

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Кафедра ТЕРАПИИ ИПО

**Зав. Кафедрой:** д.м.н., профессор Гринштейн Ю.И.

**Кафедраальный руководитель:**  
д.м.н., профессор Грищенко Е.Г.

**Реферат:**

«Аутоиммунный гепатит: этиология, патогенез, диагностика, лечение»

Выполнила:  
врач-ординатор Саможапова С.С.

Красноярск, 2018

## Аутоиммунный гепатит

( по данным рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени (EASL по лечению аутоиммунного гепатита, 2015)

### Эпидемиология АИГ

АИГ — не проходящее самостоятельно хроническое заболевание печени, поражающее в основном женщин и характеризующееся гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, перипортальным гепатитом и благоприятным ответом на иммуносупрессию. Без лечения заболевание часто ведет к циррозу, печеночной недостаточности и смерти. АИГ считается редким заболеванием, его распространенность составляет 16–18 случаев на 100 000 жителей Европы. Среди коренных жителей Аляски распространенность АИГ составляет 42,9 случая на 100 000 населения, в Новой Зеландии — 24,5 случая на 100 000. В ходе проведенного в Дании общенационального популяционного исследования отмечен значительный рост заболеваемости АИГ, которая за период с 1994 по 2012 г. практически удвоилась, достигнув в 2012 г. распространенности 24 на 100 000. К этническим особенностям АИГ относят тот факт, что среди афроамериканцев чаще наблюдается неудача лечения и более высокая смертность по сравнению с белыми американцами, чаще регистрируется цирроз печени. У мексиканских метисов чаще обнаруживают цирроз печени при первом обследовании, а у пациентов латиноамериканского происхождения — агрессивное течение (как биохимически, так и гистологически) с высокой частотой развития цирроза и холестаза. У лиц азиатского происхождения и неевропейских европеоидов исходы АИГ весьма неблагоприятны.

В начале 1950-х годов шведский врач Ян Вальденстрем, а затем Kunkel et al. описали новый вид хронического гепатита с определенными особенностями — предрасположенность к заболеванию у молодых женщин, носящего прогрессирующий характер течения и обычно смертельный исход, наличие артралгии, эндокринной дисфункции, кожных стрий и угревой сыпи, очень высокий уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови, коррелирующий с повышением содержания плазматических клеток в печени. В 1955 г. у этих пациентов был установлен феномен клеток красной волчанки, на основании чего предложен термин «волчаночный гепатит». Спустя десятилетие этот термин был заменен термином «аутоиммунный гепатит», который в 1990-е годы после череды нескольких прочих терминов был принят Международной группой по изучению АИГ (IAIHG). В настоящее время установлено, что АИГ представляет собой клинически особый синдром, характеризующийся значительной гетерогенностью клинических, лабораторных и гистологических проявлений. **Об АИГ следует думать при обследовании любого пациента с острым или хроническим поражением печени, особенно при наличии гипергаммаглобулинемии, а также, при наличии аутоиммунных заболеваний.** АИГ может развиваться в любом возрасте и у лиц любой этнической группы. В большинстве исследований отмечен бимодальный характер распределения пациентов по возрасту на момент обращения за медицинской помощью: один пик в детском/подростковом возрасте, второй — в среднем возрасте, между 4-м и 6-м десятилетием жизни.

**Спектр клинических проявлений АИГ разнообразен** — от отсутствия явных проявлений поражения печени до тяжелой формы, практически идентичной острому или молниеносному вирусному гепатиту. Действительно, примерно у 25 % пациентов на момент обращения за медицинской помощью наблюдаются острые проявления АИГ, фенотипически сходные с острым гепатитом другой этиологии. Острое проявление АИГ может быть обусловлено двумя различными клиническими формами. Одна из них — обострение хронического АИГ, другая — истинный острый АИГ без хронических гистологических изменений. Следует отметить, что у некоторых пациентов с острым проявлением АИГ уровень иммуноглобулина G (IgG) может быть в пределах нормы, а антитела к гладким мышцам (SMA) при первом скрининге могут отсутствовать, в связи с чем, клиницист может и не заподозрить АИГ. В таких случаях целесообразно выполнить более широкое и чувствительное серологическое исследование на маркеры аутоиммунного поражения печени. Установление АИГ в качестве причины острого гепатита и/или молниеносной печеночной недостаточности имеет большое значение, поскольку промедление с постановкой диагноза и началом лечения ухудшает прогноз АИГ, тогда как своевременная иммуносупрессия с использованием кортикостероидов позволяет избежать необходимости трансплантации печени (ТП). Примерно у 1/3 пациентов клиническая картина характеризуется наличием одного или нескольких неспецифических симптомов. Параметры физикального исследования могут быть в пределах нормы. Возможна гепатомегалия, иногда с болью в области правого подреберья, спленомегалия. Когда развивается выраженный цирроз, можно обнаружить признаки хронического поражения печени — ладонную эритему и сосудистые звездочки. На поздних стадиях доминирует клиническая картина портальной гипертензии. Почти в 1/3 случаев наблюдается бессимптомное начало с постепенным прогрессированием без выраженной симптоматики. Диагноз обычно устанавливают в ходе обследования по поводу необъяснимого повышения активности сывороточных аминотрансфераз, обнаруженного при диспансерном осмотре либо в связи с обследованием по другим поводам. Однако на момент установления диагноза примерно у 1/3 взрослых и почти у 1/2 детей уже наблюдается поздняя стадия с циррозом,

В зависимости от определяемых аутоантител заболевание **классифицируют на два или три подтипа**. Аутоантитела — основной показатель АИГ. Изначально было предложено два основных подтипа, АИГ-1 и АИГ-2. АИГ-1 характеризуется присутствием антинуклеарных антител (ANA) и/или антител к гладкой мускулатуре (SMA). АИГ-2 характеризуется наличием специфических антител типа 1 к микросомам печени/почек (**анти-LKM1**) либо, нечасто, анти-LKM типа 3 (**анти-LKM3**) и/или антител к цитозольному антигену печени типа 1 (**анти-LC1**). Вначале это деление было основано только на определении циркулирующих антител, но впоследствии были описаны и другие отличия. Обнаружение аутоантител к растворимым печеночным антигенам (**анти-SLA**), которые, как оказалось впоследствии, идентичны ранее описанным антителам к белкам печени/поджелудочной железы (**анти-LP**) и поэтому названы антителами **анти-SLA/LP**, это позволило выделить третий подтип — АИГ-3. Различия между АИГ-1 и АИГ-3 выражены меньше, чем между АИГ-1 и АИГ-2. Некоторые авторы отмечают более тяжелое течение заболевания и необходимость иммуносупрессии на протяжении всей жизни у большинства, если не у всех пациентов с АИГ-3. У взрослых значительным титром считается 1:40 и выше при выполнении РНИФ. У детей на диагноз АИГ

указывают титры ANA или SMA 1:20; анти-LKM1 1:10, если их оценивают в комплексе с другими лабораторными и клиническими показателями, указывающими на данное заболевание.

### **Варианты АИГ и холестатического поражения печени**

У некоторых пациентов с АИГ наблюдаются либо одновременно, либо последовательно возникающие клинические, биохимические, серологические и/или гистологические проявления ПБХ либо ПСХ. И, наоборот, у некоторых пациентов с диагнозом ПБХ или ПСХ имеются проявления АИГ. Сегодня для описания этих явлений у пациентов с проявлениями как АИГ, так и ПБХ или ПСХ используется несколько терминов, в частности «**наслаивающиеся синдромы**», «гепатитные формы ПБХ», «вторичный аутоиммунный гепатит», «аутоиммунный холангит», «аутоиммунный склерозирующий холангит», «комбинированный гепатитный/холестатический синдром». Наиболее подходящей терминологией в отсутствие ясного понимания патогенеза этих вариантов представляется описательное обозначение этих вариантных форм (**например, ПБХ с признаками АИГ**). Общепризнанные критерии этих вариантных состояний отсутствуют, поэтому в разных исследованиях применяют различные характеристики этих заболеваний. **Степень перипортального гепатита может считаться мерой активности АИГ-подобного заболевания независимо от наличия сопутствующего холестатического поражения печени.** Единого мнения о патогенезе этих вариантных форм пока не сложилось, остается невыясненным, представляет ли данный синдром отдельную нозологическую форму либо это вариант ПБХ, ПСХ или АИГ. Следует учитывать, что вариантные формы АИГ не следует гипердиагностировать, дабы не подвергнуть пациентов с ПБХ или ПСХ неоправданному риску побочных эффектов терапии кортикостероидами.

**Сочетание проявлений АИГ и ПБХ.** В целом считается, что распространенность варианта АИГ-ПБХ составляет 8–10 % среди взрослых с диагнозом ПБХ или АИГ. В настоящее время для диагностики варианта АИГ-ПБХ чаще всего применяют **Парижские критерии** — наличие не менее двух из трех основных критериев каждого заболевания. **Например, для ПБХ: 1) активность щелочной фосфатазы (ЩФ)  $\geq 2 \times$  ВГН (верхняя граница нормы) или  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ)  $\geq 5 \times$  ВГН; 2) наличие анти-митохондриальных антител (АМА); 3) выраженные поражения желчных протоков в биопсийном препарате печени; для АИГ: 1) активность аланинаминотрансферазы (АлАТ)  $\geq 5 \times$  ВГН; 2) сывороточный уровень IgG  $\geq 2 \times$  ВГН или присутствие SMA; 3) в биопсийном препарате печени умеренный или выраженный перипортальный или перисептальный лимфоцитарный мелкоочаговый ступенчатый некроз.** В рекомендациях по лечению холестатических поражений печени отмечено, что эти варианты всегда следует иметь в виду, если диагностированный ПБХ слабо реагирует на применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), поскольку это связано с выбором особой тактики лечения (например, иммуносупрессии). Одновременное наличие признаков обоих заболеваний — обычное явление, однако следует отметить, что в отдельных случаях начало АИГ по времени не соответствует развитию ПБХ — обычно ПБЦ развивается раньше. Тем не менее, в большинстве случаев можно установить одно первичное расстройство (доминирующее заболевание). Обычно это ПБХ.

**Сочетание проявлений АИГ и ПСХ.** Сосуществование признаков АИГ и ПСХ описано и у детей, и у взрослых. Предполагается, что такая комбинация наблюдается у значительной части пациентов молодого возраста с ауто-иммунным поражением печени. К сожалению, диагностические критерии этих состояний определены еще хуже, чем для варианта АИГ-ПБХ. В результате опубликованные показатели распространенности весьма разнятся. Чаще всего речь идет об уровне распространенности примерно 7–14 %. Диагноз ПСХ крупного протока всегда должен быть основан на типичной холангиографической картине. При этом следует учитывать, что ложная картина склероза внутрипеченочного билиарного дерева возможна при любом заболевании печени с обширным фиброзом и узелковой регенерацией или при циррозе печени. Кроме того, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) может дать ложноположительный результат вследствие недостаточно высокой специфичности. В некоторых случаях отмечаются варианты формы ПСХ мелких протоков (нормальная холангиограмма) в сочетании с АИГ, однако следует сказать, что примерно у 10 % пациентов с типичным АИГ с или без язвенного колита могут наблюдаться гистологические признаки поражения желчных протоков, что делает этот диагноз особенно неопределенным. В клинической практике диагноз АИГ-ПСХ устанавливают пациенту с выраженными холангиографическими или гистологическими признаками ПСХ в сочетании с яркими биохимическими, серологическими и гистологическими проявлениями АИГ. Пациенты с признаками АИГ и ПСХ также нуждаются в иммуносупрессии. МРХПГ рекомендуется выполнять практически всем молодым взрослым с АИГ и проявлениями холестаза, а также пациентам с АИГ с продолжающимся холестазом (даже при условии адекватной иммуносупрессии) с целью выявить ПСХ как основное или сопутствующее заболевание.

### **Вирусный гепатит и АИГ**

Есть мнение, что у восприимчивых лиц АИГ может быть индуцирован вирусными инфекциями. Описан целый ряд таких случаев. Молекулярная мимикрия между вирусными эпитопами и эпитопами аутоантигенов подтверждает концепцию вирус-индуцированного АИГ. С другой стороны, имеющиеся немногочисленные публикации не лишены диагностической систематической ошибки двух видов. Во-первых, у пациентов с суб-клиническим ранее не распознанным АИГ диагноз может быть установлен при случайном развитии вирусного гепатита. Во-вторых, у пациентов с острым АИГ и выраженной гипергаммаглобулинемией могут наблюдаться ложноположительные результаты серодиагностики вирусных маркеров. С другой стороны, развитие АИГ или признаков АИГ также отмечено у некоторых пациентов с гепатитом С после лечения интерфероном- $\alpha$  и редко во время острого гепатита С даже после элиминации вируса. Дифференциальная диагностика между АИГ и хроническим гепатитом С в прошлом была сложна, в частности, из-за иммуностимулирующих побочных эффектов интерферона- $\alpha$ , однако вследствие внедрения безынтерфероновых схем лечения это больше не является клинической проблемой. **Гепатит С следует лечить в первую очередь.** Если воспалительное поражение печени сохраняется, следует подумать о диагнозе АИГ.

### **АИГ de novo у пациентов, перенесших трансплантацию печени**

АИГ или АИГ-подобный синдром может развиваться как у взрослых, так и у детей после ТП по поводу других заболеваний. Подобную ситуацию называют АИГ de novo, хотя

более уместными можно считать другие термины, такие как «посттрансплантационный иммунный гепатит» или «дисфункция трансплантата, имитирующая АИГ», «посттрансплантационный плазмоцитарный гепатит», поскольку пересаженные гепатоциты, прямо говоря, не являются «своими» для организма и, соответственно, процесс в строгом смысле нельзя считать аутоиммунным. Так или иначе, но своевременное распознавание этого состояния позволяет избежать отторжения трансплантата и еще одной ТП, а также обеспечивает более высокую продолжительность жизни, учитывая эффективность более активной иммуносупрессии с применением кортикостероидов и азатиоприна, как при идиопатическом АИГ. **Ассоциированные аутоиммунные состояния**

АИГ ассоциирован с наличием широкого спектра других аутоиммунных или иммуноопосредованных заболеваний. Таким образом, представляется целесообразным пациентам с АИГ более глубоко обследовать на другие аутоиммунные заболевания, особенно на аутоиммунный тиреоидит, как на этапе установления диагноза, так и регулярно в период диспансерного наблюдения. Помимо наличия аутоиммунных заболеваний у самого пациента с АИГ они с более высокой частотой встречаются у родственников первой степени этих больных, поэтому необходимо глубоко анализировать семейный анамнез. Личный и семейный анамнез также помогает выявить редкие варианты АИГ вследствие аутосомно-рецессивных генетических aberrаций, например синдром АРЕСЕД (синдром аутоиммунной полиэндокринопатии, кандидоза, эктодермальной дистрофии), также известный как аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, который вызван мутациями гена аутоиммунной регуляции (AIRE) и характеризуется хроническим слизисто-кожным кандидозом, эктодермальной дистрофией и аутоиммунной деструкцией нескольких эндокринных органов, приводящей главным образом к гипопаратиреозу, недостаточности коры надпочечников и половых желез у женщин.

#### **Характерным для АИГ является:**

2. Диагноз АИГ следует подозревать у любого пациента с острым и хроническим поражением печени, особенно на фоне гипергаммаглобулинемии.
3. Важную роль играет быстрая своевременная диагностика, поскольку нелеченый АИГ характеризуется высокой смертностью.
4. Примерно у 1/3 взрослых и 1/2 детей с АИГ на момент обращения за медицинской помощью имеется цирроз печени.
5. Возможно острое проявление АИГ либо внезапное обострение ранее не диагностированного АИГ или начало острого АИГ без гистологических изменений, характерных для хронического заболевания.
6. АИГ связан с различными другими аутоиммунными заболеваниями.
7. Всем детям с диагнозом АИГ следует выполнять (МР-) холангиографию для исключения АСХ (II-2).
8. Пациентам с АИГ и циррозом следует проводить УЗИ каждые 6 мес. с целью скрининга ГЦР.

9. В ходе консультации с пациентами следует обсуждать меры УФ-защиты при применении иммунодепрессантов. Рекомендуется наблюдение у дерматолога для исключения немеланомного рака кожи после длительной иммуносупрессии.

### **План обследования и диагностические критерии**

Диагноз АИГ обычно основан на типичных проявлениях заболевания и исключении других причин хронического поражения печени. Группой экспертов IAHG в 1993 г. были кодифицированы диагностические критерии АИГ и диагностическая система количественной оценки. В 1999 г. они были пересмотрены, а недавно предложены в упрощенном виде для повсе-дневного применения в клинической практике

### **Критерии диагностики аутоиммунного гепатита, на которых основана диагностическая балльная система, предложенная в 1999 г. IAHG**

#### **Достоверный диагноз АИГ**

1. Нормальный уровень  $\alpha$ 1-антитрипсина
2. Нормальный уровень церулоплазмينا
3. Нормальный уровень железа и ферритина
4. Отсутствует активная инфекция, вызванная вирусами гепатита А, В, С
5. Ежедневное потребление алкоголя < 25 г/сут
6. Отсутствие в анамнезе недавнего приема гепатотоксичных препаратов
7. Преобладает повышенная активность АсАТ/АлАТ
8. Уровень  $\gamma$ -глобулинов или IgG > 1,5  $\times$  ВГН
9. ANA, SMA, анти-LKM1 > 1:80 у взрослых и > 1:20 у детей
10. AMA отсутствуют
11. Гистология печени - Перипортальный гепатит, умеренный или тяжелый
12. Отсутствие поражения билиарного дерева, гранулем или выраженных изменений, характерных для другого заболевания

#### **Вероятный диагноз АИГ**

1. Частичный дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина
2. Диагностически незначимый уровень церулоплазмينا/меди
3. Диагностически незначимые изменения железа и/или ферритина
4. Отсутствует активная инфекция, вызванная вирусами гепатита А, В, С
5. Ежедневное потребление алкоголя < 50 г/сут
6. Отсутствие в анамнезе недавнего приема гепатотоксичных препаратов
7. Гипергаммаглобулинемия любой степени
8. Преобладает повышенная активность АсАТ/АлАТ
9. ANA, SMA, анти-LKM1 > 1:40 у взрослых
10. Другие аутоантитела
11. Перипортальный гепатит, умеренный или тяжелый
12. Отсутствие поражения билиарного дерева, гранулем или выраженных изменений, характерных для другого заболевания

Очевидные проявления позволяют заподозрить АИГ, а применение опубликованных критериев — поставить диагноз. К сожалению, в значительной части случаев диагноз поставить трудно. Рекомендуется направить пациента к гепатологу с опытом диагностики и лечения АИГ. У пациентов с бессимптомным началом и постепенным прогрессированием без явных симптомов диагноз будет основан главным образом на лабораторных данных. Таким образом, **план обследования включает** такие центральные элементы, как циркулирующие органонеспецифические аутоантитела, ассоциированные с поликлональной гипергаммаглобулинемией, и типичная или характерная гистологическая картина в отсутствие маркеров вирусного гепатита. Гистологическое исследование также служит основой для установления диагноза

- 1. АИГ — это клинический диагноз.** Диагноз АИГ прежде всего основан на обнаружении аутоантител, гипергаммаглобулинемии и типичной или характерной гистологической картины.
2. Повышенный уровень IgG, особенно в отсутствие цирроза, служит отличительным признаком АИГ. Селективное повышение IgG при отсутствии повышения IgA и IgM особенно характерно для АИГ.
3. Нормальный уровень IgG или  $\gamma$ -глобулина не исключает диагноз АИГ. У большинства пациентов после начала лечения наблюдается снижение уровня IgG
4. Циркулирующие органонеспецифические антитела определяются у большинства пациентов с АИГ. Профилирование аутоантител применяют для субклассификации пациентов с АИГ: – АИГ-1 (ANA и/или SMA-позитивные); – АИГ-2 (LKM1, LKM3 и/или LC-1 позитивные); – АИГ-3 (SLA/LP-позитивные). Клиническая значимость данной субклассификации пока не определена
5. Непрямая иммунофлюоресценция служит методом выбора в качестве средства диагностики ANA, SMA, LKM и LC-1. Иммуноанализ (твердофазный ИФА, ве- стерн-блоттинг) служит методом выбора при диагностике SLA/LP. Методы и пороговые значения должны быть указаны лабораторией
6. Гистологические проявления гепатита — предпосылка к установлению диагноза АИГ. Гистологическое исследование должно быть частью первичного обследования пациента
7. Морфологических проявлений, патогномоничных для АИГ, не установлено. На АИГ указывает перипортальный гепатит, перипортальный некроз, эмпериполез и гепатоцитарные розетки. Эти признаки патолог должен указывать помимо выраженности гепатита (ИАГ) и стадии заболевания
8. Перичентральный некроз может наблюдаться при остром начале АИГ. Он неотличим от ЛПП
9. Упрощенная шкала (2008) IAING служит инструментом для использования в повседневной клинической практике (II-2). С учетом ответа на лечение пересмотренная шкала (1999) IAING позволяет поставить диагноз в трудных ситуациях

10. Если у взрослых с АИГ определяются холестатические лабораторные изменения, следует рассмотреть целесообразность (МР-)холангиографии для диагностики склерозирующего холангита

11. Как на этапе установления диагноза, так и в период наблюдения можно видеть сочетание признаков АИГ и холестатического заболевания печени. Пациентов с признаками холестаза следует обследовать как на ПБЦ, так и на ПСХ

### **Дифференциальная диагностика аутоиммунного гепатита**

#### **Другие аутоиммунные заболевания печени:**

- первичный билиарный цирроз
- первичный склерозирующий холангит (включая первичный склерозирующий холангит мелких протоков)
- IgG4-ассоциированный холангит

#### **Хронический вирусный гепатит:**

- хронический гепатит В с или без гепатита D
- хронический гепатит С
- Холангиопатия вследствие ВИЧ-инфекции
- Алкогольная болезнь печени
- Лекарственное поражение печени
- Гранулематозный гепатит
- Гемохроматоз
- Неалкогольный стеатогепатит
- Дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина
- Болезнь Вильсона
- Системная красная волчанка
- Целиакия

#### **Лечение АИГ**

Цель лечения АИГ — достижение полной ремиссии заболевания и предотвращение прогрессирования поражения печени. Для этого необходима практически постоянная поддерживающая терапия или индукция устойчивой ремиссии с последующей отменой лечения (достижимо у меньшей части пациентов). Современные схемы иммуносупрессивной терапии основаны на результатах исследований, опубликованных

главным образом в 1970–1980-е годы. В ходе этих исследований было установлено, что нелеченый умеренный или тяжелый АИГ (сливной некроз в биоптатах печени, активность АсАТ > 5 ВГН, уровень  $\gamma$ -глобулина > 2 ВГН) характеризуется очень плохим прогнозом, а иммуносупрессивная терапия улучшает биохимические показатели функции печени, снижает выраженность симптомов и продлевает жизнь пациентов. Результаты многочисленных контролируемых клинических исследований свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии **преднизолоном и азатиоприном** или монотерапии преднизолоном в более высоких дозах при тяжелой форме АИГ.

Кортикостероиды снижают активность патологического процесса в печени, что обусловлено иммуносупрессивным влиянием на К-клетки, повышением активности Т-супрессоров, значительным снижением интенсивности аутоиммунных реакций, направленных против гепатоцитов. Обе схемы лечения одинаково эффективны; при этом возникает клиническая, биохимическая и гистологическая ремиссия заболевания, а также увеличивается выживаемость

Комбинированная терапия характеризуется меньшей частотой возникновения побочных эффектов по сравнению с монотерапией высокими дозами преднизолона (10 % и 44 % соответственно), поэтому предпочтительна у тех больных, которые хорошо переносят азатиоприн. **Она особенно показана женщинам в постменопаузе, больным с лабильной гипертензией, лабильным диабетом в легкой форме, эмоциональной неуравновешенностью, экзогенным ожирением, угрями или остеопорозом.** Резервными препаратами являются циклоспорин А.

В терминальной стадии методом выбора является пересадка печени.

### **Рекомендуемые схемы лечения**

**Монотерапия преднизолоном показана беременным или планирующим беременность женщинам, больным, у которых имеются новообразования, а также тяжелая форма цитопении, связанная с гиперспленизмом.**

При монотерапии стероидными гормонами выраженные побочные эффекты не развиваются, если курс лечения составляет менее 18 месяцев, а доза преднизолона не превышает 10 мг/сут. Поэтому данную схему можно использовать у больных, которым предполагается провести короткий (6 месяцев или менее) курс лечения.

### **Начальная терапия**

Поскольку все иммуносупрессанты обладают побочными эффектами, лечение проводится лишь у тех пациентов, у которых его целесообразность однозначно превосходит риск возникновения побочных реакций.

**Абсолютными показаниями к лечению аутоиммунного гепатита являются:**

- Выраженная клиника;
- прогрессирование патологического процесса;
- АлАТ > 10 норм;
- АсАТ > 5 норм+ у-глобулины > 2 норм;
- Если гистологически в ткани печени обнаруживаются мостовидные или мультилобулярные некрозы.

**Относительными показаниями служат:**

- отсутствие и умеренно выраженная симптоматика заболевания;
- АсАТ от 3 до 9 норм;
- у-глобулины < 2 норм;
- морфологически-перипортальный гепатит.

**Лечение не проводится в случае:**

- бессимптомного течения заболевания;
- декомпенсированного цирроза с кровотечением из вен пищевода в анамнезе;
- при АсАТ < 3 норм;
- выраженной цитопении;
- при наличии гистологических признаков портального гепатита;
- неактивного цирроза.

Польза иммуносупрессивной терапии в плане улучшения исходов у пациентов пожилого возраста без клинических проявлений, со слабой некрвоспалительной активностью по данным биопсии печени не доказана,

поэтому тактика лечения в этих случаях четко не регламентирована.

Начальная суточная доза преднизолона составляет 60 мг (реже 50 мг).

### Лечение взрослых с АИГ (масса тела 60 кг)

Неделя	Преднизолон, мг/сут	Азатиоприн, мг/сут
1	60 (= 1 мг/кг массы тела)	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100
6	20	100
7 + 8	15	100
8 + 9	12,5	100
С 10-й	10	100

Уменьшение дозы преднизолона до 7,5 мг/сут при условии нормализации активности аминотрансфераз и через 3 мес. до 5 мг/сут, постепенно отменив через 3–4-месячные интервалы в зависимости от факторов риска и ответа на лечение. Азатиоприн 1–2 мг/кг в соответствии с массой тела.

Отсроченное применение азатиоприна (обычно примерно на 2 нед.) может оказаться прагматически эффективным в лечении пациентов с АИГ, поскольку, с одной стороны, позволяет решить вопросы с установлением диагноза, а с другой — избежать диагностической дилеммы разграничения азатиоприн-индуцированной гепатотоксичности и первичного отсутствия ответа на лечение. Гепатотоксическое действие азатиоприна наблюдается редко, однако у пациентов с поздней стадией поражения печени частота этого побочного эффекта повышается. В недавно завершеном проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании II фазы пациенты без цирроза получали либо **будесонид (9 мг/сут)** и азатиоприн (1–2 мг/кг/сут) в течение 6 мес., либо преднизон и азатиоприн по стандартной схеме. Использование комбинации будесонид + азатиоприн чаще сопровождалось нормализацией активности аминотрансфераз и отличалось меньшим числом побочных эффектов по сравнению с комбинацией преднизон (40 мг/сут со снижением до 10 мг/сут) + азатиоприн (1–2 мг/кг/сут). Успешное применение будесонида у пациентов с АИГ также подтверждают и другие небольшие публикации с анализом отдельных случаев, хотя описаны и неудачи лечения. Таким образом, будесонид (9 мг/сут) в сочетании с азатиоприном следует применять у пациентов без цирроза, ранее

не получавших лечения, с ранней стадией заболевания и высоким риском выраженных побочных эффектов при использовании кортикостероидов. Наиболее желательный результат лечения — полная клиническая, биохимическая и гистологическая ремиссия с устойчивым ответом после окончания терапии. Однако у большинства пациентов этой цели достичь не удастся. У 80–90 % пациентов активность aminотрансфераз после начала иммуносупрессивной терапии быстро снижается. Примерно у 20 % пациентов устойчивая ремиссия после прекращения иммуносупрессивной терапии достигается применением ограниченной по времени терапии (меди- ана наблюдения более 6 лет), причем этот показатель можно улучшить путем применения более строгих критериев перед отменой лечения. Первичная неэффективность иммуносупрессивной терапии наблюдается лишь у небольшой доли больных АИГ. В случае отсутствия ответа (или при очень слабом ответе) всегда следует пересмотреть диагноз и/или проанализировать соблюдение пациентом режима лечения. Например, высокий риск неудачи лечения наблюдается у молодых лиц неевропейского происхождения с острым или молниеносным началом и проявлениями сливного некроза в ткани печени. Пациентов с печеночной недостаточностью и отсутствием эффекта в виде снижения уровня билирубина и индекса MELD на фоне лечения следует своевременно направить в центр по трансплантации, поскольку без ТП заболевание с такими проявлениями характеризуется высокой смертностью. У пациентов без печеночной недостаточности и не отвечающих на исходное лечение следует применять повышенные дозы препаратов или альтернативные стратегии лечения

### **Прекращение лечения**

Большинство пациентов с АИГ хорошо отвечают на иммуносупрессивную терапию на основе кортикостероидов со снижением активности сывороточных aminотрансфераз до нормы. Устойчивое повышение активности aminотрансфераз служит прогностическим показателем: 1) рецидива после отмены лечения; 2) активности процесса, установленной при биопсийном исследовании; 3) прогрессирования цирроза; 4) неблагоприятного исхода.

Гистологическое разрешение заболевания обычно отстает от нормализации биохимических показателей [176]. Четко доказанного мнения об оптимальной продолжительности лечения нет. Однако, чтобы достичь гистологической ремиссии, лечение должно продолжаться достаточно долго, поскольку у пациентов с нормальной активностью АлАТ обнаруживают остаточный перипортальный гепатит, который служит прогностическим показателем рецидива заболевания. Прогностическим показателем гистологической ремиссии, наряду с нормализацией активности сывороточных

аминотрансфераз, служит нормализация уровня IgG в сыворотке. **Лечение должно продолжаться минимум 3 года и в течение не менее 24 мес. после полной нормализации активности аминотрансфераз сыворотки и уровня IgG (биохимическая ремиссия).** Более длительное лечение может уменьшить частоту рецидивов. Пациентам с тяжелыми начальными проявлениями и низкой переносимостью индукционной терапии рекомендуется сделать биопсию печени перед отменой лечения, поскольку гистологическая картина позволяет прогнозировать прогрессирование фиброза и возникновение рецидива. У пациентов с продолжающейся гистологической активностью заболевания (ИАГ > 3) иммуносупрессивную терапию прекращать нельзя, т. к. в противном случае практически обязательно возникнет рецидив. Обострение активности АИГ во время поддерживающей терапии или после уменьшения интенсивности лечения требует повышения доз иммунодепрессантов и служит противопоказанием к полной отмене препаратов. Рецидив заболевания после отмены препаратов наблюдается часто (50–90 %) и обычно возникает в первые 12 мес. после прекращения лечения. Однако рецидивы возможны и в более поздний срок, что свидетельствует о необходимости пожизненного диспансерного наблюдения даже без применения иммуносупрессивной терапии. Рецидивом в соответствии с критериями IAHG считают повторное повышение активности АлАТ > 3 × ВГН, хотя у пациентов может наблюдаться и менее выраженное повышение активности АлАТ и/или уровня IgG. Лечение рецидива соответствует первоначальному лечению преднизолоном и азатиоприном и столь же эффективно индуцирует ремиссию, как и первичная индукционная терапия.

В настоящее время имеются экспериментальные схемы лечения АИГ, включающие такие препараты, как циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил и др. Однако их применение не вышло за рамки клинических испытаний.

**Лечение верифицированной HCV-инфекции с выраженным аутоиммунным компонентом** представляет особые трудности. Назначение ПегИФ в составе комбинированной ПВТ, который сам по себе является индуктором аутоиммунных процессов, может привести к ухудшению клинического течения заболевания вплоть до развития прогрессирующей печеночной недостаточности. В то же время кортикостероиды при вирусном гепатите способствуют усилению репликации вируса за счет подавления механизмов естественной противовирусной резистентности. Наиболее распространенным алгоритмом выбора терапии является ориентация на титры антител: АИГ>ВГС (ANA > 1:320) – кортикостероиды, АИГ<ВГС (ANA < 1:320) – противовирусные препараты.

Клиника Мейо предлагает применение кортикостероидов при титрах ANA или SMA более 1 : 320, в случае же меньшей выраженности аутоиммунного компонента рекомендуется назначение препаратов прямого противовирусного действия в зависимости от генотипа HCV. Другие авторы предпочитают не придерживаться столь строгих критериев, указывая на хороший эффект иммуносупрессоров (преднизолон и азатиоприна) при HCV-инфекции с выраженным аутоиммунным компонентом.