

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., доц., Панфилова В.Н.

Реферат

На тему: «Аутоиммунный гепатит»

Выполнила:

врач-ординатор Васильева О.Л.

Красноярск, 2021 г

1. Определение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – прогрессирующее гепатоцеллюлярное воспаление неясной этиологии, характеризующееся наличием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию.

АИГ - Характерные гистологические аномалии (лимфоплазмочитарный гепатит), повышенные уровни АСТ, АЛТ и общего IgG и наличие одного или нескольких характерных аутоантител

Неактивный цирроз печени - Отсутствие воспалительных инфильтратов как в портальных трактах, так и в фиброзных полосах при циррозе печени

Острый тяжелый АИГ - Желтуха, МНО $> 1,5 \times 2$, отсутствие энцефалопатии; отсутствие ранее признанных заболеваний печени³⁷⁰

Биохимическая ремиссия - Нормализация сывороточных АСТ, АЛТ и IgG уровня (У пациентов с циррозом печени в биохимической ремиссии может наблюдаться стойкое повышение уровня IgG.)

Гистологическая ремиссия - Отсутствие воспаления в ткани печени после лечения

Неудача лечения - Ухудшение лабораторных или гистологических показателей несмотря на соблюдение стандартной терапии

Неполный ответ - Улучшение лабораторных и гистологических данных, недостаточных для удовлетворения критериев ремиссии

Рецидив - Обострение активности заболевания после индукции ремиссии и отмены препарата

Непереносимость лечения - Невозможность продолжения поддерживающей терапии из-за побочных эффектов, связанных с лекарственными препаратами

2. Этиология и патогенез

Одна из теорий патогенеза АИГ предполагает, что болезнь вызвана экологическим триггером у генетически предрасположенного индивида. Точные отношения между генами и аутоиммунным процессом остаются в значительной степени неопределенными, но на молекулярном уровне они, как полагают, включают антиген, главный комплекс гистосовместимости (МНС) и Т-клеточный рецептор (TCR). Они образуют тройной комплекс, в котором короткие сегменты, называемые комплементарными детерминирующими областями (CDR), идентифицируют и контактируют с комплексом антиген-МНС. Вирусы, лекарственные препараты, травы и иммунизации были предложены в качестве триггерных агентов, но природа соответствующих антигенов все еще не определена, и в большинстве случаев не может быть идентифицирован специфический индуктор аутоиммунитета.

Большинство данных подтверждают центральную роль изменения функции Т-клеток в патогенезе АИГ, хотя нарушения функции В-клеток также могут быть важными. В этой потере толерантности подразумевается бегство от нормального подавления самореактивных Т-клеток, что приводит к продолжающемуся воспалению и некрозу.

3. Эпидемиология

АИГ рассматривается как относительно редкая болезнь: его распространенность в Европе и США составляет 3-17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – 0,1-1,9 случаев на 100 000.

В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ составляет 2,0%. Девочки и женщины составляют 75 % больных.

4. Классификация

В настоящее время выделяют АИГ 1-го и 2-го типов.

Таблица 1. Классификация аутоиммунного гепатита

Тип	антитела
1 (классический)	Антинуклеарные антитела (ANA)
	Антитела к гладким мышцам (ASMA)
	Анти-актиновые антитела (AAA)
	Антитела к растворимому антигену печени / поджелудочной железы (анти-SLA/LP) (anti-SLA/LP)
	Атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA)
2	Антитела к микросомам печени-почек-1 (anti-LKM-1)
	Антитела к цитозольному антигену (anti-LC1)
	Антитела к растворимому антигену печени anti-SLA/LP

АИГ 1-го типа характеризуется наличием в сыворотке антинуклеарных (antinuclear antibodies, ANA) и/или антигладкомышечных антител (smooth muscle antibody, SMA) в титре $\geq 1:80$ у взрослых и $\geq 1:20$ у детей. На долю этого типа, представляющего собой классический вариант болезни, приходится более 90% всех случаев АИГ. АИГ 1-го типа встречается в любом возрасте, но чаще от 10 до 20 лет или от 45 до 70 лет.

При АИГ 2-го типа в сыворотке определяются антитела к микросомам клеток печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек типа 1 (anti-LKM 1). АИГ 2-го типа составляет около 3-4% всех случаев АИГ, большую часть больных составляют дети от 2 до 14 лет. Заболевание может протекать тяжело, вплоть до развития фульминантного гепатита и быстрым прогрессированием до стадии цирроза. Возможно сочетание АИГ 2-го типа с инсулинзависимым диабетом, витилиго и тиреоидитом. АИГ 2-го типа более резистентен к иммуносупрессивной терапии; отмена препаратов обычно ведет к рецидиву.

Выделение АИГ 3-го типа большинством специалистов не поддерживается, так как его серологический маркер антитела к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа.

5. Клинические проявления

Аутоиммунный гепатит имеет гетерогенный характер, что приводит к выраженной вариабельности его клинических проявлений. Клинический спектр включает бессимптомных пациентов, пациентов со значительными, а иногда и изнурительными симптомами и пациентов с острой печеночной недостаточностью. Кроме того, длительные периоды субклинического заболевания могут возникать до или после проявления.

Физические данные варьируются от обычного физического осмотра до наличия гепатомегалии, спленомегалии, стигм хронического заболевания печени и желтухи.

Бессимптомные пациенты могут быть идентифицированы, когда они проходят обычные скрининговые обследования. В этих условиях обнаружение повышенного уровня аминотрансферазы может быть единственным ключом к наличию заболевания печени. Иногда бессимптомный пациент обнаруживается, когда проводится абдоминальная операция по какой-то другой причине, и хирург отмечает аномальную, иногда откровенно цирротическую печень.

На дальнем конце спектра находятся те пациенты, у которых остро, иногда с острой печеночной недостаточностью, возможно с глубокой желтухой, наблюдается повышенное протромбиновое время и значения аминотрансферазы $>1000 > \text{Ед/л}$. Такое начало встречается редко при аутоиммунном гепатите. Наличие инфильтрата в портальных областях и плазмноклеточных инфильтратов может помочь отличить таких больных от больных с другими формами острого гепатита. У многих пациентов с острой клиникой при биопсии был установлен цирроз печени. Продолжительность бессимптомного/субклинического течения, как правило, трудно установить. В некоторых случаях, оглядываясь назад, можно определить предыдущее волнообразное течение, которое, как считалось, отражало какое-то другое заболевание.

В дополнение к бессимптомному заболеванию и внезапному появлению у некоторых пациентов присутствуют различные легкие или тяжелые неспецифические симптомы, такие как усталость, вялость, недомогание, анорексия, тошнота, боль в животе и зуд. Артралгии с участием мелких суставов являются характерной клинической особенностью.

Внепеченочные проявления. Одним из ключей к диагностике аутоиммунного гепатита, может быть, сосуществование других аутоиммунных заболеваний. Заболевание обычно ограничивается печенью, но может быть связано с рядом других аутоиммунных заболеваний.

Заболевания, обычно наблюдаемые при аутоиммунном гепатите, включают гемолитическую анемию, иммунную тромбоцитопению (ИТП), сахарный диабет 1 типа, тиреозит, целиакию и язвенный колит (который чаще ассоциируется с первичным склерозирующим холангитом). Заболевание печени может предшествовать появлению колита при обоих заболеваниях. Кроме того, полигландулярный аутоиммунный синдром может возникать у детей с аутоиммунным гепатитом 2 типа.

Осложнения аутоиммунного гепатита те же, которые наблюдаются при любом прогрессирующем заболевании печени и возникают у пациентов с нелеченным или невосприимчивым заболеванием. Считается, что первичная гепатоцеллюлярная карцинома является естественным следствием прогрессирования хронического гепатита-цирроза печени. Аутоиммунный гепатит не является исключением из этой гипотезы, хотя прогрессирование в карциному встречается реже, чем при хроническом вирусном гепатите.

Иногда пациенты с аутоиммунным гепатитом и гепатоцеллюлярной карциномой имеют гепатит С в качестве осложняющего состояния, что делает связь с аутоиммунным гепатитом неопределенной. Кроме того, азатиоприн и другие иммуносупрессивные средства могут играть определенную роль в развитии некоторых злокачественных новообразований.

Таблица 2. Характерные особенности АИГ 1 и 2 типов

Характеристики	Тип 1	Тип 2
Частота	Взрослые 96 % (США)	Дети 9-12% (США), Великобритания - 38%
Возраст начала заболевания	Подростки и взрослые	До 14 лет
Манифестация	Общие хронические симптомы Асцит или ЖКТ кровотечение – редко Бессимптомно 25-34% Остро 25-75% Остро, тяжелое состояние 2-6%	Острое начало 40% Возможно острая печеночная недостаточность Частые рецидивы
Лабораторные особенности	Гипергаммаглобулинемия	Уровень IgA может быть снижен
Сопутствующие заболевания	Аутоиммунный тиреоидит Ревматические болезни ВЗК	Аутоиммунный тиреоидит Сахарный диабет Витилиго

6. Лабораторная диагностика

Рекомендуется проведение клинического анализа крови - может быть повышение СОЭ (часто значительное), умеренно выраженную тромбоцитопению, реже – лейкопению; анемию.

Рекомендуется проведение биохимического анализа крови. Типичным для АИГ является 5-10 и более кратное повышение трансаминаз сыворотки крови. Билирубин обычно повышен в 2 и более раз преимущественно за счет прямой фракции. Содержание γ -глобулинов или IgG более чем в 2 раза выше нормального уровня. Уровень щелочной фосфатазы обычно нормальный или слегка повышен, может быть повышена активность гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ).

В сыворотке нормальное содержание α 1-антитрипсина, меди и церулоплазмينا.

Рекомендуется определение аутоантител. У большинства больных с АИГ в сыворотке крови обнаруживают антинуклеарные (ANA) и/или антигладкомышечные антитела (SMA) - при АИГ 1-го типа или антитела к микросомам клеток печени и почек (anti-LKM 1) - при АИГ 2-го типа. Серонегативность по антимитохондриальным антителам (AMA). Пациентов с клинической картиной АИГ серонегативных по ANA, SMA, anti-LKM 1 необходимо протестировать на наличие других аутоантител: anti-SLA, anti-LC1, pANCA и др.

Рекомендуется определение маркеров вирусных гепатитов: серонегативность по маркерам вирусов гепатитов А, В и С.

7. Инструментальная диагностика

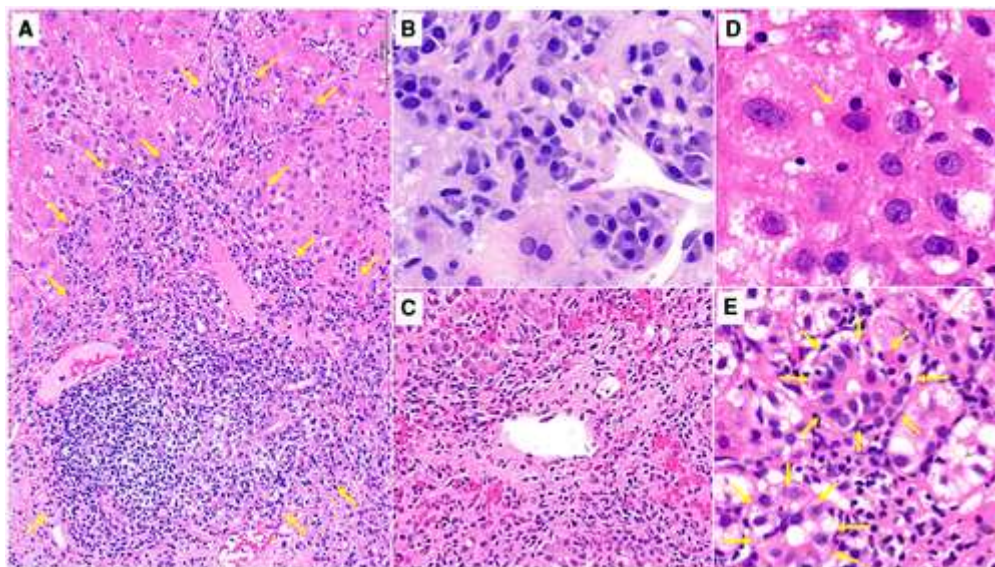
Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) печени и селезенки - позволяют выявить увеличение печени и реже селезенки, признаки портальной гипертензии и цирроза печени.

Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии.

Рекомендуется проведение биопсии печени, дающей возможность определения степени активности воспалительного процесса и стадии заболевания, а также исключения других нозологических форм. Гистологическая картина при АИГ характеризуется наличием перипортального или перисептального гепатита: лимфоплазмоцитарная инфильтрация в сочетании или без лобулярного компонента и порто-портальных или порто-центральных ступенчатых некрозов, часто с образованием розеток печеночных клеток и узловой регенерации.

Необходимо отметить, что специфических гистологических признаков АИГ не существует, и отсутствие плазмоцитарной инфильтрации не исключает диагноз. Портальные повреждения обычно не затрагивают желчные протоки, гранулемы встречаются редко. Иногда встречаются централобулярные (в 3-й зоне ацинуса) повреждения. При всех формах заболевания присутствует выраженный в той или иной степени фиброз.

Рисунок 1. Гистологические особенности, характерные для АИГ



А) Лимфоплазмоцитарная воспалительная инфильтрация портального тракта, охватывающий >50% окружности портального тракта (гематоксилин и эозин; увеличение, $\times 200$). В) преобладание плазматических клеток в портальном воспалительном инфильтрате (гематоксилин и эозин; увеличение, $\times 600$). С) Перивенулит центральной вены (гематоксилин и эозин; увеличение, $\times 400$). (D) Гепатоцит, подвергающийся эмпериполезису (стрелки; гематоксилин и эозин; увеличение, $\times 600$). Е) Розетки регенерирующих гепатоцитов (стрелки; гематоксилин и эозин; увеличение, $\times 600$)

8. Лечение

8.1 Консервативное лечение

Этиотропного лечения нет. Патогенетическая терапия включает иммуносупрессивную терапию, основой которой в настоящее время являются глюкокортикостероиды (ГКС). Её следует начинать сразу после постановки диагноза АИГ, вне зависимости от клинической симптоматики. Препаратами выбора служат преднизолон или метилпреднизолон;

применение последнего может быть сопряжено с меньшими побочными эффектами ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности.

С целью повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения дозы и, соответственно, побочного действия кортикостероидов, к терапии нередко добавляется азатиоприн, представляющий собой производное 6-меркаптопурина и обладающий антипролиферативной активностью.

В настоящее время рекомендуются различные схемы лечения АИГ:

монотерапия преднизолоном в высокой начальной дозе 60 мг/сут с быстрым снижением в течение 1 месяца до 20 мг/сут.

комбинированная терапия включает назначение преднизолона в дозе 30 мг/сут и азатиоприна в дозе 50 мг/сут с быстрым снижением дозы преднизолона на 10 мг/сут после первой недели и на 5 мг/сут после второй недели терапии до поддерживающей дозы 10 мг/сут.

Возможность отмены иммуносупрессоров рассматривается у пациентов не ранее, чем через 24 мес после достижения биохимической ремиссии. Перед отменой терапии целесообразно выполнение биопсии печени для констатации отсутствия некровоспалительных изменений.

Учитывая высокую частоту рецидива заболевания, обязательно динамическое наблюдение за пациентом с исследованием биохимических показателей (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) 1 раз в 3 мес, иммунологических (γ-глобулинов, IgG) – 1 раз в 6 мес.

Рецидив констатируется по повышению активности аминотрансфераз, с клинической симптоматикой либо без нее, во время лечения, в период снижения доз иммуносупрессоров или на фоне полной отмены препаратов. По обобщенным литературным данным, рецидив наблюдается у 50% пациентов в течение 6 мес после прекращения терапии и у 80% через 3 года. Рецидив АИГ требует возвращения к иницилирующим дозам преднизолона и азатиоприна, с последующим снижением доз до поддерживающих.

Первичная резистентность к иммуносупрессивной терапии, встречается у 5-14% больных с подтвержденным диагнозом АИГ. Эту небольшую группу пациентов можно четко выделить уже через 2 недели после начала лечения: показатели печеночных проб у них не улучшаются, а субъективное самочувствие остается прежним или даже ухудшается, что требует тщательного пересмотра первоначального диагноза для исключения других причин острого или хронического гепатита. Если диагноз АИГ подтверждается, такой пациент рассматривается в качестве кандидата на альтернативные методы терапии, либо, в случае неуклонного прогрессирования, на трансплантацию печени.

Отсутствие достаточного эффекта или плохая переносимость преднизолона и азатиоприна дает основание попытаться назначить другие иммуносупрессоры. Рекомендуются терапия с применением циклоспорина, будесонида, такролимуса, циклофосфида при АИГ, в том числе и у детей.

Циклоспорин А является селективным блокатором Т-клеточного звена иммунного ответа посредством репрессии гена, кодирующего интерлейкин 2. Применялся у пациентов с АИГ в дозировке 2,5-5 мг/кг/сут. Была продемонстрирована индукция стойкой ремиссии

АИГ на фоне лечения циклоспорином как у детей, так и взрослых. В некоторых случаях комбинировался с преднизолоном и азатиоприном. Применение представляет собой возможную терапевтическую альтернативу при АИГ, резистентном к другим препаратам. Назначение циклоспорина может рассматриваться и в тех случаях, когда речь идет о предупреждении задержки роста у детей и подростков.

Синтетический глюкокортикостероид будесонид характеризуется активным печеночным метаболизмом, высокой аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам и низкой частотой системных побочных эффектов. При пероральном приеме препарат на 90% задерживается печенью, где в высоких концентрациях воздействует на патогенные лимфоциты. Исследования продемонстрировали неоднозначные результаты относительно частоты достижения ремиссии АИГ. По-видимому, основное преимущество будесонида перед преднизолоном заключается в возможности длительной поддерживающей терапии у больных на доцирротической стадии с рано проявляющимся побочным действием системных стероидов.

Такролимус - макролидное лактоновое соединение, имеющее аналогичный циклоспориному механизм действия, но более выраженный и опосредованный связыванием с другим иммунофиллином. Пилотные исследования продемонстрировали возможность достижения биохимической ремиссии на фоне длительного применения такролимуса, в том числе у стероидорезистентных больных АИГ. Дозировка – 0,05-0,1 мг/кг/сут. Из нежелательных явлений чаще всего отмечается умеренное повышение креатинина и азота мочевины.

Циклофосфамид назначается вместе с преднизолоном в дозе 1–1,5 мг/кг/сут, как правило, у пациентов с непереносимостью азатиоприна. У некоторых больных возможен альтернирующий прием (50 мг через день). Длительное лечение нежелательно ввиду риска гематологических побочных эффектов.

8.2 Хирургическое лечение.

В связи с наличием в настоящее время реальной возможности проведения трансплантации печени у детей рекомендуется стремиться к наиболее ранней диагностике АИГ и своевременному выявлению показаний к проведению трансплантации печени у детей с признаками цирроза печени (ЦП), печеночноклеточной декомпенсацией и развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Обычно основанием для включения в лист ожидания служит появление признаков декомпенсации цирроза или кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Однако явная резистентность к проводимой терапии и неуклонное прогрессирование заболевания позволяют рассматривать в качестве кандидатов на пересадку печени больных на доцирротической стадии. В этих случаях показания определяются как множественными рецидивами на фоне применения стандартных и альтернативных схем медикаментозной иммуносупрессии, так и выраженными побочными эффектами стероидной и цитостатической терапии: остеопорозом, артериальной гипертензией, изъязвлениями пищеварительного тракта, диабетом, лейкопенией. В качестве признаков угрожающей печеночной недостаточности рассматриваются нарастающая гипербилирубинемия и мультилобулярные некрозы в биоптате.

Прогноз трансплантации благоприятный: 5-летняя выживаемость превышает 90%.

Вместе с тем следует учитывать возможность рецидива, частота которого составляет в среднем 10-35%. В то же время посттрансплантационная иммуносупрессия, в первую очередь ГКС, не только предотвращают отторжение, но и позволяют купировать рецидив.

9. Ведение пациентов

Диагностика и подбор иммуносупрессивной терапии осуществляется в специализированном стационаре, в котором имеются специалисты (гастроэнтеролог, гепатолог) с опытом ведения данной категории пациентов.

Дальнейшее наблюдение ребенка с АИГ включает: регулярное контрольное обследование с оценкой эффективности проводимой терапии в стационаре/дневном стационаре не менее 2 раз в год.

При достижении ремиссии больной АИГ подлежит наблюдению педиатром, гастроэнтерологом (гепатологом) не реже 1 раза в три месяца на протяжении 2 лет с обязательным определением лабораторных и серологических маркеров активности процесса; в дальнейшем – наблюдение специалистами и лабораторный контроль с частотой в 6-12 месяцев (по показаниям).

В период обострения врачебное наблюдение и лабораторное обследование проводится не реже 1 раза в 10 дней; по показаниям ребенка госпитализируют для коррекции терапии и стабилизации состояния.

Таблица 3. Другие состояния, подлежащие мониторингу

Возможное состояние	Профилактические действия
Повышенный риск остеопороза	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA scan), уровень витамина D
Повышенный риск заражения	Прививки, особенно от гепатита А и В
Повышенный риск развития других аутоиммунных заболеваний	Проверить функцию щитовидной железы

10. Список литературы

1. Mack, Cara L.; Adams, David; Assis, David N.; Kerkar, Nanda; Manns, Michael P.; Mayo, Marlyn J.; Vierling, John M.; Alsawas, Mouaz; Murad, Mohammad H.; Czaja, Albert J. (2019). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*, hep.31065—. doi:10.1002/hep.31065
2. Федеральные клинические рекомендации по аутоиммунному гепатиту. – 2016
3. Michael A Heneghan, MD, MMedSc, FRCPI. Autoimmune hepatitis: Clinical manifestations and diagnosis. 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://uptodatefree.ir/topic.htm?path=autoimmune-hepatitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
4. Michael A Heneghan, MD, MMedSc, FRCPI. Autoimmune hepatitis: Disease classification. 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://uptodatefree.ir/topic.htm?path=autoimmune-hepatitis-disease-classification>
5. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res*. 2019 Nov 25;2019:9437043. doi: 10.1155/2019/9437043. PMID: 31886312; PMCID: PMC6899271.
6. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute Severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation? *Liver Transpl*. 2019 Jun;25(6):946-959. doi: 10.1002/lt.25451. Epub 2019 Apr 25. PMID: 30900368.