

Поддержание кальциевого баланса в организме зависит не только от его количества в пище, но и от интенсивности всасывания в кишечнике, на которую в свою очередь оказывают влияние многие факторы. К их числу можно отнести функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта, характер соединений кальция в пищевых продуктах и их количество, обеспеченность витамином D, соотношение кальция и других минеральных веществ.

В препаратах второго поколения сочетание солей кальция (чаще всего карбоната) и витамина D позволяет увеличить биодоступность кальция и повысить эффективность лечения. Однако их использование имеет определенные ограничения при длительной терапии у пожилых людей. Препараты третьего поколения, в которые включены микроэлементы, потенцирующие кальцийсберегающие функции, прежде всего бор, цинк, медь и марганец, расширили возможности использования их в старших возрастных группах.

Представителем третьего поколения препаратов кальция является кальцеин, каждая таблетка которого содержит 250 мг кальция (в виде кальция цитрата и кальция карбоната), 50 МЕ витамина D, 2 мг цинка, 0,5 мг марганца, 50 мкг бора. Цинк, входящий в состав кальцеина, обеспечивает активность более 200 ферментов, в том числе щелочной фосфатазы. Медь участвует в синтезе коллагена и эластина, препятствуя деминерализации костей. Марганец нормализует синтез гликозаминог-

ликанов, необходимых для формирования костной и хрящевой ткани. Бор регулирует активность ПТГ, ответственного за обмен кальция, магния, фосфора. Таким образом, бор способствует нормализации метаболизма костной ткани независимо от витамина D. Включение перечисленных микроэлементов в состав препарата позволяет снизить содержание данного витамина, увеличить его безопасность при длительном приеме. Двухлетнее исследование эффективности кальцеина, проведенное Институтом геронтологии АМН Украины и Украинским научно-медицинским центром проблем остеопороза, показало снижение выраженности болевого синдрома в области позвоночника, увеличение МПК. Таким образом, дефицит кальция и витамина D, который развивается после наступления менопаузы, следует рассматривать как весьма распространенное патологическое состояние, создающее предпосылки для прогрессирования большинства клинических проявлений постменопаузального симптомокомплекса.

Поступила 29.11.11

Сведения об авторах:

Маличенко С. Б., д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической и социальной гериатрии РУДН; Шибилева М. У., аспирант каф. клинической и социальной гериатрии РУДН.

Для контактов:

Маличенко Светлана Борисовна, 109388, Москва, ул. Шоссейная, 43. Телефон: 585-45-07.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

удк 616.36-092:612.017.1]-078.33-08

Э. З. Бурневич¹, Е. А. Арион², Е. А. Александрова¹

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ВАРИАНТНЫМИ ФОРМАМИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ЧАСТЬ I)

¹Кафедра терапии и профзаболеваний Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; ²Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е. М. Тареева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

В статье представлены современные возможности диагностики и реабилитации больных с аутоиммунными формами заболевания печени. В практическом отношении важно больным с верифицированным аутоиммунным гепатитом (АИГ) при значительном повышении уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) или превышении соотношения ЩФ/АСТ > 1,5, не отвечающим на терапию иммуносупрессантами, проводить эндоскопическую ретроградную холангиографию или МРТ-холангиографию для выявления возможного первичного склерозирующего холангита (ПСХ) или тщательно определять антимитохондриальные антитела для верификации возможного первичного билиарного цирроза (ПБЦ). С другой стороны, необходимо помнить, что у ряда больных ПБЦ и ПСХ высокая активность печеночного процесса может быть обусловлена имеющимся сочетанным АИГ. Комбинированная патогенетическая терапия иммуносупрессантами и антихолестатическими препаратами позволяет рассчитывать на изменение прогноза у данной категории больных.

Ключевые слова: гепатит, аутоиммунные заболевания

THE MODERN POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS, TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH VARIANT FORMS OF AUTOIMMUNE DISEASES OF LIVER

E.Z. Burnevitch, E.A. Arion, E.A. Aleksandrova.

The patients with established autoimmune hepatitis having alkaline phosphatase or alkaline phosphatase/AST correlation increase more than 1,5 and whose conditions didn't improve after immunosuppressor treatment should undergo ERCP or MRT cholangiography to identify the primary sclerosing cholangitis or AMA and to verify the possible primary biliary cirrhosis. On the other side, a range of patients with PBC and PSC had a high activity of hepatic processes that can be caused by combined autoimmune hepatitis. A combined therapy of immunosuppressor and ursodeoxycholic acid can impact the disease prognosis.

Key words: hepatitis, autoimmune diseases

Согласно классификации хронических диффузных заболеваний печени (Лос-Анджелес, 1994), к группе аутоиммунных форм поражения печени относятся аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

АИГ — персистирующее (неразрешившееся) воспаление печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалительным процессом с гипер-γ-глобулинемией и тканевыми аутоантителами, которое в большинстве случаев отвечает на иммуносупрессивную терапию [5]. Соответственно профилю выявляемых аутоантител выделяют три типа АИГ.

АИГ 1 типа характеризуется наличием антинуклеарных антител (АНА) и/или антител к гладкой мускулатуре (АГМ). Он составляет 85% всех случаев АИГ. Наблюдается преимущественно у женщин (8:1), поражает лиц старшего возраста, характеризуется менее частыми внепеченочными проявлениями и хорошим прогнозом.

АИГ 2 типа отличает наличие сывороточных печеночно-почечных микросомальных антител 1 типа (ЛКМ-1). На данную форму АИГ приходится 15% больных. Типичным является развитие заболевания у лица молодого возраста, женского пола (до 50—75% — дети 2—14 лет) с множественными внепеченочными проявлениями и серьезным прогнозом.

АИГ 3 типа характеризуется наличием антител к растворимому печеночному антигену; у 75% этих больных выявляются также АНА и/или АГМ, что ставит под сомнение выделение этого типа как отдельной формы АИГ. Предлагается рассматривать его как вариант АИГ 1 типа.

Модифицированные диагностические критерии АИГ были предложены в 1999 г. международной группой АИГ и включают типичные признаки АИГ: значительную степень подъема уровня сывороточных аминотрансфераз, повышение уровней IgG и γ-глобулинов, выявление сывороточных аутоантител, признаки перипортального гепатита по данным морфологического исследования ткани печени, положительный ответ на терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Данная система также учитывает исключение других наиболее частых нозологических форм поражения печени (вирусного, алкогольного, лекарственного генеза, а также ПБЦ и ПСХ) [1].

Первичные аутоиммунные холестатические варианты поражения печени у взрослых представлены двумя нозологическими формами — ПБЦ и ПСХ. ПБЦ и ПСХ — хронические медленно прогрессирующие заболевания печени, морфологически характеризующиеся хроническим негнойным деструктивным холангитом (ХНДХ) [10, 22]. Для ПБЦ типичен гранулематозный ХНДХ с поражением междольковых и септальных желчных протоков, а для ПСХ — фиброзный облитерирующий ХНДХ с поражением как внутрилеченочных, так и внепеченочных желчных протоков. Закономерной эволюцией холангита в рамках ПБЦ и ПСХ является формирование в конечном итоге билиарного цирроза с общеизвестными признаками последнего — облигатным синдромом холестаза в сочетании

с портальной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью.

ПБЦ характеризуется наряду с синдромом холестаза выявлением антимитохондриальных антител (АМА), особенно ПБЦ-специфичных АМА-M2, повышением уровня IgM, а также ассоциированными внепеченочными поражениями, которые наиболее часто представлены синдромом Шегрена, аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, фиброзирующим альвеолитом, тубуло-интерстициальным нефритом, целиакией. ПБЦ страдают исключительно женщины, клинический дебют заболевания приходится на возраст 40—60 лет.

ПСХ свойствен в большей степени мужчинам в возрасте 25—40 лет. Типичными признаками ПСХ являются наряду с синдромом холестаза характерные изменения структуры желчного дерева по данным эндоскопической ретроградной холангиографии (ЭРХГ) или МРТ-холангиографии в виде чередования стенозов желчных протоков и межстенотических расширений). Особенностью ПСХ является его частое сочетание с воспалительными заболеваниями кишечника (70—90%) и обнаружение перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) (70%).

В клинической практике встречаются наблюдения, когда лабораторные, инструментальные и морфологические признаки хронического заболевания печени не позволяют отнести его к определенной нозологической форме аутоиммунного поражения печени. Тщательное изучение этой группы больных выявляет их гетерогенность и позволяет верифицировать среди них ряд других вариантов поражения печеночной паренхимы, что позволяет сегодня расширить групповое понятие аутоиммунных заболеваний печени за счет вариантных форм (см. таблицу).

Аутоиммунный холангит

В последние два десятилетия особое внимание привлечено к атипичной форме ПБЦ, при которой АМА в сыворотке крови не выявляются (так называемый АМА-негативный вариант ПБЦ). G. Bruner и O. Klinge [4] в 1987 г. описали трех женщин с биохимическими и гистологическими признаками ХНДХ в отсутствие АМА в сыворотке крови, но в сочетании с высоким титром АНА. С помощью ЭРХПГ был исключен ПСХ. Сочетание указанных признаков в совокупности с положительной динамикой активности печеночного процесса в ответ на терапию преднизолоном и азатиоприном позволило авторам из группы больных ПБЦ выделить АНА-положительных больных без АМА и предложить термин "иммунный холангит". P. Michieletti и соавт. [15], характеризуя группу больных АМА-не-

Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени

Изолированный синдром	Перекрестные синдромы	Последовательные синдромы
АИХ	АИГ—ПБЦ АИГ—ПСХ АИГ—АИХ ПБЦ—ПСХ(?)	АИГ ↔ ПБЦ АИГ ↔ ПСХ

гитивным ПБЦ, выявили значительную разницу в частоте обнаружения АНА по сравнению с группой больных "классическим" АМА-позитивным ПБЦ и указали на нозологическую самостоятельность этого варианта заболевания, используя термин "аутоиммунный холангит" (АИХ), впоследствии утвердившийся в литературе. Z. Ver-Agi и соавт. [2] при описании подобных больных использовали термин "аутоиммунная холангиопатия". Таким образом, термины АИХ, "аутоиммунная холангиопатия" и "АМА-негативный ПБЦ" являются синонимами. Однако обладает ли АИХ чертами нозологической самостоятельности?

В основу выделения АИХ как нозологической единицы положены формальные признаки: отсутствие АМА в сыворотке крови и положительные АНА у больных с клинико-лабораторно-морфологической картиной ПБЦ. Каждое из этих двух положений требует критической оценки.

АМА — орган- и видонеспецифические антигена — впервые были описаны у больных ПБЦ в середине 1970-х годов. В последующие три десятилетия были проведены эпидемиологические исследования с целью оценки частоты их выявления при ПБЦ (с тех пор за ними прочно укрепились позиции одного из важнейших диагностических маркеров этого заболевания), а также работы, посвященные расшифровке молекулярной структуры мембран митохондрий с выделением и характеристикой аутоэпитопов АМА. В вестерн-блоте было идентифицировано 4 белка с молекулярной массой 74, 52, 50 и 48 кД, которые соответствуют E2-субъединице пируватдегидрогеназы (E2-ПДГ), обладающей доминантной иммунореактивностью, протеину X, E2-субъединице дегидрогеназы 2-оксо-кислот с разветвленной цепью и E2-субъединице 2-оксиглутаматдегидрогеназы [7, 8]. Вместе с другими ферментными системами они образуют мультиэнзимный полифункциональный комплекс на внутренней стороне митохондриальной мембраны, соответствующий M2-антигену митохондрий по классификации P. A. Berg и соавт. [3].

Идентификация митохондриальных антигенов привела к эволюции методов их выявления. Наиболее простой является реакция непрямо́й иммунофлюоресценции (РНИФ) на органных криостатных срезах лабораторных животных или на культуре клеток. К современным методам детекции АМА относятся иммуноферментный анализ (ИФА) с очищенными или рекомбинантными митохондриальными моно- (анти-E2-ПДГ) и полиантигенами (анти-M2) и иммуноблоттинг. Оба метода показали на практике высокую чувствительность и специфичность [6, 18]. Наиболее распространена РНИФ (вплоть до настоящего времени, а в Российской Федерации этот тест является, пожалуй, единственным методом, применяемым для выявления АМА), обладающая низкой чувствительностью, особенно при использовании в качестве субстрата срезов различных органов, а не клеточной культуры.

Как известно, от 7 до 14% больных ПБЦ не имеют АМА в сыворотке крови по данным РНИФ [9—11, 14, 23], в то время как частота выявления АМА (в частности, к E2-ПДГ) с помощью ИФА значи-

тельно выше. С помощью этого метода у больных с отсутствующими по данным РНИФ АМА антигена к главному митохондриальному антигену (E2-ПДГ) выявляются в 13—15% случаев [12, 15, 16]. Иммуноблоттинг обладает еще большей чувствительностью: АМА выявляются в 20—80% наблюдений при отрицательных данных РНИФ [9, 19]. Так, N. Kitami и соавт. [12] были обследованы больные ПБЦ с негативными результатами на АМА в ИФА. Было показано, что у всех 17 АМА-негативных больных в иммуноблоттинге выявлялись один или несколько видов антител разных классов иммуноглобулинов в различных комбинациях к 4 белкам M2-митохондриального антигена [12]. В другом исследовании у 22 (73%) из 30 больных АИХ с помощью теста с использованием трижды гибридизированной рекомбинантной молекулы клонированного митохондриального антигена были выявлены АМА-M2, направленные против E2-субъединицы 2-гидроксидегидрогеназного комплекса [17].

Интересными оказались результаты изучения экспрессии у больных АМА-негативным ПБЦ на апикальной поверхности билиарного эпителия молекул, идентичных или перекрестно-реагирующих с E2-ПДГ [24]. Как было показано прежде, выявление этого иммунореактивного материала на поверхности эпителия желчных протоков специфично для "классического" АМА-позитивного ПБЦ и не определяется в нормальной печеночной ткани и при других заболеваниях печени [26]. В исследовании японских авторов в 7 из 9 наблюдений АМА-негативного ПБЦ выявлено свечение поверхности эпителия внутрпеченочных желчных протоков при обработке его антителами к E2-ПДГ, меченными флюоресцирующей субстанцией. Эти данные позволили авторам утверждать, что аутоэпитопом как в случаях АМА-позитивного, так и в случаях АМА-негативного ПБЦ является ПДГ, т. е. иммунопатогенез указанных форм сходен. Причина отсутствия АМА в сыворотке крови у этих больных не совсем ясна. Возможно в определенных случаях они полностью связываются с иммунореактивным материалом на апикальной поверхности билиарного эпителия и титр их в крови крайне низкий. В связи с этим представляется целесообразным определение АМА в желчи. Имеются работы, показавшие присутствие в желчи АМА [20] и доказавшие депозитацию иммуноглобулинов на поверхности эпителия желчных протоков [13, 25].

Таким образом, с одной стороны, существуют определенные методические сложности выделения АМА-негативных больных, что представляется принципиально важным в проведении научных исследований. Применение современных методов выявления АМА в сыворотке крови позволяет до минимума сузить группу больных с клинико-лабораторно-морфологическими признаками ПБЦ, у которых АМА в сыворотке крови не определяются. С другой стороны, фундаментальные молекулярные исследования ставят под сомнение существование АМА-негативных форм ПБЦ [21].

Диагностические критерии АИГ—ПБЦ-перекреста АИТ (2 из 3 критериев).

• Повышение уровня АЛТ > 5-кратного значения верхней границы нормы.

- Повышение уровня IgG > 2-кратного значения верхней границы нормы или выявление АГМ.
- Умеренная или высокая степень перипортальных или перисептальных лимфогистиоцитарных ступенчатых некрозов.

ПБЦ (2 из 3 критериев)

- Повышение уровня ЩФ > 2-кратного значения верхней границы нормы или повышение уровня γ -ГТ > 5-кратного значения верхней границы нормы.

- Выявление АМА.

- Морфологические признаки поражения желчных протоков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarez F., Berg P. A., Bianchi F. B. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 31. — P. 929–938.
2. Ben-Ari Z., Dhillon A. P., Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis // Hepatology. — 1993. — Vol. 18. — P. 10–15.
3. Berg P. A., Klein R. Mitochondrial antigen/antibody systems in primary biliary cirrhosis: revisited // Liver. — 1995. — Vol. 15. — P. 281–292.
4. Brunner G., Klinge O. Ein der chronisch-destruierenden nicht-eitrigen Cholangitis ähnliches Krankheitsbild mit antinuclearen Antikörpern (Immuncholangitis) // Dtsch. Med. Wschr. — 1987. — Bd 112. — S. 1454–1458.
5. Czaja A. J. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 435–456.
6. Fussey S. P., Ali S. T., Guest J. R. et al. Reactivity of primary biliary cirrhosis sera with Escherichia coli dihydroliipoamide acetyltransferase (E2p): characterisation of the main immunogenic region // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol. 87. — P. 3987–3991.
7. Fussey S. P., Guest J. R., James O. et al. Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1988. — Vol. 85. — P. 8654–8658.
8. Gershwin M. E., Mackay I. R., Sturgess A., Coppel R. L. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kD mitochondrial antigen recognised in primary biliary cirrhosis // J. Immunol. — 1987. — Vol. 138. — P. 3525–3531.
9. Invernizzi P., Crosignani A., Battezzati P. M. et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 1997. — Vol. 25. — P. 1090–1095.
10. Kaplan M. M. Primary biliary cirrhosis // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1570–1580.
11. Kim W. R., Poterucha J. J., Jorgensen R. A. et al. Does antimitochondrial antibody status affect response to treatment in patients with primary biliary cirrhosis? // Hepatology. — 1997. — Vol. 26. — P. 22–26.
12. Kitami N., Komada T., Ishii H. et al. Immunological study of anti-M2 in antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis // Intern. Med. — 1995. — Vol. 34. — P. 496–501.
13. Krams S. M., Van de Water J., Coppel R. L. et al. Analysis of hepatic T-lymphocyte and immunoglobulin deposits in patients with primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 1990. — Vol. 12. — P. 306–313.
14. Lacerda M. A., Ludwig J., Dickson E. R. et al. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90. — P. 247–249.
15. Michieletti P., Bassendine M. F., Heathcote E. J. et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis? // Hepatology. — 1992. — Vol. 16. — P. 568.
16. Michieletti P., Wanless I. R., Katz A. et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 260–265.
17. Miyakawa H., Tanaka A., Kikuchi K. et al. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens // Hepatology. — 2001. — Vol. 34. — P. 243–248.
18. Mutimer D. J., Fussey S. P., Yeaman S. J. et al. Frequency of IgG and IgM autoantibodies to four specific M2 mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 1989. — Vol. 10. — P. 403–407.
19. Nakanuma Y., Harada K., Kaji K. et al. Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis negative for antimitochondrial antibodies // Liver. — 1997. — Vol. 17. — P. 281–287.
20. Nishio A., Van de Water J., Leung P. S. C. et al. Comparative studies of antimitochondrial autoantibodies in sera and bile in primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 1997. — Vol. 25. — P. 1085–1089.
21. O'Donohue J., Williams R. Antimitochondrial antibody and primary biliary cirrhosis: can there be one without the other? // J. Hepatol. — 1996. — Vol. 25. — P. 574–577.
22. Ponsioen C. I., Tytgat G. N. Primary sclerosing cholangitis: a clinical review // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93. — P. 515–523.
23. Sherlock S., Scheuer P. J. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis // N. Engl. J. Med. — 1973. — Vol. 289. — P. 674–678.
24. Tsuneyama K., Van De Water J., Van Thiel D. et al. Abnormal expression of PDC-E2 on the apical surface of biliary epithelial cells in patients with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 1995. — Vol. 22. — P. 1440–1446.
25. Van de Water J., Surh C. D., Leung P. S. et al. Molecular definitions, autoepitopes, and enzymatic activities of the mitochondrial autoantigens of primary biliary cirrhosis // Semin. Liver Dis. — 1989. — Vol. 9. — P. 132–137.
26. Van de Water J., Turchany J., Leung P. S. et al. Molecular mimicry in primary biliary cirrhosis. Evidence for biliary epithelial expression of a molecule cross-reactive with pyruvate dehydrogenase complex-E2 // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 2653–2664.

Поступила 29.11.11

Сведения об авторах:

Бурневич Э. З., д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профзаболеваний Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; Арион Е. А., врач гепатологического отделения клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; Александрова Е. А., аспирант каф. терапии и профзаболеваний Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Для контактов:

Бурневич Эдуард Эбгнеевич, 8-903-661-13-98.