



В. П. Шипулин<sup>1</sup>, Г. Д. Фадеенко<sup>2</sup>, Л. Л. Павловский<sup>1</sup>,  
В. В. Чернявский<sup>1</sup>, А. В. Неверовский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup> ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## Аутоиммунный гепатит: в поиске новых решений

Описаны подходы к лечению аутоиммунного гепатита (АГ) согласно последним международным рекомендациям, проанализированы их преимущества и недостатки. Освещены альтернативные схемы терапии АГ, перспективы внедрения в клиническую практику иммунологически активных и таргетных препаратов для лечения пациентов с АГ. Представлен клинический случай ведения пациентки с АГ на фоне неспецифического язвенного колита.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, преднизолон, азатиоприн, будесонид, микофенолатамофетил, такролимус.

После появления понятия «аутоиммунный гепатит» (АГ) прошло более 50 лет. Несмотря на прогресс в понимании этой проблемы, вопросы относительно диагностики и лечения АГ до сих пор актуальны. Это связано с распространенностью АГ. Так, в Европе она составляет 15–25 случаев на 100 тыс. населения [14, 16, 18, 25, 29]. Достоверных статистических данных относительно распространенности АГ в Украине нет. Согласно данным Центра медицинской статистики МЗ Украины, показатель заболеваемости хроническим гепатитом (ХГ) в 2013 г. увеличился на 12% по сравнению с 2006 г. В 2013 г. было зарегистрировано примерно 949,5 случая ХГ на 100 тыс. населения [1]. Чаще всего АГ встречается у молодых женщин (70–75% случаев) [3, 6, 21, 22, 24]. Согласно данным Европейской Ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver (EASL)), АГ может встречаться как у мужчин, так и у женщин независимо от возраста и этнической принадлежности [12]. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что АГ могут болеть пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) [6, 22, 24].

Аутоиммунный гепатит — это хроническое рецидивирующее заболевание, которое характеризуется гипер-γ-глобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител и гистологическими признаками гепатита. На сегодняшний день

золотым стандартом лечения АГ являются глюкокортикостероиды (преднизолон) как базисная терапия и цитостатики (азатиоприн) как дополнение к ней. Несмотря на положительную динамику во время приема этих препаратов, риск развития побочных реакций, непереносимости препаратов и осложнений АГ (цирроз печени, печеночная недостаточность) высокий. Поэтому ведется поиск альтернативного лечения АГ с менее вредным влиянием на организм и более эффективным воздействием на основное заболевание.

### Патогенез аутоиммунного гепатита

Единой точки зрения относительно патогенеза АГ не существует. Однако данные о влиянии факторов внешней среды и выявление генетических модификаций у пациентов позволяют предположить механизм развития АГ (рисунок).

Первоначальным в развитии АГ является наличие негативно заряженного антигенного пептида, который взаимодействует с положительным участком главного комплекса гистосовместимости на антиген-презентирующей клетке. В дальнейшем АЗС экспрессирует чужеродный антиген для презентации Т-клеткам (CD4<sup>+</sup>), с которых начинается аутоиммунный путь развития гепатита. Он может происходить в двух вариантах: с активацией Т-клеточного звена (Т-киллеры) и продукцией большого количества цитокинов (фактор некроза опухоли (TNF) и др.) или В-клеточного звена с экспрессией иммуноглобулинов. Выбор пути зависит не только от наличия

чужеродного антигена, но и от генетических модификаций, которые способствуют прогрессированию процесса. К ним относятся специфические аллели (DRB1\*0301, DRB1\*0401, DRB1\*1301), цитокиновый полиморфизм, особенно TNF и его рецептора (FAS), нарушение в работе регулирующих T-клеток и др. В результате активации иммунологических звеньев происходит разрушение гепатоцитов с освобождением в цитозоль большого количества фрагментов ДНК, которые являются потенциальными мишенями для иммуноглобулинов, тем самым поддерживая аутоиммунный воспалительный процесс.

### Классические подходы к лечению аутоиммунного гепатита

Лечение АГ основано на двух принципах: индукция ремиссии и поддержание ее. Для достижения этих целей используют две схемы лечения.

Первая схема — монотерапия с использованием преднизолона с максимальной дозировкой 60 мг/сут и последующим титрованием до 20 мг/сут, курс индукции ремиссии составляет 1 мес [9]. В одном исследовании было показано, что уровень смертности при использовании преднизолона по сравнению с плацебо составлял 56 и 14 % соответственно [7]. Хотя высокие дозировки преднизолона очень эффективны в индукции ремиссии, его токсическое воздействие на организм пациента и ряд побочных эффектов, появление которых прямо пропорционально увеличению дозы препарата (сахарный диабет, ожирение, остеопороз и др.), ограничивают широкое назначение преднизолона при АГ.

По мнению EASL более оптимальной схемой лечения АГ является ступенчатая терапия [12]. Ее суть заключается в приеме на начальных этапах преднизолона (30 мг/сут) с последующим

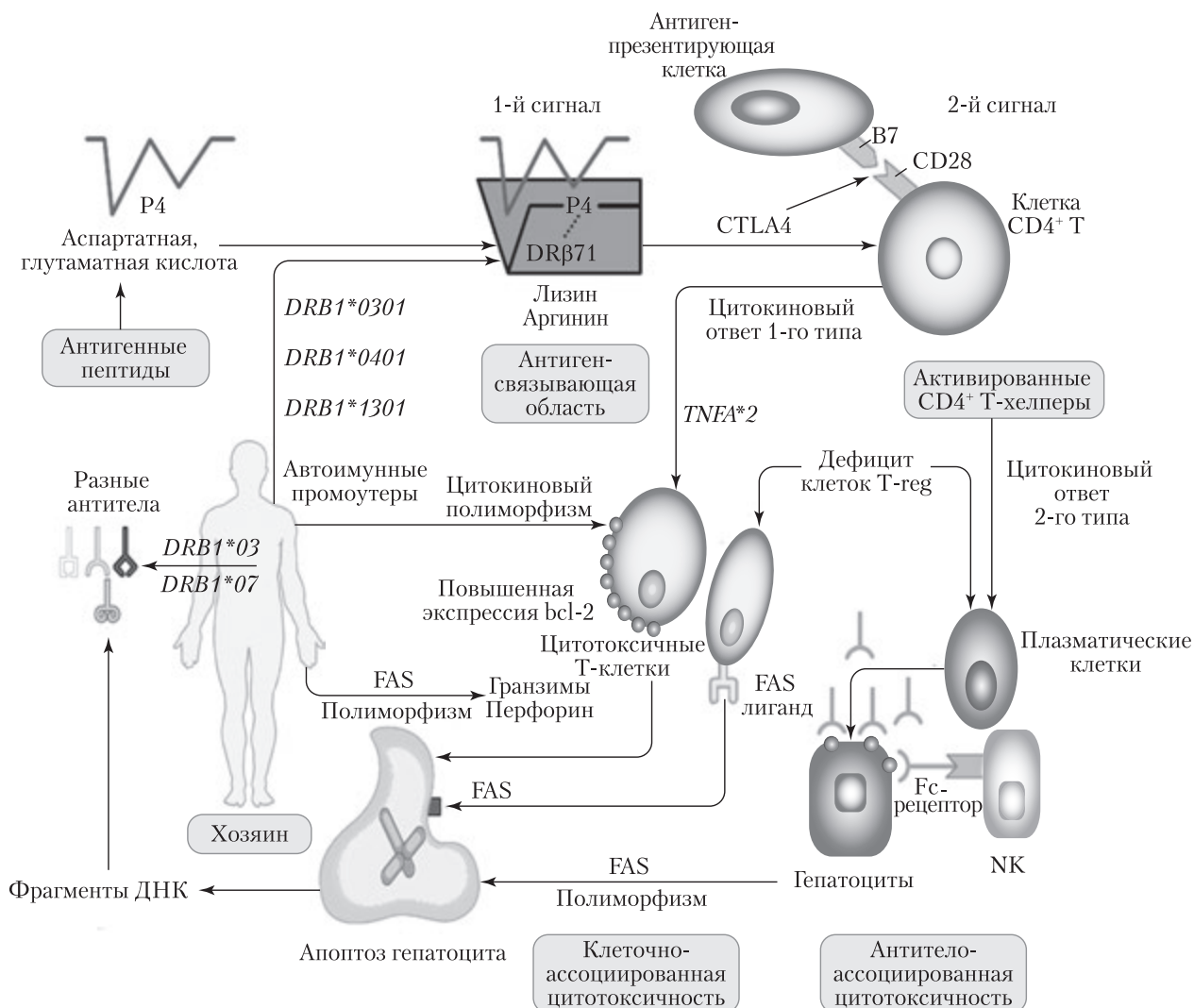


Рисунок. Интерактивный механизм развития аутоиммунного гепатита [8], адаптировано).  
Пояснения в тексте

(как правило, через 2 нед) добавлением азатиоприна (50 мг/сут). Основное преимущество данной терапии — сведение к минимуму побочных эффектов преднизолона путем снижения его дозировки за счет добавления азатиоприна. По эффективности эта схема сопоставима с монотерапией преднизолоном. Об этом свидетельствуют результаты исследования, проведенного клиникой Мейо (США): уровень выживаемости при использовании монотерапии преднизолоном, ступенчатой терапии и плацебо составлял 6, 7 и 41 % соответственно [26]. Поэтому с точки зрения безопасности комбинированная терапия преднизолоном и азатиоприном является предпочтительной. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что риск возникновения побочных эффектов при использовании только преднизолона по сравнению с комбинацией преднизолона и азатиоприна составлял 44 и 10 % соответственно [26].

Длительность лечения зависит от нормализации биохимических показателей (трансаминазы, иммуноглобулина G), и гистологической картины (нормальная гистологическая картина или минимальный гепатит). В среднем у 66–91 % пациентов она составляет до 2 лет [2, 11]. Согласно последним рекомендациям, курс лечения АГ должен составлять не менее 3 лет [12].

Некоторые пациенты (13 %) могут не отвечать на проводимое лечение, а у 9 % наблюдается существенное ухудшение клинической и лабораторной картины [20]. Это связано с побочными эффектами препаратов и их неэффективностью индуцировать ремиссию. Возникает дилемма: повысить дозу препаратов, усилив побочные эффекты, или применить другие препараты с более безопасным профилем.

### **Альтернативные подходы к лечению аутоиммунного гепатита**

К альтернативным препаратам, которые можно использовать при АГ, относятся: будесонид, микофенолатамофетил и ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус). Будесонид является альтернативным вариантом лечения, а остальные препараты относятся к терапии спасения.

Будесонид — это высокоселективный глюкокортикостероидный препарат с менее выраженными побочными действиями, чем преднизолон. В рандомизированном клиническом исследовании будесонид в комбинации с азатиоприном показал достаточную эффективность относительно снижения уровня трансаминаз по сравнению со стандартной комбинированной терапией (47 и 18 % соответственно). В этом же исследовании

была подтверждена безопасность будесонида по сравнению со ступенчатой терапией (28 и 53 % соответственно) [19]. При исследовании эффективности относительно индукции ремиссии также установлено преимущества будесонида по сравнению с преднизолоном (60 и 38,8 % соответственно) [17]. Однако будесонид не рекомендуют пациентам с циррозом печени или репаративным шунтированием, поскольку 90 % препарата метаболизируется печенью [13].

Микофенолатамофетил — представитель последнего поколения пуриновых антагонистов [9]. Результаты обследования 59 пациентов, которые принимали микофенолатамофетил (1 г/сут) в комбинации с преднизолоном (1 мг/кг массы тела), показали полную нормализацию содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ) и  $\gamma$ -глобулинов у 88 % пациентов и частичную клинико-лабораторную ремиссию — у 12 % [28]. Микофенолатамофетил также применяют в случае рефрактерности к кортикостероидам или при непереносимости азатиоприна. Однако высокая стоимость препарата и не всегда определенный эффект ограничивают его использование. Кроме того, препарат вызывает побочные эффекты в 34 % случаев и не рекомендуется беременным [10].

К ингибиторам кальциневрина относятся циклоспорин и такролимус. Циклоспорин, несмотря на высокую эффективность относительно индукции ремиссии и ее поддержания, имеет ряд недостатков, свойственных всем цитостатическим препаратам. Такролимус имеет более выраженный иммуносупрессивный эффект по сравнению с циклоспирином. При обследовании 9 пациентов с АГ и стероидной рефрактерностью эффективность такролимуса для снижения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и иммуноглобулина G и улучшения гистологической картины была подтверждена у всех пациентов [15]. Однако использование данной группы препаратов ограничено серьезными побочными реакциями, сильным иммуносупрессивным эффектом и квалификацией врача, назначающего терапию.

В настоящее время изучают иммунологически активные препараты, которые потенциально могут повлиять на течение и прогноз АГ. Обладая сильным иммуносупрессивным действием, они не только улучшают лабораторные и гистологические показатели, но и зарекомендовали себя как альтернативная терапия у пациентов с резистентностью к глюкокортикостероидам. К этой группе относятся: рапамизин (сиролиму), ритуксимаб, инфликсимаб. Исследование с участием 11 пациентов с рефрактерным АГ, принимавших инфликсимаб (5 мг/кг массы тела)

продемонстрировало значительное улучшение лабораторных показателей у 8 пациентов и гистологической картины — у 5 [27]. Однако серьезные инфекционные осложнения после приема этих препаратов ограничивают их использование и требуют тщательного подбора дозы и оценки риска.

### Перспективы

В последнее время появляется информация о разработках и исследованиях новых препаратов с более безопасным и эффективным профилем. Среди них особое внимание уделяют препаратам, влияющим на молекулярные и клеточные механизмы заболевания. К ним относятся комбинированный антиген-4 иммуноглобулин G и цитотоксических Т-клеток, который блокирует контакт антиген-презентирующей клетки с Т-клетками, предотвращая активацию и дифференцирование Т-клеток [23]. В экспериментальных мышинных моделях подтверждена эффективность использования регуляторных Т-клеток и натуральных киллеров. Среди перспективных препаратов выделяют симтузумаб, который способен подавлять разрастание соединительной ткани. Симтузумаб прошел первую стадию клинических испытаний на пациентах с фиброзом печени, показав хорошие результаты [4]. Продолжаются исследования эффективности антиоксидантов, ингибиторов каспаз, ингибиторов ангиотензина и витамина D.

### Выводы

Несмотря на большое количество данных относительно лечения АГ, выбор оптимальной терапии с минимальными побочными эффектами остается сложной задачей. Необходимо продолжить поиск новых препаратов и новых схем лечения. Все больше данных об эффективности и безопасности будесонида как альтернативы преднизолону. Перспективными препаратами в лечении АГ также являются микофенолатамофетил и ингибиторы кальциневрина как альтернатива азатиоприна. Все больше внимания уделяют препаратам таргетной терапии, влияющим на конкретные звенья аутоиммунного процесса. Хотя в настоящее время клинические испытания этих препаратов проходят начальные этапы, они продемонстрировали большой потенциал. В будущем, возможно, альтернативный подход к лечению АГ станет его основной терапией.

### Клинический случай

Пациентка Ш., 22 года, обратилась в клинику с жалобами на диарею до 3–4 раз в сутки с примесью слизи и крови, дискомфорт и вздутие живота, иктеричность кожных покровов и склер.

Со слов пациентки, считает себя больной около года, когда впервые был установлен диагноз неспецифического язвенного колита (по результатам колоноскопии и гистологического исследования). Пациентка лечилась по поводу аутоиммунного гепатита (преднизолон в дозе 50 мг/сут). Через год лечения преднизолоном по неизвестным причинам пациентка самостоятельно отменила прием препарата.

Были проведены дополнительные лабораторные обследования.

Общий анализ крови: лейкоциты —  $11 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 11%, сегментоядерные нейтрофилы — 57%, лимфоциты — 31%, моноциты — 9%, эритроциты  $3,10 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин — 100 г/л, СОЭ — 60 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок — 83 г/л, щелочная фосфатаза — 1209 ЕД/л, тимоловая проба — 15,0, общий билирубин — 35 мкмоль/л, прямой — 15 мкмоль/л, креатинин — 92 мкмоль/л, мочевины — 2,8 ммоль/л, АСТ — 1,32 ммоль/л, АЛТ — 1,62 ммоль/л.

Были исключены вирусные гепатиты В и С.

Для подтверждения аутоиммунного гепатита проведены анализы на наличие антиядерных антител (ANA), антител к гладкой мускулатуре (ASMA), антител к микросомам печени и почек (LKMA), а также антимиохондриальных антител (AMA). Получены следующие результаты: ASMA — 1:100, ANA — 1:1000 (норма — <100), LKMA и AMA — отрицательные.

Содержание кальпротектина в кале — 215,98 мкг/г (норма — до 50 мкг/г).

Пациентке были проведены колоноскопия, биопсия с последующим гистологическим исследованием биоптатов, подтвердившие диагноз неспецифического язвенного колита, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которое выявило признаки ХГ, спленомегалии и портальной гипертензии.

Установлен диагноз: Неспецифический язвенный колит, тотальное поражение толстого кишечника, умеренной активности, средней тяжести, стадия обострения. Аутоиммунный гепатит, тип 1, стадия обострения.

На фоне проводимого лечения «Салофальком» (2 г/сут), дексаметазоном, «Урсофальком» (750 мг/сут), пробиотиками, гепатопротекторами состояние пациентки улучшилось, полностью исчезли жалобы, имевшие место при поступлении в клинику, нормализовались некоторые лабораторные показатели (АЛТ — 0,46 ммоль/л, АСТ — 0,59 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 734 ЕД/л, общий билирубин — 8,48 мкмоль/л).



Пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями принимать «Урсофальк» в дозе 750 мг/сут на протяжении 6 мес, «Салофальк» в дозе 2 г/сут, преднизолон в дозе 30 мг/сут с дальнейшим снижением по схеме до 10 мг/сут. Пациентка отказалась принимать преднизолон, заменив его на метилпреднизолон в дозе 24 мг/сут со снижением до 8 мг/сут.

Через 2 месяца пациентка вновь обратилась в клинику с жалобами на послабление стула до 8 раз в сутки с примесью крови, иногда — слизи, тяжесть в правом подреберье.

Биохимический анализ крови: уровень АЛТ и АСТ — 1,81 и 1,34 ммоль/л соответственно, щелочная фосфатаза — 449 ЕД/л, тимоловая проба — 13,5.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости наблюдали признаки ХГ с переходом в цирроз печени, гепатоспленомегалию.

На фиброэластографии печени были выявлены признаки фиброза печени F4.

Установлен диагноз: Цирроз печени аутоиммунного генеза, стадия А по классификации Чайльда–Пью, F4 по результатам фиброэластографии. Неспецифический язвенный колит, тотальное поражение толстого кишечника, умеренной активности, непрерывно рецидивирующие течение, стадия обострения.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования — В. Ш., Г. Ф., Л. П., В. Ч.;*

*сбор и обработка материала, написание текста — Л. П., В. Ч., А. Н., редактирование — В. Ш., Г. Ф., В. Ч.*

Назначено лечение: метилпреднизолон в дозе 24 мг/сут, «Салофальк» — 2 г/сут, «Урсофальк» — 750 мг/сут, «Гептрал», «Ларнамин», «Карнитит».

После курса лечения состояние пациентки не улучшилось. Лабораторные показатели оставались на высоком уровне с незначительной отрицательной динамикой. В связи с этим больной был назначен цитостатик (азатиоприн в дозе 50 мг/сут) с контролем общего анализа крови, биохимических показателей крови (АСТ, АЛТ) через 2 нед. При повторном осмотре состояние пациентки не улучшилось, сохранялись жалобы на дискомфорт в правом подреберье, диспептические явления. Положительной динамики в лабораторных показателях не наблюдали. Была удвоена доза азатиоприна до 100 мг/сут. Рекомендовано провести повторный осмотр через 2 нед.

Можно сделать вывод о нецелесообразности назначения метилпреднизолона в данном случае. Несмотря на преимущества метилпреднизолона по сравнению с преднизолоном, он не является протокольным препаратом и не упомянут в новых рекомендациях по лечению аутоиммунного гепатита. Эффективность метилпреднизолона имеет недостаточную доказательную базу. В рассмотренном клиническом случае назначение азатиоприна было отсрочено, так как его необходимо было назначить при первом визите как дополнение к преднизолону.

## Список литературы

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги аутоімунного гепатиту від 06 листопада 2014 року № 826.
2. Kanzler S., Gerken G., Lohr H. et al. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 34. — P. 354–355.
3. Abe M., Mashiba T., Zeniya M. et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey // J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 46. — P. 1136–1141.
4. Albert J. Czaja diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions // Gut. Liver. — 2016. — N 10 (2). — P. 177–203.
5. Boberg K.M., Aadland E., Jahnsen J. et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population // Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 33. — P. 99–9103.
6. Chen J., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 39. — P. 117–124.
7. Cook G.C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis // Q. J. Med. — 1971. — Vol. 40. — P. 159–185.
8. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis. Part A: Pathogenesis // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — N 1. — P. 113–128.
9. Czaja A.J. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis // Exp. Opin. Pharmacother. — 2014. — Vol. 15. — P. 1715–1736.
10. Czaja A.J. Mycophenolatemofetil to the rescue in autoimmune hepatitis: a fresh sprout on the decision tree // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 51. — P. 8–10.
11. Czaja A.J. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2013. — Vol. 38. — P. 343–364.
12. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis 2015.
13. Geier A., Garton C., Dietrich C.G. et al. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC // World J. Gastroenterol. — 2003. — N 9. — P. 2681–2685.
14. Krawitt E.L. Autoimmune hepatitis // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 54–66.
15. Larsen F., Vainer B., Eefsen M. et al. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 3232–3236.
16. Lohse A.W., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 171–182.