

К.В.Ивашкин, Е.Н.Широкова, В.Т.Ивашкин

**АУТОИММУННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ:
ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ПРОГНОЗУ
И ЛЕЧЕНИЮ**

УДК 616.36

ББК 54.13

И24

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Авторы:

Ивашкин Константин Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Широкова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), директор НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Ивашкин К.В.

И24 Аутоиммунные заболевания печени: от патогенеза к прогнозу и лечению / К.В.Ивашкин, Е.Н.Широкова, В.Т.Ивашкин. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 96 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-487-7

Распространенность аутоиммунных заболеваний в мире, включая аутоиммунные заболевания печени, за последние десятилетия сильно выросла, и актуальность проблемы диагностики и лечения очень высока. Всплеск интереса к аутоиммунным заболеваниям возник в начале 2000-х годов и был связан с рядом открытий в области иммунологии, а также проведенных крупных клинических исследований. В данном издании отражены мировой опыт и основные достижения в изучении аутоиммунных заболеваний печени и билиарной системы за последние годы.

Книга предназначена для гастроэнтерологов, инфекционистов, терапевтов, хирургов, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 616.36

ББК 54.13

ISBN 978-5-00030-487-7

© Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т., 2017

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	5
Введение	6
Глава 1. Аутоиммунные заболевания печени: современное состояние проблемы	8
1.1. Патогенез и клиническое течение аутоиммунных заболеваний печени	8
1.2. Диагноз аутоиммунного заболевания печени	15
1.3. АИГ/ПБЦ перекрест	19
1.4. АИГ/ПСХ перекрест	20
1.5. Аутоиммунный склерозирующий холангит	21
1.6. Приложение критериев IAHG к диагностике синдромов АИГ/ПБЦ и АИГ/ПСХ перекреста	21
1.7. Эффективность терапии и прогноз жизни при аутоиммунных заболеваниях печени	23
Глава 2. Сравнительная оценка динамики цитокинов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени	43
2.1. Введение	43
2.2. Результаты собственных исследований	47
2.3. Заключение	67
Глава 3. Лечение аутоиммунных заболеваний печени	69
3.1. Введение	69
3.2. Результаты собственных исследований	72
3.2.1. Аутоиммунный гепатит	73
3.2.2. Первичный билиарный цирроз	74
3.2.3. Синдром АИГ/ПБЦ перекреста	75
3.2.4. Первичный склерозирующий холангит и синдром АИГ/ПСХ перекреста	76

3.3. Клинические наблюдения	79
3.4. Заключение	88
Заключение	91

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания печени по праву можно отнести к одному из наиболее интересных и в то же время особенно сложных разделов гепатологии.

С одной стороны, это связано с проблемами расшифровки сложнейших иммуноопосредованных механизмов заболеваний, а с другой стороны, эффективность лечения пациентов с этими заболеваниями остается неудовлетворительной.

Распространенность аутоиммунных заболеваний печени варьирует от 50 до 200 случаев на 1 млн населения. Следует отметить, что в Российской Федерации отсутствует должный статистический учет аутоиммунных заболеваний печени, многие лечебные учреждения не обладают достаточной диагностической базой для верификации диагноза. Особенностью этих заболеваний является и то, что зачастую они длительное время протекают бессимптомно и диагностируются на стадии развития осложнений портальной гипертензии. В ряде случаев отсутствие эффекта от стандартной терапии аутоиммунного гепатита (АИГ) можно объяснить появлением черт другого аутоиммунного заболевания, в частности первичного билиарного цирроза (ПБЦ) или первичного склерозирующего холангита (ПСХ), что принято относить к синдромам перекреста. Данный термин означает сочетание у одного пациента признаков двух различных аутоиммунных заболеваний печени [1, 2]. Несмотря на то что синдромы перекреста встречаются у 18% больных аутоиммунными заболеваниями печени, клиницистами до сих пор не выработан единый подход не только к дефиниции данного синдрома, но и к диагностическим критериям и лечебной тактике.

Синдром перекреста аутоиммунных заболеваний печени – иммунопатологическое заболевание. Непосредственное повреждение гепатоцитов и внутрипеченочных желчных протоков вызывают Т-лимфоциты, дифференцировку которых в Th1 и Th2 и последующий тип иммунного ответа определяют цитокины [1, 3, 4]. Цитокины – биологически активные медиаторы, регулирующие межклеточные взаимодействия и принимающие непосредственное участие в развитии иммунного ответа. В работах Т.М.Царегородцевой и соавт., Е.В.Головановой и соавт. [5, 6] было показано, что цитокины играют важную роль в развитии и поддержании хронического воспаления при ПБЦ, а содержание цитокинов отражает степень активно-

сти и прогрессирования заболевания и имеет прогностическое значение. По данным Т.М.Царегородцевой, Т.И.Серовой [7] и В.С.Ешану [8], определив сывороточную концентрацию цитокинов, можно оценить прогноз жизни и эффективность терапии у пациентов с перекрестным синдромом АИГ/ПБЦ. В настоящее время мы сделали попытку перейти от изучения корреляционных связей отдельных цитокинов с клинико-функциональными проявлениями изучаемых заболеваний к оценке цитокиновых фенотипов, которые могут быть присущи основным аутоиммунным синдромам и заболеваниям печени.

Эффективность лечения аутоиммунных заболеваний печени нельзя признать в настоящее время удовлетворительной. Это определяется ограниченным набором лекарственных средств, частым и быстрым развитием осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии, отсутствием четких критериев оценки эффектов лечения. Одним из главных препятствий к достижению хороших результатов является большой спектр изменений в процессе лечения, каждое из которых может иметь ключевое патогенетическое значение. В поиске эффективных способов лечения, по-видимому, можно будет привлечь и оценку цитокиновых профилей отдельных пациентов как компонента индивидуализированной терапии.

Литература

1. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2011. – 112 с.
2. *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.
3. *Ивашкин В.Т.* Иммунный гомеостаз и иммунные заболевания печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2009. – Т. 19, №3. – С. 4–12.
4. *Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А.* Иммунология. – М.: Логосфера, 2007. – 556 с.
5. *Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И.* Прогностическое значение интерлейкинов при хронических заболеваниях печени // *Рос. гастроэнтерол. журн.* – 2001. – №2. – С. 156–157.
6. *Голованова Е.В., Ильченко Л.Ю., Царегородцева Т.М. и др.* Исследование профиля цитокинов при первичном билиарном циррозе // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* – 2003. – №3. – С. 133.
7. *Царегородцева Т.М., Серова Т.И.* Цитокины в гастроэнтерологии. – М.: Анахарсис, 2003. – 430 с.
8. *Ешану В.С.* Цитокины и активность воспалительного процесса в печени при аутоиммунном перекресте аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 118 с.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1. Патогенез и клиническое течение аутоиммунных заболеваний печени

Аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) характеризуются иммуноопосредованным повреждением печени различной степени выраженности. Разработаны критерии, по которым можно диагностировать и дифференцировать все три аутоиммунных заболевания печени с учетом общих в той или иной степени серологических, иммунологических и гистологических признаков (табл. 1).

Состояния, при которых одновременно обнаруживаются симптомы двух различных аутоиммунных заболеваний печени, относят к так называемым синдромам перекреста, или «синдромам наложения» («overlap syndromes»). В отечественной литературе употребляется термин «синдром перекреста», которым мы и будем пользоваться. Вместе с тем до настоящего времени не сформулировано общепринятое определение «перекреста» и не обоснованы специфические диагностические принципы, с помощью которых можно было бы выделить это состояние в отдельный синдром, принципиально отличающийся от ПБЦ или ПСХ, взятых в отдельности. Поэтому возможно, что эти клинические варианты иммуноопосредованного повреждения печени представляют скорее не различные нозологические формы, а образуют спектр клинических фенотипов, присущий популяции пациентов с иммуноопосредованным гепатитом (interface activity), который, в свою очередь, выступает как фундаментальный компонент большинства клинических «перекрестов» [1–3].

Описаны весьма сходные механизмы повреждения печени при АИГ, ПБЦ и ПСХ, которые во всех случаях выступают как результат клеточно- и антителоопосредованной атаки на печеночно-специфические мишени [4–7].

Факторы, ведущие к инициации и реактивации заболеваний, пока точно не установлены. Наиболее вероятна комбинация генетической предрасполо-

женности [8] в форме дефекта иммунологического контроля аутореактивности [9] и поломки механизма ауто толерантности, которые обусловлены средовыми триггерами и поддерживаются ими. Локусы генетической предрасположенности, будучи строго сопряженными с HLA-регионом при АИГ, ПБЦ и ПСХ, в целом отличаются [10]. Более того, отсутствует скольконибудь значимый генетический перекрест между ПБЦ и ПСХ. При АИГ иммуноопосредованное повреждение печени наиболее выражено в портальных/перипортальных зонах, и, хотя при ПБЦ и ПСХ может наблюдаться определенная степень паренхиматозного повреждения, основное направление аутоиммунной атаки нацелено на билиарные эпителиальные клетки. Повреждение гепатоцитов, связанное с воспалением печени, опосредуется механизмами, вызывающими демаскировку внутриклеточных антигенов и формирование аутоантител (рис. 1).

При аутоиммунных заболеваниях печени в сыворотке крови, как правило, идентифицируют аутоантитела и, хотя они не являются абсолютно необходимыми для установления диагноза или определения прогноза, тем не менее, их широко используют для клинической субклассификации болезни (табл. 2). АИГ 1-го типа характеризуется циркулирующей антинуклеарных антител (ANA) и/или антител к гладким мышцам (ASMA), тогда как при АИГ 2-го типа характерными признаками служат антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1). Человеческий цитохром P450IID6 идентифицирован как доминирующий антиген при АИГ 2-го типа [11]. Антитела к солубилизированному печеночно-панкреатическому антигену SLA/LP, который, как оказалось, является селеноцистеил-тРНК-синтазой, первоначально рассматривались как индикаторы АИГ 3-го типа. Однако в дальнейшем было обнаружено, что более 75% пациентов, у которых имеются анти-SLA/LP, как правило, позитивны и в отношении ANA и/или ASMA и по клинической картине неотличимы от больных АИГ [12, 13].

Антимитохондриальные антитела (AMA) служат серологическим маркером ПБЦ и обнаруживаются у 95% пациентов с этим заболеванием. У 30–50% лиц с ПБЦ (чаще у AMA-негативных пациентов) обнаруживаются высокие титры ANA, однако в этой ситуации ANA-реактивность, в отличие от таковой при АИГ, часто носит антигенспецифический характер и обнаруживаемые антитела направлены против gp210 и sp100 (анти-gp210 и анти-sp100) [14]. Пациенты с АИГ, подтвержденным гистологически, могут оказаться и AMA-позитивными (~10%), однако клиническая картина и в этих случаях полностью соответствует таковой АИГ; вместе с тем следует заметить, что описаны редкие примеры перехода АИГ в ПБЦ у таких больных [15]. Обратная картина наблюдается у 19% больных АИГ и у 5% больных ПБЦ, у которых в дебюте заболевания специфические антитела в сыворотке крови отсутствуют [16]. Клиническое течение серонегативного АИГ не отличается от картины, характерной для АИГ, серопозитивного по аутоантителам, и нередко ложный диагноз криптогенного хронического гепатита бывает причиной позднего начала терапии [17]. То же самое

Таблица 1. Фенотипы аутоиммунных болезней печени

	АИГ	ПБЦ	ПСХ
Возраст (на момент установления диагноза)	Первый пик: 10–20 лет Второй пик: ~45 лет Старше 60 лет ~20%	Средний возраст: >45 лет	Все возрасты (начало обычно ~40 лет)
Соотношение больных женского и мужского пола	Ж > М (1-й тип – 4:1; 2-й тип – 9:1)	Ж > М (9:1)	М > Ж (7:3)
Серология			
• ANA	> 1:40 у 70–80% (часто с ASMA)	Специфические ANA у 30–50%	Неспецифические ANA у 70–80%
• ASMA	> 1:40 у 70–80% (часто с ANA)	Могут отсутствовать	~у 83%
• Анти-LKM-1	3–4% (указывают на АИГ 2-го типа)	–	–
• Анти-SLA/LP	10–30%	Могут отсутствовать	Могут отсутствовать
• pANCA	До 92%	–	у 26–94%
• AMA	В низком титре у 5–10%	~95% (анти-PDC-E2 высоко специфичны)	–
• Специфический ауто-антиген	СурP1D6 специфичен для LKM-1	PDC-E2 (и E2-компоненты других OADC-протеинов) специфичны для AMA	Не идентифицирован
• Иммуноглобулины	IgG (> 1,2N) IgA-дефицит при АИГ 2-го типа	IgM повышен у большинства	IgG повышен у 61% IgM повышен у 45%
МРХГ	Обычно нормальная; при выраженной фиброзе – у 10% мягкое воспаление внутрипеченочных желчных протоков; у 50% детей: АИСХ	Нормальная	Диагностическое значение: мультифокальные стриктуры на протяжении гепатобилиарного дерева

	АИГ	ПБЦ	ПСХ
Гистологическое исследование печени			
Ступенчатые некрозы	Характерные изменения	Иногда	Иногда
Портальное воспаление	Лимфоплазмощитарный инфильтрат	Лимфоцитарный инфильтрат	Лимфоцитарный инфильтрат
Изменения билиарного тракта	10% случаев	Воспалительное повреждение протоков	Классическая картина: перидуктальный фиброз по типу «луковой шелухи»
Гранулема	Нет	Характерна (но обнаруживается редко)	Атипичные (<10%)
Сочетание с ВЗК	3–10%	Не характерно	~80%
Ответ на иммуносупрессию	Да	Нет	Нет

АИСХ – аутоиммунный склерозирующий холангит; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; МРХГ – магнитно-резонансная холангиография; ОАДС – оксиацил-детиригеназный комплекс; рАНСА – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела; PDC-E2 – E2-компонент пируватдегидрогеназы; SLA/LP – солубилизированный печеночно-панкреатический антиген.

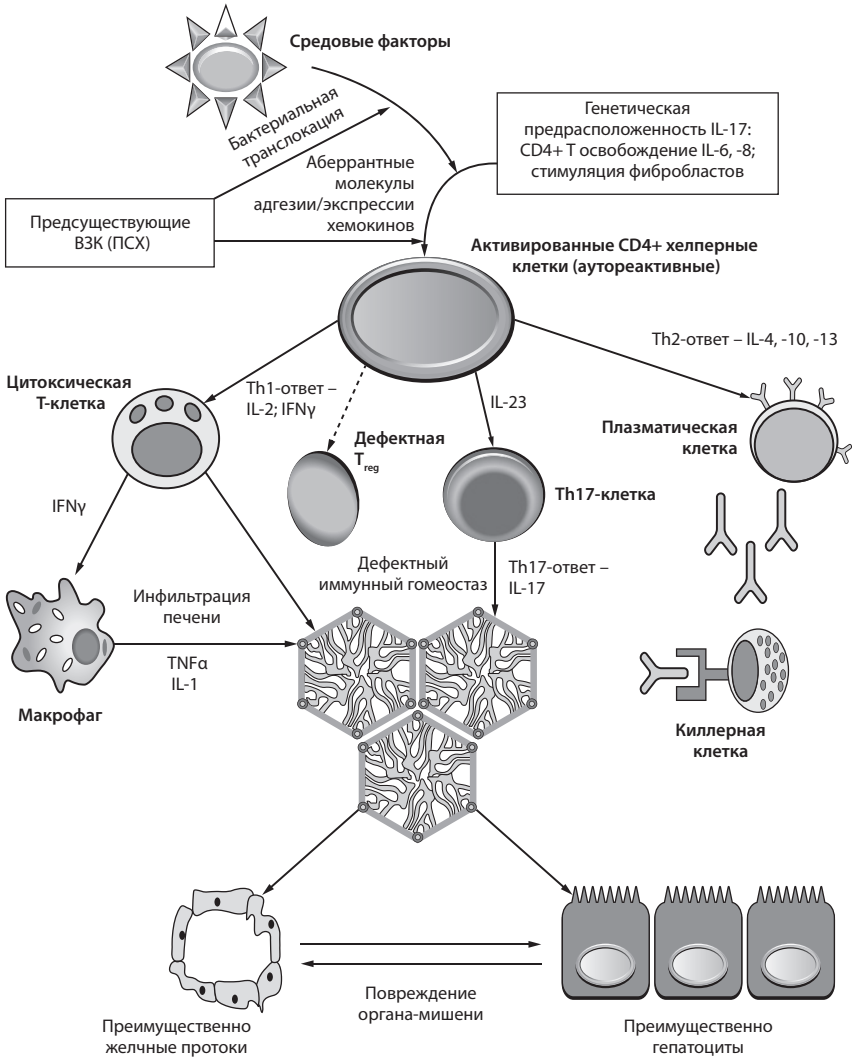


Рис. 1. Патогенез аутоиммунной болезни печени.

верно и для АМА-негативного ПБЦ. Атипичные неспецифические антитела к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам (ANCA), отличные от таковых, выявляемых при микроскопическом полиангиите или гранулематозе Вегенера, обнаруживаются у пациентов с ПСХ (до 88%), язвенным колитом (до 87%) и АИГ (50–96%). Следует отметить, что при системных васкулитах титр ANCA прямо коррелирует с активностью заболевания,