

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Белорусский государственный медицинский университет

Приведены сведения об этиологии, патогенезе, патоморфологии, клинике, диагностике и лечении аутоиммунного гепатита.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся потерей толерантности организма к антигенам собственной печеночной ткани, протекающее с перипортальным и более обширным воспалением, значительной гипергаммаглобулинемией и широким спектром аутоантител, с разнообразными системными проявлениями. Раньше он назывался «люпоидный гепатит».

АИГ относится к редким заболеваниям. Заболеваемость составляет от 1 до 20 случаев на 1 млн населения. Встречается в любом возрасте. Однако чаще АИГ проявляется в возрасте до 30 и старше 50 лет. Болеют преимущественно женщины (> 80 %). У женщин чаще отмечаются сопутствующие аутоиммунные заболевания [1,3].

Этиология АИГ остается неизвестной. К пусковым факторам его развития относятся: инфицирование вирусами гепатитов А, В, С и D, вирусом Эпштейна-Барра, ветряной оспы. Иммунное повреждение печени может индуцироваться интерферонотерапией по поводу вирусного гепатита. Обсуждается возможность индуцирования иммунного повреждения печени метаболитами лекарств (галотан, изониазид, α -метилдопа, диклофенак и др.), токсинами и некоторыми бактериями [4,5].

Воздействие пусковых факторов может привести к развитию АИГ у лиц, генетически предрасположенных к этому заболеванию. Генетическую предрасположенность определяют все аллели HLA DR3 и DR4. Начало и течение болезни отличаются у носителей разных аллелей [2].

Ключевая роль в патогенезе АИГ принадлежит дефекту иммунорегуляции, проявляющемуся в потере толерантности к собственным антигенам. Под воздействием разрешающих факторов это ведет к возникновению «запрещенных» клонов лимфоцитов, сенсibilизированных к аутоантигенам печени и оказывающих поврежда-

ющее воздействие на гепатоциты. При АИГ наблюдается дефект супрессорных (регуляторных) клеток, который приводит к неконтролируемой продукции IgG В-лимфоцитами. Действие данных антител направлено против неизменных белков, входящих в состав мембраны гепатоцитов. Образовавшийся на поверхности гепатоцита комплекс антиген — антитело является мишенью для лимфоцитов (естественных килеров) и они завершают разрушение клеток [4,5].

Морфологическая картина АИГ соответствует тяжелому хроническому гепатиту. Наблюдаются выраженная воспалительная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с преобладанием плазматических клеток, перипортальный гепатит, ступенчатые и мостовидные некрозы, нередко зоны коллапса долек. Жировая дистрофия отсутствует. В паренхиме внедряется соединительная ткань. Цирроз развивается быстро, обычно макронодулярного типа [4].

На основании спектра выявляемых аутоантител основана классификация АИГ. Выделяют два типа АИГ, которые помимо спектра выявляемых аутоантител отличаются клиническим течением [2, 3].

АИГ 1-го типа встречается у 80 % больных АИГ. Характеризуется началом заболевания в период полового созревания или в постменопаузе. В большинстве случаев развивается постепенно, проявляясь неспецифическими симптомами: утомляемостью, потерей аппетита, неопределенными болями в верхней половине живота, аменореей у молодых женщин, акне, в ряде случаев болями в суставах и рецидивирующим воспалением глаз. У 40 % пациентов он сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями: аутоиммунным тиреоидитом (12%), диффузным токсическим зобом (6%), язвенным колитом (6 %) и др.

АИГ остается бессимптомным в течение нескольких месяцев (а возможно и лет) до момента, когда появля-

ется желтушность кожи, склер, мягкого неба и нижней поверхности языка. У 40 % больных отмечается острое начало болезни, иногда с развитием печеночной недостаточности, у 25 % аутоиммунное поражение печени диагностируется на стадии цирроза [2].

При объективном обследовании нередко выявляются «сосудистые звездочки», ярко-розового цвета стрии на животе, бедрах, геморрагические и угревые кожные высыпания, кушингоидное перераспределение жира (даже до применения глюкокортикоидов), гепатомегалия, спленомегалия. При пальпации живота определяется уплотненный край печени, выступающий на 3-4 см из-под края реберной дуги, преимущественно за счет левой доли [1,3,5].

Лабораторные исследования выявляют значительное повышение СОЭ, умеренно выраженную лейкопению, тромбоцитопению, гемолитическую анемию. Билирубин крови повышен в 5-10 раз за счет неконъюгированной фракции. Активность трансаминаз увеличена в 8-12 раз, коэффициент де-Ритиса (соотношение АСТ:АЛТ) менее 1. Характерна гипергаммаглобулинемия с превышением нормы в 2 раза и более, обычно поликлональная с преимущественным повышением IgG. Наблюдается гипоальбуминемия и снижение протромбинового индекса [4,5].

У большинства пациентов АИГ 1-го типа отмечается хороший ответ на иммуносупрессивную терапию и стойкая ремиссия болезни после отмены лечения иммуносупрессорами. При отсутствии адекватной терапии болезнь прогрессирует с развитием цирроза печени в течение 3 лет у 40 % пациентов [3,6].

АИГ 2-го типа встречается значительно реже – в 15-20 % случаев АИГ. Чаще болеют дети в возрасте 2-14 лет. Взрослые составляют от 4 до 20 % от общего числа пациентов. Для него характерны такие сопутствующие заболевания, как витилиго, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит. АИГ 2-го типа характеризуется более агрессивным течением, высокой биохимической и гистологической активностью, что ведет к развитию цирроза печени у 80 % больных за 3-летний период. Чаще чем при АИГ 1-го типа отмечаются резистентность к стандартной иммуносупрессивной терапии и рецидив болезни после снижения дозы или отмены иммуносупрессантов [9].

При постановке диагноза АИГ принимают во внимание следующие факторы: женский пол; изменения печеночных проб, свойственных гепатиту; гипергаммаглобулинемию с превышением нормы в 2 и более раз; исключение маркеров вирусных гепатитов (В, С, D) и злоупотребления алкоголем. В отличие от вирусных гепатитов, АИГ по-прежнему остается диагнозом исключения! Учитывают основные критерии аутоиммунного заболевания: увеличение СОЭ, наличие различных сывороточных антител к ядру (ANA), к гладкой мускулатуре (SMA) и актину (AAA), к микросомальному антигену печени и почек (LKM), к печеночному цитозольному антигену (anti-LC-1), к растворимому печеночному антигену (SLA), к асиалогликопротеиновому рецептору (ASGP-R), против цитоплазматических антигенов нейтрофильных лейкоцитов (p-ANCA). Причем сывороточные титры этих антител должны быть выше 1:80 [2,3,4]. В анамнезе не должно быть фактов переливания крови и ее компонентов, недавне-

го применения гепатоксических препаратов или злоупотребления алкоголем. Не должны обнаруживаться серологические маркеры гепатита А, В, С, а также поражения печени вирусом Эпштейна-Барр или цитомегаловирусом. Уровни α 1-антитрипсина, меди и церулоплазмينا в сыворотке крови должны быть в норме [9].

Патогенетическая терапия АИГ осуществляется глюкокортикоидами (преднизолон или метилпреднизолон) в два этапа: индукция ремиссии (60 мг с последующим снижением дозы) и поддерживающая терапия (20 мг в последующем 10 мг). Абсолютные показания к терапии – умеренная или выраженная клиническая симптоматика, повышение активности АЛАТ и АСАТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы в сочетании с двукратным повышением уровня γ -глобулинов, мостовидные или мультилобулярные некрозы в биоптате печени [2,6]. Терапию АИГ можно не проводить при бессимптомном его течении с минимальной биохимической активностью, наличием только портального воспаления в биоптате. Лечение глюкокортикоидами не показано при декомпенсированном циррозе. При недостаточной эффективности монотерапии кортикостероидами возможна комбинированная терапия с азатиоприном (100-50 мг).

Относительные противопоказания к терапии преднизолоном: постменопауза, сопутствующий остеопороз, сахарный диабет, ожирение, акне, артериальная гипертензия, эмоциональная лабильность и глаукома. Назначение азатиоприна противопоказано при беременности, злокачественных опухолях, выраженной лейкопении и непереносимости препарата. При стойкой ремиссии болезни на протяжении длительного времени (~ 4-х лет) решается вопрос об отмене поддерживающей иммуносупрессивной терапии. При этом обязательна контрольная биопсия печени для верификации отсутствия признаков гистологической активности. После отмены терапии необходим мониторинг больных 1 раз в 6 мес. для выявления признаков рецидива болезни [2,5]. Патогенетически обосновано применение урсодезоксихолевой кислоты (урсосана) в комбинации с глюкокортикостероидами и/или азатиоприном, а также будесонида – глюкокортикоида II поколения [6,7].

Проводятся попытки применения новых иммуносупрессоров при АИГ, большинство из которых успешно используются в трансплантологии, таких, как циклоспорин, такролимус, микофенолат мотефила, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин и др. [2,4,6,8].

Таким образом, аутоиммунный гепатит представляется хроническим аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии, имеющим определенную клиническую картину, возможности лабораторной и серологической диагностики и поддающегося в большинстве случаев иммуносупрессивной терапии. Дальнейшее изучение заболевания позволит приблизиться к разгадке причин его возникновения и разработке более эффективных и безопасных схем лечения.

Литература

1. Буеверов, А.О. Аутоиммунный гепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей. – 2-е изд., испр. и доп. / Гл. ред. В.Т. Ивашкин – М.: ООО «Изд. Дом М-Вести», 2005. – С. 152-164.
2. Буеверов, А.О., Ешану, В.С. Прогресс в изучении аутоим-

В помощь войсковому врачу ☆

мунного гепатита // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.-2006.-№ 4-С.9-15.

3. Ивашкин, В.Т., Широкова, Е.Н., Маевская, М.В. и др. Клиника и лечение аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатол., колопроктोल.-2005.-Т. 15, № 5. – С. 35 – 40.

4. Лейшнер, У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром М.: Анахарсис, 2005.-174 с.

5. Майер, К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Перевод с нем. – М.: Гэотар – Мед., 2004.-720 с.

6. Никитин, И.Г., Сторожаков, Г.И. Современные аспекты

терапии аутоиммунного гепатита // Фарматека.-2006. № 1. – С. 28-33.

7. Czaja, A.J. Lindor, K.B. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis // Gastroenterology-2000.-V. 119.-P.1312 – 1316.

8. Delvin, S.M., Swain, M.G., Urbanski, S.J. et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standart therapy // Can. Gastroenterol.-2004-V. 18.-P.321-326.

9. Manns, M. P., Strassburg, C.P. Autoimmune hepatitis: clinical challenges // Gastroenterology.-2001.-V. 120.-P 1502 – 1517.