

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНОЙ ФОРМЫ АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ – ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

Т. Лопаткина¹, кандидат медицинских наук,
Е. Лин²,
Е. Танащук^{1,2}, кандидат медицинских наук,
Э. Бурневич,
Д. Абдурахманов¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Арион¹

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²НИИ ревматологии

³МГУ им. М.В. Ломоносова

E-mail: lopatkina-tn@mail.ru

Представлены различные варианты дебюта и течения синдрома аутоиммунного перекреста (аутоиммунный гепатит – первичный билиарный цирроз) и обсуждены сложности диагностики и лечения таких форм поражения печени, отличающихся неуклонным прогрессированием и торпидностью к проводимой иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: синдром аутоиммунного перекреста аутоиммунный гепатит – первичный билиарный цирроз, варианты течения, внепеченочные проявления, урсодезоксихолевая кислота, иммуносупрессивное лечение, микрофенолата мофетил.

Клинические признаки аутоиммунного гепатита (АИГ) в комбинации с симптомами первичного билиарного цирроза (ПБЦ) или первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и морфологической картиной центрлобулярных некрозов в 3-й зоне гепатоцитов, перипортального гепатита и поражения желчных протоков в виде негнойного деструктивного холангита, наряду с различными серологическими аутоиммунными феноменами (положительные антинуклеарные антитела – АНА; антитела – АТ к гладкой мускулатуре – АГМ; антимитохондриальные антитела М2-фракция – АМА-М2, печеночно-почечные микросомальные АТ 1-го типа – ЛКМ-1; антинейтрофильные АТ – АНКА) получили название перекрестных синдромов или вариантных форм АИГ. Перекрестные синдромы между различными аутоиммунными заболеваниями печени с одновременным выявлением клинических, биохимических, серологических и гистологических признаков, свойственных этим заболеваниям, встречаются в 18% случаев; они трудны для диагностики в связи с отсутствием четких разграничений и нуждаются в изменении стратегии лечения. Известно, что у 5–8% больных с диагнозом «аутоиммунный гепатит» выявляются признаки ПБЦ – повышение уровня билирубина и щелочной фосфатазы (ЩФ), гистологические признаки негнойного деструктивного холангита. В то же время у 9–19% больных ПБЦ имеются признаки АИГ по гистологическим и иммунологическим критериям [1–7].

Перекрестный синдром АИГ–ПБЦ может наблюдаться в 2 вариантах. Первый вариант характеризуется преобладанием клинических и гистологических признаков АИГ, а

также биохимических и серологических показателей, свойственных ПБЦ: обнаружение в сыворотке крови АМА-М2, холестаза, повышение содержания иммуноглобулинов (IgM) при умеренном увеличении уровня γ -глобулинов и IgG сыворотки, низком титре АНА и (или) АГМ, наличии ассоциации с HLA-B8, DR3 или DR4. Приводим клиническое наблюдение.

*Большая Е., 54 лет, врач. С 30 лет отмечает сухость слизистой оболочки полости носа. В сентябре 2010 г. появились приступы кашля, удушья (до 2 раз в месяц), диагностирована бронхиальная астма (БА) смешанного генеза, средней степени тяжести. Проводилась терапия симбикортом. С сентября 2012 г. – нарастающая слабость, утомляемость, судороги стоп, умеренный зуд кожи, за 1,5 года масса тела уменьшилась на 15 кг. В октябре выявлено повышение СОЭ до 47 мм/ч, тромбоцитопения 143 000, повышение в сыворотке крови содержания аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 753 ед/л (19 норм), аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 738 ед/л (18 норм) и маркеров холестаза: γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) – 298 ед/л (8 норм), ЩФ – 240 ед/л (2 нормы), общего билирубина – 27 мкмоль/л, глюкозы – 9,0 ммоль/л (гликированный гемоглобин в норме). Маркеры вирусов гепатита (HBsAg, HCV-Ab) отрицательные, выявлены HbSAb суммарные. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) – картина хронического эзофагита с лейкоплакией, ассоциированного с *Helicobacter pylori* (Hр) атрофического гастрита, дуоденита. Проводилась терапия ингибиторами протонной помпы.*

В декабре пациентка была обследована в Республиканской клинической больнице (РКБ) Якутска. В сыворотке крови сохранялись признаки значительного цитолиза и умеренного холестаза: АСТ – 17 норм, АЛТ – 7 норм, ГГТ – 5 норм, ЩФ – 2 нормы, СОЭ 37 мм/ч. При иммунологическом исследовании: гипергаммаглобулинемия – 28 г/л, повышение уровня IgG – 27,5 г/л (норма до 16 г/л), АНА и АМА положительные – 90,8 МЕ/мл. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки – умеренная внутригрудная лимфаденопатия. При МСКТ органов брюшной полости: гепатомегалия за счет левой доли, диффузные изменения паренхимы печени, гемангиома в 5-м сегменте печени (0,7×0,5 см), внутрипеченочные протоки не расширены, умеренная лимфаденопатия забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ). При колоноскопии: признаки катарального колита. Заподозрен АИГ. Рекомендованы прием гептрала, урсофалька, препараты железа, топические кортикостероиды (с учетом БА).

В связи с отсутствием динамики лабораторных показателей в феврале 2013 г. поступила в Клинику им. Е.М. Тареева с жалобами на выраженную слабость (не может работать, быстрая утомляемость к середине рабочего дня), зуд кожи в ночное время, артралгии мелких суставов, судороги стоп. При осмотре: кожные покровы обычной окраски, «сосудистые звездочки» на коже груди, плеч; суставы не деформированы; размеры печени по Курлову – 10/1–9–7 см; селезенка не пальпируется. Анализ крови: анемия (Hb 98 г/л), СОЭ 53 мм/ч. АСТ – 20 норм, АЛТ – 17 норм, ГГТ – 2,5 норм, ЩФ – 5 норм, общий билирубин – 18,6 мкмоль/л, прямой билирубин – 6,8 мкмоль/л. При иммунологическом

исследовании в сыворотке сохраняются повышенные титры АНА⁺, АМА-М2 121 МЕ/мл, АТ к кардиолипинам класса IgG — 16,3 МЕ/мл (норма — до 10 МЕ/мл), γ -глобулины — 29,6 г/л, IgG — 16,78 г/л, комплемент — 0 гем. ед. Выявлены маркеры вируса гепатита В: HBsAb⁺, HВсAb класса IgG⁺, HBeAb⁺. При МСКТ органов брюшной полости: гемангиома в 6–7-м сегменте печени, признаки портальной гипертензии, увеличение парааортальных и портокавальных ЛУ до 12 мм. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) — картина компрессии общего печеночного протока извне кровеносным сосудом, перегиб желчного пузыря в области тела, билиарный сладж. В связи с жалобами на онемение кожи 4-го и 5-го пальцев и локтевой поверхности правой руки консультирована неврологом; диагностированы компрессионно-ишемическая невропатия п. ulnaris, полиневропатия на фоне основного заболевания, хроническая ишемия головного мозга.

Диагностирована вариантная форма АИГ–ПБЦ высокой степени активности с системными проявлениями: артралгии, полиневритический синдром, внутрибрюшная и внутригрудная лимфаденопатия. Признаков нарушения белково-синтетической функции печени не отмечено. Проводилось лечение преднизолоном в дозе 40 мг/сут с постепенным ее снижением до 10 мг/сут, буденофальком — 6 мг/сут, урсофальком — 750 мг/сут, дюфалаком, тиогаммой — 600 мг внутривенно. За время госпитализации отмечена отчетливая положительная динамика клинических признаков (уменьшение утомляемости, прекращение зуда кожи, артралгий, болей в эпигастрии) и биохимических показателей: нормализовался уровень АСТ, АЛТ, ЩФ, АТ к кардиолипинам, снизились показатели ГГТ до 2 норм, АМА-М2 — до 60,6 МЕ/мл, уровень γ -глобулинов — до 16,4 г/л, СОЭ 18 мм/ч, выросла гемолитическая активность комплемента — 34,5 гем. ед.

Амбулаторно: продолжено снижение дозы преднизолона до 5 мг/сут; прием 6 мг буденофалька в комбинации с 750 мг урсофалька. При отмене преднизолона, проведенной по месту жительства, отмечено повышение уровня АСТ до 1,5 норм и АЛТ до 2 норм. С мая 2013 г. присоединились сухость кожи, слизистых оболочек полости рта, носа, нарушение прохождения сухой пищи по пищеводу, появление синяков на руках без видимой причины.

В августе 2013 г. в связи с отсутствием препарата в аптечной сети отменен буденофальк. Отмечено дальнейшее ухудшение общего самочувствия, появление слабости, утомляемости, сонливости, выраженной сухости во рту. Больная прибегала к дополнительному приему воды в связи с затруднением при еде всухомыт-ку. Госпитализирована в РКБ. В анализах: АЛТ и АСТ — 2,5 нормы, ГГТ — 1,5 нормы. Возобновлен прием метипреда в дозе 12 мг/сут, продолжен прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) — 750 мг/сут. На фоне лечения уменьшились слабость, утомляемость, сонливость. В сентябре 2013 г. повторно госпитализирована в Клинику им. Е.М. Тареева для коррекции терапии. При осмотре: кожные покровы сухие, бледные, множественные синяки на коже рук и ног, витилиго на коже шеи, лентиги на коже век; явления ксеростомии. Пальпируется край печени на 2 см ниже реберной дуги, размеры печени по Курлову — 10/2–8–8 см; селезенка не пальпи-

руется. В анализах: общий билирубин — 9,1 мкмоль/л, общий белок — 65,9 г/л, содержание γ -глобулинов, АСТ, АЛТ, ГГТ и ЩФ в норме, Hb 112 г/л, СОЭ 8 мм/ч. Впервые обнаружены SS-A(Ro)-АТ, диагностирован синдром Шегрена. С учетом наличия Нр-ассоциированного эрозивного гастрита проведена эрадикационная терапия кларитромицином, метронидазолом, де-нолом, нольпазой.

При МСКТ органов брюшной полости в 5-м сегменте печени — гемангиома, в 6-м сегменте — аналогичное очаговое образование размером 0,6×0,4 см. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Воротная вена 11 мм. Селезенка не увеличена. Селезеночная вена 7 мм. Поджелудочная железа обычных размеров, паренхима однородной структуры. Вирусного проток не расширен. ЛУ брюшной полости не увеличены. Забрюшинные ЛУ размером до 1,1 см.

Начато медленное снижение дозы метипреда до 8 мг/сут, продолжен прием урсофалька в дозе 750 мг/сут. В связи с развитием синдрома Шегрена и появлением забрюшинной лимфаденопатии решено усилить иммуносупрессивную терапию азатиоприном (50 мг/сут) для поддержания ремиссии вариантной формы АИГ–ПБЦ.

Таким образом, у больной с маркерами перенесенной HBV-инфекции в прошлом (HBsAb⁺, HВсAb класса IgG⁺, HBeAb⁺ в сыворотке крови) начало заболевания 1 год назад манифестировало картиной острого гепатита с умеренным холестазом (ЩФ — 2 нормы) и положительными антинуклеарными и антимитохондриальными антителами, что позволило диагностировать вариантную форму АИГ–ПБЦ. Лечение глюкокортикостероидами (ГКС) в комбинации с урсофальком привело к быстрой ремиссии заболевания, но при отмене ГКС отмечено обострение заболевания с возникновением новых внепеченочных проявлений — синдрома Шегрена, лимфаденопатии забрюшинных ЛУ. В клинической картине заболевания преобладают признаки аутоиммунного гепатита: небольшие размеры печени, отсутствие гиперпигментации кожных покровов, превалирование показателей цитолиза над холестазом, хороший ответ на ГКС и обострение заболевания при их отмене.

Планируется длительная терапия ГКС в комбинации с азатиоприном и урсофальком. Терапия урсофальком и буденофальком в комбинации с азатиоприном наиболее целесообразна в связи с отсутствием признаков цирроза печени по данным визуализирующих методов исследования — УЗИ и МСКТ. От биопсии печени больная отказалась. Обращает на себя внимание появление нового очагового образования в печени у больной с маркерами вируса гепатита В в крови. Вирусы гепатита В и С у пациентов с аутоиммунными поражениями печени на стадии цирроза могут являться факторами риска развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Уровень α -фетопротейна (АФП) в сыворотке нормальный, рекомендован скрининг ГЦР с проведением УЗИ органов брюшной полости и исследованием АФП каждые 6 мес.

Второй вариант перекрестного синдрома АИГ–ПБЦ характеризуется классическими клиническими признаками ПБЦ, имеет гистологические признаки, типичные для ПБЦ, негнойный деструктивный холангит с последующим уменьшением числа холангиол (дуктопения) и появлением гранул, тесно связанных с желчными протоками, в ткани печени. В то же время при морфологическом исследовании можно выявить признаки АИГ — ступенчатые и мостовидные некрозы. АМА могут не выявляться, а АНА и АГМ в сыворотке крови

обнаруживаются соответственно в 71 и 37% случаев. Мы наблюдали молодую пациентку с быстро прогрессирующим течением вариантной формы АИГ–ПБЦ, у которой, несмотря на агрессивную иммуносупрессивную терапию (преднизолон по схеме Саммерскилла, курсы преднизолона в сверхвысоких дозах, буденофальк и азатиоприн, метотрексат с колхицином, микофенолата мофетил), в комбинации с урсофальком в течение 3 лет был сформирован цирроз печени с выраженной портальной гипертензией.

Большая Н., 38 лет, домохозяйка. В июне 2010 г. после инсоляции отметила появление кожного зуда в ночное время. При обследовании в дерматовенерологическом диспансере данных, подтверждающих дерматологическое заболевание, не получено. В анализах: АСТ – 185 ед/л (5 норм), АЛТ – 363 ед/л (9 норм), ГГТ – 1250 Ед/л (33 норм), ЩФ – 760 Ед/л (7 норм), билирубин общий – 28,5 мкмоль/л, прямой – 18,7 мкмоль/л. Госпитализирована в Клиническую инфекционную больницу №3. Исключены вирусные гепатиты, заподозрено аутоиммунное поражение печени, так как выявлены АМА-М2 – 10 240 ед/мл (норма – до 10 ед/мл). АГМ и ЛКМ-1 – отрицательные. Выписана с диагнозом «аутоиммунный гепатит» и в июле 2010 г. госпитализирована в Дорожную клиническую больницу им. Н.А. Семашко.

При обследовании сохранялись высокие показатели цитолиза и выраженного холестаза: АСТ – 4 нормы, АЛТ – 10 норм, ГГТ – 60 норм, ЩФ – 12 норм, билирубин – 42 мкмоль/л. Начаты иммуносупрессивная терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут с последующим ее снижением до 40 мг/сут, дезинтоксикационная терапия, однако эффект был незначительным. В связи с нежелательными проявлениями (повышение артериального давления – АД, тахикардия, увеличение массы тела на 15 кг за 4 мес) пациентка самостоятельно отменила преднизолон в октябре 2010 г., после чего восстановилась прежняя масса тела (65 кг), исчезли тахикардия, артериальная гипертензия. Существенной динамики лабораторных показателей не отмечено: АСТ – 6 норм, АЛТ – 7 норм, ГГТ – 31 норма, ЩФ – 14 норм, билирубин общий – 34 мкмоль/л, прямой – 28 мкмоль/л, холестерин – 16,6 ммоль/л. При УЗИ органов брюшной полости выявлены пограничные размеры воротной и селезеночной вен, небольшое увеличение селезенки. Эластометрия печени – F1-стадия фиброза по шкале МЕТАВИР. При МСКТ органов брюшной полости отмечена спленомегалия. При ЭГДС – эрозивный бульбит, поверхностный очаговый гастрит, дуоденит.

В ноябре 2010 г. в связи с сохраняющимся непостоянным кожным зудом амбулаторно консультирована в Клинике им. Е.М. Тареева, от госпитализации отказалась. При осмотре печень пальпировалась на 2 см ниже реберной дуги, селезенка пальпировалась неотчетливо. Диагностирована вариантная форма АИГ–ПБЦ. Рекомендовано лечение урсофальком (1000 мг/сут) и буденофальком (9 мг/сут). В декабре 2011 г. пациентка самостоятельно отменила все препараты в связи с отсутствием клинико-лабораторной динамики, соблюдала диету, лечилась желчегонными травами, отметила уменьшение кожного зуда. Состояние оставалось стабильным до мая 2011 г., когда после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и инсоляции развились желтуха, боли в мелких суставах кистей и стоп, сни-

жение чувствительности в кистях. При обследовании: АСТ – 5 норм, АЛТ – 8 норм, ГГТ – 25 норм, ЩФ – 9 норм, билирубин общий – 63,6 мкмоль/л, прямой – 45,3 мкмоль/л, холестерин – 8,94 ммоль/л, Hb 110 г/л, СОЭ 36 мм/ч.

В июне 2011 г. с жалобами на слабость, зуд кожи, желтуху, темную мочу и обесцвеченный кал впервые госпитализирована в Клинику им. Е.М. Тареева. При поступлении кожные покровы и склеры желтушные. Печень увеличена, выступает на 3–4 см ниже края реберной дуги, край плотный, заострен. Селезенка пальпируется, длинник ее 16,5 см. Признаков билиарной гипертензии нет. В анализах: АСТ – 7 норм, АЛТ – 8 норм, ГГТ – 30 норм, ЩФ – 34 нормы, билирубин общий – 190 мкмоль/л, прямой – 120 мкмоль/л, холестерин – 15 ммоль/л, СОЭ 61 мм/ч. Вновь выявлен высокий титр АМА-М2, впервые обнаружены АГМ к F-актину и десмину. Диагностирован цирроз печени в исходе вариантной формы АИГ в сочетании с ПБЦ высокой степени активности с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия, расширение селезеночной вены). Эрозивный бульбит. Начата терапия буденофальком (9 мг/сут) и урсофальком (1000 мг/сут) под прикрытием омега, инфузии аминастерила – гепа (500 мл). В сентябре 2011 г. сделана попытка присоединения азатиоприна (50 мг/сут) и холестирамина (4 г/сут), повышена доза урсофалька до 1250 мг/сут. Отмечены регресс кожного зуда, некоторое снижение печеночных функциональных тестов: АСТ – 4 норм, АЛТ – 5 норм, ГГТ – 27 норм, ЩФ – 20 норм, общий билирубин – 102 мкмоль/л, прямой – 72 мкмоль/л. Сохранились анемия – Hb 109 г/л, тромбоцитопения (110,0 • 10⁹/л), СОЭ 99 мм/ч.

В октябре 2011 г. консультирована в медицинском центре г. Бостона. Диагноз вариантной формы АИГ–ПБЦ верифицирован морфологически: проведена биопсия печени, выявившая перипортальный гепатит, пролиферацию дуктулов, гранулематозное воспаление с деструктивным холангитом и портосептальный фиброз.

К терапии УДХК добавлены метотрексат в дозе 20 мг/нед и колхицин – 1,2 мг/сут, доза буденофалька уменьшена до 3 мг/сут. Через 1 год при повторной госпитализации в Клинику им. Е.М. Тареева отмечены ксантелазмы на коже верхних век, «печеночные» ладони, сосудистые звездочки на коже лица, увеличение размеров печени и селезенки (край печени плотной консистенции, выступает из-под края реберной дуги на 6 см, селезенка – на 8 см), признаки энцефалопатии – легкое промахивание при пальценосовой пробе, регресс полинейропатического синдрома, снижение общего билирубина до 30 мкмоль/л, прямого – до 19 мкмоль/л. Признаки цитолиза без динамики: АСТ и АЛТ – 5 норм, менее выражены показатели холестаза: ГГТ – 17 норм, ЩФ – 6 норм. При ЭГДС впервые выявлены варикозно-раширенные вены (ВРВ) пищевода (I–II степени), при УЗИ органов брюшной полости – увеличение размеров селезенки до 19,4 см. После ОРВИ вновь отмечено обострение заболевания с повышением уровня АСТ, АЛТ до 10 норм. В связи с сохраняющейся высокой активностью заболевания проведена пульс-терапия преднизолоном – 500 мг. Продолжена терапия урсофальком в дозе 1250 мг/сут (20 мг/кг), буденофальком – 9 мг/сут, кол-

хицином — 1 мг/сут, метотрексатом — 20 мг/нед, фолиевой кислотой 5 мг/нед.

В январе 2013 г. повторно консультирована гепатологами в США: АСТ — 3 нормы, АЛТ — 4 нормы, ГГТ — 5 норм, ЩФ — 3 нормы, общий билирубин — 17 мкмоль/л, альбумин — 35 г/дл., Hb 113 г/л, л. $4,0 \cdot 10^9$ /л, тр. $85,0 \cdot 10^9$ /л АНА (her2)⁺, АМА⁺, АГМ отрицательные, LKM-1⁺. Пересмотр биопсии печени подтвердил диагноз вариантной формы АИГ—ПБЦ. Отменены буденофальк, метотрексат, колхицин. Назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут с последующим его снижением до 10 мг/сут и микофенолата мофетил в дозе 2000 мг/сут, продолжена терапия урсофальком 1250 мг/сут. В феврале 2013 г.: АСТ — 3 нормы, АЛТ — 9 норм, ГГТ — 18 норм, ЩФ — 4 нормы, билирубин общий — 19,6 мкмоль/л, прямой — 12,4 мкмоль/л, Hb 110 г/л, тр. $94,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 21 мм/ч.

В июле 2013 г. перенесла ОРВИ, после которого отметила ухудшение общего самочувствия, однако лабораторные показатели не ухудшились: АСТ — 2 нормы, АЛТ — 3 нормы, ГГТ — 10 норм, ЩФ — 3 нормы. За последние полгода масса тела увеличилась на 7 кг. В октябре 2013 г. госпитализирована в Клинику им. Е.М. Тареева для динамического наблюдения. При осмотре гиперпигментация кожных покровов, ксантелазмы в параорбитальных областях. Край печени при пальпации плотный, размеры печени по Курлову 15/6—12—10 см. Селезенка пальпируется, длинник 19 см. АСТ — 3 нормы, АЛТ — 4 нормы, ГГТ — 7 норм, ЩФ — 3 нормы. Hb 108 г/л, тр. $71,1 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 27 мм/ч, IgM — 4,28 г/л, IgG — 8,05 г/л. При ЭГДС: ВРВ пищевода III степени и желудка — I-го типа II степени, эрозии пищевода и желудка. Рекомендованы эндоскопическое лигирование вен пищевода, продолжение терапии малыми дозами преднизолона (10 мг/сут), урсофальком (1000 мг/сут), микофенолатом мофетила (2000 мг/сут), пропранололом (40 мг/сут) и нольпазой (40 мг/сут).

Диагностирован цирроз печени в исходе вариантной формы АИГ—ПБЦ высокой степени активности (класс А по Чайлд—Пью) с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия, расширение селезеночной и воротной вен по данным УЗИ, ВРВ пищевода III степени и желудка — II степени). Печеночная энцефалопатия — I степени. Железододефицитная анемия.

Таким образом, у молодой женщины заболевание манифестировало после инсоляции признаками холестаза (клинического и по лабораторным данным) с высоким уровнем антимитохондриальных антител в сыворотке крови и значительным цитоллизом с появлением АГМ через 1 год наблюдения, а также АНА и LKM-1 — через 3 года наблюдения. Вариантная форма АИГ—ПБЦ верифицирована при морфологическом исследовании и характеризуется прогрессирующим течением с быстрым (в течение 3 лет) формированием цирроза печени, несмотря на иммуносупрессивную терапию преднизолоном, буденофальком, метотрексатом в комбинации с колхицином, микофенолатом мофетила. Обострения заболевания отмечены при отмене лечения, а также после ОРВИ или инсоляции и протекают с выраженной желтухой и признаками первичного билиарного цирроза — гиперпигментацией кожи, ксантелазмами, гепатомегалией. Заболевание торпидно к проведению стандартной иммуносупрессивной терапии и высоким дозам ур-

софалька (20 мг/кг). Наметилась положительная динамика лабораторных признаков активности при назначении препаратов 2-й линии — микофенолата мофетила в комбинации с преднизолоном. В сыворотке имеются признаки как ПБЦ (высокий уровень АМА-M2 и IgM), так и АИГ (АНА, АГМ, LKM-1), причем наличие LKM-1 является признаком наиболее неблагоприятного варианта течения АИГ, как правило, плохо отвечающего на иммуносупрессивную терапию. В настоящее время имеются показания к коррекции осложнений портальной гипертензии — ВРВ пищевода III степени и желудка — II степени.

Опубликованы отдельные клинические наблюдения, в которых диагноз аутоиммунного заболевания печени в течение длительного периода наблюдения за больными менялся от ПБЦ до АИГ или первоначальный диагноз АИГ в последующем трансформировался в ПСХ. В наших наблюдениях первоначально имелись признаки как АИГ, так и ПБЦ, однако в 1-м наблюдении дальнейшее течение заболевания протекало преимущественно по типу АИГ и хорошо отвечало на иммуносупрессивное лечение. Во 2-м наблюдении преобладали клинические и лабораторные признаки ПБЦ, однако отмечены высокий уровень АСТ, АЛТ сыворотки крови и серологические признаки АИГ с плохим ответом на иммуносупрессивную терапию. В течение 3 лет сформировался цирроз печени с портальной гипертензией и ее осложнениями — ВРВ пищевода и желудка, спленомегалией с гиперспленизмом. При столь быстром прогрессировании заболевания больная может в ближайшие годы стать кандидатом для трансплантации печени.

В большинстве случаев наблюдается длительное латентное течение вариантной формы АИГ—ПБЦ, при которой лабораторные признаки серьезного поражения печени отсутствуют, однако иммунологические тесты свидетельствуют о наличии перекрестного синдрома. Нередко данный вариант течения манифестирует внепеченочными поражениями. Показано, что риск формирования цирроза печени при вариантной форме АИГ выше, чем при монозаболеваниях АИГ, ПБЦ, ПСХ. Приводим клиническое наблюдение.

Большая Р., 59 лет, медсестра (стаж работы 37 лет). С 27-летнего возраста отмечает прогрессирующее разрушение эмали зубов. В 1991 г. (37 лет) впервые появились жалобы на выраженную сухость во рту, тягучесть в правом подреберье. При обследовании в стационаре Саранска выявлено повышение уровня АСТ, АЛТ до 10 норм, при УЗИ органов брюшной полости — диффузные изменения печени. Маркеры вирусов гепатита В и С отрицательные. Не получено данных, подтверждающих метаболический синдром и нарушения липидного обмена. Диагностирован хронический гепатит лекарственного генеза (больная работала процедурной медсестрой в ожоговом центре — контакты с аэрозолями антисептиков, антибиотиков, борной кислоты, хлорной известью). С 2001 г. появилась выраженная слабость, отметила возникновение зуда и гиперпигментации кожных покровов, кератита с рецидивами (в дальнейшем) кератоконъюнктивита. В анализах, наряду с повышением активности АСТ и АЛТ, отмечался рост уровня билирубина и ЩФ сыворотки.

При обследовании в стационаре по месту жительства диагностирован хронический холестатический гепатит умеренной степени активности, непрерывно-рецидивирующего течения. В 2003 г. начато лечение урсофальком (500 мг/сут), при приеме которого исчезли

кожный зуд и гиперпигментация кожи, отмечена положительная динамика лабораторных показателей. В 2007 г. обсуждался диагноз описторхоза, осложненного хроническим холестатическим гепатитом, хроническим панкреатитом. Проведена терапия бильтрицидом, но без эффекта.

В марте 2009 г. отметила увеличение правой околоушной железы и впервые была обследована на маркеры аутоиммунного поражения печени в связи с сохраняющимся умеренным цитолизом и холестазом: выявлены АМА-М2 – 228 МЕ/мл, АТ к нуклеосомам – 65 МЕ/мл. При УЗИ органов брюшной полости отмечены признаки портальной гипертензии (спленомегалия). При ЭГДС выявлены ВРВ пищевода II–III степени. При биопсии околоушной железы данных, подтверждающих онкологическое заболевание, не получено. Диагностирована вариантная форма АИГ–ПБЦ с синдромом портальной гипертензии. Продолжено лечение препаратами УДХК в дозе 1000 мг/сут.

Летом 2011 г. развился острый тромбоз поверхностной вены левой голени; проведено оперативное лечение. В мае 2012 г. при ЭГДС выявлено ВРВ II степени не только пищевода, но и желудка – без прогностических признаков возможного кровотечения. В июле 2012 г. после интенсивной физической нагрузки развилось кровотечение из ВРВ пищевода, проводилось консервативное лечение в хирургическом стационаре по месту жительства.

В октябре 2012 г. впервые госпитализирована в Клинику им. Е.М. Тареева с жалобами на выраженную слабость, боли в эпигастрии, тяжесть в правом подреберье, отеки нижних конечностей. При осмотре кожные покровы смуглые, сухие, гиперпигментация кожи рук, пальмарная эритема, сосудистые звездочки на коже груди, пастозность и ВРВ голени. Живот умеренно болезненный в эпигастрии, печень выступает на 3 см из-под реберной дуги, пальпируется селезенка, выявляются признаки энцефалопатии легкой степени тяжести. В анализах: л. $3,1 \cdot 10^9$ /л, тр. $167 \cdot 10^9$ /л, Нб 84 г/л, СОЭ 51 мм/ч, АСТ – 41 ед/л, АЛТ – 28 ед/л, ГГТ – 39 ед/л, ЩФ – 398 ед/л (1,5 нормы), общий билирубин – 21 ммоль/л, общий белок – 79 г/л, альбумин – 33,5 г/л, γ -глобулины 27,9 г/л, АНА положительные, АТ к ДНК положительные – 62,5 МЕ/мл (2N), АМА-М2 положительные – 94,8 МЕ/мл (норма < 20 МЕ/мл), LE-клетки отрицательные.

При УЗИ органов брюшной полости отмечены выраженные диффузные изменения ткани печени, контуры ее неровные, выявлены спленомегалия, признаки портальной гипертензии, хронического бескаменного холецистита, выраженные диффузные изменения поджелудочной железы. МСКТ органов брюшной полости подтвердила наличие крупноузлового цирроза печени (контуры печени бугристые, паренхима практически полностью замещена узлами диаметром до 20 мм) с портальной гипертензией (спленомегалия, спленоренальные анастомозы, реканализация пупочной вены). При МРХПГ картина может соответствовать первичному склерозирующему холангиту на уровне слияния холедоха с пузырным протоком (желчный проток – с неровными контурами, непрямолинейным ходом и локальным сужением до 3 мм, дистальные его отделы сужены).

После выписки постоянно принимала урсофальк в дозе 750 мг/сут, анаприлин – 60 мг/сут, верошпирон – 50 мг, нольпазу – 20 мг. На фоне проводимой терапии уменьшилась выраженность абдоминальных болей, слабости, регрессировали отеки голени.

Повторная госпитализация в Клинику им. Е.М. Тареева в феврале 2013 г. Пациентка жалуется на сухость во рту, глазах, слабость, недомогание. При осмотре пальпируются край печени на 3 см ниже реберной дуги и селезенка на 4 см ниже левой реберной дуги. Диагностирована вариантная форма АИГ–ПБЦ низкой степени активности с синдромами портальной гипертензии (ВРВ пищевода и желудка III степени, спленомегалия, спленоренальные анастомозы, реканализация пупочной вены, расширение вен передней брюшной стенки, состояние после кровотечения из ВРВ пищевода в 2012 г.) и системными проявлениями (генерализованный синдром Шегрена: ксеростомия, ранний прогрессирующий кариес зубов, увеличение правой околоушной слюнной железы, сухой кератоконъюнктивит).

В анализах: СОЭ 20 мм/ч, ЩФ – 2 нормы, АЛТ, АСТ, ГГТ – не изменены, альбумин – 36,4 г/л, общий белок – 85 г/л, γ -глобулины – 31,4 г/л, IgG – 27,3 г/л. АНА – положительные, АМА-М2 – положительные, АТ к ДНК – 58,97 МЕ/мл (норма 0–20), SS-A (Ro)-АТ резко положительные. ПТИ 86%. По данным УЗИ органов брюшной полости сохраняются выраженные диффузные изменения печени, гепатоспленомегалия и признаки портальной гипертензии. МРХПГ: участок деформации (неровный контур) левого долевого печеночного протока, что может соответствовать локальным проявлениям первичного склерозирующего холангита. ЭГДС: ВРВ пищевода III степени и желудка – II тип, III степени, признаки портальной гастропатии легкой степени, эрозивный гастрит. Выполнено плановое эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода. Продолжено лечение УДХК (750 мг/сут) под прикрытием блокаторов протонной помпы, дюфалаком в дозе 40 мл после завтрака, верошпироном – 50 мг, анаприлином – 60 мг/сут.

При динамическом обследовании в клинике в октябре 2013 г. сохраняются признаки синдрома Шегрена, портальной гипертензии, гипергаммаглобулинемия 27,8 г/л, повышение уровня IgG (24,6 г/л), отмечено появление признаков печеночно-клеточной недостаточности (снижение уровня альбумина до 32,4 г/л и ПТИ до 62%). СОЭ 22 мм/ч, Нб 133 г/л, л. $3,7 \cdot 10^9$ /л, тр. $176 \cdot 10^9$ /л. АНА положительные, АМА-М2 положительные – 142,8 МЕ/мл, повышен уровень антител к ДНК – 43,9 МЕ/мл (2 нормы), криоглобулины и SS-A (Ro)-АТ положительные.

Таким образом, у рассматриваемой больной заболевание манифестировало в 27-летнем возрасте внепеченочными проявлениями – субклиническими признаками синдрома Шегрена, ставшего очевидным через 10 лет и подтвержденного обнаружением высокого титра SS-A (Ro)-АТ в 2013 г. Поражение печени присоединилось через 10 лет после манифестации сухого синдрома и проявилось синдромом цитолиза с 10-кратным повышением уровня трансаминаз, а синдром холестаза развился через 20 лет, в 2001 г.

За 22 года наблюдения больной при неизменных в последние 10 лет показателях цитолиза и холестаза и длительном лечении урсофальком развилась серьезная портальная гипертензия с осложнениями (кровотечении из ВРВ пищево-

да), потребовавшая эндоскопического лигирования ВРВ пищевода III степени в 2013 г. С 2009 г. выявляется умеренная активность заболевания по иммунологическим показателям: высокий титр АМА-M2, анти-SS-A (Ro)-АТ, АТ к ДНК, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG сыворотки, что при учете ярко выраженного синдрома Шегрена и быстрого нарастания признаков портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности позволяет обсуждать возможность присоединения иммуносупрессивной терапии. Оправдана попытка назначения малых доз преднизолона на фоне гастропротективной терапии в комбинации с микофенолатом мофетила в дозе 1500 мг/сут. В течение 1 года наблюдения в клинике выявляются АНА, повышенные антитела к ДНК и признаки при МРХПГ, позволяющие говорить о формировании ПСХ.

Обсуждаются 2 концепции развития вариантных форм АИГ–ПБЦ: вариантный синдром АИГ–ПБЦ (а также АИГ–ПСХ) является частью непрерывно текущего патологического процесса от классического АИГ до классического ПБЦ или представляет собой 2 параллельно текущих самостоятельных заболевания.

Для выявления вариантных форм АИГ предложены определенные диагностические признаки, чувствительность и специфичность которых пока не оценены. Каждый признак имеет ограниченную чувствительность и специфичность и не позволяет быть твердо уверенным в диагнозе вариантной формы АИГ. О вариантной форме (синдроме перекреста) АИГ–ПБЦ свидетельствуют 2 из 3 признаков АИГ и 2 из 3 признаков ПБЦ. В пользу АИГ свидетельствуют: 1) повышение активности АЛТ ≥ 5 -кратного уровня верхней границы нормы; 2) повышение содержания IgG ≥ 2 -кратного уровня верхней границы нормы или выявление АГМ; 3) умеренная или высокая степень перипортальных или перисептальных ступенчатых некрозов с лимфоцититарной инфильтрацией ткани при морфологическом исследовании печени.

Для диагноза ПБЦ также необходимо наличие 2 из 3 перечисленных признаков: 1) повышение содержания ЩФ ≥ 2 -кратного уровня верхней границы нормы или повышение активности ГГТП ≥ 5 -кратного значения верхней границы нормы; 2) наличие АМА; 3) выявление морфологических признаков поражения желчных протоков в виде хронического деструктивного негнойного холангита [1, 3, 5–7].

Мы руководствовались иммунологическими тестами и лабораторными признаками цитолиза и холестаза в расшифровке вариантной формы АИГ–ПБЦ и в каждом наблюдении имели по 2 диагностических критерия АИГ и ПБЦ. Во 2-м наблюдении диагноз подтвержден морфологически. В 3-м наблюдении обращает на себя внимание изменение левого долевого желчного протока, выявленное при повторной МРХПГ через 1 год наблюдения. Не исключается формирование редкой формы поражения желчных протоков ПБЦ–ПСХ. В 2010 г. А. Jeevagan впервые представил наблюдение пациентки, 64 лет, с 17-летним течением ПБЦ, контролируемым УДХК. Изменение стабильного течения заболевания сопровождалось желтухой, болями в животе, анорексией, лихорадкой и лабораторными показателями холестаза с повышением уровня билирубина до 377 ммоль/л, ЩФ до 2627 ед/л и значительным увеличением содержания С-реактивного белка – до 335 мг/л. При УЗИ и МСКТ брюшной полости выявлено расширение внутриспеченочных желчных протоков без обструктивных изменений и при отсутствии холелитиаза. Обращено внимание на небольшое концентрическое утолщение

стенки дистального отдела желчного протока и умеренное расширение главного панкреатического протока. Подробное иммунологическое исследование выявило только АНА; остальные антитела (АМА-M2, АГМ, пАНЦА, LKM-1) были отрицательными. При эндоскопической ретроградной ХПГ и МРХПГ выявлена стриктура холедоха на расстоянии 1,5 см до его впадения в ампулу большого дуоденального сосочка. Диагноз ПСХ не вызывал сомнения; проведены стентирование протока, курс лечения антибиотиками и УДХК в высокой дозе с хорошим клиническим эффектом [8]. Возможность трансформации одной формы аутоиммунной гепатопатии в другую (АИГ в ПБЦ или ПБЦ в АИГ, АИГ в ПСХ) в ходе длительного наблюдения пациентов представлена в ряде исследований [9–11]. Показано также, что заболевание может манифестировать не только печеночными проявлениями, но и внепеченочными, которые могут осложнять течение перекрестной формы на любом этапе наблюдения больного. Присоединение новых внепеченочных проявлений свидетельствует о неадекватном лечении, как мы отмечали в 1-м наблюдении, или о сохраняющейся высокой активности заболевания по данным морфологического исследования при нормальных показателях активности по лабораторным данным. В 3-м наблюдении, по-видимому, представлен именно такой вариант течения перекрестного синдрома, что заставляет обсуждать вопрос о присоединении иммуносупрессивной терапии 2-й линии для предотвращения быстрого прогрессирования портальной гипертензии.

В работе Е.А. Арион показано, что предположение о вариантной форме аутоиммунного гепатита (АИГ–ПБЦ или АИГ–ПСХ) должно возникать у больных при отсутствии эффекта от традиционной иммуносупрессивной терапии, сохраняющемся синдроме холестаза, быстром прогрессировании заболевания и наличии внепеченочных проявлений или заболеваний, ассоциированных с ПБЦ или ПСХ [1]. Среди внепеченочных проявлений перекрестного синдрома в 2 наших наблюдениях отмечался синдром Шегрена с высоким титром анти-SS-A (Ro)-АТ, специфичных для болезни Шегрена. У 3-й больной сухой синдром отмечен в дебюте сложного заболевания и сохраняется весь период наблюдения, что не позволяет исключить наличие у этой пациентки болезни Шегрена. Мы описали вариантную форму поражения печени АИГ–ПБЦ у 2 больных, длительно страдающих болезнью Шегрена, при которой генерализованный сухой синдром наблюдался в дебюте заболевания и в течение длительного периода (29 и 11 лет) предшествовал признакам поражения печени [12]. Представлены наблюдения перекрестного синдрома АИГ–ПБЦ с системной склеродермией, тромбоцитопенической пурпурой [13].

Лечение синдрома перекреста АИГ–ПБЦ связано с определенными трудностями. В любом варианте заболевания основным препаратом является УДХК, так как показано ее влияние на улучшение биохимических показателей и выживаемость больных [3, 4, 9]. В связи с тяжестью заболевания в большинстве случаев мы считаем оправданным применение референтного для Евросоюза препарата УДХК – Урсофалька. К сожалению, при попытках его замены на аналоги может отмечаться негативная динамика лабораторных показателей (усиление холестаза и цитолиза). Второй группой препаратов являются иммунодепрессанты – преднизолон и азатиоприн при высокой активности АИГ, которые в случае наличия ПБЦ или ПСХ не всегда дают желаемый результат. Для снижения стероидозависимых нежелательных эффектов может быть использован будесонид (Буденофальк) в дозе 6–9 мг/сут, однако

при развитии портальной гипертензии его применение становится нецелесообразным: за счет портосистемных шунтов частота стероидных нежелательных явлений становится такой же, как при использовании преднизолона. При наличии признаков портальной гипертензии и ее декомпенсации целесообразно применять препараты, используемые для иммуносупрессии в трансплантологии, — циклоспорин, микофенолата мофетил. Трансплантация печени является терапией выбора в финальной стадии болезни, обусловленной перекрестной формой АИГ—ПБЦ и АИГ—ПСХ.

Литература

1. Бурневич Э.З., Арион Е.А. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени // Фарматека. — 2009; 2: 28–33.
2. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром / М.: Анархис, 2005.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Перекрестные синдромы как атипичные проявления аутоиммунного гепатита // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2003; 1: 20–253.
4. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / М.: ООО «Издательский дом М-Вести», 2011.
5. Czaja A. The variant forms of autoimmune hepatitis // Ann. Intern. Med. — 1996; 125: 588–98.
6. Beuers U. Hepatic overlap syndromes // J. Hepatol. — 2005; 42: 93–9.
7. Мухин Н.А., Лопаткина Т.Н., Бурневич Э.З и др. Вариантные формы аутоиммунного гепатита // Врач. — 2010; 1: 1–6.
8. Jeevagan A. Overlap of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis — a rare coincidence or a new syndrome // Intern. J. General Med. — 2010; 3: 143–6.
9. Chazouillers O., Wendum D., Serfaty L. et al. Primary biliary cirrhosis - autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy // Hepatology. — 1998; 28: 296–301.
10. Lohse A., zum Buschenfelde K., 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; 29 (4): 1078–84.
11. Twaddell W., Lefkowitz J., Berk P. Evolution from Primary Biliary Cirrhosis to Primary Biliary Cirrhosis. Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome // Semin. Liver Dis. — 2008; 28: 128–34.
12. Лопатина И.А., Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л. и др. Вариантная форма поражения печени: аутоиммунный гепатит — первичный билиарный цирроз при болезни Шегрена // Клинический мед. — 2013; 1: 66–70.
13. Toyoda M., Yokomori H., Kaneko F. et al. Primary Biliary Cirrhosis - Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome Concomitant with Systemic Sclerosis, Immune Thrombocytopenic Purpura // Inter. Med. — 2009; 48: 2019–23.

VARIANTS OF THE COURSE OF PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS-AUTOIMMUNE HEPATITIS OVERLAP

T. Lopatkina¹, Candidate of Medical Sciences; **E. Lin**³, **E. Tanashchuk**^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; **E. Burnevich**, Professor **D. Abdurakhmanov**¹, MD; **E. Arion**¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Research Institute of Rheumatology

³M.V. Lomonosov Moscow State University

The paper presents different variants of the onset and course of the primary biliary cirrhosis- autoimmune hepatitis overlap syndrome and discusses the problems encountered in the diagnosis and treatment of these liver injury forms characterized by a steady progression and unresponsiveness to performed immunosuppressive therapy.

Key words: primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome, course variants, extrahepatic manifestations, ursodeoxycholic acid, immunosuppressive treatment, mycophenolate mofetil.