

УДК: 616.36-004

# Перекрестный синдром

И.Л.Кляритская

Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** перекрестный синдром, аутоиммунные заболевания печени, «посторонний синдром», иммуносупрессивная терапия.

**О**пределение «Перекрестный синдром» - когда у одного и того же больного присутствуют признаки двух различных аутоиммунных заболеваний печени, имеющих, вероятно, общую причину; или сочетание двух разных заболеваний печени (не обязательно аутоиммунного происхождения), например аутоиммунный гепатит (АИГ) и хронический гепатит С.

Одним из двух заболеваний, включенных в перекрестный синдром, всегда является АИГ 1 или 2 типа.

Синоним «перекрест синдрома» (ПС) - атипичная манифестация АИГ.

В ПС не должны включаться те случаи, когда одно заболевание присоединяется к другому через очень короткий или, наоборот, очень продолжительный период

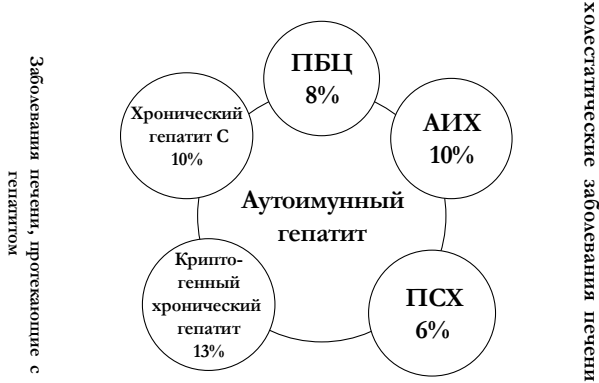
времени. Например, в эндемичных районах могут встречаться ситуации, при которых у больных с исходно имевшимся АИГ или ПБЦ возникает ХГВ или ХГС с последующим спонтанным излечением.

В указанных случаях следует говорить не о ПС, а о сочетании двух заболеваний.

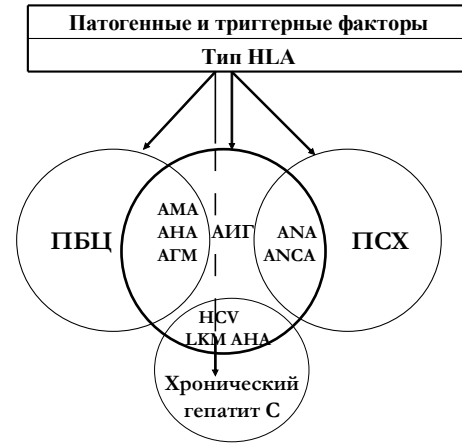
## Основные достижения в изучении патогенеза АИГ

Область исследования	Достижения
Пути патогенеза АИГ	Расшифровка функции CD4+ Т-лимфоцитов как клеточных эффекторов. Характеристика ко-стимулирующих сигналов. Описание цитокинового каскада. Идентификация генетических промоторов аутоиммунной реакции. Характеристика CYP2D6 как аутоантигена. Воспроизведение модели АИГ у мышей с использованием гена человеческого CYP2D6
Прогностические маркеры АИГ	Выявление и идентификация аутоантител к растворимому печеночному антигену и печеночно-панкреатическому антигену (anti-SLA/LP). Выявление ассоциации аллеля DRB1 *0301 и титра anti-SLA/LP с выраженностью заболевания и риском рецидива после отмены глюкокортикоидов. Выявление прямой корреляции между титрами антинуклеарных антител, аутоантител к рецепторам асиалогликопротеидов и риском рецидива после отмены глюкокортикоидов. Практическое применение перечисленных маркеров как инструмента прогнозирования рецидива
Факторы генетической предрасположенности к АИГ	Описание DRB1 *0301 и DRB1 *0401 как маркеров резистентности АИГ к терапии у белого населения в Северной Америке и Европе соответственно. Описание ассоциации DRB1 *0301 с клиническим фенотипом и ответом на лечение. Практическое использование указанных гаплотипов как прогностических маркеров
Этнические особенности течения АИГ	Описание клинических фенотипов и их географической распространенности. Оптимизация схем терапии в зависимости от этнической принадлежности больного и региона проживания
Выявление мишеней лекарственных средств	Разработка новых лекарственных препаратов с «множественным» иммуносупрессивным действием

**Частота общих серологических и морфологических признаков при хронических заболеваниях печени**



**Этиология ПС (в виде гипотезы).**



В основе аутоиммунных заболеваний печени лежит нарушение иммунной толерантности по отношению к собственной ткани печени.

**Варианты аутоиммунного гепатита**

АИГ-варианты	
ПС	
Два аутоиммунных заболевания печени у одного и того же больного	АИГ/ПБЦ АИГ/ПСХ АИГ/АИХ АИГ/ГепС
Неклассифицируемые заболевания («посторонние синдромы»)	
АИХ (АМА-отрицательный ПБЦ) Криптогенный хронический гепатит	
Изменение диагноза	
ПБЦ → АИГ АИГ → ПСХ	

Примечание: АИГ – аутоиммунный гепатит;  
ПБЦ – первичный билиарный цирроз;  
ПСХ – первичный склерозирующий холангит;  
ГепС – гепатит С;  
АИХ – аутоиммунный холангит.

- ✓ преобладание среди пациентов женщин,
- ✓ обнаружение типичных аутоантител в сыворотке и гипергаммаглобулинемии,
- ✓ эффективность иммуносупрессивной терапии,
- ✓ одновременно выявление изменений в других органах и системах иммунной природы,
- ✓ ассоциация с определенными гаплотипами HLA.

Однако при отдельных аутоиммунных заболеваниях характерные черты могут быть представлены не в равной мере или не в полном объеме.

**Перекрестный синдром АИГ/ПБЦ**

**Особенности ПС АИГ/ПБЦ**

Первый вариант
Преобладают гистологические признаки АИГ АМА-М2 (к ПДК-Е2)
Другие характерные признаки
Уровень IgG обычно повышен умеренно, уровень IgM чаще повышен значительно; АНА и АГМ обнаруживаются реже, чем при АИГ; Факторы риска HLA чаще те же, как и при АИГ: DR3, DR4
Другие признаки
Повышение уровня ЩФ, γ-ГТ, АСТ и/или АЛТ

Для первого варианта ПС АИГ/ПБЦ характерно:

- Гистологические признаки АИГ (молевидные и мостовидные некрозы, мостовидный фиброз) преобладают, хотя имеются и типичные гистологические признаки ПБЦ (инфильтрация портальных полей, деструкция и пролиферация желчных протоков с уменьшением их числа, гранулемы);
- Биохимические изменения, свойственные ПБЦ;
- Клиническое течение в большей мере соответствует АИГ.

Для второго варианта АИГ/ПБЦ характерно:

1. Гистологические признаки ПБЦ;
2. Серологические признаки АИГ;
3. Клиническое течение в большей мере соответствует ПБЦ.

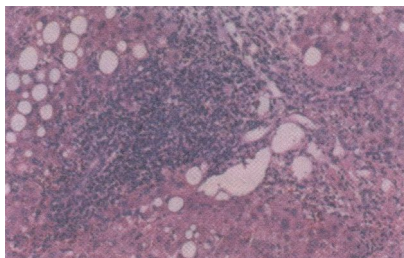


Рис. 1: ПС АИГ/ПБЦ. Гистологические признаки соответствуют АИГ. Густая круглоклеточная инфильтрация перипортального поля, молецидные некрозы (интерфейс-гепатит), начинающееся образование септ

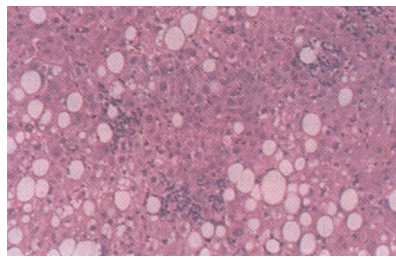


Рис. 2: ПС АИГ/ПБЦ (данные биопсии того же больного). В паренхиме печени - участки некроза отдельных клеток и групп клеток с пролиферацией звездчатых клеток и окружающих лимфоцитов. Картина типична для АИГ и не характерна для ПБЦ. Отдельные гепатоциты с признаками жировой дистрофии.

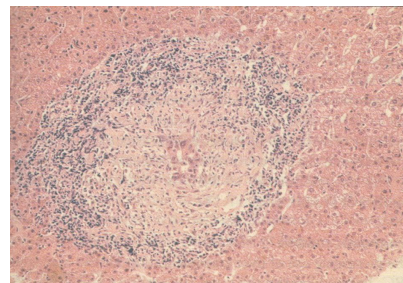


Рис. 3: ПБЦ. Стадия 1. гранулематозный холангит, поврежден желчный проток, но нет фиброза.

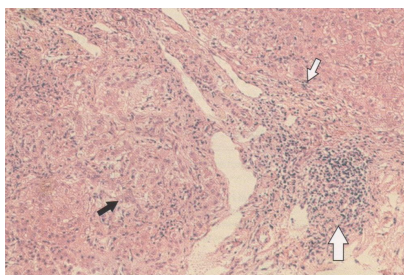


Рис. 4: ПБЦ. Стадия 2. Лимфоидные агрегаты, расширенный портальный тракт с минимальной пролиферацией и интерфейс-гепатит

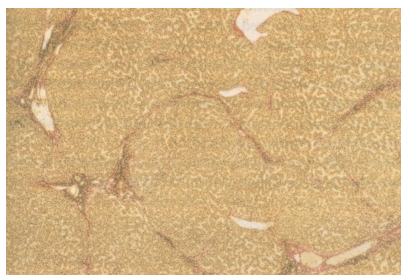


Рис. 5: ПБЦ. Стадия 3. Перипортальный фиброз с порта-портальным соединением, сохранены нормальные сосудистые связи и узелков еще нет

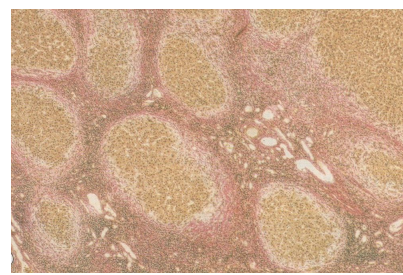


Рис. 6: ПБЦ. Стадия 4 (а). Микронодулярный цирроз.

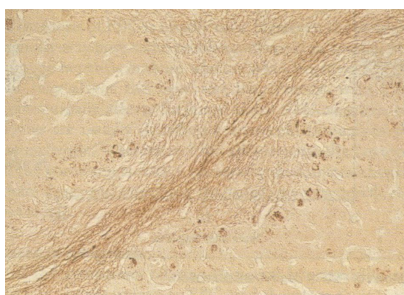


Рис. 7: ПБЦ. Стадия 4(в). Цирротический медь-связывающий белок типичный для хронического холестатического ПБЦ, окраска орсеином в перисептальных гепатоцитах.

**Частота ПС у больных с различными аутоиммунными заболеваниями печени**

ПС АИГ/ПБЦ	7-9%
ПС АИГ/ПСХ	1-6%
ПС АИГ/АИХ	11%
ПС АИГ/Геп. С, у взрослых	10%
у детей	6%

**Особенности ПС АИГ/ПБЦ**

Второй вариант
Преобладают гистологические признаки ПБЦ АМА отсутствуют АНА и АГМ выявляются чаще, чем при ПБЦ, но реже, чем при АИГ
Другие характерные признаки Уровень IgG и гаммаглобулинов повышен умеренно, Уровень IgM повышен в меньшей степени, чем при ПБЦ; Факторы риска HLA такие же, как и при АИГ (DR3, DR4) и ПБЦ (DR8)
Другие признаки Повышение уровня ЩФ, γ-ГТ, АСТ и/или АЛТ

**Лечение ПС АИГ/ПБЦ**

Монотерапия УДХК, 12-15 мг/кг/сут.  
 КТ УДХК (10-15 мг/кг/сут.) и преднизолон (10-15 мг/сут.)  
 КТ УДХК, преднизолон, азатиоприн (50-100 мг/сут.)  
 КТ УДХК, азатиоприн, при противопоказаниях к ГКС-терапии: остеопороз, труднокомпенсированный СД, АГ, глаукома

**Особенности ПС АИГ/АИХ**

<p><b>Говорят в пользу АИХ как варианта ПБЦ (АМА-отрицательного ПБЦ)</b>                  Гистологическая картина не отличается от таковой при ПБЦ;                  При гистологическом исследовании обнаруживаются характерная экспрессия ПДК-Е2 на эпителии желчных протоков;                  Клиническая картина и течение заболевания типичные для ПБЦ;                  Антитела к карбоангидразе II выявляются не во всех случаях;                  Всегда обнаруживаются антитела к 2-оксо-дегидрогеназному комплексу, специфичные для ПБЦ;                  Применение УДХК оказывается эффективным у ряда больных.</p>
<p><b>Говорят в пользу нозологической самостоятельности заболевания (АИХ)</b>                  Уровень АСТ более высокий, а содержание IgM более низкое, чем при ПБЦ;                  Обнаруживаются антитела к карбоангидразе II;                  Факторы риска HLA отличаются от таковых при ПБЦ: DR3, DR4, DR8;                  Экспрессия Vβ5. 1Тц-рецепторов лимфоцитами ткани печени, обнаружение АНА, АГМ, антител к гликогенфосфорилазе и антител к белку оболочки ядра.</p>

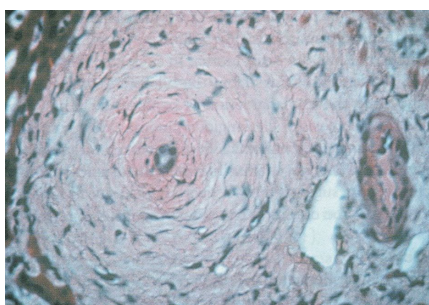


Рис. 8: ПСХ. Перидуктулярный цирроз и ранняя облитерация (Wiesner RH, et al. *Current Concepts in Primary Sclerosing Cholangitis*. Mayo Clinic Proceedings. 1994;69:969-82.).

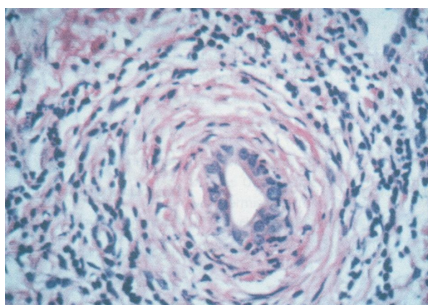


Рис. 9: ПСХ. Концентрический перибиллярный фиброз

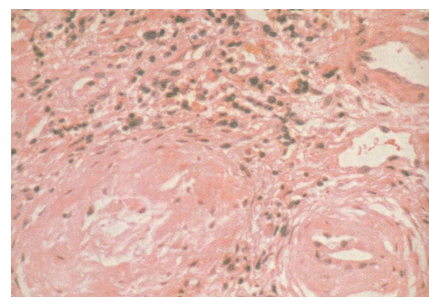


Рис. 10: ПСХ. Полная облитерация желчных проходов

**Частота выявления антител LKM-1 и других антител у больных ХГС**

Антитела LKM-1	Число обследованных больных	Частота
США	204	0%
США	29	3%
Франция	428	3,7%
Франция	272	5%
Франция	61	5%
АНА и АГМ		20-40%
		5-12%
Антитела НМГ 1,2		11%
Антиактиновые антитела		8%

**Лечение ПС АИГ/АИХ**

Лечение начинают с монотерапии УДХК, при ее неэффективности добавляют иммуносупрессивные препараты.

**ПС АИГ/ПСХ**

**Эпидемиология ПС АИГ/ПСХ**

Чаще болеют дети и лица молодого возраста. Средний возраст больных к моменту установления диагно-

за от 20 до 30 лет. Также встречается и у взрослых (в 60-70% случаев у мужчин).

Частота подтвержденных случаев ПС АИГ/ПСХ среди всех аутоиммунных заболеваний печени составляет 1%, предположительных случаев – 6%.

(Wiesner RH, et al. Current Concepts in Primary Sclerosing Cholangitis. Mayo Clinic Proceedings. 1994;69:969-82..)

#### Частота маркеров HCV – инфекции у LKM-1 – положительных больных

Страна	Число обследованных больных	Частота
Англия	10	0%
Германия	29	48%
Франция	83	49%
Италия	33	73%
Италия	33	88%

#### Аутоиммунные синдромы при ХГС

<p>Тиреоидит Хашимото (20%)  Ревматоидный полиартрит (10%)  Синдром Шегрена (10%)  Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (редко)  Криоглобулинемия (60%)  АИГ  - АИГ 1 типа  - АИГ 2 типа  - Криптогенный цирроз печени</p>
---

#### Лечение ПС АИГ/ПСХ

Схема лечения, основанная на клиническом опыте, пока отсутствует.

Предпочтительнее назначение УДХК в дозе 15-20 мг/кг/сут., и более.

Возможно вначале ГКС - терапия с последующим переходом в случае неэффективности на прием УДХК.

Перекрестный синдром АИГ/ГепС

Многие исследователи считают, что ПС АИГ/ГепС – это АИГ 2 типа (LKM-положительный АИГ) и гепатит С. Синоним ПС АИГ/ГепС – «Хронический гепатит С, ассоциированный с аутоиммунными проявлениями».

Доказательствами ПС АИГ/ГепС являются:

4. высокая частота выявления антител LKM-1 и других антител у больных ХГС;
2. типичные для АИГ гистологические изменения, встречающиеся при ХГС;
3. аутоиммунные синдромы, довольно часто встречающиеся при ХГС;
4. высокая частота выявления маркеров HCV – инфекции у LKM-1 – положительных больных.

То, что при АИГ не отмечается гистологических изменений, характерных для гепатита С, не свидетельствует против ПС, т.к гистологические изменения, типичные для гепатита С отсутствуют и они могут быть скрыты в гистологических изменениях, обнаруживающихся при АИГ.

#### Критерии диагностики ПС АИГ/ПСХ

<p>Данные ЭРХПГ и МРХ соответствуют ПСХ  Гистологическая картина соответствует АИГ и ПСХ  Сочетание с ЯК реже, чем при ПСХ  Сочетание с БК редко или отсутствует  Высокий уровень IgG  Обнаруживаются АГМ, АМА и р-АНСА  Повышение ЩФ, у-ГТ, АСТ и/или АЛТ  Уровень ЩФ у детей и лиц молодого возраста в 50% случаев остается нормальным  Выявлены также антитела к рибосоме Р(ARP) специфичны для ПСХ в 80%</p>
--

#### Аутоиммунные синдромы при ХГС

<p>Тиреоидит Хашимото (20%)  Ревматоидный полиартрит (10%)  Синдром Шегрена (10%)  Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (редко)  Криоглобулинемия (60%)  АИГ  - АИГ 1 типа  - АИГ 2 типа  - Криптогенный цирроз печени</p>
---

**Частота выявления антител LKM-1 и других антител у больных ХГС**

Антитела LKM-1	Число обследованных больных	Частота
США	204	0%
США	29	3%
Франция	428	3,7%
Франция	272	5%
Франция	61	5%
АНА и АГМ		20-40%
		5-12%
Антитела HMG 1,2		11%
Антиактиновые антитела		8%

**Типичные для АИГ гистологические изменения, встречающиеся при ХГС**

Признаки	LKM-положительный ХГС	АИГ некрозы
Лобулярные некрозы	38%	76%
Молевидные некрозы	10%	81%
Мостовидные	6%	76%
Гранулемы	10%	49%
Многоядерные гепатоциты	6%	29%
Изменения желчных протоков (диагностическая значимость не определена)	19%	72%

**Лечение ПС АИГ/ГепС**

При доминирующих аутоиммунных нарушениях → глюкокортикоиды;

При высоком уровне LKM титра АНА и АГМ более 1:320,

выраженной гиперглобулинемии, гистологических признаках АИГ → иммуносупрессивная терапия;

При превалировании проявлений ХГС, выраженной виремии, генотипах 2,3; а изменения, ассоциированные с АИГ, выражены слабее → комбинированная ПВТ;

Преобладающие проявления ХГС, LKM-1-положительного (с протеинами с молекулярной массой 50 или 59 kDa → комбинированная ПВТ;

ПС АИГ/ГепС с LKM-1-положительными и LC -1- положительными антителами → иммуносупрессивная

терапия, т.к. интерферонотерапия может привести к обострению АИГ в ПС.

**Лечение аутоиммунных заболеваний печени**

Иммуносупрессивные препараты	Показания к применению
Будесонид	При АИГ 1 типа, ПБЦ, реакции отторжения после ТП у крыс
Циклоспорин А (ЦсА)	При АИГ 1 типа, ПБЦ, ПСХ, ПС АИГ/ПБЦ, реакции отторжения трансплантата
Такролимус (FK506)	При АИГ 1 типа, ПСХ, отторжении трансплантата
Микофенолата мофетил (ММФ)	При АИГ, отторжении трансплантата
Цитостатики	
Циклофосфамид	При АИГ 1 типа
Хлорамбуцил	При АИГ 1 типа
Флударабин	При АИГ 1 типа
Другие препараты	
Метотрексат	При АИГ 1 типа, ПБЦ
Приглукаст	При ПБЦ
Экспериментальные иммуносупрессивные средства	
Анти ИЛ-2, анти-CD3	Частично уже применяются при отторжении трансплантата
CTLA4-Ig, анти-CD80/86, анти-FasL	Иммуносупрессивная терапия после трансплантации гепатоцитов
ТФР	Для пролиферации гепатоцитов после трансплантации печеночных клеток
FTY 720	Антиоксическое действие у крыс (печень) и собак (почки)
Т-клеточная вакцинация	В настоящее время лишь в экспериментальной модели АИГ у мышей
Генная терапия	В настоящее время лишь в экспериментальной модели АИГ у мышей, при аутоиммунном энцефаломиелите
Анти-АФЛА, анти-ICAN и др.	

Лечение больных с ПС АИГ/ГепС должно проводиться под строгим контролем, т.к. существует риск того, что интерферонотерапия может привести к усилению АИГ, переходу вирусного гепатита С в АИГ и к обострению одновременно существующих аутоиммунных заболеваний других органов.

Криптогенный хронический гепатит

Криптогенный хронический гепатит (КХГ) относится к «посторонним синдромам» (outlier syndromes), т. к. его не удается классифицировать с помощью серологических исследований.

Во-первых, у 13% больных ХГ не-вирусной этиологии отмечаются все признаки хронического воспаления печени, однако отсутствуют антитела, характерные для АИГ, ПБЦ, ПСХ.

Во-вторых, у пациентов с ХКГ много общего с больными АИГ.

**Стратегия лечения больных с наличием аутоантител и вирусных маркеров (по А. J. Czaja)**

Клинический профиль	Стратегия лечения
HBsAg(-), anti-HBs(+) anti-HBcIgM(-) anti-HAVIgM(-)	Инфекция в прошлом Кортикостероиды
Ложноположительные вирусные маркеры	
Ложноположительные вирусные маркеры	Кортикостероиды
Неидентифицированная вирусная инфекция	
Неидентифицированная вирусная инфекция	Кортикостероиды
Истинная вирусная инфекция	
ANA или SMA < 1:320 LKM-1 ANA или SMA > 1:320 Только антитиреоидные антитела	Интерферон Интерферон Кортикостероиды Интерферон

Лечение ХКГ такое же, как и при классическом АИГ.

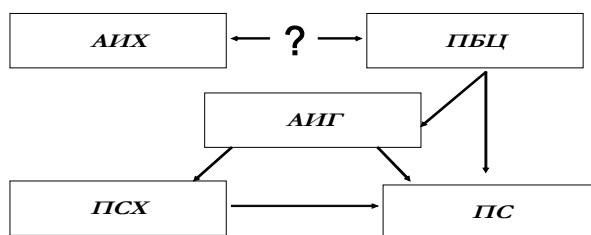
**Сравнительная характеристика криптогенного хронического и аутоиммунного гепатита**

	ХКГ	АИГ
Возраст	42+6 лет	45+6 лет
Пол	Женщин 67%	78%
Сопутствующие иммунные заболевания	25%	45%
HLA-B8	75%	50%
HLA-DR3	71%	51%
HLA-A1-B8-DR3	57%	38%
Гистологическая картина	Идентичная	
Ремиссия на фоне глюкокортикоидной терапии	82%	78%
Рецидивы после прекращения лечения	67%	81%
Ухудшение на фоне лечения	9%	12%
Печеночная недостаточность	9%	2%

**Сравнительная характеристика ПС и атипичных проявлений АИГ**

Синдромы	Характерные признаки
АИГ/ПБЦ	При гистологическом исследовании преобладает картина АИГ, выявляются признаки ПБЦ; При серологическом исследовании выявляются АМА, АНА и/или АГМ; Уровень маркеров холестаза повышен; Лечение УДХК + глюкокортикоиды.
АИГ/АИХ	При гистологическом исследовании преобладает картина ПБЦ, отмечаются признаки АИГ; АМА отсутствуют, выявляются АНА и/или АГМ; Уровень маркеров холестаза повышен.
АИГ/ПСХ	При гистологическом исследовании преобладает картина склерозирующего холангита, отмечаются признаки АИГ; Патологические изменения при холангиографии; Конкременты в желчных протоках; Язвенный колит, реже - болезнь Крона; Уровень маркеров холестаза повышен; АМА отсутствуют, выявляются АНА, гаммаглобулины.
АИГ/хронический гепатит С	При гистологическом исследовании обнаруживаются признаки гепатита С и АИГ, явления стеатоза; При серологическом исследовании определяются LKM-1, АГМ, АНА; Обнаруживаются маркеры гепатита С.
Неклассифицируемые заболевания («посторонний синдром»)	
АИХ	См. АИГ/АИХ
Криптогенный хронический гепатит	Гистологическая картина идентична АИГ; Обнаруживаются редко встречающиеся аутоантитела (SLA, LP), АНА и АГМ отсутствуют; Иммуногенетические признаки соответствуют АИГ; Хороший ответ на иммуносупрессивную терапию.

*Заболевания, при которых может наблюдаться изменение диагноза, и их взаимоотношение с ПС.*



**Характеристика и опыт использования препаратов с "множественным" механизмом воздействия**

Препарат	Дозы	Механизм действия	Опыт применения
Циклоспори́н	5-6 мг/кг 1 раз в день	Ингибитор кальциневрина. ↓ транскрипцию гена ИЛ2 и пролиферацию Тлимфоцитов; ↑ синтез печеночной фракции тромбоцитарного ростового фактора β	Эмпирическое лечение первой линии у взрослых и детей
Такролимус	4 мг 2 раза в день	Ингибитор кальциневрина. ↓ транскрипцию гена ИЛ2 и экспрессию рецепторов ИЛ2; ↑ синтез печеночной фракции тромбоцитарного ростового фактора β	Завершено 2 эмпирических исследования у взрослых
ММФ	1 г 2 раза в день	Ингибитор синтеза пуринов. ↓ синтез ДНК, пролиферацию Т-лимфоцитов, экспрессию рецепторов ИЛ2	Завершено 2 эмпирических исследования у взрослых
Будесонид	3 мг 3 раза в день	Препарат с высоким печеночным клиренсом; метаболиты обладают ГК активностью	Эмпирические открытые контролируемые исследования
Урсодеокси- холовая кислота	13—15 мг/кг/сут	↓ экспрессию антигенов гистосовместимости I класса, продукцию ИЛ2, ИЛ4, ИФН- γ; апоптоз; обладает цитопротективными свойствами; удаляет гидрофобные ЖК	Эмпирические клинические исследования с противоречивыми результатами

Только тщательная оценка биохимических показателей и морфологических признаков определяет обоснованное изменение диагноза и схемы проводимого лечения.

**Новые направления в лечении аутоиммунных заболеваний печени**

Такролимус (FK506). Ингибитор пролиферации, в особенности экспрессии рецептора ИЛ-2. В настоящее время считается «золотым» стандартом в поддерживающей терапии у реципиентов печени. Основное фармакологическое действие препарата реализуется нарушением цикла клеточной

цитотоксических Т-лимфоцитов. Иммуносупрессивный эффект в 10-20 раз превосходит ЦсА. Более отчетливо уменьшает частоту реакций отторжения у больных после трансплантации печени

Позволяет «экономить» глюкокортикоиды. Не превосходит ЦсА по увеличению продолжительности жизни больных и влиянию на выживаемость трансплантата. Показания: - после ТП при высоком риске

**Лечение аутоиммунных заболеваний печени**

Иммуносупрессивные препараты	Показания к применению
Будесонид	При АИГ 1 типа, ПБЦ, реакции отторжения после ТП у крыс
Циклоспорин А (ЦсА)	При АИГ 1 типа, ПБЦ, ПСХ, ПС АИГ/ПБЦ, реакции отторжения трансплантата
Такролимус (FK506)	При АИГ 1 типа, ПСХ, отторжении трансплантата
Микофенолата мофетил (ММФ)	При АИГ, отторжении трансплантата
Цитостатики	
Циклофосфамид	При АИГ 1 типа
Хлорамбуцил	При АИГ 1 типа
Флударабин	При АИГ 1 типа
Другие препараты	
Метотрексат	При АИГ 1 типа, ПБЦ
Приклукаст	При ПБЦ
Экспериментальные иммуносупрессивные средства	
Анти ИЛ-2, анти-CD3	Частично уже применяются при отторжении трансплантата
CTLA4-Ig, анти-CD80/86, анти-FasL	Иммуносупрессивная терапия после трансплантации гепатоцитов
ТФР	Для пролиферации гепатоцитов после трансплантации печеночных клеток
FTY 720	Антитоксическое действие у крыс (печень) и собак (почки)
Т-клеточная вакцинация	В настоящее время лишь в экспериментальной модели АИГ у мышей
Генная терапия	В настоящее время лишь в экспериментальной модели АИГ у мышей, при аутоиммунном энцефаломиелите
Анти-АФЛА, анти-ICAH и др.	

**Результаты лечения аутоиммунных заболеваний печени новыми иммуносупрессивными препаратами (результаты лечения после ТП не включены)**

Препарат	Заболевание	Дозы	Продолжительность лечения	Положительные результаты
ЦсА	АИГ 1 типа	3-6 мг/кг/сут	10 недель	+++
	ПБЦ	3-4 мг/кг/сут	Продолжительность наблюдения до 6 лет	+++
	ПСХ	3 мг/кг/сут	24 мес	-
FK506 (Такролимус)	АИГ 1 типа	3 мг*2 р/сут	12 мес	++
	ПСХ	0,03-0,75 мг/кг/сут	12-27 мес	++
ММФ	АИГ 1 типа	250-1000 мг*2 р/сут	46 мес	+
	ПБЦ	2 г/сут+УДЖК 1 г/сут		+
Будесонид	АИГ 1 типа	6-8 мг/сут	6-10 недель	++
	ПБЦ	9 мг/сут +УДЖК 10-15 мг/кг/сут	24 мес	+++
Пранлукаст	ПБЦ	450 мг/сут	6 мес	+

возникновения реакции отторжения, переходя через 3-4 года (иногда раньше) на лечение ЦсА

-у больных с резистентными формами АИГ

Недостаток:

-выраженное гиперлипидемическое действие

Близкий по структуре - сиролимус

Микофенолата мофетил (ММФ); (Селлсепт). Производное микофеноловой кислоты. Ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, в результате чего блокируется превращение инозинмонофосфата в ксантозинмонофосфат, что значительно подавляет синтез ДНК и пролиферацию лимфоцитов.

Аналогичен азатиоприну

Позволяет уменьшить дозу азатиоприна

Хорошая альтернатива ЦсА и FK506 при аллергических реакциях к ним

Показания:

-для уменьшения реакции отторжения после ТП

-АИГ

Будесонид

70-90% от принятой дозы всасывается в тонкой кишке

Высокая аффинность к ГКС-рецепторам

Выраженный эффект первого прохождения через печень (first pass effect), достигающем 90%

Высокая местная активность

**Характеристика и опыт использования препаратов с "множественным" механизмом воздействия**

Незначительно выраженные системные токсические эффекты

Циклоспорин (Сандимун-Неорал) - высокоселективный ингибитор фосфатазной активности кальцинейрина. Действие препарата - нарушает транскрипцию ИЛ-2 и подавляет активацию зависимого звена цитокинового каскада. В дозах 5-6 мг/кг/сут препарат использовали для лечения рецидивов АИГ после отмены глюкокортикоидов. Предварительные результаты применения циклоспорина у взрослых и детей с АИГ не позволяют рассматривать его как препарат первой линии ввиду

**Тактика фармакотерапии**

Клиническая ситуация	Первая линия терапии	Альтернативный вариант
Впервые выявленный АИГ у взрослых; выраженная активность	Циклоспорин 5-6 мг/кг/сут	Такролимус 4 мг 2 раза в день
Впервые выявленный АИГ у взрослых; умеренная активность	Будесонид 3 мг 2 раза в день	Урсодезоксихолевая кислота 13-15 мг/кг/сут
АИГ у детей	Циклоспорин 5-6 мг/кг/сут	
Полная резистентность к глюкокортикоидам	Меркаптопурин 1,5 мг/кг/сут	Микофенолата мофетил 2 г/сут; циклоспорин 5-6 мг/кг/сут; такролимус 4 мг 2 раза в день
Частичная резистентность к глюкокортикоидам	Будесонид 3 мг 2 раза в день	Урсодезоксихолевая кислота 13-15 мг/кг/сут
Лекарственная токсичность в начале лечения	Меркаптопурин 1,5 мг/кг/сут	Микофенолата мофетил 2 г/сут; циклоспорин 5-6 мг/кг/сут; урсодезоксихолевая кислота 13-15 мг/кг/сут
Рецидив после окончания лечения	Микофенолата мофетил 2 г/сут	Циклоспорин 5-6 мг/кг/сут

достаточно высокой частоты серьезных побочных эффектов (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, новообразования).

Другие иммуносупрессивные препараты

Циклофосфамид (1-1,5 мг/кг/сут)

Хлорамбуцил

Флударабин

Пранлукаст –антагонист лейкотриена, (450 мг/сут)

Метотрексат (7,5-15 мг/нед)

Кладрибин – аналог нуклеозидов

Новые методы лечения, находящиеся на стадии клинических испытаний

Анти-ИЛ2, ВТ563

Анти-CD3

FTY720

## Трансплантация гепатоцитов

Перспективы:

- Т-клеточная вакцинация с профилактической и лечебной целью – один из возможных путей подавления пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов.

- Генная терапия (применялся вирусный вектор – ретровирусы с дефектами репликации; аутореактивная Т-клетка; направлена на коррекцию синтеза цитокинов и редукцию фиброза. К настоящему времени уже проведены пилотные исследования на животных моделях.

- Растворимые антигены CD4+ Т-лимфоцитов, применявшиеся у реципиентов костного мозга, также считаются перспективным средством лечения АИГ.

- Терапия малыми дозами иммунодепрессантов, уже апробированная при сахарном диабете типа 1, ревматоидном артрите, рассеянном склерозе, вирусных гепатитах, показала, что такое ле-

чение стимулирует продукцию противовоспалительных цитокинов, в то время как большие дозы зачастую приводят к обратному эффекту.

- Малые ингибирующие РНК блокируют репликацию и/или транскрипцию отдельных последовательностей ДНК. Таким образом, подавляется экспрессия генов-мишеней. Уже продемонстрировало мощное ингибирующее воздействие таких препаратов на репликацию вирусов гепатита В и С in vitro. У больных с молниеносным гепатитом было показано ингибирующее воздействие малых ингибирующих РНК на экспрессию Fas-лиганда, что предупреждало апоптоз.

## Литература

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
2. Boberg KM, Fausa O, Haaland T et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of - autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;23:1369-1376.
3. Calleja JL, Albillos A, Cache G et al. Interferon and pred-nisone therapy in chronic hepatitis N with non-organ-specific antibodies. *J Hepatol* 1996;24:308-312.
4. Cassani F, Cataleta M, Valentin! Pet et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on disease profile. *Hepatology* 1997;26:561-566.
5. Chazouilleres 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.
6. Chazouilleres O. The variant forms of cholestatic disease involving small bile ducts in adults. *J Hepatol* 2000;32 (Suppl2): 16-18.
7. Cianciara J, Laskus T. Development of transient autoimmune hepatitis during interferon treatment of chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1995;40:1842-1844.
8. Clifford BD, Donabue D, Smith L et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:613-619.
9. Colombato LA, Alvarez F, Cote I et al. Autoimmune cholangiopathy: The result of consecutive

primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? *Gastroenterology* 1994;107:1839-1843.

10. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ et al. Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe autoimmune hepatitis in the United States. *J Hepatol* 1993;18:342-352.

11. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ et al. Immunologic features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:157-164.

12. Davis PA, Leung P, Manns M et al. M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: epitopes or epiphenomena. *Hepatology* 1992; 16: 1128-1136.

13. Duclos-Vallee JC, Hadengue A, Ganne-Carrie N et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Corticoidresistance and effective treatment by cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1995;40:1069-1073.

14. Gregorio GV, Jones H, Chondhuri K et al. Autoantibody prevalence in chronic hepatitis B virus infection: effect of interferon alpha. *Hepatology* 1996;24:520-523.

15. Gregorio GV, Portmann B, Reid F et al. Autoimmune hepatitis in childhood. A 20 year survey. *Hepatology* 1997;25:541-547.

16. Gregorio GV, Portmann B, Karani J et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553.

17. Heathcote J. Overlap syndromes and changing diagnosis. In: Manns MR, Paumgartner G, Leuschner U (Hrsg). *Immunology and liver*. Kluwer, Dordrecht, Boston, London, 2000, 288-295.

18. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33: 537-542.

19. Lobse AW, Meyer zum Buschenfelde KH, 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;29:1078-1084.

20. McNair AN, Moloney M, Portmann BC et al. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998;93:777-784.

21. Obermayer-Straub P, Perardi S, Dostler I et al. Anti-liver cytosol type 1 autoantibodies correlate with a favourable prognosis in autoimmune hepatitis type 2. *Hepatology* 2000;32:164A.

22. Tse S, Ng L, Silverman E et al. Strongly positive serum anti-ribosomal P antibody (ARP) may differentiate primary sclerosing cholangitis (PSC) from autoimmune hepatitis (AIH) in children. *Hepatology* 2000;32:174A.

23. Van Biuren HR, van Hoogstraten HJF, Terkivatan T et al. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:543-548.

## Перехресний синдром

*I.L.Кляритська*

У статті розглянуті питання етіології, патогенезу, діагностики перехресного синдрому та наведені сучасні принципи лікування автоімунних захворювань печінки  
Ключові слова: перехресний синдром, автоімунні захворювання печінки, «посторонній синдром», імуносупресивна терапія.

## Overlap syndrome

*I.L. Klyaritskaya*

The article regards different questions of ethiology, pathogenesis, diagnosis of overlap syndrome and modern principles of liver autoimmune diseases treatment

Key words: overlap syndrome, liver autoimmune diseases, immunosuppressive therapy