
Аутоиммунный гепатит

Проф. Ульрих Лейшнер
Университет Франкфурта-на-Майне (Германия)

Автор:

Prof. Dr. U. Leuschner
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik
Klinikum der Universität
Theodor-Stern-Kai 7
D-60590 Frankfurt am Main
Germany

Перевод и научная редакция:

Проф. Аркадий Шептулин
(Prof. Arkadiy Sheptulin)
Москва

Д-р Станислав Ситкин
(Dr. Stanislav Sitkin)
Санкт-Петербург

Содержание

1. Введение	5
2. Аутоиммунный гепатит	6
2.1. Определение	6
2.2. Этиология и эпидемиология	6
2.3. Диагноз	8
2.3.1. Клинические симптомы и данные объективного обследования	8
2.3.2. Данные лабораторных исследований	9
2.3.3. Методы визуальной диагностики	11
2.3.4. Пункционная биопсия печени и гистологические исследования	11
3. Типы аутоиммунного гепатита	14
4. Аутоиммунный гепатит и беременность	17
5. Аутоиммунный гепатит при аутоиммунном полиэндокринном синдроме (АПС-1-АИГ)	18
6. Фармакотерапия аутоиммунного гепатита	19
6.1. Начальная терапия	20
6.2. Поддерживающая терапия	22
6.3. Терапия АИГ у детей	24
6.4. Терапия при беременности	25
7. Другие иммуносупрессанты	26
8. Результаты лечения	28
9. Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии	30

10. Прогноз	33
11. Трансплантация печени	34
12. Overlap-синдром	35
12.1. Определение	35
12.2. Лечение overlap-синдрома	36
13. Заключение	37
14. Рекомендуемая литература	38

1. Введение

Существуют три категории аутоиммунных заболеваний печени. Они включают в себя аутоиммунный гепатит, первичные билиарные заболевания печени и, наконец, так называемый, overlap-синдром.

Выделяют аутоиммунный гепатит (АИГ) 1 типа, аутоиммунный гепатит 2 типа и аутоиммунный гепатит, рассматриваемый как часть аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа (АПС-1-АИГ).

К первичным билиарным болезням печени относится, в первую очередь, первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ). Вопрос о том, можно ли считать первичный склерозирующий холангит (ПСХ) истинно аутоиммунным заболеванием, пока еще остается спорным, однако, в настоящее время ПСХ рассматривается как аутоиммунное заболевание.

Overlap-синдром представляет собой состояние, при котором у пациента имеются признаки двух различных одновременно протекающих аутоиммунных заболеваний печени: например, аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза или аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита. Кроме того, так называемый, аутоиммунный холангит, обозначаемый иногда еще как первичный билиарный цирроз без антимитохондриальных антител (АМА-негативный ПБЦ), также классифицируется как overlap-синдром.

2. Аутоиммунный гепатит

2.1. Определение

Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся наличием типичных аутоантител, повышением уровня гамма-глобулинов и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию. Однако диагноз аутоиммунного гепатита может быть поставлен только после исключения вирусного гепатита, холестатических аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона, гемохроматоза, дефицита α_1 -антитрипсина, токсических форм гепатита (алкогольного и лекарственного). Таким образом, диагноз аутоиммунного гепатита следует считать диагнозом исключения.

2.2. Этиология и эпидемиология

В разное время в качестве патогенетических факторов аутоиммунного гепатита рассматривались гепатотропные вирусы, бактерии, лекарственные препараты и другие токсические вещества (табл. 1). Однако наличия какой-либо причинной связи между этими факторами и развитием аутоиммунного гепатита выявлено не было.

Хотя аутоиммунный гепатит является редким заболеванием, среди всех аутоиммунных заболеваний печени он считается наиболее хорошо изученным. Частота АИГ в европейских странах составляет 0,1–1,9 на 100000 населения в год, а распространенность колеблется от 2,2 до 17 случаев на 100000 населения. Частота аутоиммунного гепатита в Японии намного ниже, чем в Европе, и составляет всего лишь 0,01–0,08 на 100000 населения в год.

Табл. 1. Возможные этиологические факторы аутоиммунного гепатита.

<ul style="list-style-type: none">• Вирусы гепатита А, В, С, D• Вирус простого герпеса (тип 1)• Вирус Эпштейна-Барра• Вирус ветряной оспы• Интерферонотерапия (при гепатите В и С)• Бактерии• Сальмонеллезный антиген• Дрожжевые грибы• Токсины	<ul style="list-style-type: none">• Лекарственные препараты:<ul style="list-style-type: none">Оксифенизатинα-МетилдопаНитрофурантоинМиноциклинКетоконазолДиклофенакДантроленКлометацинПропилтиоурацилТикринафенИзониазид и др.
---	--

Аутоиммунный гепатит может наблюдаться в любом возрасте. Как и большинство других аутоиммунных заболеваний в Европейских странах, он встречается преимущественно у женщин в возрасте 10–30 лет и 50–70 лет. Соотношение женщин и мужчин среди больных аутоиммунным гепатитом в Европе составляет 4:1, в странах Южной Америки – 4,7:1, в Японии – 10:1.

Аутоиммунный гепатит встречается и в детском возрасте, причем в той возрастной группе, в которой ПБЦ (также аутоиммунное заболевание) встречается редко. АИГ может диагностироваться, в частности, в возрасте 6–10 лет. У детей это заболевание нередко манифестируется в острой форме и лишь позже переходит в хроническую форму. Поскольку у детей аутоиммунный гепатит может иметь фульминантное течение, своевременное установление правильного диагноза является очень важным. Примерно $\frac{1}{3}$ детей с аутоиммунным гепатитом нуждается в трансплантации печени.

2.3. Диагноз

2.3.1. Клинические симптомы и данные объективного обследования

Как и при других хронических заболеваниях печени, клинические симптомы аутоиммунного гепатита включают слабость, утомляемость, мышечные и суставные боли, периодическую лихорадку. Однако в большинстве случаев пациенты обращаются к врачу лишь с жалобами на слабость и утомляемость. Только в $1/3$ случаев тяжесть клинических симптомов коррелирует с выраженностью воспаления.

При объективном обследовании удается пропальпировать печень ниже края правой реберной дуги, на кожных покровах лица обнаруживаются телеангиэктазии, на ладонях – пальмарная эритема. Другие иммунные нарушения, сопровождающие аутоиммунный гепатит, представлены в табл. 2. Однако примерно у 10% больных аутоиммунный гепатит протекает бессимптомно, и тогда заболевание выявляется случайно, например, при обычном обследовании.

Табл. 2. Иммунные нарушения, ассоциированные с аутоиммунным гепатитом.

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Ревматоидный артрит• Гемолитические анемии• Нефропатии• Системная красная волчанка (СКВ)• Аутоиммунный тиреозит• Аутоиммунная тромбоцитопения• Ревматический васкулит• Иридоциклит• Конъюнктивит• Язвенный колит (редко)• Целиакия (редко)• Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа (редко) | <ul style="list-style-type: none">• Фиброзирующий альвеолит• Синдром Рейно• Бронхиальная астма• Витилиго, алопеция, красный плоский лишай• Очаговая склеродермия• Синдром Шегрена• CREST-синдром• Overlap-синдром с ПБЦ или ПСХ• Полимиозит• Лихорадящий панникулит• Сахарный диабет 1 типа |
|--|---|

2.3.2. Данные лабораторных исследований

Изменения лабораторных данных, характерные для аутоиммунного гепатита, включают в себя повышение уровня гамма-глобулинов или иммуноглобулина G (IgG) в 1,5 раза по сравнению с нормальным, а также появление в сыворотке крови аутоантител. Аутоантитела представляют собой циркулирующие белки, не обладающие ни органной, ни видовой специфичностью. Если при повторных исследованиях эти антитела обнаруживаются в повышенных титрах (у взрослых $\geq 1:80$, у детей $\geq 1:40$) и, кроме того, выявляется повышенный уровень гамма-глобулина и трансаминаз, то диагноз аутоиммунного гепатита вполне вероятен.

Среди аутоантител наиболее важными являются аутоантитела к гладкой мускулатуре, или антигладкомышечные антитела (АГМ [SMA]), и антинуклеарные антитела (АНА [ANA]). АГМ обнаруживаются несколько реже, чем АНА, но зато в титрах 1:100 и выше, в связи с чем АГМ считаются более специфичными для АИГ, чем АНА. АГМ выявляются почти у 80% детей с АИГ. АГМ направлены против актина микрофиламентов миоцитов и перекрестно реагируют с актин-содержащими микрофиламентами гепатоцитов. Более специфичными для АИГ 1 типа являются антиактиновые антитела (ААА [AAA]), которые, однако, определяются лишь в немногих специализированных лабораториях (табл. 3.).

Антинуклеарные антитела (АНА) обнаруживаются у 40–80% больных аутоиммунным гепатитом и являются наиболее часто выявляемыми при АИГ антителами. Они определяются у взрослых и детей при АИГ 1 типа, реже – при АИГ 2 типа. Антигенами для этих антител, служит гетерогенная группа различных веществ, таких как ядерная ДНК, функциональные и структурные белки ядра или центромеры. АНА также обнаруживаются (хотя и в более низкой концентрации) и при других аутоиммунных заболеваниях, не связанных с поражением печени.

Табл. 3. Типичные (но не патогномичные) антитела при аутоиммунном гепатите.

Аутоантитела	Антигены-мишени
• АНА (ANA): антинуклеарные антитела	• ДНК, функциональные и структурные белки ядра
• АГМ (SMA): антитела к гладкой мускулатуре	• Актин-содержащие филаменты, тропонин, тропомиозин, α -актинин
• LKM-1: печеночно-почечные микросомальные антитела	• Цитохром P450 2D6
• SLA/LP: антитела к растворимому антигену печени	• UGA-супрессор переноса РНК-ассоциированного белка
• ASGPR: Антитела к асиалоглико-протеиновому рецептору	• Асиалогликопротеиновые рецепторы мембраны
• AAA (AAA): антиактиновые аутоантитела	• Актин
• ANCA, LKM-2, LKM-3, AMA и др.	

Печеночно-почечные микросомальные антитела (LKM-1) особенно часто обнаруживаются у больных аутоиммунным гепатитом 2 типа. АНА и АГМ у таких пациентов могут отсутствовать. Наиболее часто это заболевание встречается у детей и подростков. Антигеном-мишенью для LKM-1 является цитохром P450 2D6 (CYP-2D6) рибосом эндоплазматической сети гепатоцитов. Интересно, что LKM-1 встречаются также и у больных хроническим вирусным гепатитом С. С другой стороны, LKM-2 обнаруживаются при аутоиммунном гепатите 2 типа, индуцированном приемом лекарственных препаратов, тогда как LKM-3 выявляются примерно у 13% больных с вирусным гепатитом D (HDV).

Перечень других аутоантител, которые могут встречаться у больных аутоиммунным гепатитом, но значение которых пока еще остается неясным, приведен в табл. 3. В табл. 4 систематизированы наиболее важные клинические параметры, которые следует учитывать при диагностике аутоиммунного гепатита.

Табл. 4. Диагностические критерии аутоиммунного гепатита.

- Повышение уровня трансаминаз АСТ и АЛТ
- Повышение уровня гамма-глобулинов и IgG более чем в 1,5 раза (от нормы)
- Повышение титра аутоантител:
у взрослых $\geq 1:80$, у детей $\geq 1:40$
- Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В, С и D
- Гистологические признаки: хронический активный гепатит, ступенчатые (мелкоочаговые) некрозы, мостовидные некрозы
- Регулярное употребление алкоголя в дозах $< 30-40$ г в день

2.3.3. Методы визуальной диагностики

Методы визуальной диагностики, такие как ультрасонография (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), не играют существенной роли в диагностике АИГ. Однако они позволяют исключить злокачественные опухоли печени (правда, редко встречающиеся у больных АИГ) и помогают установить, прогрессирует ли аутоиммунный гепатит (с исходом в цирроз печени).

2.3.4. Пункционная биопсия печени и гистологические исследования

Основанием для назначения иммуносупрессивной терапии, продолжающейся, как правило, многие годы и нередко сопровождающейся побочными эффектами, служит правильная верификация диагноза аутоиммунного гепатита. Одним из наиболее важных методов подтверждения этого диагноза является биопсия печени с последующим гистологическим исследованием биоптатов. Заболевания, с которыми проводится дифференциальная диагностика, представлены в табл. 5.

Не существует патогномичных гистологических признаков аутоиммунного гепатита, однако, некоторые изменения являются весьма типичными. Портальные поля инфильтрированы в различной степени преимущественно Т-лимфоцитами и плазматическими клетками. Примерно в $1/3$ случаев

воспалительные инфильтраты затрагивают желчные протоки, но не сосудистую систему. Они способны проникать в паренхиму печени, вызывая отделение (отсечение) и разрушение отдельных гепатоцитов или их небольших групп (т.н. ступенчатые [мелкоочаговые] некрозы, обозначаемые сейчас как пограничный гепатит [interface hepatitis]) (рис. 1). Внутри долек возникает баллонная дегенерация гепатоцитов с их отеком, образованием «розеток» и некрозом отдельных гепатоцитов или их групп. Центролобулярные некрозы наиболее характерны для острых случаев с фульминантным течением. Мостовидные некрозы представляют собой дорожки некрозов, которые соединяют соседние перипортальные поля или проникают в центральные участки печеночной дольки.

Табл. 5. Дифференциальный диагноз аутоиммунного гепатита.

- Болезнь Вильсона (особенно у детей и подростков)
- Дефицит α_1 -антитрипсина (особенно у детей и подростков)
- Алкогольный стеатогепатит (АСГ)
- Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
- Первичный склерозирующий холангит (ПСХ; особенно у детей и подростков)
- Хронический вирусный гепатит В, С, D
- Overlap-синдром

Таким образом, АИГ характеризуется «соседством» портального, перипортального и лобулярного гепатита. Если заболевание прогрессирует с исходом в цирроз печени (рис. 2), то наблюдается не только полная перестройка паренхимы печени, но и (что особенно важно) отмечается поражение кровеносных и лимфатических сосудов, а также желчных протоков. Отложение коллагенового матрикса вблизи эндотелия синусов ведет к капилляризации синусоидов. Развиваются портовоенозные и артериовенозные шунты, а в некоторых участках отмечается пролиферация сосудов и желчных протоков. Это означает, что при циррозе печени происходит кардинальная перестройка всей структуры печени, а не только ее паренхимы.

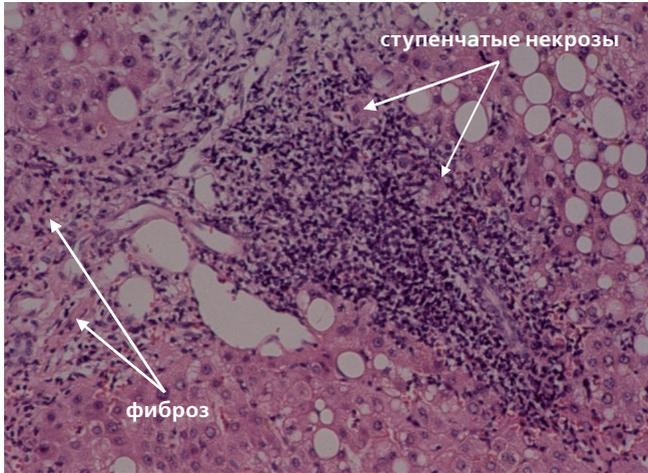


Рис. 1. Картина АИГ с плотной круглоклеточной инфильтрацией порталных полей, которая в определенных участках уже затронула печеночную дольку и вызвала отсечение некоторых гепатоцитов (ступенчатые некрозы). В левой части рисунка можно видеть формирующийся фиброз.

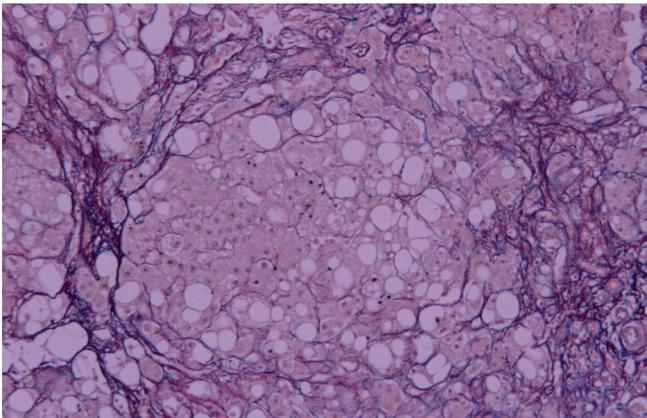


Рис. 2. Цирроз печени. Видны узлы регенерации, нарушена структура печеночной дольки. Воспалительная активность в биоптате больше не определяется. Здесь уже трудно отличить цирроз вследствие АИГ от цирроза печени иной этиологии.

3. Типы аутоиммунного гепатита

АИГ 1 типа

АИГ 1 типа представляет собой классическую форму этого заболевания. Раньше он обозначался как люпоидный гепатит. АИГ 1 типа чаще всего встречается у женщин молодого возраста, характеризуется наличием АНА, АГМ и других аутоантител, а также гипергаммаглобулинемии и хорошо отвечает на иммуносупрессивную терапию. Иммуногенетически он связан с факторами HLA DR3 и DR4.

АИГ 2 типа

АИГ 2 типа характеризуется антителами LKM-1 (LKM-2, LKM-3). Часто при этом также выявляются антитела к антигенам щитовидной железы и антитела к париетальным клеткам желудка (АПК [РСА]). Заболевание нередко возникает в детском возрасте, второй пик его частоты приходится на возрастной период 35–65 лет. Среди больных детей девочки составляют только 60%. По сравнению с больными АИГ 1 типа среди пациентов с АИГ 2 типа доля мужчин несколько выше. Клиническое течение этой формы АИГ отличается большей остротой и более быстрым прогрессированием с исходом в цирроз печени. Фактически к моменту первой постановки диагноза цирроз печени выявляется уже у 40–70% больных АИГ 2 типа. Таким образом, прогноз при АИГ 2 типа является менее благоприятным, чем при АИГ 1 типа.

АИГ 3 типа

Заболевание, прежде обозначавшееся как АИГ 3 типа (SLA-позитивный АИГ), в настоящее время уже не считается самостоятельной формой АИГ. Антитела к растворимому антигену печени (SLA) рассматриваются сейчас как другой специфический маркер аутоиммунного гепатита 1 типа. Эти антитела идентичны антителам, направленным против антигена печени и поджелудочной железы (LP), которые выявляются при SLA/LP-позитивном АИГ.

Выделение указанных типов АИГ имеет небольшое клиническое значение и представляет лишь академический интерес. С одной стороны, выявляемые антитела не играют, по-видимому, существенной роли в патогенезе заболевания и не говорят о различиях в этиологии отдельных типов АИГ. С другой стороны, удельный вес четко определенных типов АИГ в общей структуре случаев аутоиммунного гепатита весьма незначителен. Наконец, установление того или иного типа АИГ не влечет за собой никаких изменений в тактике лечения.

В настоящее время установлены иммуногенетические особенности лишь АИГ 1 типа (АНА/АГМ [АНА/АМА]-позитивный АИГ; табл. 6).

Табл. 6. Классификация аутоиммунного гепатита (типы АИГ).

• **АИГ 1 типа**

Наиболее частый тип АИГ. Является АНА- и АГМ-позитивным, протекает с гипергаммаглобулинемией. Аллели восприимчивости: HLA DR3, DR4. Для HLA DR3 характерны ранняя манифестация заболевания, более тяжелое течение, преобладание женщин над мужчинами. Для HLA DR4 характерны более позднее начало, более высокая частота внепеченочных проявлений, лучший ответ на иммуносупрессивную терапию; возможно, DR4 играет защитную роль у детей с АИГ 1 и 2 типов

• **АИГ 2 типа**

Часто начинается в детском возрасте. Выявляются антитела LKM-1, LKM-2, LKM-3, антитела к тканям щитовидной железы и антитела к париетальным клеткам желудка. Характеризуется более острым течением и более быстрым прогрессированием заболевания с исходом в цирроз печени. Хуже отвечает на иммуносупрессивную терапию. Чаще ассоциируется с сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунным тиреоидитом и АПС 1 типа. Соотношение женщин и мужчин – 60:40.

• **АИГ 3 типа**

Идентичен, по всей видимости, АИГ 1 типа.

В популяции стран Северной Европы отмечается четкая генетическая ассоциация АИГ 1 типа с HLA DR3 и DR4. Аллели восприимчивости DR3 и DR4 являются, по-видимому, независимыми факторами риска, поскольку больные с DR4, как правило, более старшего возраста, у женщин, страдающих АИГ, выявляется повышенный уровень IgG, отмечаются менее тяжелое течение заболевания и менее частые рецидивы на фоне терапии, нежели у больных с DR3. У DR4-положительных больных отмечается более высокая частота внепеченочных проявлений заболевания, чем у DR3-положительных. Пациенты, имеющие как DR3, так и DR4, не отличаются от DR4-положительных больных. DR4 редко встречается у детей с АИГ.

4. Аутоиммунный гепатит и беременность

В большинстве публикаций, касающихся беременности у женщин с хронической патологией печени, речь идет о «хронических заболеваниях печени» вообще, без более глубокого анализа отдельных нозологических форм. Хронические заболевания печени часто сопровождаются снижением половых функций и нарушением метаболизма половых гормонов. Это может приводить к развитию аменореи, отсутствию овуляции и невозможности зачатия. Однако возможность беременности у женщин на ранних стадиях заболеваний печени остается такой же, как и у здоровых. В то же время, частота беременности и неосложненных родов по мере прогрессирования заболевания печени снижается.

По мере утяжеления течения аутоиммунного гепатита частота внутриутробной смерти плода, а также частота самопроизвольного прерывания беременности возрастает. Однако нормальное завершение беременности через естественные родовые пути наблюдается в настоящее время примерно у 80% женщин с хроническими заболеваниями печени. Лабораторные показатели в период беременности нередко улучшаются, возвращаясь после родов к уровню, отмечавшемуся до беременности. Вопрос о том, оказывает ли беременность отрицательное влияние на течение аутоиммунного гепатита, в настоящее время окончательно не решен. Имеющиеся данные основаны, главным образом, на отдельных наблюдениях, в то время как многие случаи нормального течения беременности у женщин с заболеваниями печени не фиксируются. С учетом того, что хронические заболевания печени сейчас все чаще диагностируются и лечатся на ранних стадиях, взаимоотношения беременности и хронических заболеваний печени в настоящее время встречается не так часто, как это было 20–30 лет назад. Вместе с тем, в каждом случае сочетания беременности и хронического заболевания печени необходимо совместное ведение такой беременной акушером-гинекологом и гепатологом/гастроэнтерологом. Вопросы лечения рассматриваются ниже.

5. Аутоиммунный гепатит при аутоиммунном полиэндокринном синдроме (АПС-1-АИГ)

Аутоиммунный полиэндокринный синдром (АПС), называемый также аутоиммунным полигландулярным синдромом, включает в себя АИГ примерно в 15% случаев. АПС 1 типа (АПС-1) характеризуется различными аутоиммунными синдромами, проявляющимися как эндокринными, так и неэндокринными нарушениями (табл. 7). АИГ, наблюдаемый у пациентов с АПС-1, имеет черты АИГ 2 типа. Часто он имеет острое, fulminantное течение и не так хорошо поддается иммуносупрессивной терапии, как АИГ без АПС.

Табл. 7. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа.

• Эндокринные нарушения

- Гиперпаратиреозидизм (89%)
- Кандидоз кожи и слизистых (75%)
- Недостаточность надпочечников (60%)
- Первичный гипогонадизм (45%)
- Гипотиреоз (12%)
- Сахарный диабет 1 типа (1%)
- Несахарный диабет (< 1%)

• Неэндокринные нарушения

- Синдром малабсорбции (25%)
- Хронический активный гепатит (9–20%)

6. Фармакотерапия аутоиммунного гепатита

Хотя тактика терапии аутоиммунного гепатита разработана в настоящее время достаточно хорошо, многие вопросы продолжают оставаться открытыми. Это касается, в частности, влияния этнических и генетических факторов на эффективность лечения, особенностей терапии у детей и взрослых, тактики лечения аутоиммунного гепатита при трансплантации печени.

Поскольку АИГ относится к аутоиммунным заболеваниям, лечение проводится с использованием классических кортикостероидов (преднизона или преднизолона). Недавно при аутоиммунном гепатите был успешно применен современный топический кортикостероид будесонид (Буденофальк®). Использование комбинации кортикостероидов и азатиоприна также продемонстрировало свою эффективность. Азатиоприн, по всей видимости, может использоваться для поддержания ремиссии АИГ даже в виде монотерапии, хотя и оказывается неэффективным при проведении начальной терапии в фазе обострения. В качестве резервных препаратов, назначаемых при отсутствии эффекта от классической терапии (особенно при фульминантном течении), применяются такие иммуносупрессанты, как циклоспорин А (CsA), такролимус (FK506), микофенолат мофетил (ММФ) и другие цитостатики. У больных с резистентными формами аутоиммунного гепатита, а также у пациентов на терминальной стадии заболевания в качестве терапевтической опции может рассматриваться трансплантация печени. Однако, поскольку у многих пациентов с АИГ консервативная терапия дает хороший эффект, трансплантация печени при аутоиммунном гепатите уже не играет той роли, которую играла прежде и продолжает сохранять при других хронических (в том числе аутоиммунных) заболеваниях печени. Трансплантация печени проводится лишь у 2,6% больных с аутоиммунным гепатитом и только в США – у 5,9% пациентов.

6.1. Начальная терапия

Поскольку любая иммуносупрессивная терапия сопровождается побочными эффектами, перед началом лечения необходимо четко сопоставить целесообразность назначения препаратов и потенциальный риск. Абсолютным показанием к иммуносупрессивной терапии является тяжелое и прогрессирующее течение заболевания, десятикратное повышение уровня трансаминаз по сравнению с нормальным или же пятикратное повышение уровня трансаминаз в сочетании с двукратным повышением уровня гамма-глобулинов. При гистологическом исследовании должна выявляться воспалительная инфильтрация со ступенчатыми и/или мостовидными некрозами.

Поскольку больные со сформировавшимся циррозом печени также хорошо отвечают на иммуносупрессивную терапию, они должны получать лечение при наличии признаков активного воспаления. Иммуносупрессивные препараты могут быть назначены даже больным с ранними признаками декомпенсации цирроза печени или же после кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.

Целесообразность иммуносупрессивной терапии у больных с незначительной активностью заболевания и его медленным прогрессированием (в расчете на улучшение прогноза и повышение ожидаемой продолжительности жизни) пока еще четко не определена. Вместе с тем, иммуносупрессивные препараты, назначаемые в малых дозах, могут улучшить общее самочувствие таких пациентов и качество их жизни.

Эффективность преднизона и преднизолона практически одинакова. Лечение аутоиммунного гепатита начинается с назначения преднизона (преднизолона) в дозе 60 мг в сутки перорально в течение одной недели с последующим ступенчатым снижением дозы на 10 мг до 30 мг в сутки. Далее продолжается еженедельное ступенчатое снижение суточной дозы на 5 мг, так что примерно через 6 недель больные могут быть переведены на прием поддерживающей дозы 8–10 мг в сутки. В отдельных случаях доза преднизона может быть снижена до 5 мг в сутки и даже ниже без развития рецидива. Снижение дозы должно проводиться под контролем основных лабораторных параметров и корректироваться при их изменении.

Если у больных повышение уровня трансаминаз сохраняется до достижения поддерживающих доз, то можно вернуться к предыдущей более высокой дозе кортикостероидов или же назначить комбинацию кортикостероидов с азатиоприном в суточной дозе 1 мг/кг массы тела. Комбинация с азатиоприном может быть применена и при раннем возникновении побочных стероидных эффектов.

Комбинированная терапия преднизоном и азатиоприном может проводиться уже с самого начала, поскольку она позволяет снизить начальную дозу преднизона и уменьшить, таким образом, риск побочных эффектов. Эти два иммуносупрессивных препарата потенцируют действие друг друга. Начальная доза азатиоприна у взрослых составляет около 50 мг и может быть увеличена до 100 или даже 150 мг в сутки (1–1,5 мг/кг массы тела в сутки; табл. 8).

Табл. 8. Начальная терапия аутоиммунного гепатита.

Монотерапия преднизоном	
1-я неделя	60 мг в сутки
2-я неделя	40 мг в сутки
3-я неделя	30 мг в сутки
4-я неделя	25 мг в сутки
5-я неделя	20 мг в сутки
6-я неделя	15 мг в сутки
Поддерживающая доза через 6 недель или	8–10 мг в сутки
1-я неделя	Преднизон 30 мг в сутки + азатиоприн 50 мг в сутки
2-я неделя	Преднизон 20 мг в сутки + азатиоприн 50 мг в сутки
3-я неделя	Преднизон 15 мг в сутки + азатиоприн 50 мг в сутки
Через 4 недели	Поддерживающая терапия преднизоном в дозе ≤ 10 мг в сутки + азатиоприн 50–100 мг в сутки

В настоящее время получены первые результаты применения топического кортикостероида будесонида. Будесонид (Буденофальк®), применявшийся в течение 6 недель у пациентов с АИГ, достоверно снижал как уровень трансаминаз, так и уровень IgG. При этом содержание кортизола в плазме не изменялось, а побочные эффекты встречались редко и были слабо выраженными. Максимальная суточная доза будесонида составляет 6–9 мг, но может быть снижена при получении эффекта до 3–6 мг. В недавнем немецком исследовании (Csepregi A. et al., 2006) терапия Буденофальком® в дозе 9 мг обеспечила полную (клиническую и биохимическую) ремиссию у 83% пациентов с АИГ, при этом побочные эффекты наблюдались только у 4 пациентов с циррозом печени. Результаты исследования также показали, что будесонид может индуцировать не только биохимическую, но и гистологическую ремиссию при АИГ. Если в последующих исследованиях положительный эффект будесонида будет подтвержден, мы получим в свое распоряжение хороший топический кортикостероидный препарат для лечения аутоиммунного гепатита, лишь малая часть которого (около 10%) попадает в системный кровоток, определяя тем самым существенно меньший риск побочных эффектов по сравнению с традиционными кортикостероидами.

6.2. Поддерживающая терапия

После достижения ремиссии лечение должно быть продолжено, по меньшей мере, в течение 12 месяцев, поскольку в противном случае у 80–90% больных в течение года после преждевременного прекращения лечения развивается рецидив заболевания. Вне зависимости от выбранного препарата поддерживающая терапия должна проводиться в возможно более низких дозах. С этой целью лучше всего подходит комбинация преднизона (преднизолон) и азатиоприна, поскольку она более эффективна в поддержании ремиссии, чем монотерапия преднизолоном. Результаты одного из исследований показали, что при проведении комбинированной терапии у 90% пациентов через 18 месяцев сохранялась ремиссия, тогда как при монотерапии кортикостероидами ремиссия сохранялась лишь у 60% больных. В исследовании, проведенном в Великобритании, после повышения дозы азатиоприна до 2 мг/кг массы тела стала возможной даже полная отмена кортикостероидов. Поддерживающая терапия азатиоприном

должна продолжаться в течение 2–4 лет, хотя рецидивы АИГ могут наблюдаться и в более поздние сроки (через 5 лет и более) (табл. 9).

Табл. 9. Поддерживающая терапия у пациентов с АИГ в фазе ремиссии и ее результаты.

• Преднизон:	≤ 10 мг + азатиоприн 50–100 мг в сутки
• Продолжение терапии:	по крайней мере, в течение 2–4 лет
• Полная ремиссия:	через 1 год 25% через 2 года 55% через 3 года 70% через 4 года 80–90%
• Лечение рецидивов:	Преднизон в дозе 20 мг + азатиоприн в дозе 150 мг в сутки или возврат к начальной дозе
• Профилактика рецидивов:	Монотерапия азатиоприном в дозе 150 мг в сутки

После того как продолжительность ремиссии достигнет, по меньшей мере, двух лет, можно постепенно отойти от применения кортикостероидов, снижая их дозу по миллиграммам. Если возникает рецидив, то возвращаются к назначению первоначальной дозы. При повторном возникновении рецидивов проводят длительную терапию возможно меньшими дозами.

В табл. 10 перечислены группы больных, имеющих повышенный риск возникновения осложнений при длительной терапии преднизолоном (преднизолоном) или азатиоприном. В таких случаях необходимо попытаться сохранить ремиссию с помощью применения одного из двух препаратов.

Табл. 10. Показания к монотерапии при аутоиммунном гепатите.

• Кортикостероиды:	У молодых женщин, желающих иметь детей При беременности
• Азатиоприн:	У больных с инсулинозависимым сахарным диабетом У больных с тяжелой артериальной гипертензией У больных с глаукомой У больных с выраженным остеопорозом и повышенным риском переломов

6.3. Терапия АИГ у детей

Течение аутоиммунного гепатита у детей зачастую отличается от такового у взрослых. Более агрессивное течение заболевания у детей и нередко его поздняя диагностика оказывают заметное влияние на результаты лечения. Поэтому в педиатрической практике большое значение имеет комбинированное применение различных методов диагностики аутоиммунного гепатита с целью как можно более раннего распознавания заболевания и своевременного начала терапии.

Основным лекарственным препаратом, применяемым при АИГ у детей, является преднизон (преднизолон), который назначается в начальной дозе 2 мг/кг массы тела в сутки. Максимальные дозы могут составлять до 60 мг в сутки. Общепринятого режима монотерапии не существует (табл. 11). В некоторых центрах практикуется ежедневный прием кортикостероидов, тогда как в других лечебных учреждениях кортикостероидные препараты назначаются через день. Эффективность кортикостероидов у детей является столь же высокой, как и у взрослых. Однако при развитии острой печеночной недостаточности кортикостероиды у детей (в отличие от взрослых) неэффективны. При резистентных формах АИГ у детей рекомендуется проведение трансплантации печени.

Табл. 11. Иммуносупрессивная терапия АИГ у детей.

- Преднизон (преднизолон) в дозе 2 мг/кг массы тела в сутки в течение не более 60 дней, затем ступенчатое снижение дозы до 2,5–5 мг в сутки.
- Возможная схема приема препарата: ежедневно или через день
- Ремиссия достигается более чем у 90% детей с АИГ
- Время достижения ремиссии: при АИГ 1 типа – около 6 месяцев
при АИГ 2 типа – около 9 месяцев
- Для предупреждения задержки роста может обсуждаться применение циклоспорина А (CsA)

6.4. Терапия при беременности

При лечении АИГ во время беременности в настоящее время придерживаются следующих рекомендаций. Если пациентка планирует беременность, она получает только кортикостероиды, поскольку отсутствие эмбриотоксичности при приеме преднизона и преднизолона считается доказанным. Если схема лечения, применявшаяся до беременности, включала в себя комбинацию с азатиоприном, то последний целесообразно отменить, поскольку в экспериментальных исследованиях на животных описаны редкие случаи нарушений внутриутробного развития. Однако, если беременность наступила на фоне текущего проведения комбинированной терапии, эта терапия продолжается, поскольку переход на монотерапию может вызвать ухудшение течения АИГ у беременной женщины. При этом риск развития нарушений внутриутробного развития плода будет ниже, чем риск обострения заболевания у матери при переходе на монотерапию.

7. Другие иммуносупрессанты

Примерно у 10% больных АИГ терапия с применением обычных иммуносупрессивных препаратов вызывает ухудшение течения заболевания, а еще у 10–15% пациентов она недостаточно эффективна. У таких больных может обсуждаться целесообразность применения других иммуносупрессантов, применяемых в трансплантологии (табл. 12).

Табл. 12. Другие иммуносупрессивные препараты для лечения АИГ.

1. Будесонид (**Буденофальк®**):
Применялся при АИГ 1 типа и overlap-синдроме (в дозе 6–9 мг в сутки в течение 6–24 недель), а также при ПБЦ (6–9 мг в сутки + УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки)
2. Циклоспорин А (CsA):
Применялся при АИГ 1 типа (в дозе 3–6 мг/кг массы тела × 2 раза в сутки в течение 10 недель), а также при ПБЦ и ПСХ (24 месяца)
3. Такролимус (FK506):
Применялся при АИГ 1 типа (в дозе 2–3 мг/кг массы тела × 2 раза в сутки в течение 12 месяцев), а также при ПСХ (0,03–0,75 мг/кг массы тела в сутки в течение 12–27 месяцев)
4. Микофенолат мофетил (MMF):
Применялся при АИГ 1 типа (в дозе 250–1000 мг × 2 раза в сутки в течение 46 месяцев), а также при ПБЦ (2 г в сутки + УДХК в дозе 1 г в сутки)

Будесонид (Буденофальк®)

Будесонид (Буденофальк®), как уже отмечалось, применялся у больных АИГ, как в качестве терапии «первой линии» (у ранее не леченных пациентов), так и в качестве терапии «второй линии» у пациентов с непереносимостью преднизолона или азатиоприна или же резистентных к системным кортикостероидам. Терапия Буденофальком® в дозе 9 мг индуцировала полную (клиническую и биохимическую) ремиссию у подавляющего большинства (83%) пациентов с АИГ, при этом побочные эффекты встречались редко и были слабо выраженными. Также было показано, что будесонид может индуцировать не только биохимическую, но и гистологическую ремиссию при АИГ.

Циклоспорин А (CsA)

Циклоспорин А (CsA) применялся у небольшого числа пациентов с АИГ 1 типа в дозе 3–6 мг/кг массы тела 2 раза в день. Ремиссия достигалась через 10 недель. В другом наблюдении также был описан положительный эффект применения препарата. В некоторых случаях CsA комбинировался с преднизолоном и азатиоприном. Применение CsA представляет собой возможную терапевтическую альтернативу при аутоиммунном гепатите, резистентном к другим препаратам. Назначение циклоспорина может рассматриваться и в тех случаях, когда речь идет о предупреждении задержки роста у детей и подростков.

Такролимус (FK506)

Иммуносупрессивный эффект такролимуса (FK506) оказался в 10–200 раз более выраженным, чем эффект CsA. Сообщается об исследовании, в котором применение такролимуса в дозе 3 мг 2 раза в день в течение 12 месяцев у 21 пациента с АИГ привело к быстрой и стойкой ремиссии.

Микофенолат мофетил (ММФ)

Применение микофенолата мофетила (ММФ) у больных АИГ, резистентных к обычной терапии, также дало хорошие результаты. Кроме того, в лечении больных АИГ использовались циклофосфамид, флударабин и хлорамбуцин.

8. Результаты лечения

Первично не отвечающими на терапию считаются пациенты, у которых применение иммуносупрессивных препаратов вообще оказывается неэффективным.

Результаты лечения преднизолоном (преднизолоном) и азатиоприном при АИГ могут быть следующими:

1. Полный ответ
2. Частичный ответ
3. Отсутствие терапевтического эффекта
4. Неблагоприятный исход терапии

Под *полным ответом* в настоящее время понимают полную нормализацию лабораторных показателей, сохраняющуюся в течение года на фоне поддерживающей терапии. При этом нормализуется и гистологическая картина (за исключением сохранения небольших остаточных изменений). О полной эффективности лечения говорят и в тех случаях, когда достоверно уменьшается выраженность клинических симптомов, и в течение первых месяцев терапии, по крайней мере, на 50% улучшаются лабораторные показатели (которые в последующие 6 месяцев не превышают нормальный уровень более чем в 2 раза).

При *частичном ответе* отмечается улучшение клинических симптомов и в течение первых 2 месяцев наблюдается улучшение лабораторных показателей на 50%. В последующем положительная динамика сохраняется, однако полной или практически полной нормализации лабораторных показателей в течение года не происходит.

Под *отсутствием терапевтического эффекта* (неэффективностью лечения) понимают улучшение лабораторных показателей менее чем на 50% в первые 4 недели лечения, причем дальнейшего их снижения (вне зависимости от клинического или гистологического улучшения) не происходит.

Неблагоприятный исход терапии характеризуется дальнейшим ухудшением течения заболевания (даже если при этом в некоторых случаях отмечается улучшение лабораторных показателей).

О *рецидиве заболевания* говорят в тех случаях, когда после достижения полного ответа вновь появляются клинические симптомы и ухудшаются лабораторные показатели.

В табл. 13 представлено изменение прогноза при аутоиммунном гепатите после введения в клиническую практику кортикостероидов. У некоторых больных с частичной ремиссией, несмотря на многолетнее лечение, не удается предотвратить трансформацию гепатита в цирроз печени. Однако, поскольку лечение таких пациентов замедляет прогрессирование заболевания, показатели их 10-летней выживаемости повысились с 25% до 60%. Если из этой группы исключить пациентов со сформировавшимся к началу лечения циррозом печени, показатели 10-летней выживаемости возрастают до 90%. Приведенные выше рекомендации по терапии больных АИГ соответствуют действующим стандартам Немецкого общества по изучению заболеваний органов пищеварения и обмена вещества.

Табл. 13. Прогноз аутоиммунного гепатита до и после эры кортикостероидов.

- До широкого использования иммуносупрессивной терапии кортикостероидами

3-летняя выживаемость	50%
10-летняя выживаемость	10%
5-летняя выживаемость при циррозе печени	42%
- После введения иммуносупрессивной терапии кортикостероидами в клиническую практику

10-летняя выживаемость	90%
------------------------	-----

Хорошие результаты получены даже у больных с циррозом печени и признаками печеночной недостаточности.

9. Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии

Большинство больных хорошо переносят лечение кортикостероидами и азатиоприном. Однако у 10–20% пациентов с развившимися портосистемными шунтами приходится снижать дозы препаратов из-за пониженного печеночного клиренса и повышенного риска осложнений. Это касается, в частности, и топических кортикостероидов, которые, хотя и обладают очень высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам (в 50 раз более высокой, чем у традиционных кортикостероидов), а также выраженным эффектом первого прохождения через печень (80–90%), все же проникают через портосистемные шунты в системный кровоток и потенциально могут вызывать побочные эффекты.

Наиболее значимые побочные эффекты кортикостероидов и азатиоприна приведены в табл. 14 и 15. Примерно у 15% взрослых отмечается генетически детерминированное снижение метаболизма азатиоприна в печени. Применение азатиоприна у таких больных может весьма быстро привести к повышению его концентрации в сыворотке до токсического уровня. У пациентов, получающих азатиоприн и аллопуринол, наблюдается повышенный риск угнетения костномозгового кроветворения, поскольку аллопуринол ингибирует метаболизм азатиоприна до тиомочевой кислоты. У таких больных необходимо профилактически снизить дозу азатиоприна на 25% или же вообще не начинать лечение этим препаратом.

Хотя выраженная лейкопения может развиваться на фоне терапии азатиоприном в любое время, в первые три месяца лечения следует повторять клинический анализ крови каждые 14 дней, а в последующие месяцы – каждые 4 недели.

Табл. 14. Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии кортикостероидами.

- Увеличение массы тела
- Отеки нижних конечностей и области крестца
- Синдром Кушинга
- Стероидные акне
- Гирсутизм
- Стрии на животе
- Стероидный диабет
- Задержка роста у детей
- Остеопения и остеопороз

Табл. 15. Наиболее значимые побочные эффекты азатиоприна.

- Угнетение костномозгового кроветворения
Нейтропения
Тромбоцитопения (гораздо реже)
Увеличение среднего объема эритроцитов
- Аллергические реакции
Панкреатит
Диарея, тошнота, рвота
Кожная сыпь
- Злокачественные опухоли
Неходжкинские лимфомы (не подтверждено)
- Пороки развития у новорожденных (не подтверждено)
- Инфекционные осложнения:
 - опоясывающий герпес
 - бактериальные и грибковые инфекции

Содержание форменных элементов крови у беременных с АИГ отражает таковое у плода, поэтому прекращение приема азатиоприна улучшает картину крови, как у матери, так и у плода. Данные о потенциальном канцерогенном действии азатиоприна являются неполными и противоречивыми. Необходимо обращать внимание и на возможность развития неходжкинских лимфом, хотя в опубликованных исследованиях больные получали азатиоприн не в качестве монотерапии, а в комбинации с кортикостероидами и CsA. Имеются данные, что при лечении азатиоприном отмечается более высокая частота и других злокачественных опухолей. Побочные эффекты CsA, FK506 и MMF здесь не рассматриваются. О них можно прочитать в специальной литературе.

10. Прогноз

Прогноз при аутоиммунном гепатите зависит от своевременности постановки диагноза. Факторами риска неблагоприятного течения являются поздняя диагностика, высокая активность воспаления, позднее начало лечения, молодой возраст, а также генотип HLA DR3.

Прогноз существенно улучшился после внедрения в клиническую практику иммуносупрессивной терапии. Показатели 10-летней выживаемости в 1993 г. достигли 90%, хотя у 48% больных в указанном исследовании имелись прецирротическая стадия заболевания или уже сформировавшийся цирроз печени. Менее благоприятен прогноз у больных с АИГ 2 типа, особенно у пациентов детского и подросткового возраста. У них заболевание прогрессирует гораздо быстрее, а эффективность иммуносупрессивной терапии ниже.

Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в течение 5 лет после установления диагноза цирроза печени составляет 4–7%. Таким образом, этот риск ниже, чем риск развития холангиокарциномы у больных первичным склерозирующим холангитом, и примерно соответствует риску развития ГЦК при первичном билиарном циррозе.

11. Трансплантация печени

Показания к трансплантации печени определяются отсутствием эффекта от иммуносупрессивной терапии и в меньшей степени – стадией заболевания, поскольку даже пациенты с декомпенсированным циррозом печени хорошо отвечают на иммуносупрессивную терапию. Если на фоне консервативного лечения, проводимого в течение 3–4 лет, не удастся добиться ремиссии, необходимо решать вопрос о трансплантации печени, поскольку шансы на достижение ремиссии в данном случае минимальны.

Примерно для 20% больных с аутоиммунным гепатитом трансплантация печени остается последней возможностью лечения. В эту группу входят пациенты, у которых консервативная терапия неэффективна, а также больные на терминальной стадии заболевания. Показатели 5-летней выживаемости больных аутоиммунным гепатитом после трансплантации печени составляют 80% и соответствуют таковым у пациентов с первичным билиарным циррозом.

Рецидив аутоиммунного гепатита в трансплантате отмечается у 26–42% больных (у детей – чаще, чем у взрослых). Большинство рецидивов наблюдается в первые 5 лет после трансплантации. Адекватная иммуносупрессивная терапия, проводимая после операции, не всегда позволяет предотвратить их развитие. Выявление у больных аутоантител после операции еще не означает рецидив заболевания. Примерно у 50% пациентов, у которых после операции обнаруживаются аутоантитела, признаки рецидива аутоиммунного гепатита отсутствуют.

12. Overlap-синдром

12.1. Определение

Overlap-синдром характеризуется одновременным наличием признаков двух различных заболеваний печени: например, АИГ и ПБЦ или АИГ и ПСХ. В настоящее время нет единого определения этого синдрома. Однако в любом случае об overlap-синдроме можно говорить в тех случаях, когда при тщательной оценке всех биохимических, серологических, иммунологических и гистологических данных обнаруживаются признаки аутоиммунного гепатита и одного из двух упомянутых выше заболеваний. Если у больного с АИГ выявляются антимитохондриальные антитела (АМА) в относительно низких концентрациях, или же если у пациента с ПБЦ обнаруживаются антинуклеарные антитела (АНА), можно с уверенностью констатировать наличие overlap-синдрома. Не исключено, однако, что это всего лишь проявление неспецифической реакции.

Overlap-синдром АИГ/ПБЦ наблюдается примерно в 10% всех случаев хронических заболеваний печени, overlap-синдром АИГ/ПСХ – несколько реже (в 6% случаев). Так называемый АМА-негативный ПБЦ (около 10% всех случаев ПБЦ), для обозначения которого используется еще (в качестве синонима) термин «аутоиммунный холангит», также может рассматриваться как проявление overlap-синдрома, поскольку при этом заболевании, с одной стороны, отсутствуют АМА, а с другой стороны, выявляются АНА и даже АГМ. Возможность существования overlap-синдрома между АИГ и криптогенным циррозом печени, а также между АИГ и вирусным гепатитом С остается в настоящее время предметом дискуссий. В табл. 16. представлены характерные признаки наиболее значимых вариантов overlap-синдрома.

12.2. Лечение overlap-синдрома

При overlap-синдроме АИГ и ПБЦ применяется комбинация преднизона (по описанной выше схеме) и урсодеооксиловой кислоты (УДХК, Урсофальк®) в дозе 14 ± 2 мг/кг массы тела в сутки.

Лечение overlap-синдрома АИГ/ПСХ представляется более сложным, поскольку кортикостероиды могут реально вызвать обострение холангита. Рекомендуется начинать терапию с применения УДХК в дозе 20–25 мг/кг массы тела в сутки с возможным добавлением азатиоприна в дозе 50–100 мг в сутки в тех случаях, когда монотерапия УДХК оказывается недостаточно эффективной. Из-за возможности развития выраженного стенозирования желчных протоков эти больные требуют более частого динамического наблюдения, чем пациенты с ПБЦ. Это позволяет своевременно выявить проблемы, которые могут возникнуть на фоне комбинированной терапии. В случае стенозирования желчных протоков у таких больных, им – как и пациентам с ПСХ – может потребоваться проведение эндоскопической дилатации.

Табл. 16. Варианты аутоиммунного гепатита (overlap-синдром).

• Overlap-синдром

1. АИГ + ПБЦ: АМА- (АНА-, АГМ-) позитивный, гистологические признаки ПБЦ и АИГ, IgM > IgG, HLA DR3 и DR4 (как при АИГ)

2. АИГ + ПБЦ (= АИХ [аутоиммунный холангит]): АМА-негативный, часто выявляются АНА и АГМ, гистологическая картина как при ПБЦ, HLA DR3 и DR4 (как при АИГ), DR8 – отсутствует

3. АИГ + ПСХ: АНА, АГМ, p-АНСА-позитивный, уровень IgM повышен, доминирует гистологическая картина ПСХ, реже – АИГ, данные ЭРХПГ и МР-холангиографии как при ПСХ, ассоциирован с язвенным колитом

• Неклассифицируемые заболевания

Криптогенный хронический гепатит

• Изменение диагноза

ПБЦ → АИГ

АИГ → ПСХ

13. Заключение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой хроническое заболевание печени, которое при отсутствии терапии прогрессирует с исходом в цирроз печени. Заболевание характеризуется повышением уровня сывороточных трансаминаз, появлением типичных (но не специфичных по отношению к заболеванию или органу) аутоантител, а также повышением уровня гамма-глобулинов. Хороший эффект при АИГ дает применение иммуносупрессивных препаратов. При аутоиммунном гепатите, как и при других хронических заболеваниях печени, основные клинические симптомы не являются специфичными и могут вообще отсутствовать. Наиболее частыми из них являются общая слабость и снижение физической активности.

Лечение АИГ включает в себя применение кортикостероидов, которые могут комбинироваться с азатиоприном. При резистентных формах заболевания могут оказаться эффективными новые иммуносупрессивные препараты, применяющиеся в трансплантологии. Перспективно применение топического кортикостероида будесонида (Буденофалька®), отличающегося существенно более низким уровнем побочных эффектов при высокой терапевтической эффективности. При последовательном лечении ожидаемая продолжительность жизни больных АИГ не отличается от таковой у здоровых людей. Побочные эффекты терапии хорошо изучены и легко устраняются.

Одной из проблем, способной вызвать диагностические и терапевтические трудности, является т.н. overlap-синдром. Этот диагноз ставится в тех случаях, когда у одного больного одновременно выявляются признаки АИГ и первичного билиарного цирроза (ПБЦ) или первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Хороший эффект у таких пациентов дает комбинированное применение кортикостероидов, азатиоприна и урсодеоксихолевой кислоты (Урсофалька®). У больных с overlap-синдромом АИГ и ПСХ при развитии выраженных стенозов желчных протоков эффективным может оказаться эндоскопическая дилатация желчных протоков.

14. Рекомендуемая литература

Alvarez, F., Berg, P.A., Bianchi, F.B. and the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG):
International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis.
J. Hepatol. 31: 929–938, 1999

Alvarez, F.:
Treatment of autoimmune hepatitis: Current and future therapies.
Curr. Treat. Options Gastroenterol. 7: 413–420, 2004

Armenti, V.T., Radomski, J.S., Moritz, M.J.:
Parenthood after liver transplantation.
Liver Transplant. Surg. 1 (Suppl. 1): 84–88, 1995

Ayata, G., Gordon, F.D., Lewis, W.D., Pomfret, E., Pomposelli, J.J., Jenkins, R.L., Khettry, U.:
Liver transplantation for autoimmune hepatitis: A long-term pathologic study.
Hepatology 32: 185–192, 2000

Chazouillères O.:
The variant forms of cholestatic disease involving small bile ducts in adults.
J. Hepatol. 32 (Suppl. 2): 16–18, 2002

Chazouillères, O., Wendum, D., Serfaty, L., Rosmorduc, O., Poupon, R.:
Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome.
J. Hepatol. 44: 400–406, 2006

Czaja, A.J.:
Autoimmune liver disease.
Curr. Opin. Gastroenterol. 15: 240–248, 1999

Czaja, A.J.:
Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis.
J. Hepatol. 30: 394–401, 1999

Czaja, A.J., Manns, M.P., McFarlane, I.G., Hoofnagle, J.H.:
Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges.
Hepatology 31: 1194–1200, 2000

Czaja, A.J.:
Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis:
A foray across diagnostic boundaries.
J. Hepatol. 44: 251–252, 2006

Csepregi, A., Röcken, C., Treiber G., Malfertheiner P.:
Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis
World J. Gastroenterol. 12(9): 1362–1366, 2006

- Gordon, S.C.:
Diagnostic criteria, clinical manifestations and natural history of autoimmune hepatitis.
In: Krawitt, E.L., Wiesner, R.H., Nishioka, M. (eds.). *Autoimmune Liver Disease*, 2. Auflage. Elsevier, Amsterdam, 343–360, 1998
- Gregorio, G.V., Portmann, B., Reid, F., Donaldson, P.T., Doherty, D.G., McCartney, M., Mowat, A.P., Vergani, D., Mieli-Vergani, G.:
Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience.
Hepatology 25: 541–547, 1997
- Heathcote, J.:
Overlap syndromes, outlier syndromes and changing diagnosis.
In: Leuschner, U., Broomé, U., Stiehl, A. (eds.). *Falk Symposium 136: Cholestatic Liver Diseases: Therapeutic Options and Perspectives*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 125–131, 2004
- Hunt, J.S.:
Immunobiology of pregnancy.
Curr. Opin. Immunol. 4: 591–596, 1992
- Leuschner, U.:
Autoimmunkrankheiten der Leber und Overlapsyndrome.
2., vollständig aktualisierte Auflage. UNI-MED Verlag, Bremen, 2005
- Manns, M.P., Strassburg, C.P.:
Autoimmune hepatitis: clinical challenges.
Gastroenterology 120: 1502–1517, 2001
- Mieli-Vergani, G., Vergani, D.:
Autoimmune hepatitis in children.
In: Krawitt, E.L., Wiesner, R.H., Nishioka, M. (eds.). *Autoimmune Liver Disease*, 2. Auflage. Elsevier, Amsterdam, 425–432, 1998
- Mieli-Vergani, G., Gregoria, G.V., Portmann, B.C., Karani, J., Harrison, P., Vergani, D.:
Two thirds of patients with sclerosing cholangitis fulfil the criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis.
Hepatology 32: 174A, Abstract 48, 2000
- Miyakawa, H., Kitazawa, E., Abe, K., Kawaguchi, N., Fuzikawa, H., Kikuchi, K., Kato, M., Komatsu, T., Hayashi, N., Kiyosawa, K.:
Chronic hepatitis C associated with anti-liver/kidney microsome-1 antibody is not a subgroup of autoimmune hepatitis.
J. Gastroenterol. 32: 769–776, 1997
- Ohba, K., Omagari, K., Kusakari, C., Kadokawa, Y., Hayashida, K., Takeshima, F., Mizuta, Y., Murata, I., Nakanuma, Y., Kohno, S.:
Flare-up of autoimmune hepatitis after delivery in a patient with primary biliary cirrhosis: postpartum overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis.
Dig. Dis. Sci. 50: 201–206, 2005

Prados, E., Cuervas-Mons, U., De La Mata, M., Fraga, E., Rimola, A., Prieto, M., Clemente, G., Vicente, E., Casanovas, T., Fabrega, E.:
Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation.
Transplantation 66: 1645–1650, 1998

Schüler, A., Manns, M.P.:
Treatment of autoimmune hepatitis.
In: Arroyo, W., Bosch, J., Rodés, J. (eds.). *Treatments in Hepatology*. Masson, Paris, 375–383, 1995

Wesierska-Gadek, J., Penner, E.:
Nuclear antigens.
In: McFarlane, I.G., Williams, R. (eds.). *Molecular basis of autoimmune hepatitis*. RG Landes, Austin, Texas, 24–44, 1996

Whitacre, C.C., Reingold, S.C., O'Looney, P.A. and the Task Force on Gender, Multiple Sclerosis and Autoimmunity:
A gender gap in autoimmunity.
Science 283: 1277–1278, 1999

Wiegand, J., Schüler, A., Kanzler, S., Lohse, A., Beuers, U., Kreisel, W., Spengler, U., Koletzko, S., Jansen, P.L.M., Hochhaus, G., Möllmann, H.W., Pröls, M., Manns, M.P.:
Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis.
Liver Int. 25: 927–934, 2005

Wies, I., Brunner, S., Henninger, J., Herkel, J., Kanzler, S., Meyer zum Büschenfelde, K.-H., Lohse, A.W.:
Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis.
Lancet 355: 1510–1515, 2000

Yokoyama, W.M.:
The mother-child union: The case of missing-self and protection of the fetus.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 5998–6000, 1997