

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012  
УДК 616.36-092:612.017.1]-078.33-08

Э. З. Бурневич<sup>1</sup>, Е. А. Арион<sup>2</sup>, Е. А. Александрова<sup>1</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ВАРИАНТНЫМИ ФОРМАМИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ЧАСТЬ II)\*

<sup>1</sup>Кафедра терапии и профзаболеваний Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова; <sup>2</sup>Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е. М. Тареева Первого Московского государственного медицинского университета 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 иммунодепрессантами, 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 (PART II)\*

*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.

### Перекрестные синдромы

Если споры о существовании аутоиммунного холангита (АИХ) продолжаются, то наличие смешанных аутоиммунных форм поражения печени — аутоиммунного гепатита (АИГ) и первичного билиарного цирроза (ПБЦ), т. е. АИГ—ПБЦ-перекреста, и АИГ и первичного склерозирующего холангита, т. е. АИГ—ПСХ-перекреста, не вызывает сомнения (см. часть I) [12, 23].

Под перекрестными синдромами подразумеваются варианты формы аутоиммунных заболеваний печени, когда АИГ сочетается с ПБЦ, в том числе с АМА-негативным (АМА — антимитохондриальные антитела), т. е. с АИХ, или с ПСХ. К этой группе относится также ПБЦ—ПСХ-перекрест, представленный в литературе только одним клиническим наблюдением [2], что ставит под сомнение существование такой формы перекрестных синдромов.

Стандартизованных подходов в диагностике перекрестных синдромов нет. Диагностика АИГ—ПБЦ-перекреста и АИГ—ПСХ-перекреста основывается на выявлении у больных признаков обоих заболеваний [7, 8].

*АИГ—ПБЦ-перекрест.* Одновременное выявление клинических, биохимических, серологических и гистологических признаков АИГ и ПБЦ описано еще в 70-е годы прошлого столетия [18]. Позже был предложен термин “перекрестный синдром” [9]. В литературе указывается, что частота выявления АИГ—ПБЦ-перекреста среди больных с АИГ составляет 8% [8], а среди больных с ПБЦ — 9% [1, 3]. В настоящее время для диагностики АИГ—ПБЦ-перекреста предложены диагностические критерии, однако их чувствительность и специфичность неизвестны [14, 16, 19, 28].

Диагностические критерии АИГ—ПСХ-перекреста:

- ◆ Верифицированный диагноз ПСХ с помощью эндоскопической ретроградной холангиографии (ЭРХГ) или МРТ-холангиографии.
- ◆ Признаки АИГ (все):
  - по шкале диагностики АИГ — более 15 баллов;
  - выявление антинуклеарных антител или антител к гладкой мускулатуре в титре 1:40 и более.

При длительном наблюдении за больными с «чистым» ПБЦ возможна регистрация трансформации его в АИГ—ПБЦ-перекрест [5]. Так, по данным

\*Часть I см. в № 4, 2011 г.

одного из исследований, у 282 больных с ПБЦ через 6—13 лет появились признаки АИГ; при этом обострения гепатита, позволившие заподозрить присоединение АИГ, ассоциировались с выявлением цирроза печени при морфологическом исследовании печеночного биоптата [27]. Важно, что присоединение иммуносупрессивной терапии позволило добиться ремиссии заболевания у 80% больных. В недавнем ретроспективном анализе показано, что прогноз больных с АИГ—ПБЦ-перекрестом более серьезен, чем у больных с ПБЦ [27].

Лечение больных с АИГ—ПБЦ-перекрестом не стандартизовано, что связано с редкостью этих заболеваний и трудностью организации проспективных контролируемых клинических исследований. Современные рекомендации по лечению этих больных в большей степени основаны на подходах к лечению «изолированных» АИГ и ПБЦ, позволяя предполагать выгоду от комбинации урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и иммуносупрессантов при АИГ—ПБЦ-перекресте. В то же время в ряде исследований показано, что выживаемость больных с «чистым» ПБЦ и АИГ—ПБЦ-перекрестом при монотерапии УДХК (13—15 мг/кг в сутки) одинаковая [15]. Другие авторы демонстрируют возможность достижения ремиссии у большинства больных с АИГ—ПБЦ-перекрестом при комбинации УДХК и глюкокортикостероидов (ГКС) [22]. В одном из последних исследований 17 больных с АИГ—ПБЦ-перекрестом получали как монотерапию УДХК, так и комбинацию ее с ГКС в течение 7,5 года. При монотерапии УДХК биохимический ответ был выявлен только у 3 больных, в то время как у 8 больных ответа не удалось добиться, причем у половины из них отмечено прогрессирование фиброза. При дальнейшем присоединении ГКС из 7 больных без ответа на терапию у 85% удалось достигнуть биохимической ремиссии [4]. У больных, которым изначально назначали комбинированную терапию, не отмечено прогрессирования фиброза и зарегистрирована биохимическая ремиссия (у 67%). Авторы предложили начинать лечение больных с АИГ—ПБЦ-перекрестом с монотерапии УДХК (13—15 мг/кг в сутки), а в случае отсутствия ответа на лечение через 3 мес присоединять ГКС.

Преднизолон рекомендуется начинать в дозе 0,5 мг/кг в сутки с постепенным снижением ее до минимальной поддерживающей дозы при нормализации уровня сывороточных аминотрансфераз. Целесообразность использования в лечении больных с АИГ—ПБЦ-перекрестом других иммуносупрессантов (например, азатиоприна 1—1,5 мг/кг в сутки) не известна, хотя в терапии АИГ цитостатики используют в качестве длительной иммуносупрессивной терапии, обеспечивающей поддержание ремиссии. Будесонид — синтетический ГКС с низким потенциалом нежелательных явлений — в настоящее время рекомендуется для более широкого применения в терапии АИГ. Имеется опыт применения этого препарата при АИГ—ПБЦ-перекресте [6]. При резистентности к ГКС у больных с АИГ—ПБЦ-перекрестом ряд авторов использовали циклоспорин А [9].

*АИГ—АИХ-перекрест.* Как возможен перекрест между АИГ и «классическим» АМА-позитивным

ПБЦ, так же возможно сочетание АИГ и АМА-негативного ПБЦ, т. е. АИХ, — АИГ—АИХ-перекрест, когда наблюдается хороший ответ на лечение комбинацией УДХК и ГКС, однако указанная форма в литературе представлена единственным клиническим наблюдением [20].

*АИГ—ПСХ-перекрест.* В то время как АИГ—ПБЦ-перекрест типичен для взрослых, то АИГ—ПСХ-перекрест наиболее часто встречается у детей, подростков и лиц молодого возраста [13]. Частота выявления признаков АИГ у больных с ПСХ составляет 1,4—8% [17], а признаков ПСХ у больных с АИГ — 6% [7, 8], однако для верификации АИГ—ПСХ-перекреста диагностические критерии не разработаны. В недавнем исследовании при анализе клинической картины у 41 больного с ПСХ для диагностики АИГ—ПСХ-перекреста были предложены критерии, которые, возможно, необходимо более широко использовать в клинической практике [10]. Применение указанных критериев позволило верифицировать АИГ—ПСХ-перекрест у 17% больных с ПСХ.

Диагностические критерии АИГ—ПСХ-перекреста:

- ◆ верифицированный диагноз ПСХ с помощью ЭРХГ или МРТ-холангиографии;
- ◆ признаки АИГ (все):
  - по шкале диагностики АИГ — более 15 баллов;
  - выявление антинуклеарных антител или антител к гладкой мускулатуре в титре 1:40 и более;
- ◆ обнаружение ступенчатых некрозов, лимфоцитарных розеток, умеренного или выраженного перипортального или перисептального воспаления.

Описание наибольшего числа клинических наблюдений АИГ—ПСХ-перекреста представлено Лондонским королевским колледжем — 55 детей, находящихся под наблюдением в течение 16 лет [13]. У 27 детей наряду с типичными изменениями желчных протоков по данным ЭРХГ выявлялись признаки АИГ, что позволило авторам предложить термин «аутоиммунный склерозирующий холангит» (АСХ).

Больным с АИГ—ПСХ-перекрестом свойственна частая ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника и выявлением антинейтрофильных цитоплазматических антител. Особенностью этой группы больных являлся, как правило, нормальный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). Так, в одном из исследований из 32 детей с ПСХ у 15 был нормальный уровень ЩФ [17].

В дифференциальной диагностике АИГ с синдромом холестаза и АИГ—ПСХ-перекреста определенное значение имеет повышение уровня ЩФ в сыворотке крови и соотношение выраженности синдрома холестаза и цитолиза. В случае АИГ с синдромом холестаза соотношение ЩФ и аспартатаминотрансферазы (АСТ), как правило, не превышает 1,5. Если указанное соотношение больше 1,5, то наличие ПСХ становится более обоснованным [29].

Важно, что в случае ПСХ—АИГ-перекреста назначение иммунодепрессантов вызывает снижение

## З а к л ю ч е н и е

уровня трансаминаз (т. е. активности процесса) параллельно уменьшению выраженности признаков мезенхимально-воспалительного синдрома (СОЭ, содержание  $\gamma$ -глобулинов, титр аутоантител), в то время как подобная терапия не оказывает влияния на уровень ЩФ. Нередко только при достижении ремиссии АИГ возникает вопрос о возможном наличии также ПБЦ, поскольку при нормализации уровня АСТ и АЛТ остается необъяснимым персистирующее повышение уровня ЩФ (коэффициент ЩФ/АСТ более 1,5). Ряд авторов считают указанный коэффициент завышенным и предлагают считать значимым в пользу ПБЦ его значение, превышающее 1,0 [11].

Возможно присоединение ПСХ к АИГ, что впервые было описано у детей, а в последнее время — и у взрослых [24]. Так, в одной из работ представлено описание 6 взрослых больных с АИГ, у которых в среднем через 4,6 года наблюдения появились признаки АИГ с чертами резистентности к иммуносупрессивной терапии. С практической точки зрения это позволяет предполагать развитие ПСХ у больных с АИГ при появлении синдрома холестаза или формирования резистентности к иммуносупрессивной терапии.

Для лечения больных ПСХ используют УДХК с хорошим биохимическим ответом, улучшением гистологических данных, суррогатных прогностических маркеров, однако влияние УДХК на долгосрочный прогноз больных с ПСХ не известно [26]. Предполагают, что применение более высоких доз УДХК (более 20 мг/кг в сутки) по сравнению со стандартными (13—15 мг/кг в сутки) более эффективно [25]. Высокие дозы УДХК использовали для лечения больных с АИГ—ПСХ-перекрестом [21], а также применяли стандартные дозы УДХК в комбинации с иммуносупрессантами [17]. Лечение больных с АИГ—ПСХ-перекрестом комбинацией УДХК (15—20 мг/кг в сутки), преднизолоном (стартовая доза 0,5 мг/кг в сутки с последующим снижением до 10—15 мг/сут) и азатиоприном (50—75 мг/сут) характеризуется хорошим биохимическим ответом. В указанном исследовании продемонстрировано, что выживаемость больных с АИГ—ПСХ-перекрестом лучше, чем больных с «чистым» ПСХ [17].

**Последовательные синдромы**

К вариантным формам аутоиммунных заболеваний печени относятся синдромы с последовательной эволюцией одного заболевания в другое — АИГ↔ПБЦ и АИГ↔ПСХ [24]. Как правило, первоначально диагностируют «чистые» формы аутоиммунных заболеваний печени (АИГ, ПБЦ или ПСХ), далее при длительном многолетнем динамическом наблюдении удается зарегистрировать трансформацию их в АИГ—ПБЦ-перекрест или АИГ—ПСХ-перекрест, а затем — в другую «чистую» форму аутоиммунного поражения печени. Указанные варианты течения встречаются казуистически редко, что также ставит под сомнение их существование и позволяет предполагать отсутствие адекватной диагностики на соответствующих этапах течения болезни при длительном динамическом наблюдении за больными.

Если АИХ (АМА-негативный ПБЦ) является вариантом «классического» АМА-позитивного ПБЦ, а существование последовательных синдромов со сменой форм аутоиммунного поражения печени (АИГ↔ПБЦ, АИГ↔ПСХ) ставится под сомнение, то совершенно очевидно, что у части больных с аутоиммунными заболеваниями печени выявляются перекрестные синдромы: АИГ—ПБЦ-перекрест (включая АИГ—АИХ-перекрест) и АИГ—ПСХ-перекрест, требующие определенного терапевтического подхода к данным больным — сочетанного применения УДХК и иммуносупрессантов.

**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. Burak K. W., Urbanski S. J., Swain M. G. A case of coexisting primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a new overlap of autoimmune liver diseases // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — Vol. 46. — P. 2043—2047.
3. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L. et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 28. — P. 296—301.
4. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L. et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 44. — P. 400—406.
5. Colombato L. A., Alvarez F., Cote J., Huet P. M. Autoimmune cholangiopathy: the result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1839—1843.
6. Csepregi A., Rocken C., Treiber G., Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis // *Wld J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1362—1366.
7. Czaja A. J. The variant forms of autoimmune hepatitis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 125. — P. 588—598.
8. Czaja A. J. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 28. — P. 360—365.
9. Duclos-Vallee J. C., Hadengue A., Ganne-Carrie N. et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticoreistance and effective treatment by cyclosporine A // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1069—1073.
10. Floreani A., Rizzotto E. R., Ferrara F. et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1516—1522.
11. Gohlke F., Lohse A. W., Dienes H. P. et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis // *J. Hepatol.* — 1996. — Vol. 24. — P. 699—705.
12. Goodman Z. D., McNally P. R., Davis D. R., Ishak K. G. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1232—1242.
13. Gregorio G. V., Portmann B., Karani J. et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 33. — P. 544—553.
14. Invernizzi P., Selmi C., Ranflier C. et al. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis // *Semin. Liver Dis.* — 2005. — Vol. 25. — P. 298—310.
15. Joshi S., Cauch-Dudek K., Wanless I. R. et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis:

- response to therapy with ursodeoxycholic acid // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 35. — P. 409—413.
16. Kanzler S., Bozkurt S., Herkel J. et al. Nachweis von SLA/LP-Autoantikörpern bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose als Marker für eine sekundäre autoimmune Hepatitis (Overlapsyndrom) // *Dtsch. Med. Wschr.* — 2001. — Bd 126. — S. 450—456.
  17. Kaya M., Angulo P., Lindor K. D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 33. — P. 537—542.
  18. Kloppel G., Seifert G., Lindner H. et al. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with mitochondrial antibodies of different specificity // *Virch. Arch. Pathol. Anat. Histol.* — 1977. — Bd 373 — S. 143—160.
  19. 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.
  20. 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. — Vol. 15. — P. 95—98.
  21. Lindor K. D. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 691—695.
  22. Lohse A. W., zum Buschenfelde K. H., Franz B. et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 29. — P. 1078—1084.
  23. 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.
  24. Minak G., Sutherland L. R., Pappas C. et al. Autoimmune chronic active hepatitis (lupoid hepatitis) and primary sclerosing cholangitis in two young adult females // *Can. J. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 2. — P. 22—27.
  25. Mitchell S. A., Bansi D. S., Hunt N. et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 121. — P. 900—907.
  26. Rust C., Beuers U. Medical treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 28. — P. 135—145.
  27. Silveira M. G., Talwalkar J. A., Angulo P., Lindor K. D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: longterm outcomes // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1244—1250.
  28. Terjung B., Spengler U. Role of auto-antibodies for the diagnosis of chronic cholestatic liver diseases // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 28. — P. 115—133.
  29. Wurbs D., Klein R., Terracciano L. M. et al. A 28-year-old woman with a combined hepatic/cholestatic syndrome (clinical conference) // *Hepatology*. — 1995. — Vol. 22. — P. 1598—1605.

Поступила 06.12.11

## Сведения об авторах:

Бурневич Э. З., д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профзаболеваний ФППО ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова; Арион Е. А., врач отделения гепатологии клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е. М. Тареева ФППО ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова; Александрова Е. А., аспирант каф. терапии и профзаболеваний ФППО ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова.

## Для контактов:

Бурневич Эдуард Збгневич. Телефон: 8-903-661-13-98; e-mail: eduard.z.burnevich@mtu-net.ru

© В. Э. МЕДВЕДЕВ, 2012

УДК 616.89-02:616.1]-085

В. Э.Медведев

## ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ИМЕЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ ПАТОЛОГИЮ

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, Москва

*При профилактике и лечении психопатологических расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях кардиостационара используют применяемые в психиатрии методы психофармакотерапии и психотерапии. В исследовании при дифференцированной оценке установлено, что эффективность комбинированной психофармакотерапии с психотерапевтическим воздействием превосходит результативность только психофармакотерапии. Доказаны возможность, необходимость и эффективность проведения адекватной, индивидуально подобранной профилактической и купирующей психофармакотерапии и психотерапии, опосредованно стабилизирующих физиологические показатели.*

Ключевые слова: профилактика, лечение, психопатологические расстройства, кардиология.

### PECULIARITIES OF PRIMARY AND RECURRING REHABILITATION OF PATIENTS WITH PSYCHOPATHIC DISTURBANCES AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

V.E Medvedev

*Regular methods of psycho-pharmacotherapy and psychotherapy are used during treatment and prophylaxis of patients with psychopathological disturbances and cardio-vascular pathology in the cardiac department of the hospital. According to the estimation performed, psycho-pharmacotherapy and psychotherapy combination has shown greater effectiveness in*