



**Проф. Т.Д. Звягинцева,**

**доц. А.И. Чернобай**

Харьковская медицинская академия  
последипломного образования  
Кафедра гастроэнтерологии

## Аутоиммунный гепатит

**А**утоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалительным процессом, с наличием фиброза, гипергаммаглобулинемии, циркуляцией в крови определенного спектра тканевых аутоантител и в большинстве случаев отвечающее на иммуносупрессивную терапию.

Заболевание встречается преимущественно у женщин (80%), имеет прогрессирующее течение и сопряжено с разнообразными системными проявлениями.

### Распространенность

АИГ относится к редким заболеваниям. По данным различных авторов, распространенность его варьирует от 2,2 до 17 случаев на 1000 000 населения. В европейской популяции она составляет 0,1—1,9 на 100000 жителей в год, в Японии значительно ниже — 0,01—0,08 случаев на 100000 населения. 10—23% хронических заболеваний печени обусловлены аутоиммунным гепатитом. Болеют преимущественно женщины (соотношение мужчин и женщин 1:12). Заболевание чаще развивается в возрасте от 15 до 24 лет, второй пик заболеваемости отмечается в возрастной период от 45 до 55 лет. На долю АИГ приходится 2—6% всех трансплантаций печени.

### Этиология

Причина аутоиммунного гепатита остается неизвестной.

В качестве возможных этиологических факторов обсуждается роль вирусной инфекции (вирусы гепатита А, В, D и С, Е, вируса простого герпеса 1-го типа, кори, вируса Эпштейна-Барр (EBV), ВИЧ, ретровирусов), реактивных метаболитов лекарственных препаратов, экзогенных веществ, наследственной предрасположенности.

Роль вирусов гепатита и других гепатотропных вирусов как триггерных факторов в развитии АИГ заключается в следующем:

— вирусы могут индуцировать аутоиммунитет посредством высвобождения цитокинов, которые активируют аутореактивные Т-клетки и модифицируют процессинг и презентацию собственного антигена,

— вирусы могут активировать аутореактивные Т-клетки путем молекулярной мимикрии (сходство структур нормальных белков и белков вируса) собственных антигенов или путем суперантигенной стимуляции значительной части Т-клеток, которые включают аутореактивные иммуноциты.

У ряда больных АИГ (4% по данным клиники Мэйо) имеются серологические маркеры HBV-инфекции.

Аутоиммунный гепатит в редких случаях может быть исходом ранее перенесенного вирусного гепатита А, что объясняется рядом специфических иммунных нарушений, характерных для данной инфекции.

Особая роль в развитии АИГ отводится вирусу гепатита С (HCV) в связи с частым выявлением этой инфекции при АИГ-2 (HCV RNA встречается с частотой от 10 до 80%), а также свойственными ей внепеченочными поражениями и серологическими маркерами аутоиммунитета (криоглобулины, ANA, SMA, LKM-1 и др.) HCV-инфекция также выявляется у 11% больных АИГ-1 типа.

К настоящему времени получены данные, которые свидетельствуют о том, что вирусы гепатита и другие гепатотропные вирусы в зависимости от ответа хозяина (обусловленного генетически) могут вызвать развитие различных форм хронического гепатита: I — хронический вирусный гепатит (В, С, D) — при персистенции агента и незначительной роли аутоиммунных нарушений; II АИГ — выраженные аутоиммунные реакции в отсутствие персистенции вируса, который играет роль триггерного фактора (HAV, HBV, EBV, HEV); III АИГ — выраженные аутоиммунные реакции в сочетании с хронической вирусной инфекцией (персистенция вирусов: HBV, HDV, HCV).

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе АИГ. Предрасположенность к заболеванию

аутоимунним гепатитом определяется носительством аллелей HLA DR B1\*0301 или HLA DR B1\*0401.

У больных с гаплотипом HLA DR3 заболевание манифестируется раньше, а частота неэффективности лечения и рецидивов после его прекращения оказывается выше, чем у пациентов с типом DR4.

Реактивные метаболиты лекарственных средств могут инициировать иммунопатологические реакции. Установлено, что биохимические, иммунологические и гистологические изменения печени, неотличимые от таковых при спорадическом АИГ, могут вызвать оксифенизатин, метилдопа, нитрофурантоин, миноциклин, диклофенак, пемолин, пропилтиоурацил, тиэниловая кислота (АИГ II — го типа). Другие препараты (сульфаниламиды, изониазид) могут индуцировать гистологические изменения печени, наблюдаемые при АИГ, которые не сопровождаются характерными иммуносерологическими признаками.

Метаболизирующие лекарства ферменты семейства цитохрома P450 (CYP2D6) и УДФ — глюкуронилтрансферазы являются мишенями аутоиммунных реакций, индуцируемых как лекарствами, так и вирусами.

О роли аутоиммунных реакций свидетельствует обнаружение в крови пациентов антител, направленных против ткани печени. Эти антитела имеют в первую очередь диагностическое значение, их роль в патогенезе заболевания пока еще не ясна.

Возможно, что в развитии заболевания принимают участие несколько этиологических факторов, которые при наличии наследственной предрасположенности к аутоиммунным реакциям, запускают воспалительный процесс в печени.

### Патогенез

Современные представления о патогенезе АИГ предусматривают взаимодействие факторов окружающей среды, нарушения механизмов иммунной толерантности и генетической предрасположенности. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих некрвоспалительных и фибротических изменений в печени.

Ключевая роль в патогенезе АИГ принадлежит Т-лимфоцитам. Аутоантигены клеток печени (прежде всего, клеточной мембраны) связываются с антигенпрезентирующими клетками (АПК) или непосредственно с гепатоцитами вместе с молекулами HLA класса II для распознавания CD4 Т-хелперными лимфоцитами (Тх1 и Тх2). При недостаточной ответной реакции CD8 Т-супрессорных лимфоцитов (Тс) активированными хелперными лимфоцитами, высвобождаются и вырабатываются различные цитокины (ИЛ-2, ФНО-α, ИФН-γ). При этом включаются следующие механизмы, ведущие к разрушению гепатоцита:

- стимуляция цитотоксичных Т-лимфоцитов;
- активация макрофагов с помощью ИФН-γ;
- выработка аутоантител В-лимфоцитами или плазматическими клетками;
- опосредованное антителами разрушение гепатоцитов клетками-киллерами и комплементом.

У пациентов с аутоиммунным гепатитом при отсутствии лечения и в периоде обострения обнаруживается дефицит или функциональная недостаточность CD4+ CD25+ регуляторных Т-клеток (рис. 1).

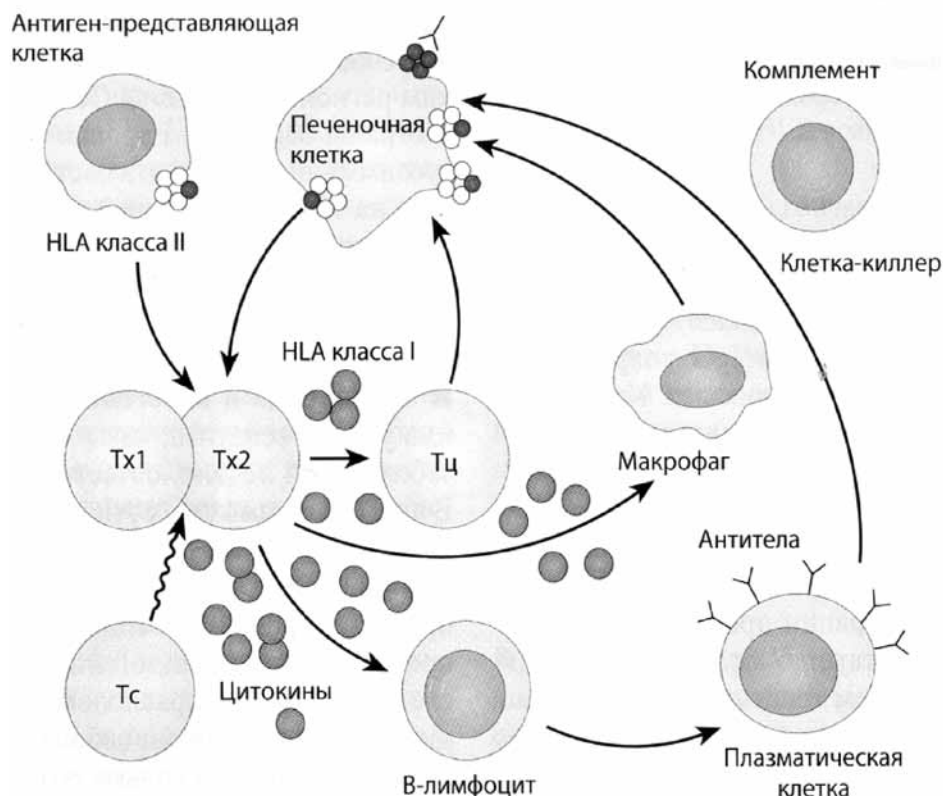


Рис. 1. Патогенез аутоиммунного гепатита (по В. Герок, Хуберт Е. Блюм, 2009)

Обнаруживаемые при АИГ аутоантитела (главные признаки данного заболевания), не являются патогенными, их продукция обусловлена деструкцией гепатоцитов.

Диагностическое значение имеют следующие антитела:

ANA — антинуклеарные антитела;

SMA — антитела к гладкой мускулатуре (актино-вые);

LKM — антитела к микросомальному антигену печени и почек: (LKM-1 к CYP2D6, LKM-2 к CYP2C9, LKM-3 к УДФ-глюкурозилтрансферазе и CYP1A2);

LM — антитела к микросомам печени;

Анти-ASgP-R — антитела к асиалогликопротеиновому рецептору;

Анти-SLA — антитела к растворимому антигену печени (цитокератину);

Анти-LC1 — антитела к цитозольному антигену печени;

Анти-LP — антитела к цитозольному антигену печени и поджелудочной железы;

Анти-LPM — антитела к антигену 60-kDa плазматической мембраны гепатоцитов человека;

Антитела к сфинголипидам — антитела к сульфатированному галактоцерамиду;

Выделяют три типа АИГ, соответственно профилям выявляемых аутоантител.

Для АИГ I-го типа характерно наличие антиядерных и/или антител к гладкой мускулатуре (анти-SMA, анти-ANA позитивный). АИГ- I (в Европе и Северной Америке) сочетается с HLA-A1-B8-DR3-гаплотипом и реже с HLA-1-B8-DR4 — гаплотипом. В Японии у больных АИГ- I выявляется только HLA DR4.

Для АИГ I-го типа характерным является циркуляция ANA у 70—80 % больных и/или SMA у 50—70 %, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (p-ANCA) и наличие HCV-инфекции в 11 % случаев. Наиболее специфичными являются антиактиновые антитела (AAA). АИГ- I наблюдается чаще у женщин (8:1). Заболевание развивается в основном у лиц старшего возраста (к этому типу относится и классический «люпоидный гепатит» молодых девушек), характеризуется внепеченочными проявлениями и хорошим прогнозом. Часто (15—34% случаев) встречаются ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, целиакия, язвенный колит и другие. Больные адекватно отвечают на лечение кортикостероидами, причем у 20 % больных сохраняется стойкая ремиссия после отмены иммуносупрессоров. Цирроз печени формируется у 43 % не леченных больных в течение 3 лет.

Для АИГ II-го типа характерным является наличие сывороточных антител — почки микросомальных антител I-го типа (анти- LKM -1 позитивный — у 100 % больных, иногда в сочетании с LKM-3 и антителами к печеночно — цитозольному антигену — анти-LK-1). При этом типе АИГ с различной частотой (от 10 до 80 % и выше) определяются анти-HCV и HCV РНК,

что послужило основанием для выделения HCV- сочетающегося аутоиммунитета. Вирус простого герпеса в данном случае принимает участие в индукции образования антител и возникновении АИГ.

АИГ-II составляет 10-15% всех случаев заболевания, преимущественно у пациентов до 14 лет; взрослые составляют до 20% больных. Данный тип характеризуется высокой частотой сопутствующих иммуноопосредованных заболеваний, выраженной биохимической и гистологической активностью, нередко острым дебютом и быстрым прогрессированием. АИГ-II более резистентен к иммуносупрессии, и отмена препаратов ведет к рецидиву. Цирроз печени за 3 года формируется у 82 % больных, что ухудшает прогноз заболевания.

При АИГ III-го типа определяются антитела к растворимому печеночному антигену и печеночно-панкреатическим антигенам (анти-SLA позитивный и анти-LP-позитивный). В ряде случаев его считают подтипом АИГ-1 в связи со сходным клиническим течением и частым выявлением ANA и SMA. Наблюдается у лиц молодого возраста, в основном у женщин (90 %).

### Клиническая картина

Заболевание чаще всего начинается постепенно, но у 25—40 % пациентов может проявляться внезапно. Примерно у трети больных заболевание клинически неотличимо от затянувшегося ОВГ, однако длительно сохраняющаяся желтуха позволяет заподозрить хроническое заболевание печени. У ряда пациентов заболевание может не проявляться клинически и диагноз устанавливается случайно, в 10—20 % случаев уже на стадии цирроза печени.

АИГ наиболее часто проявляется неспецифическими симптомами и характеризуется широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного до тяжелого, иногда фульминантного гепатита с наличием или отсутствием внепеченочных признаков.

АИГ может возникнуть незаметно в виде тяжести в правом подреберье, общего недомогания, образования кровоподтеков, эпизодов желтушного окрашивания слизистых оболочек и кожных покровов. Характерным для данного заболевания является сочетание поражения печени и признаков иммунных нарушений.

Наиболее часто больные жалуются на слабость, утомляемость, снижение работоспособности, анорексию, интенсивную желтуху, увеличение печени, темную мочу, артралгии, миалгии, лихорадку. У 1/3 женщин наблюдается аменорея. В сыворотке крови резко повышается уровень билирубина до 100—300 мкмоль/л и активность трансаминаз (более 10 норм), что требует проведения дифференциальной диагностики с ОВГ.

Другой вариант начала АИГ проявляется внепеченочными симптомами — фебрильной лихорадкой, ускоренной СОЭ до 50 мм/час, тахикардией, и в течение нескольких лет может протекать под маской тиреотоксикоза, ревматоидного полиартрита, миокардита, системной красной волчанки, лимфограну-

ломатоза, иммунного васкулита и др. В дальнейшем присоединяется иктеричность склер и кожных покровов, увеличение печени и селезенки.

Лихорадка часто сочетается с болями в животе, артралгиями, миалгиями, на поздних стадиях к этим симптомам присоединяются прогрессирующая желтуха, кожный зуд, геморрагические высыпания (рецидивирующая пурпура) в виде точек и пятен, не исчезающих при надавливании и оставляющих после себя темную пигментацию. Иногда присоединяется волчаночная и узловатая эритема, очаговая склеродермия.

Клиническая картина в развернутой стадии заболевания многообразна: характерно медленное неуклонное прогрессирование желтухи, лихорадки до фебрильных цифр (39 °С), нарастание кожного зуда, выраженных артралгий и миалгий, боли в животе, геморрагических высыпаний, гепатомегалии, присоединяются эндокринные нарушения (стрии, гирсутизм, акне). При объективном исследовании часто обнаруживаются перемежающаяся желтуха, усиливающаяся при выраженной активности заболевания, «печеночные знаки» — телеангиэктазии, пальмарная эритема, гепатомегалия с болезненным умеренно плотным краем печени, у части больных — спленомегалия. Асцит встречается значительно реже.

АИГ является системным заболеванием и сопровождается поражением ряда внутренних органов, кожи, серозных оболочек.

Внепеченочные проявления (аутоиммунные синдромы) выявляются у 48% больных АИГ, связаны с повышенным уровнем сывороточных ЦИК, содержащих Ig M и титра аутоантител (ANA, SMA), а так же и с перекрестными иммунными комплексами, связанных с общностью тканевых антигенов ряда органов (антигены желчных протоков, слизистых оболочек желудка, почек, слюнных желез и др.).

Аутоиммунные синдромы включают: лихорадку, рецидивирующую пурпуру, кожные васкулиты, артралгии с вовлечением крупных суставов с перипартикулярным воспалением, миалгии, полимиозит, лимфаденопатию, фиброзирующий альвеолит, первичную легочную гипертензию, плеврит, перикардит, миокардит, тиреоидит Хашимото, гломерулонефрит, синдром Шегрена, язвенный колит, болезнь Крона, идиопатическую тромбоцитопению и другие заболевания.

Печеночная энцефалопатия развивается в терминальной стадии, признаки «малой» печеночной недостаточности (сонливость, вялость, снижение трудоспособности) часто наблюдаются в период обострения заболевания. Большинство больных погибают в течение первых лет заболевания, особенно при непрерывно рецидивирующем течении, у части больных формируется макронодулярный цирроз печени (ЦП). Следует отметить, что переход хронического АИГ в ЦП сопровождается более высокой летальностью по сравнению с активным ХВГ.

Со стороны лабораторных показателей имеют место следующие изменения: ускоренная СОЭ (от 40 до 60 мм/ч); цитопения, эозинофилия (от 9 до 48%), ча-

сто в сочетании с Кумбс — положительной гемолитической анемией, резкое повышение АЛТ (в 7—10 раз выше нормы) при обострении,

- резкое повышение билирубина (более 10 раз), нарастание тимоловой пробы;
- положительный LE — клеточный тест, наличие аутоиммунных антител (ANA, SMA, LKM-1 и др.), диспротеинемия (гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия в сочетании с нарастанием IgG), положительный ревматоидный фактор, реакция связывания комплемента.

**Диагноз**

Диагноз АИГ устанавливается при отсутствии в анамнезе гемотрансфузий, приема гепатотоксических медикаментов, злоупотребления алкоголем, при уровнях  $\gamma$ -глобулинов и IgG более, чем в 1,5 раза превышающих нормальные значения, при титрах ANA, SMA, LKM выше 1:88 для взрослых. Значительно и в большей степени повышается активность АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глобулинов, IgG по сравнению со ЩФ и ГГТП на фоне характерных для заболевания алелей HLA B8 и DR3 у большинства больных (80%).

Диагноз АИГ может быть установлен только после исключения более распространенных заболеваний печени, таких, как алкогольные, лекарственные и вирусные гепатиты, первичные аутоиммунные холестатические заболевания печени, болезнь Вильсона-Коновалова, недостаточность альфа1-антитрипсина наследственный гемохроматоз.

Таблица 1

**Диагностические критерии АИГ, разработанные Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) (по В.Т. Ивашкину и соавт., 2009)**

Критерий	Количество баллов
Повышение уровня сывороточного Ig G, г/л:	
более 16	1
более 18,5	2
Аутоантитела:	
ANA, ASMA или LKM более 1:40	1
более 1:80 или SLA/LP+	2
Гистологическая картина:	
не противоречит диагнозу АИГ	1
характерна для АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита	2
<b>Более 5 баллов — диагноз АИГ вероятен; более 6 — диагноз АИГ подтвержден</b>	

**Морфология**

Характерным является высокая степень активности хронического гепатита (портальный и перипортальный мононуклеарно-клеточный инфильтрат — от ступенчатых до мостовидных и мультилобулярных некрозов), преимущественно лимфоплазмочитарная инфильтрация, признаки лобулярного гепатита с выраженной плазматической реакцией.

Существенным морфологическим признаком АИГ считается наличие в составе инфильтрата значительного количества плазматических клеток, содержащих IgG.

При иммуногистохимическом исследовании можно обнаружить экспрессию HLA класса II на гепатоцитах, а также дифференцировать подтипы лимфоцитов: отношение подтипов CD4/CD8 составляет при АИГ 1:1, тогда как при хроническом вирусном гепатите отмечается отчетливое преобладание подтипа CD8.

**Лечение**

Целью терапии АИГ является предотвращение прогрессирования заболевания, развития ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Согласно рекомендациям экспертов AASLD терапия обязательно показана в следующих случаях:

- при повышении активности сывороточных трансаминаз в 10 раз и более от верхней границы нормы,
- при повышении активности сывороточных трансаминаз в 5 раз, уровня гамма-глобулинов в 2 раза от верхней границы нормы,
- при ступенчатых или мостовидных некрозах в биоптате печени.

Традиционно для лечения АИГ в течение уже многих десятилетий используются глюкокортикостероиды (ГКС) в виде монотерапии или их сочетание с цитостатиками — азатиоприном, 6-меркаптопурином в течение длительного времени, а при необходимости и пожизненно. Поликлональная гаммапатия является показанием для лечения ГКС и цитостатиками в более высоких дозах, чем при выраженном невирусном цитолизе.

сивный эффекты). Преднизолон назначается в дозе 60 мг/сут в течение первой недели, в последующем дозу препарата снижают на 10 мг /нед до достижения 30 мг/сут. Затем снижение дозы производится на 5 мг/нед тех пор, пока уровень АЛТ будет меньше 2N.

Преднизолон в дозе 10—20 мг в сочетании с азатиоприном (иммунодепрессант, подавляет активно пролиферирующие иммунокомпетентные клетки, снижает В-клетки, уровень Ig G и Т-хелперов) в дозе 50—100 мг. Поддерживающие дозы преднизолона 5—10 мг, азатиоприна — 25—50 мг. Вместо азатиоприна можно использовать 6-меркаптопурин в дозе 25—100 мг/сут в комбинации с преднизолоном.

При положительном ответе на лечение иммуносупрессоры могут быть отменены через 1—2 года при отсутствии воспалительных изменений в печеночном биоптате.

Буденофальк (будесонид) — топический кортикостероид, назначается в капсулах по 3 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды сроком 8 недель, при достижении ремиссии дозу уменьшают до 3 мг 1 раз в сутки.

На фоне длительной терапии глюкокортикоидами могут развиваться язвы желудка и ДПК, синдром Кушинга, ожирение, акне, остеопороз, повышение артериального давления, катаракта, стероидный диабет, инфекционные осложнения.

У 10% пациентов, принимающих азатиоприн в дозе 50 мг/сут, развиваются побочные эффекты в виде холестатического гепатита, панкреатита, угнетается костномозговое кроветворение.

Относительными противопоказаниями к лечению азатиоприном являются лейкопения, кратковременное лечение, беременность, злокачественная опухоль.

В большинстве случаев АИГ поддается лечению комбинацией преднизолона и азатиоприна. Однако, по современным сведениям, 20% пациентов остаются невосприимчивы к указанным препаратам или плохо их переносят, 10% вынуждены прекратить лечение в связи с развитием серьезных побочных эффектов.

Для лечения тяжелой формы АИГ используются следующие схемы лечения:

- преднизолон — 30 мг — 1-я неделя, 20 мг — 2-я неделя, 15 мг — 3-я и 4-я недели, 10 мг — поддерживающая доза + азатиоприн 50 мг постоянно после 1-й недели; или:
- преднизолон — 60 мг — 1-я неделя, 40 мг — 2-я неделя, 30 мг — 3-я и 4-я недели, 20 мг — поддерживающая доза. Относительными противопоказаниями к лечению являются: постменопауза, остеопороз, диабет, артериальная гипертензия, симптомы гиперкортицизма; или:
- буденофальк — 9 мг в сутки + урсодезоксихолевая кислота (УДХК) 13—15 мг/кг/сут.

С современных позиций приоритет в лечении АИГ принадлежит урсодезоксихолевой кислоте, которая обладает цитопротективным, иммуномодулирующим, антихолестатическим и антифибротическим действием, особенно при выраженном холестазае, в дозе 15—20 мг/кг/сут. Применяется в качестве монотерапии или в комплексе с преднизолоном или

Таблица 2

**Показания к лечению АИГ (данные клиники Мэйо (Ивашкин В.Т., 2001))**

Абсолютные	Относительные	Лечение не проводится
Выраженные симптомы	Симптомы умеренно выраженные или отсутствуют	Бессимптомное течение с небольшими лабораторными изменениями
Неуклонное прогрессирование	АСТ 3-9 норм	АСТ <3 норм
АСТ ≥ 10 норм	γ-глобулины < 2 норм	Выраженная цитопения
АСТ ≥ 5 норм+ γ-глобулины ≥ 2 норм	Перипортальный гепатит	Портальный гепатит
Мостовидные или мультилобулярные некрозы		Неактивный цирроз Декомпенсированный цирроз с кровотечением из вен пищевода в анамнезе

При АИГ назначается преднизолон или метилпреднизолон или буденофальк в качестве монотерапии (основной механизм действия — нарушение продукции цитокинов, которые участвуют во взаимодействии иммунокомпетентных клеток, выраженный противовоспалительный, иммуносупрес-

буденофальком и азатиоприном, что позволяет снизить дозы и уменьшить побочные эффекты этих препаратов.

При достижении стабилизации активности заболевания в качестве поддерживающей терапии возможно назначение гепатопротекторов-антиоксидантов: силимаринсодержащих (легалон), вместе с комплексом витаминов группы В.

При АИГ, сочетающихся с персистенцией вирусной инфекции (HBV- и HCV) рекомендуется лечение в течение 3–6 месяцев в зависимости от преобладания аутоиммунных (преднизолон) или вирусных (противовирусные препараты ИФН-α) проявлений болезни.

Продолжительность традиционного лечения АИГ обусловлена тем, что после достижения ремиссии, терапию необходимо продолжать еще в течение не менее 12 мес. При прекращении лечения реактивация заболевания в течение года наблюдается у 80–90%. Вопрос о том, какую поддерживающую терапию лучше назначить (только азатиоприном или азатиоприном в комбинации с преднизолоном), решается индивидуально, в зависимости от побочных эффектов препаратов.

В случаях недостаточной эффективности традиционной терапии при лечении АИГ используют иммуносупрессоры разных фармакологических групп: такролимус (програф), циклоспорин А (сандиммун), циклофосфамид, микофенолат мофетила и другие, однако они не имеют подтвержденной доказательной базы при лечении АИГ.

Другие альтернативные стратегии лечения АИГ включают назначение метотрексата, 6-тиогуанина, инфликсимаба (анти-TNF-α) и ритуксимаба (анти-CD20), однако клинических данных на сегодняшний день недостаточно для оценки профиля эффективности и безопасности.

Включение методов экстракорпоральной гемокоррекции (объемный плазмаферез, криоферез, экстракорпоральная терапия) в комплексную терапию АИГ позволяет улучшить результаты лечения: наблюдается регресс клинических симптомов, снижается концентрация сывороточных гамма-глобулинов и титр антител.

Рецидив заболевания наблюдается у 50% пациентов в течение 6 месяцев после прекращения терапии и у 80% через 3 года. Он ассоциирован с формированием цирроза у 38% больных и развитием печеночной недостаточности у 14%. Рецидив нередко требует возвращения к иницилирующим дозам преднизолона и азатиоприна, либо, по крайней мере, их повышения по сравнению с исходными схемами лечения.

### Прогноз

Не леченный аутоиммунный гепатит имеет плохой прогноз: 5-летняя выживаемость составляет 50%, 10-летняя — 10%. При лечении АИГ современными методами 20-летняя выживаемость превышает 80%, при развитии декомпенсированного ЦП она снижается до 10%. Трансплантация печени дает хороший результат.

Помимо традиционных типов АИГ, встречаются нозологические формы, имеющие наряду с классическими признаками, черты ПБЦ, ПСХ или хронических вирусных гепатитов.

Данные формы обозначаются как **overlap — синдромы** т. е. «две болезни в одной печени» или перекрестные аутоиммунные синдромы.

Overlap-синдромы — это комбинированные заболевания печени, когда невозможно дифференцировать и отдать предпочтение одному диагнозу.

В патогенезе перекрестных синдромов (overlap — syndrom) имеет место нарушение иммунологической толерантности под воздействием триггерных (разрешающих) факторов у лиц с генетической предрасположенностью.

Различают две патогенетические гипотезы развития перекрестных синдромов. Согласно одной из них один или несколько триггеров индуцируют самостоятельные аутоиммунные заболевания, которые затем вследствие общности некоторых патогенетических звеньев приобретают черты перекрестного синдрома. Другая гипотеза объясняет развитие перекрестного синдрома непосредственным влиянием разрешающего фактора на соответствующем генетическом фоне.

Выделяют 4 варианта overlap- синдрома:

- АИГ/ ПБЦ,
- АИГ/ ПСХ,
- АИГ/ АИХ (АМА — негативный ПБЦ),
- АИГ/ ХГС.

Истинный перекрестный синдром или **АИГ/ПБЦ** характеризуется смешанной картиной обоих заболеваний и наблюдается у 9–10% от общего числа больных ПБЦ и у 8–9% больных АИГ-1 типа.

Диагноз перекрестного синдрома устанавливают при наличии не менее двух из четырех критериев: АЛТ не менее 5 норм, IgG не менее 2-х норм, SMA в диагностическом титре (>1:40), наличие перипортальных ступенчатых некрозов.

Описаны 2 вида оверлап-синдрома АИГ/ПБЦ: при первом доминируют гистологические признаки АИГ и выявляются антимиохондриальные антитела (АМА), при втором — доминируют гистологические признаки ПБЦ, но АМА не определяются.

Оверлап-синдром АИГ/ПБЦ ассоциируется с HLA B8, DR3, DR4. Это заболевание прогрессирует быстрее, чем типичный ПБЦ, при этом скорость прогрессирования коррелирует с выраженностью воспалительно- некротических изменений паренхимы печени.

В лечении используют комбинацию преднизолона или будесонида с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), или монотерапию УДХК, что способствует достижению ремиссии у большинства больных. Лечение следует начинать с монотерапии препаратами УДХК (13–15 мг/кг/сут), в случае отсутствия ответа на лечение через 3 месяца присоединить ГКС. Для продления состояния ремиссии назначается поддерживающая терапия преднизолоном в дозе 10–15 мг/сутки или будесонидом (буденофальк) в дозе 9 мг/сутки и УДХК в дозе 13–15 мг/кг

массы тела в сутки на длительное время. При недостаточной эффективности лечения преднизолоном дополнительно назначают азатиоприн в дозе 50—100 мг в сутки, или в комбинации с УДХК.

Перекрестный синдром АИГ/ПСХ составляет 6% от аутоиммунных заболеваний печени, чаще встречается у детей, подростков и лиц молодого возраста. Проявляется клинико-биохимическими признаками АИГ, в дальнейшем присоединяются симптомы ПСХ с выраженными биохимическими проявлениями холестаза и фиброзными изменениями желчных протоков в биоптатах печени. Больные подвержены повышенному риску развития остеопороза и билиарного сепсиса, что ограничивает использование в лечении преднизолона и азатиоприна.

К диагностическим критериям перекрестного синдрома АИГ/ПСХ относится: частая ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника и выявлением перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA). Характерным является повышение АЛТ, АСТ, ГГТП (ЩФ у детей и подростков в 50% случаев в пределах нормы), высокая концентрация IgG, высокий уровень  $\gamma$ -глобулинов, выявление ANA, SMA в сыворотке крови, холангиографическая картина ПСХ, гистологическая картина ПСХ, АИГ (реже) или комбинация признаков.

УДХК дает положительный терапевтический эффект в дозе 20—30 мг/кг массы тела в сутки является средством выбора в лечении синдрома АИГ/ПСХ. ГКС и иммунодепрессанты могут быть не эффективны, поэтому лечение продолжается повышенными дозами УДХК.

Оверлап — синдром АИГ/АИХ составляет 5—11% от всех аутоиммунных заболеваний печени. Диагноз

АИХ ставят в тех случаях, когда имеются характерные клинико-биохимические и гистологические признаки ПБЦ при отсутствии АМА (5% случаев ПБЦ). При наличии ANA, SMA и других аутоантител следует верифицировать оверлап-синдром АИГ/АИХ. В лечении используют УДХК в комбинации с ГКС.

Оверлап-синдром АИГ/ХГС (В, D) чаще связан с провокацией вирусами иммунопатологических реакций.

Патогенез этих проявлений связывают с моно- или поликлональной пролиферацией лимфоцитов, образованием аутоантител, отложением иммунных комплексов, секрецией цитокинов.

К появлению аутоиммунных синдромов приводит не только вирусная инфекция, но лечение ИФН- $\alpha$ , который является индуктором аутоиммунных реакций и вызывает бессимптомное образование аутоантител, развитие разнообразных внепеченочных аутоиммунных синдромов (чаще встречаются нарушения функции щитовидной железы — гипотиреозидизм у 2,5—20% пациентов).

Согласно данным клиники Мэйо, глюкокортикоиды следует назначать при титрах ANA или SMA более 1:320, в случае меньшей выраженности аутоиммунного компонента и выявления сывороточной HCV РНК рекомендуется назначение интерферонотерапии.

К вариантным формам аутоиммунных заболеваний относятся синдромы с последовательной эволюцией одного заболевания в другое: АИГ <---->ПБЦ и АИГ <---->ПСХ.

Комбинированная патогенетическая терапия иммуносупрессантами, глюкокортикостероидами и антихолестатическими препаратами позволяет рассчитывать на положительное изменение прогноза у данной категории пациентов.

### Список использованной литературы

1. Аутоиммунный гепатит. В кн.: Заболевания печени и желчевывделительной системы /Под ред. Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм. — М.: «МЕДпресс-информ», 2009. — С. 57—63.
2. Бурневич Э.З., Арион Е.Л. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний // Здоров'я України. — 2010. — № 2. — С. 43.
3. Вирусы гепатита и аутоиммунный гепатит. В кн.: Хронический вирусный гепатит /Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2004. — С. 168 — 191.
4. Долмагамбетова Е.С., Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Клиническая картина и особенности течения аутоиммунного гепатита с разными вариантами дебюта // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. — 2011. — №1. — С. 3—12.
5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Аутоиммунный гепатит и оверлап-синдромы. В кн.: Хронические заболевания печени. Руководство для врачей. — Харьков: Мадрид, 2014. — С. 176—189.
6. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. — М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2011. — 112 с.
7. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. — М., 2013. — 28 с.
8. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита // Фарматека. — 2006. — № 1 (116). — С. 28—34.
9. Хронический аутоиммунный гепатит. В кн.: Заболевания печени и желчных путей /Под ред. Шейлок Ш., Дули Дж. — М: Гэотар-Мед, 2002.— С. 353 — 362.
10. Alvarez F. Treatment of autoimmune hepatitis: current and future therapies // Curr. Treat. Options Gastroenterol. — 2004. — Vol. 7. — P. 413—420.
11. Csepregi A., Ruckel C., Treiber G., Malferteiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 9. — P. 1362—1366.
12. Czaja A.J. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis // Dig. Dis. Sci. — 2013. — Vol. 58. — P. 897—914.
13. Leuschner U. Autoimmune hepatitis. — 2nd ed. — Freiburg Germany: Dr. Falk Pharma GmbH, 2008. — P. 6—7.
14. Mackay I.R. Autoimmune hepatitis: what must be said // Exp. Mol. Pathol. — 2012. — Vol. 93. — P. 350— 353.
15. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis // Hepatology. — 2010. — Vol. 51. — P. 2193— 2213.
16. Silveira M.G., Talwarkar J.A., Angulo P. et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: longterm outcome // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 102. — P. 1244 — 1250.

17. Soloway R.D., Hewlett A.T. The medical treatment for autoimmune hepatitis through corticosteroid to new immunosuppressive agents: a concise review // Ann. Hepatol. — 2007. — Vol. 6, № 4. — P. 204—207.
18. Tanaka A. Acute presentation of autoimmune hepatitis: How to find and manage still remains unsolved // Hepatol. Res. — 2013. — Vol. 43. — P. 577— 579.

## Автоімунний гепатит

Проф. Т.Д. Звягінцева, доц. А.І. Чернобай

Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті представлені сучасні дані про етіологію, патогенез, клінічну картину та лікування автоімунного гепатиту.

**Ключові слова:** автоімунний гепатит, етіологія, патогенез, клінічна картина, лікування, глюкокортикоїди, імуносупресанти, препарати УДХК.

## Autoimmune hepatitis

Prof. T. Zvyagintseva, ass. prof. A. Chernobay

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The article presents modern data on etiology, pathogenesis, clinical picture and treatment of autoimmune hepatitis.

**Key Words:** autoimmune hepatitis, etiology, pathogenesis, clinical picture, treatment, glucocorticoids, immunosuppressants, UDCA drugs.

Контактна інформація: Звягінцева Тетяна Дмитрівна —  
зав. кафедрою гастроентерології ХМАПО, доктор медичних наук, професор.  
м. Харків, пр. Московський, 197, р.т. (057) 738-81-96, e-mail: gastro@med.edu.ua.

Стаття надійшла до редакції 20.02.2016 р.