффективности монотерапии УДХК используют Барселонские критерии (снижение уровня ЩФ через год лечения на 40 % и более расценивается как эффективное лечение). Если ЩФ снизилась менее, чем на 40 % от исходной, рекомендовано комбинированное лечение УДХК 13–15 мг/кг веса в сутки с ГКС до достижения полной клинико-биохимической ремиссии (будесонид 9 мг в сутки для инициации ремиссии, 6–3 мг в сутки для поддержания ремиссии). Также возможна оценка лечения по Парижским критериям (через год лечения уровень сывороточного билирубина менее 17 мкмоль/л, ЩФ < 3 норм и АСТ < 2 норм).

**Прогноз ПБЦ.** При своевременной диагностике и лечении потребность в трансплантации печени через 10 лет соответствует таковой в популяции.

### Первичный склерозирующий холангит. МКБ10. К 83.0

Первичный склерозирующий холангит — хроническое прогрессирующее заболевание, сопровождающееся склерозирующим воспалением внутри- и внепеченочных желчных протоков

с формированием вторичного билиарного цирроза. Болеют преимущественно мужчины молодого возраста (средний возраст 40 лет).

#### Клиническая картина ПСХ:

- Снижение веса, повышенная утомляемость, боль в правом подреберье, кожный зуд, преходящая желтуха.
- В ряде случаев клиническая картина имитирует острый бактериальный холангит: озноб и лихорадка, желтуха, кожный зуд и боли в подреберье.
- У 50–70 % больных наблюдается сочетание ПСХ с неспецифическим язвенным колитом, у 10–13 % — с болезнью Крона, у 10–25 % — изолированная форма ПСХ.
- ПСХ может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе с тиреоидитом и сахарным диабетом 1 типа.

#### Диагностика ПСХ.

- Повышение сывороточных уровней щелочной фосфатазы, билирубина, уровня  $\gamma$ -глобулинов, IgM.
- Могут определяться антитела: АГМА, АНА, рАНСА.
- При эхографическом исследовании (УЗИ) возможно выявление утолщения стенок желчных протоков.
- Основной метод диагностики — МРТ-холангиография или РХПГ, при которых выявляют множественные стриктуры протоков, чередующиеся с нормальными или слегка расширенными протоками («четкообразная картина»), а также неровность контуров протоков.
- В диагностике ПСХ с преимущественным поражением мелких внутрипеченочных протоков биопсия печени является методом выбора.
- Морфологической особенностью ПСХ является выраженный склероз стенок протоков и вокруг протоков со сдавлением их просвета вплоть до полного исчезновения (облитерирующий склероз). Специфичные для ПСХ признаки при биопсии печени выявляются нечасто (10–30 % случаев), что обусловлено неравномерностью поражения протоков, тем не менее биопсия печени необходима для подтверждения диагноза.

#### Лечение ПСХ.

- УДХК 15–20 мг/кг в сутки постоянно.
- С целью снижения интенсивности кожного зуда антигистаминные препараты: диазолин, фенкарол и др. по 1–2 драже 2–3 раза в сутки.
- При наличии рецидивирующего холангита — антибактериальная терапия (ципрофлоксацин 250 мг по 1 табл. 2 раза в сутки 10 дней)
- При отсутствии эффекта от лечения и прогрессировании признаков печеночно-клеточной недостаточности — трансплантация печени.

**Прогноз ПСХ:** неблагоприятный, у большинства больных формируется билиарный цирроз, у 20 % — развивается холангиокарцинома.

## Дифференциальный диагноз аутоиммунных заболеваний печени (по М. Р. Manns, 2010)

Критерии	АИГ	ПБЦ	ПСХ
Муж/жен	1:4	1:9	2:1
Возраст	Преобладает молодой возраст	Средний возраст	Молодой возраст
Печеночные ферменты	АЛТ↑, АСТ↑	ГГТП ↑, ЩФ ↑, билирубин ↑	ГГТП ↑, ЩФ ↑, билирубин ↑
Иммуноглобулины	IgG ↑	Ig M ↑	IgG ↑, Ig M ↑
Антитела	ANA, SMA, LKM, (SLA)	АМА М2	pANCA
Гистология	Портальный, лобулярный гепатит, плазматические клетки	Гранулемы, лимфоцитарная инфильтрация билиарных трактов, дуктопения	Фиброзирующий облитерирующий холангит
ВЗК	+/-	+/-	+++
Критерии диагноза	Биохимические параметры, Ig G, гистология, АТ	АМА М2, ЩФ, билирубин, гистология	РХПГ, ЩФ, билирубин, MRCP (гистология)

### Атипичные формы АИЗП

Для диагностики атипичных форм важно выявить их сходство с аутоиммунным гепатитом. Типичные для АИГ биохимические изменения сочетаются с лабораторными показателями, характерными для холестаза, или превалируют над ними. Выделяют перекрестные синдромы и обособленные формы (синдромы) АИЗП.

Термин «перекрестный синдром» (ПС) означает, что у одного и того же больного присутствуют признаки двух аутоиммунных заболеваний печени. С 2011 года этот термин подвергается критике

и пересмотру. В настоящее время некоторые авторы предлагают следующие формулировки: ПБЦ с признаками АИГ и ПСХ с признаками АИГ.

**Этиология.** Не известны причины, по которым у части больных развивается ПС. Имеются предварительные данные о том, что аутоиммунный компонент при ПБЦ развивается у пациентов, имеющих гаплотип HLA, как при АИГ: В 8, DR 3, DR 4. Возможно также, что имеется отборная экспрессия HLA 1 класса непосредственно и специфично в желчных протоках.

### Эпидемиология ПС.

АИГ/ПБЦ встречается с частотой 10–15 %, АИГ/ПСХ — 1–6 %, ХГ С/АИГ — 10 %, АИГ/АИХ — 11 %.

Однако, имеющиеся в настоящее время данные по распространенности ПС противоречивы.

### Клиническая картина ПС.

Сочетание клинических, лабораторных, инструментальных и гистологических признаков двух

аутоиммунных заболеваний. Часто признаки одного из заболеваний преобладают.

### Атипичные (вариантные) формы АИЗП

Синдром	Отличительные признаки
<b>Перекрестные синдромы</b>	
Аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз	Гистологические признаки негнойного деструктивного холангита в сочетании с мостовидными и ступенчатыми некрозами, наличие плазматических клеток, отложения меди в печени Повышение активности маркеров холестаза (щелочной фосфатазы, гаммаглутамил-транспептидазы и цитолиза), наличие АМА Хорошая ответная реакция на кортикостероидную терапию в сочетании с препаратами урсodeоксихолевой кислоты
Аутоиммунный гепатит и аутоиммунный холангит (АМА-негативный вариант ПБЦ)	Гистологические признаки АИГ и ПБЦ Повышение активности маркеров холестаза и цитолиза Отсутствие АМА, наличие АНА, АГМА
Аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит	Гистологические признаки ПСХ и АИГ Наличие хронического язвенного колита Характерные изменения билиарного дерева по данным МРТ и/или РХПГ Повышение активности маркеров холестаза, отсутствие АМА Отсутствие ответной реакции на кортикостероидную терапию
<b>Аутоиммунный гепатит и хроническая С-вирусная инфекция (перекрестный синдром)</b>	
С преобладанием аутоиммунного компонента	Ступенчатый некроз, лобулярный гепатит, инфильтраты из плазматических клеток в портальных трактах Титр АГМА и АНА >1:320, HCV RNA +
С преобладанием вирусного компонента	Лимфоидные скопления в портальных трактах, стеатоз или поражение желчных протоков Титр АГМА и АНА < 1:320, наличие LKM-1 и вируса гепатита С в крови (HCV RNA +)

Синдром	Отличительные признаки
<b>Обособленные формы (синдромы) АИЗП</b>	
Аутоиммунный холангит (АМА-негативный вариант ПБЦ)	Гистологические признаки поражения желчных протоков Отсутствие изменений желчных протоков по данным МРТ и/или РХПГ Повышение активности маркеров холестаза, наличие высоких титров АГМА, АНА
Хронический идиопатический (криптогенный) гепатит	Как правило, наличие HLA-B8, HLA-DR3 или HLA-A1-B8-DR3 Гистологические признаки аутоиммунного гепатита Отсутствие АГМА, АНА и LKM-1 при первичном обследовании пациента, возможно их позднее образование Хорошая реакция на кортикостероидную терапию

### Дифференциальная диагностика атипичных (вариантных) форм аутоиммунных заболеваний печени (по М. Р. Manns, 2010)

Критерии	АИГ/ПБЦ	АИГ/ПСХ	АМА-негативный ПБЦ
Пропорция женщин	87 %	57 %	Более 90 %
Возраст	средний	молодой	средний
Печеночные ферменты	АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин ↑	АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин ↑	ГГТП, ЩФ, билирубин ↑
Иммуноглобулины	IgG, Ig M ↑	IgG, Ig M ↑	Ig M ↑
Антитела	ANA, SMA, АМА	ANA, SMA, pANCA	ANA, SMA
Гистология	Активный гепатит, исчезновение желчных протоков	Активный гепатит, фиброзирующий облитерирующий холангит	Гранулематозная и лимфоцитарная инфильтрация желчных протоков, дуктопения
ВЗК	+/-	+	+/-

### Лечение атипичных (вариантных) форм аутоиммунного гепатита

ПС АИГ/ ПБЦ	Сочетание ГКС (ПЗ 10–15 мг/сут или БЗ 9 мг/сут) с урсодексихолевой кислотой (УДХК) 13–15 мг/кг в сутки Сочетание ГКС с УДХК и азатиоприном в дозе 50–100 мг/сутки Сочетание УДХК с азатиоприном Трансплантация печени
ПС АИГ/ПСХ	Сочетание ГКС (ПЗ 10–15 мг/сутки или БЗ 9 мг/сутки) с УДХК 15–20 мг/кг в сутки При неэффективности терапии ГКС — монотерапия УДХК в дозе 15–20 мг/кг в сутки Трансплантация печени
ПС АИГ/ АИХ (АМА-негативный вариант ПБЦ)	Монотерапия УДХК 13–15 мг/кг в сутки Сочетание ГКС (ПЗ 10–15 мг/сутки или БЗ 9 мг/сутки) с УДХК 13–15 мг/кг в сутки Трансплантация печени
ПС АИГ/хронический гепатит С	
Преобладание аутоиммунного компонента	ГКС Противовирусная терапия: современные препараты в стандартных дозах
Преобладание вирусного компонента	Трансплантация печени
Аутоиммунный холангит (АМА-негативный вариант ПБЦ)	Монотерапия УДХК 13–15 мг/кг в сутки Сочетание ГКС (ПЗ 10–15 мг/сутки или БЗ 9 мг/сутки) с УДХК 13–15 мг/кг в сутки Трансплантация печени
Хронический идиопатический (криптогенный) гепатит	ГКС (ПЗ или БЗ) в дозах, рекомендуемых при классическом АИГ Трансплантация печени

### Литература

1. Герок В., Хуберт Е. Блюм. Заболевания печени и желчевыводящих путей. (под общей ред. Акад. РАМН В. Т. Ивашкина, проф. А. А. Шентулина). — М.: МЕД-пресс-информ, 2009. — 200 с.
2. Голованова Е. В. Лечение больных перекрестом первичного билиарного цирроза и аутоиммунного гепатита. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2011. — № 9. — С. 140–148.
3. Голованова Е. В. Лечение первичного билиарного цирроза с позиций доказательной медицины. // Гепатология. — 2006. — № 3. — С. 43–49.
4. Голованова Е. В. Перекрестный синдром: первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит. // Экспер. и клин. гастроэнтерол. Мат. VII съезда НОГР — 2007. — № 1. — С. 162–163.

5. Голованова Е. В., Петраков А. В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени. // *Терапевтический архив.*— 2011.— № 2.— стр. 33–39.
6. Голованова Е. В., Хомерики С. Г., Петраков А. В., Серова Т. И. Будесонид в лечении больных с перекрестом первичного билиарного цирроза и аутоиммунного гепатита // «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», № 8, 2010, стр.113–117.
7. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром.— М.: Анахарсис.— 2005.— 174 с.
8. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н., Ситкин С. И. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей.— СПб.: СпецЛит, 2011.— 526 с.
9. Румянцев В. Г., Нейман К. П., Голованова Е. В. Ведение больных первичным склерозирующим холангитом, ассоциированным с воспалительными заболеваниями кишечника.//*Гепатология.*— 2006.— № 3 — С. 25–32.
10. Румянцев В. Г., Нейман К. П., Голованова Е. В. Этиология и патогенез первичного склерозирующего холангита.//*Гепатология.*— 2006.— № 1–2.— С.4–13.
11. Флёркемайер В., Ситкин С. И. Холестатические заболевания печени: практическое руководство.— Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2012.— 112 с.
12. Angulo P., Jorgensen R. A., Keach J. C. et al. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. // *Hepatology.*— 2000.— Vol. 31 (2).— P. 318–323.
13. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L., Rosmorduc O., Poupon R. Long-term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome // *J. Hepatology.*— 2006.— Vol. 44.— P. 400–406.
14. Floreani A., Rizzotto E. R., Ferrara F., Carderi I., Caroli D., Blasone L., Baldo V. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol.100.— P. 1516–1522.
15. Gheorghe L., Iacob S., Gheorghe C., Iacob R., Simionov I., Vadan R., Becheanu G., Parvulescu I., Toader C. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease. // *Eur. J. Gastroenterol. and Hepatol.*— 2004.— Vol. 16 (6).— P. 585–592.
16. Gossard A. A., Lindor K. D. Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis. // *Liver Int.*— 2007.— Vol. 27 (8).— P. 1086–90.
17. Hempfling W., Grunhage F., Dilger K., Reichel C., Beuers U., Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. // *Hepatology.*— 2003.— Vol. 38. (Suppl.1).— P.— 196–202.
18. Leuschner U., Schlichting J., Ackermann H., Leuschner M. Treatment options in patients with primary biliary cirrhosis, incompletely responding to ursodeoxycholic acid. // *Biology of bile acids in health and disease. XVI International bile acid meeting. Kluwer academic publishers.*— 2000.— P. 317–325.
19. Lohse A. W., Meyer K. H. zum Buschenfelde, Franz B. et al. 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. // *Hepatology.*— 1999.— Vol. 29.— P. 1078–1084.
20. Noe J., Kullak-Ublick G.A., Jochum W. Et al. Impaired expression and function of the bile salt export pump due to three novel ABCB11 mutations in the intrahepatic cholestasis // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 43 (3).— P. 536–543.
21. Rautiainen H., Karkkainen P., Karvonen A. — L., Nurmi H., Pikkarainen P., Nuutinen H., Farkkila M. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A 3 — year randomized trial // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 41.— P. 747–752.
22. Suzuki Y., Arase Y., Ikeda K, Saitoh S., Tsubota A., Suzuki F., Kobayashi M., Akuta N., Someya T., Miyakawa Y., Kumada H. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome. // *J Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— Vol. 19 (6).— P. 699–706.
23. Wiegand J., Schuler A., Kanzler S., Lohse A., Beuers U., Kreisler W., Spengler U., Koletzko S., Jansen P. L.M., Hochhaus G., Mollmann H. W., Prols M., Manns M. P. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis // *Liver Int.*— 2005.— Vol. 25 — P. 927–934.