

## Аутоиммунный гепатит

В 1950 г. Вальденштрем описал у молодых женщин быстро прогрессирующий гепатит с исходом в цирроз печени, протекавший с желтухой, аменореей, повышенным уровнем гамма-глобулинов, с выраженным улучшением при лечении АКТГ. На основании обнаружения при этом заболевании антинуклеарных антител Маккей в 1956 г. назвал это заболевание люпоидным гепатитом. Он же в 1965 г. предложил термин – аутоиммунный гепатит.

АИГ - это хроническое воспалительное заболевание печени, развивающееся вследствие нарушения толерантности иммунной системы к клеткам печени, отличающееся прогрессивным течением с развитием цирроза печени и печеночной недостаточности, поражающее в 2 раза чаще женщин, чем мужчин. Морфологически выявляется картина перипортального гепатита. Лабораторные исследования обнаруживают гипергаммаглобулинемию и повышенный уровень аутоантител: ANA (антинуклеарные антитела), SMA (антитела к гладким мышцам), LKM (антитела к микросомальной фракции печени и почек), SLA (антитела к растворимому антигену печени). АИГ составляет около 10% всех случаев хронического гепатита; примерно у 1/5 части больных наблюдается острое начало заболевания. В западных странах АИГ обнаруживается у 0,1 – 1,2 среди 100000 населения, в Японии – у 0,08 – 0,15.

Так как в первые десятилетия после описания АИГ он преимущественно диагностировался у молодых женщин, то до сих пор среди врачей упорно сохраняется мнение, что АИГ болезнь молодых людей. Фактически же средний возраст больных АИГ составляет 40-45 лет, а манифестация заболевания в возрасте 50-70 лет почти в 2 раза выше, чем у лиц до 30 лет.

### *Патогенез*

Хотя не все детали выяснены, патогенез АИГ заключается в развитии реакции иммунной системы к собственной печеночной ткани. В качестве этиологических факторов обсуждаются вирусные и бактериальные возбудители (гипотеза мимикрии), которые при наличии иммуногенетической предрасположенности (HLA-антигены), ведут к нарушению иммунологической толерантности, к потере способности различать «свое» и «чужое», с реакцией иммунной системы к собственной ткани печени. Строгие доказательства этой гипотезы однако отсутствуют.

В основе аутоиммунных заболеваний печени лежат реакции с гепатоцитами и холангиоцитами. Они ведут к следующим трем заболеваниям: первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и АИГ. Эти иммуно-воспалительные процессы поражают либо проксимальный отдел (ПБЦ), либо все отделы

желчных путей (ПСХ), или же гепатоцеллюлярный эпителий (АИГ). Встречаются также смешанные варианты, при которых одновременно выявляются клинические и серологические признаки всех трех форм: ПБЦ, ПСХ и АИГ.

### *Клиника и диагностика*

Диагностические критерии АИГ довольно неспецифичны и нет ни одного, который позволял бы однозначный диагноз. Как всякий хронический гепатит, так и АИГ длится более 6 месяцев, протекает с более чем в 1,5 раза повышенным уровнем АСТ и АЛТ. Уровень трансаминаз значительно колеблется и может временами определяться в пределах нормы (что не облегчает диагностику). Примерно у 1/5 части больных заболевание начинается как острый патологический процесс, и АИГ часто в этот период не диагностируется. Фульминантное течение с выпадением функций печени и необходимости срочной пересадки органа наблюдается редко. В большинстве случаев заболевание начинается исподволь, без специфической клинической картины. Как правило, наблюдается нарушение общего состояния, чувство «быть больным», снижение трудоспособности, толерантности к нагрузкам, тяжесть, вплоть до болей (невыраженных) в области печени. Реже выявляется желтуха. Порой из-за невыраженности и неспецифичности клинической картины, после длительного наблюдения врачами самых различных профилей, АИГ диагностируется уже на стадии развития цирроза печени при выявлении сосудистых звездочек и пальмарной эритемы. На поздних стадиях вследствие портальной гипертензии развиваются асцит, энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. С весьма различной частотой встречаются ассоциированные с АИГ внепеченочные аутоиммунные синдромы такие как аутоиммунный тиреоидит, витилиго, алопеция, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, реже гломерулонефрит и сахарный диабет. Порой эти состояния по отдельности или в сочетании выявляются до манифестации АИГ. Это приводит к тому, что часть больных длительное время наблюдается врачами не гастроэнтерологами/гепатологами и диагноз АИГ ставится поздно.

В опубликованных в 2010 году рекомендациях «Американской ассоциации исследования печени» [Manns et al., 2010] в качестве диагностического базиса рекомендованы гистологические, биохимические, серологические и вирусные исследования. Диагноз АИГ ставится методом исключения. Необходимо исключить все другие формы хронического гепатита – вирусный гепатит (в первую очередь В и С), болезнь Вильсона, недостаточность альфа1-антитрипсина, гемохроматоз, медикаментозный/токсический гепатит, а также ПБЦ и ПСХ. Основой диагностики служит клиническое обследование и лабораторно-серологические данные. Международные группы разработали

диагностические пунктовые шкалы (Score), позволяющие с достаточно высокой достоверностью диагностировать АИГ (Таблица 1).

Таблица 1.  
Диагностические пунктовые шкалы АИГ

Параметр	пункты
<b>1А. (Alvarez et al. 1999)</b>	
Пол	
женский	+2
мужской	0
Биохимические показатели (соотношение щелочной фосфатазы и аминотрансфераз)	
Больше 3,0	-2
1,5 – 3,0	0
Меньше 1,5	+2
Гаммаглобулины или Ig-G. Превышение нормального уровня	
Более чем в 3 раза	+3
В 2-3 раза	+2
В 1-2 раза	+1
Менее чем в 1 раз	0
Антитела (Метод иммунофлуоресценции, титр)	
Более 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
Менее 1:40	0
Антимитохондриальные антитела (АМА)	
Положительны	-4
Отрицательны	0
Серологические маркеры вирусного гепатита	
Отрицательны	+3
Положительны	-3
Другие этиологические факторы поражения печени	
Употребление наркотиков в анамнезе	
Да	-4
Нет	+1
Среднее количество употребляемого алкоголя за день	
Менее 25 граммов	+2
Более 60 граммов	-2
Наличие генетических факторов: HLA DR3 или DR4	+1
Наличие других аутоиммунных заболеваний	+2
Реакция на лечение	
Полная ремиссия	+2
Рецидив заболевания после достижения ремиссии	+3

Гистология печени	
Интерфейс-гепатит	+3
Инфильтрация лимфоплазматическими клетками	+1
Розеточный феномен в клетках печени	+1
Отсутствие выше перечисленных морфологических изменений	-5
Изменение желчных путей	-3
Другие изменения	-3
<hr/>	
Выявление других определенных аутоантител	+2

*Оценка:* Наличие АИГ: 15 пунктов до лечения, 17 пунктов после лечения. АИГ вероятен: 10-15 пунктов до лечения, 12-17 пунктов после лечения.

### **1Б.** Упрощенные диагностические пунктовые шкалы АИГ (Hennes et al. 2008)

Параметр	Титр/Признак	Пункты
ANA или SMA	1:40 – 1:80	1
ANA или SMA или LKM или SLA	1:80 и больше 1:40 и больше положителен	2
Ig-G	выше верхней границы нормы	1
	Больше чем 1,1 x верхняя граница нормы	2
Гистология печени (картина гепатита обязательный признак)	АИГ отрицать нельзя	1
	типичный АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита		2

*Оценка:* АИГ вероятен – 6 пунктов и меньше, АИГ доказан – более 6 пунктов

Диагностические пунктовые шкалы весьма полезны, особенно при неуверенности в диагнозе. Диагностические пунктовые шкалы незаменимы в научно-исследовательской работе для количественной характеристики заболевания, сравнения различных групп больных, а также для оценки вероятности правильности диагноза АИГ (Табл.1А и 1В). В современных диагностических пунктовых шкалах наличие вирусного гепатита, злоупотребление алкоголем, а также наличие заболевания желчных путей приносит негативные пункты и снижает вероятность наличия АИГ.

К диагностическим критериям относится также быстрое улучшение состояния больных и показателей активности патологического процесса под влиянием глюкокортикоидов. Как следует из диагностических пунктовых шкал АИГ к числу обязательных исследований относится биопсия печени. Хотя гистологический диагноз АИГ отнюдь не

однозначен в связи со сложностью дифференцирования с другими формами хронического гепатита, для выбора терапевтической тактики, оценки прогноза и, позднее, для контроля течения заболевания определение степени морфологической выраженности воспалительного процесса и фиброзирование имеет важное значение. Повышенный уровень иммуноглобулинов и антител также наблюдается не только при АИГ, но и при других патологических процессах печени и желчно-выводящей системы.

#### *Иммуно-серологические исследования при АИГ.*

Наличие аутоантител и повышение уровня в крови гамма-глобулинов – важнейшие отличительные признаки АИГ. Выявление различных антител свидетельствует о том, что АИГ характеризуется серологической гетерогенностью. В клинической практике существенно, что аутоантитела сами по себе относительно мало специфичны для АИГ. Аутоантитела могут наблюдаться как эпифеномены при вирусных гепатитах, при медикаментозных гепатитах, а также при наследственных заболеваниях печени. Тем не менее, несмотря на малую специфичность, определение аутоантител в дифференциальной диагностике АИГ в большинстве случаев имеет решающее значение. Для иммунологической диагностики АИГ определяются противоядерные антитела (ANA), антитела против актина гладких мышц (SMA), печеночно-почечные микросомальные антитела к антигенам эндоплазматического ретикулума (LKM). Лишь при отсутствии этих антител определяют антитела против растворимых антигенов печени (SLA/LP). Практически всегда определяются антитела к митохондриальным антигенам (AMA), позволяющие разграничивать АИГ и ПБЦ, так как они типичны для последнего и практически не повышаются при АИГ.

В качестве скрининга достаточно определить вначале путем непрямой иммунофлуоресценции ANA, SMA, LKM (LC-1), что существенно удешевляет диагностику. Следует указать, что определяющую роль играет квалификация лаборатории. Опытный сотрудник иммуно-серологической лаборатории при иммуно-флуоресцентном определении ANA может выделить субтипы антител, характерные для АИГ и других заболеваний. Так, для ревматических заболеваний характерна ядерная флуоресценция, для ПБЦ – ядерные тельца и ядерные кольца и т.д. Если указанные выше антитела не определяются, при наличии других признаков АИГ следует определять SLA/LP методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

На основании серологических исследований выделяют три подтипа АИГ.

АИГ 1-го типа - ANA, SMA позитивный - обозначается как «классический» или «люпоидный» АИГ. Он составляет примерно 80% всех случаев. 70% больных этим типом женщины, примерно у половины

выявляются внепеченочные симптомы иммунного заболевания, преимущественно иммунный тиреоидит, синовит, язвенный колит. Клиника чаще непычна и мало выражена. Острые случаи крайне редки. У 25% больных при постановке диагноза находят цирроз печени.

АИГ 2-го типа характеризуется наличием антител LKM-1 к цитохрому P450 и обнаруживается в Европе у 10-20% больных, в США – у 4% больных АИГ. Редко выявляются также антитела LC-1. Как правило, при этом течение заболевания весьма тяжелое с плохим прогнозом. Преимущественно поражаются женщины. Внепеченочные иммунные синдромы, такие, как тиреоидит, сахарный диабет, витилиго, встречаются чаще, чем при АИГ 1-го типа.

При АИГ 3-го типа выявляются SLA/LP. Эти аутоантитела высоко специфичны и, в отличие от других антител, их обнаружение достаточно для надежной диагностики АИГ. Клиника и течение заболевания не отличаются от АИГ 1-го типа. Выделение этого субтипа АИГ поддерживают не все гепатологи.

Следует подчеркнуть, что выделение указанных субтипов АИГ не влияет на выбор лечения и потому имеет лишь относительное практическое значение.

### *Лечение*

Согласно рекомендациям «Американской ассоциации исследования печени» за 2010 год [Manns et al., 2010] медикаментозное лечение АИГ обязательно при 5-кратном превышении нормального уровня трансаминаз и 2-кратном – Ig-G, при гистологическом обнаружении некроза печени (мультиацинарном, ступенчатом), при выраженных внепеченочных проявлениях. Учитывая прогрессивное течение заболевания и плохой прогноз в клинической практике показания к лечению ставятся широко, уже при повышении уровня трансаминаз и Ig-G ниже указанном выше. Наличие цирроза печени при иммунологически неактивном процессе, нормальном или незначительно повышенном уровне трансаминаз, не служит показанием для медикаментозного лечения АИГ. Возраст не является ограничением для лечения. Более того, именно в группе больных старше 45 лет достигается наибольший эффект.

Целью лечения АИГ является достижение и сохранение ремиссии заболевания. Ремиссию АИГ можно достигнуть двумя методами, клиническая эффективность которых равнозначна: методом монотерапии преднизолоном и методом комбинации преднизолона с азотиоприном. Большинство врачей предпочитают второй метод из-за возможности использовать меньшую дозу преднизолона и, тем самым, уменьшению риска развития побочных эффектов. Вследствии необходимости многолетнего применения преднизолона практически у всех больных развивается кушингоидный синдром, что для части пациентов служит фактором отказа от дальнейшего лечения. Однако у молодых пациентов,

желающих иметь детей, проводится монотерапия преднизолоном. В противоположность этому, у пожилых женщин с остеопорозом или высоким риском остеопороза следует предпочесть комбинированную терапию.

Комбинированное лечение начинают с орального применения 30 мг преднизолона в день, спустя 4 недели дозу снижают до 15 мг. Азотиоприн в странах Европы назначают в дозе 1 или 2 мг на кг веса тела, в США - независимо от веса 50 мг в день. При острых формах и тяжелом течении рекомендуют высокие начальные дозы преднизолона: 1 мг на кг веса, с последующим снижением на 5 мг 1 раз в неделю.

Монотерапия преднизолоном проводится начиная с 60 мг в день с последующим снижением до 20 мг в течение 4-х недель. При выраженном терапевтическом эффекте (отчетливом снижении активности трансаминаз и уровня Ig-G) дозу преднизолона снижают до 10 мг в день. Лишь при полной нормализации биохимических показателей дозу преднизолона снижают до 7,5 или 5 мг в день.

При достижении полной ремиссии преднизолон можно отменить и начать терапию азотиоприном (2 мг на кг веса), что, в большинстве случаев, достаточно для сохранения ремиссии. Здесь следует подчеркнуть, что монотерапия азотиоприном не обеспечивает переход в ремиссию заболевания.

Лечение, основанное на применении преднизолона, в 80% случаев приводит в течение 2-х лет к типичным побочным эффектам: слабости, быстрой утомляемости, стриям брюшной стенки, гирсутизму или алопеции, кушингоиду. Остеопения, компрессионные переломы позвоночника, сахарный диабет, артериальная гипертония наблюдаются у 13% больных.

В качестве альтернативы к преднизолону используется будезонид, который в большей степени, чем преднизолон метаболизируется и реализует свое действие в печени. Установлено, что эффективность применения будезонида в комбинации с азотиоприном для достижения ремиссии АИГ при менее частых и выраженных побочных эффектах не отличается от эффективности применения преднизолона в комбинации с азотиоприном.

10% больных не реагирует на лечение преднизолоном и азотиоприном. В случае таких рефрактерных форм заболевания используют другие иммуносупрессивные препараты: циклоспорин, такролимус, циклофосфамид. В связи с недостаточным опытом применения этих препаратов при АИГ их назначение следует передать в руки врачей гепатологических центров.

Отсутствие достижения ремиссии после 4-х лет адекватного лечения, прогрессирующей недостаточности печени, наличие мультилобулярных некрозов является показанием для трансплантации печени. В странах Европы АИГ составляет 4% всех трансплантаций печени с 80-90%

выживаемостью в течение 5 лет после трансплантации печени. У 11-35% лиц в трансплантированной печени вновь развивается АИГ. После трансплантации не следует назначать глюкокортикоиды, так как они достоверно повышают риск развития АИГ в трансплантированной печени.

#### *Прогноз АИГ.*

Прогноз нелеченного АИГ плохой. При 5-10 кратном повышении уровня трансаминаз и 2-кратном повышении уровня гаммаглобулинов смертность в течении 10 лет составляет 90%. При гистологическом выявлении ступенчатых некрозов развитие цирроза печени в последующие 5 лет следует ожидать у 82% больных. Однако, при достижении ремиссии в результате лечения продолжительность жизни практически в пределах нормы. Спустя 3 года активного лечения биохимическая и гистологическая ремиссия достигается у 87% больных. Наибольшей проблемой является рецидив заболевания, который наблюдается у 50% спустя 6 месяцев и у 70% больных спустя 3 года после прекращения лечения. При отсутствии лечения после достижения ремиссии последняя сохраняется лишь у 17%. Эти данные обосновывают необходимость пожизненной терапии с целью сохранения ремиссии. Если больной настаивает на прекращении лечения, то необходимо постоянное наблюдение с определением активности процесса каждые 3 месяца. При росте биохимических или иммунологических показателей следует вновь начинать терапию.

#### *Заключение.*

Так как у 25% больных при постановке диагноза АИГ уже выявляется цирроз печени, то очевидно, что даже спустя 50 лет после его описания мы еще весьма далеки от достаточно ранней диагностики этого заболевания. Достижение ремиссии и нормальной продолжительности жизни лишь у 4/5 больных должны стимулировать каждого врача постоянно помнить о АИГ при дифференциальной диагностике, обязательной у каждого больного с повышенным уровне гамма-глобулинов, наличием антител и гистологической картины гепатита. АИГ поражает не только молодых женщин. Средний возраст больных составляет 40-45 лет, 1/3 - мужчины. Весьма часто впервые диагноз АИГ ставится после 50 лет. Именно старшие возрастные группы хорошо реагируют на лечение. АИГ относится к заболеваниям печени при которых медикаментозное лечение преднизолоном в сочетании с иммуносупрессивными препаратами дает выраженный терапевтический эффект, значительно превосходящий результаты трансплантации печени. Для успеха лечения первостепенное значение имеет его непрерывность в течение всей жизни больного.