

УДК 616.36-002-092

Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении

Е.Н. Широкова, К.В. Ивашкин, В.Т. Ивашкин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

Autoimmune hepatitis: new in diagnostics, a pathogenesis and treatment

Ye.N. Shirokova, K.V. Ivashkin, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development, Medical faculty, Chair of internal diseases propedeutics

Цель обзора. Обобщить новые данные о диагностике, патогенезе и лечении аутоиммунного гепатита (АИГ).

Основные положения. АИГ – хроническое воспалительное заболевание печени, которое характеризуется разрушением пограничной пластинки инфильтратом мононуклеаров (interface hepatitis) по данным гистологического исследования, гипергаммаглобулинемией и продукцией аутоантител. Генетические факторы риска развития АИГ – наличие аллелей DRB1*0301 и DRB1*0401. Уменьшение числа и функциональной активности CD4⁺CD25⁺ (регуляторных) Т-клеток ведет к нарушению иммунного гомеостаза.

Улучшение результатов лечения АИГ возможно при продолжении кортикостероидной терапии до нормализации печеночных проб и гистологической картины, при раннем выявлении «трудных» пациентов и проведении длительной поддерживающей терапии после первого рецидива заболевания. Альтернативные лечебные препараты – ингибиторы кальцинейрина и микофенолата мопетил, а также рекомбинантный интерлейкин-10, абатацепт и CD-3 специфичные антитела. Трансплантация печени – эффективный метод лечения.

The aim of review. To generalize new data on diagnostics, pathogenesis and treatment of autoimmune hepatitis (AIH).

Original positions. AIH is a chronic inflammatory liver disease which is characterized by destruction of terminal plate by mononuclear infiltrate (interface hepatitis) according to histological investigation, hypergammaglobulinemia and production of autoantibodies. Genetic risk factors of AIH development is the presence of DRB1*0301 and DRB1*0401 alleles. Decrease of number and functional activity of CD4⁺CD25⁺ (regulatory) T-cells leads to disorder of immunological homeostasis.

Improvement of AIH treatment results is possible at continuation of corticosteroid treatment before normalization of liver tests and histological pattern, at early detection of «difficult» patients and carrying out of long-term maintenance therapy after the first relapse of disease. Alternative medical agents include calcineurin inhibitors, mycophenolate mofetil, and recombinant interleukin-10, abatacept and CD-3 specific antibodies. Liver transplantation is effective treatment method.

Conclusion. Improvement of corticosteroid treatment allows to determine candidates for alternative treatment. Budesonide is a drug of choice for the

Широкова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: elshirokova@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Shirokova Elena Nikolaevna – MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development.

Contact information: elshirokova@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Ивашкин Константин Владимирович – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Заключение. Оптимизация кортикостероидной терапии позволит выявить кандидатов для альтернативного лечения. Будесонид – препарат выбора для больных, ранее не получавших терапию. Разработка новых стратегий лечения возможна на основе определения ключевых дефектов иммунного гомеостаза и антигенных мишеней.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, иммуносупрессия, преднизолон, азатиоприн, будесонид.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, которое характеризуется разрушением пограничной пластинки инфильтратом мононуклеаров (interface hepatitis) по данным гистологического исследования, гипергаммаглобулинемией и продукцией аутоантител [1, 2, 6, 28]. Патогенетической основой АИГ служит развитие иммунного ответа против собственных антигенов (или чужеродных антигенов, похожих на собственные), что ведет к нарушению нормальной регуляции иммунной системы [13].

Поскольку АИГ не имеет специфических клинических признаков, для установления диагноза требуется исключить другую патологию [13]. Отсутствие определенного этиологического фактора и характерных признаков заболевания диктует необходимость использования определенных диагностических критериев. Больным АИГ обычно назначаются *кортикостероиды* (КС), однако они не всегда оказываются эффективными. У 9% пациентов, несмотря на хорошую приверженность лечению, наблюдается ухудшение течения заболевания, а у 50–86% – рецидив на фоне отмены КС. Развитие побочных эффектов приводит к досрочному прекращению терапии у 13% больных, а у 9% при продолжающемся лечении отмечается лишь частичное улучшение. Для лечения АИГ необходимы более специфичные и безопасные препараты.

В обзоре будут рассмотрены последние данные о патогенетических и клинических особенностях АИГ и определены важнейшие сферы будущих исследований.

Диагностика

АИГ может манифестировать крайне разнообразно, важно распознать его на ранних стадиях [1, 3]. Как правило, в дебюте отмечаются слабость и арталгии, у 25–34% пациентов заболевание диагностируют на бессимптомной стадии [13, 25]. Бессимптомное или легкое течение болезни, как правило, наблюдается у мужчин. У них обнаруживаются повышенный уровень трансаминаз, γ -глобулинов, гистологические признаки гепатита малой активности или цирроза печени со слабо выраженным воспалением. В 26–70% случаев

появляются клинические симптомы заболевания, больные нуждаются в назначении терапии [25]. Необходимость проведения лечения как можно в более ранние сроки диктуется тем, что при отсутствии терапии у 49% больных с мягким течением заболевания в течение 15 лет разовьется цирроз печени. Более того, у нелеченных пациентов улучшение наступает реже (12% против 63%) и медленнее, а 10-летняя выживаемость ниже, чем у получавших терапию (67% против 98%) [16].

Key words: autoimmune hepatitis, immunosuppression, prednisolon, azathioprin, budesonide.

появляются клинические симптомы заболевания, больные нуждаются в назначении терапии [25]. Необходимость проведения лечения как можно в более ранние сроки диктуется тем, что при отсутствии терапии у 49% больных с мягким течением заболевания в течение 15 лет разовьется цирроз печени. Более того, у нелеченных пациентов улучшение наступает реже (12% против 63%) и медленнее, а 10-летняя выживаемость ниже, чем у получавших терапию (67% против 98%) [16].

Важную часть диагностического исследования составляет определение аутоантител. Антиядерные антитела (ANA), антигладкомышечные антитела (SMA) встречаются при АИГ 1-го типа, а антитела к печеночно-почечным микросомам (anti-LKM1) – при АИГ 2-го типа, преимущественно у детей [8]. У некоторых больных с типичными клиническими признаками АИГ антитела могут не определяться, что ведет к ошибочному диагнозу – «криптогенный гепатит». Выявить серонегативный АИГ очень важно, так как у этих больных можно получить хороший ответ на терапию КС. В ряде случаев обнаружение антител к растворимому печеночному антигену (anti-SLA) и антител к печеночному цитозолу 1-го типа (anti-LC1) позволяет диагностировать АИГ [13].

Гистологическая картина

Характерные особенности, предполагающие наличие типичного АИГ, включают разрушение пограничной пластинки инфильтратом мононуклеаров, распространяющимся в ацинус (interface hepatitis), портальное и перипортальное воспаление, наличие плазматических клеток, сгруппировавшихся в розетки гепатоцитов) [1, 2, 6]. При выявлении перекрестного синдрома с холестатическими заболеваниями печени определяются признаки поражения желчных протоков, свойственные для первичного склерозирующего холангита или *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ) [1, 3, 10, 26].

Балльная система диагностики

Международной группой по изучению АИГ в 1993 г. была разработана балльная система диагностики заболевания. В этой системе оцениваются клинические, лабораторные и гистологические

Таблица 1

Упрощенные диагностические критерии (2008) международной группы по изучению АИГ [23]

Показатели	Критерии	Баллы
Аутоантитела	ANA или SMA или LKM>1:40	1
	ANA или SMA или LKM>1:80	2
	SLA/LP положительные (>20 единиц)	2
IgG (или гамма-глобулины)	Верхняя граница нормы	1
	>1,10 нормы	2
Гистологическая картина	Схожая с АИГ	1
	Типичная для АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита	Да	2
	Нет	0
Подтвержденный АИГ: >7; вероятный АИГ: >6		

признаки АИГ, а также ответ на терапию КС, что может оказать неоценимую помощь в распознавании атипично протекающих случаев заболевания [6]. В клинической практике легче пользоваться упрощенной системой диагностики, предложенной в 2008 г., в которой предусматриваются только 4 критерия: гипергаммаглобулинемия, аутоантитела, гистологическая картина, отсутствие маркеров вирусного гепатита [23] (табл. 1). Упрощенная система отличается меньшей чувствительностью (95% против 100%), но более высокой специфичностью (90% против 73%) и точностью (92% против 82%) по сравнению с расширенной системой диагностики [7]. Данная система полезна для исключения АИГ при других заболеваниях с признаками иммунологической патологии [17, 34]. Для определения надежности параметров каждой балльной системы необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Дополнительные серологические маркеры

Основные серологические маркеры АИГ — это SMA, ANA и anti-LKM1. Другие антитела можно рассматривать как дополнительные маркеры. Высокоспецифичны для АИГ anti-SLA, направленные против рибонуклеопротеинового комплекса [38]. Они определяются у 99% больных АИГ и ассоциированы с аллелем DRB1*03 [22]. В Японии, где этот аллель встречается редко, данные антитела выявляются у 7% пациентов, в то время как в Северной Америке — у 15%. Anti-SLA могут быть использованы для выявления больных с выраженными гистологическими изменениями, нуждающихся в более продолжительной терапии, с большей вероятностью рецидива после отмены лечения, большей потребностью в трансплантации печени или более вероятным развитием печеночной недостаточности [22]. В 20–26% случаев криптогенного гепатита также определяются эти антитела, что позволяет поставить диагноз АИГ. Эксперты не пришли к единому мнению, являются ли больные с anti-SLA отдельным подтипом пациентов с АИГ.

У части обследуемых с SMA выявляются антитела к актину. Эти антитела отличает более высокая прогностическая ценность по сравнению с SMA. Как правило, при наличии антител к актину заболевание начинается в более молодом возрасте и хуже поддается терапии КС, чем при их отсутствии [13]. У этих больных чаще развивается печеночная недостаточность и выше потребность в трансплантации печени, чем у пациентов с ANA (19% против 0%).

У 32% больных АИГ с anti-LKM1 также обнаруживают anti-LC1, направленные против цитозольной циклодезаминазы формиминотрансферазы. Они определяются в основном у детей и молодых людей до 20 лет, ассоциированы с выраженной воспалительной активностью и быстрым прогрессированием заболевания до стадии цирроза [4]. Anti-LC1 часто выявляются у больных АИГ или хроническим гепатитом С наряду с SMA и ANA.

Антитела к *уридиндифосфат глюкуронилтрансферазе* (УГТ) определяются у 8% пациентов с АИГ и у 6% с хроническим гепатитом D. Они обозначаются также как anti-LKM3 и часто определяются наряду с anti-LKM1, хотя в ряде случаев, особенно при фульминантном течении заболевания, могут быть единственным серологическим маркером АИГ [13]. Поскольку данные антитела довольно редко находят у больных АИГ, их диагностическая ценность невелика.

Генетические связи

Фенотип АИГ связан с конкретными аллелями главного комплекса гистосовместимости [1, 2, 13]. У белых американцев и жителей Северной Европы АИГ ассоциирован с DRB1*0301 и DRB1*0401 [30]. Пациенты с АИГ и DRB1*0301 моложе, чаще умирают от печеночной недостаточности или нуждаются в трансплантации печени, у них чаще развиваются побочные эффекты иммуносупрессивной терапии, чем у больных с DRB1*0401. Среди последних преобладают женщины с множественной иммунологической патологией. DRB1*07

Таблица 2

Тенденции в изучении патогенеза АИГ

Основные тенденции	Механизм	Основные признаки
Характеристика таргетных антигенов	Цитохром 2D6 tRNP ^{(Ser)Sec} Циклодезаминаза формиминотрансферазы УГТ Цитохром 1A2	Таргетные антигены для anti-LKM1, SLA, LC1, LKM3, гепатита, вызванного дигидралазином, и аутоиммунного синдрома полиэндокринной эктодермальной дистрофии
Выявление молекулярной мимикрии	Гомологичные последовательности аминокислот между геномами вируса гепатита С, цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1-го типа и цитохромом D6, вирусом гепатита С и SMA, ANA	Перекрестно реагирующие антитела Сопутствующие иммунные заболевания
Распознавание генетических факторов риска внутри главного комплекса гистосовместимости	DRB1*0301, DRB1*0401 (Северная Америка, Северная Европа) DRB1*0404, DRB1*0405 (Мексика, Япония, Китай) DRB1*1301 (Южная Америка) DRB1*07, DQB1*0201 (АИГ 2-го типа)	Влияние на восприимчивость к заболеванию, фенотип и тяжесть течения в различных этнических группах
Распознавание генетических факторов риска вне главного комплекса гистосовместимости	Полиморфизм гена CTLA-4 Полиморфизм гена TNFA*2 Полиморфизм гена TNFRSF6 Мутация тирозинфосфатазы CD 45 Полиморфизм рецептора витамина D	Не специфичны для заболевания; влияют на клинические проявления фенотипа; этническая изменчивость
Установление недостаточности клеточных регуляторов	Регуляторные CD4 ⁺ CD25 ⁺ Т-клетки NKT-клетки	Уменьшение числа и расстройство функции ведет к нарушению супрессии CD8 ⁺ Т-клеток

ассоциирован с продукцией anti-LKM1, а аллель DRB1*1301 – с тяжелым течением заболевания, в основном у детей в Южной Америке.

Патогенез

Патогенез АИГ исследуется преимущественно на моделях мышей. Ряд черт АИГ был воспроизведен при иммунизации мышинных самок цитомегаловирусом либо аденовирусом. У этих моделей отмечалась продукция антител, ассоциированных с АИГ, появлялись инфильтраты CD4⁺ Т-клеток в печени, развивались гистологические изменения с трансформацией в фиброз.

Аутоантигены

К аутоантигенам, ассоциированным с АИГ, относятся различные цитоплазматические энзимы (табл. 2). При АИГ 2-го типа аутоантигеном выступает монооксигеназа цитохрома CYP2D6, гомологичная вирусу гепатита С, цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса. Понять патогенез АИГ у некоторых больных позволяет гомология между человеческим CYP2D6 и вирусными протеинами, в результате чего иммунная система распознает антиген вируса как собственный антиген (молекулярная мимикрия). Вследствие этого повторный контакт с этими или схожими вирусными белками может привести к нарушению собственной толерантности [9].

При АИГ антитела распознают и многие другие субстанции. Так, anti-SLA распознают трансферный рибонуклеопротеиновый комплекс tRNP^{(Ser)Sec}, anti-LC1 – циклодезаминазу формиминотрансферазы, anti-LKM3 – УГТ. Антитела к печеночным микросомам первично связываются с цитохромом CYP1A2 и ассоциированы с аутоиммунным синдромом полиэндокринной эктодермальной дистрофии (генетическим заболеванием, в основе которого лежит точечная мутация транскрипционного фактора эпителиальных клеток тимуса).

CYP1A2 может приобретать антигенные свойства в результате нарушения функции *аутоиммунного регулятора* (AIRE) и выхода аутореактивных лимфоцитов в периферическую кровь [37]. Мыши с отсутствием AIRE изучаются в качестве модели упомянутого выше синдрома. Отсутствие экспрессии собственных антигенов в медулярных эпителиальных клетках тимуса может нарушать процесс отрицательной селекции при развитии Т-клеток тимуса. Это ведет к появлению аутореактивных Т-клеток на периферии и развитию аутоиммунного заболевания. Дальнейшее изучение функции AIRE может способствовать раскрытию патогенеза аутоиммунных заболеваний, в том числе АИГ.

Молекулярная мимикрия

Молекулярная мимикрия подразумевает, что множественные антигены с одинаковыми или похо-

жими эпитопами могут активировать CD4⁺ Т-клетки вследствие неполной специфичности антигенных рецепторов Т-клеток (см. табл. 2) [9]. В результате этой активации развивается экспансия цитотоксических Т-клеток в печеночных инфильтратах, что может вызвать повреждение печени, и антигенсенсибилизированных плазматических клеток, вырабатывающих антитела. Гуморальная перекрестная реактивность (перекрестные антитела) была описана при аутоиммунных заболеваниях [9], в то время как клеточную перекрестную реактивность (перекрестно реагирующие лимфоциты) продемонстрировать было довольно трудно [13, 37].

Феномен молекулярной мимикрии объясняет, как различные факторы внешней среды, включая лекарства и вирусы, могут приводить к развитию АИГ. Это же явление может лежать в основе развития рецидива АИГ или возникновения АИГ *de novo* после трансплантации печени, а также объяснять развитие разных аутоиммунных заболеваний у одного и того же больного [37]. Для антигенов вируса гепатита С и собственных гладкомышечных и ядерных антигенов была показана перекрестная реактивность [13], а HLA B51 ассоциирован с перекрестным иммунным ответом между вирусными и микросомальными антигенами [9]. Молекулярная мимикрия может служить ключом к раскрытию тайн патогенеза АИГ.

Генетические факторы

Главный комплекс гистосовместимости контролирует презентацию антигенов иммунной системе и последующую ее активацию. Аллели DRB1*0301, DRB1*0401, DRB1*0404 и DRB1*0405 кодируют одни и те же или схожие 6 аминокислотных последовательностей в позициях 67–72. Эти аллели определяют восприимчивость к развитию АИГ 1-го типа. DRB1*0701 обеспечивает презентацию антигенов, вызывающих развитие АИГ 2-го типа. DQB1*0201 может выступать главной антигенной детерминантой АИГ, ассоциированного с anti-LKM.

Различные полиморфизмы либо точечные мутации генов, не относящихся к главному комплексу гистосовместимости, возможно, также вносят свой вклад в клиническую картину АИГ (см. табл. 2). Полиморфизм гена цитотоксического антигена 4 Т-лимфоцита (CTLA-4) ассоциирован с большей распространенностью АИГ и ПБЦ среди людей белой расы в Северной Америке и Северной Европе. Полиморфизм тумор некротизирующего фактора α (TNFA*2) ассоциирован с высокими уровнями TNF- α в сыворотке крови и обнаруживается, как правило, у молодых больных АИГ, хуже отвечающих на терапию КС по сравнению с пациентами без полиморфизма [13].

Нарушения в популяциях иммунных клеток

Регуляторные Т-клетки (CD4⁺CD25⁺Treg) модулируют пролиферацию CD8⁺ Т-клеток, пода-

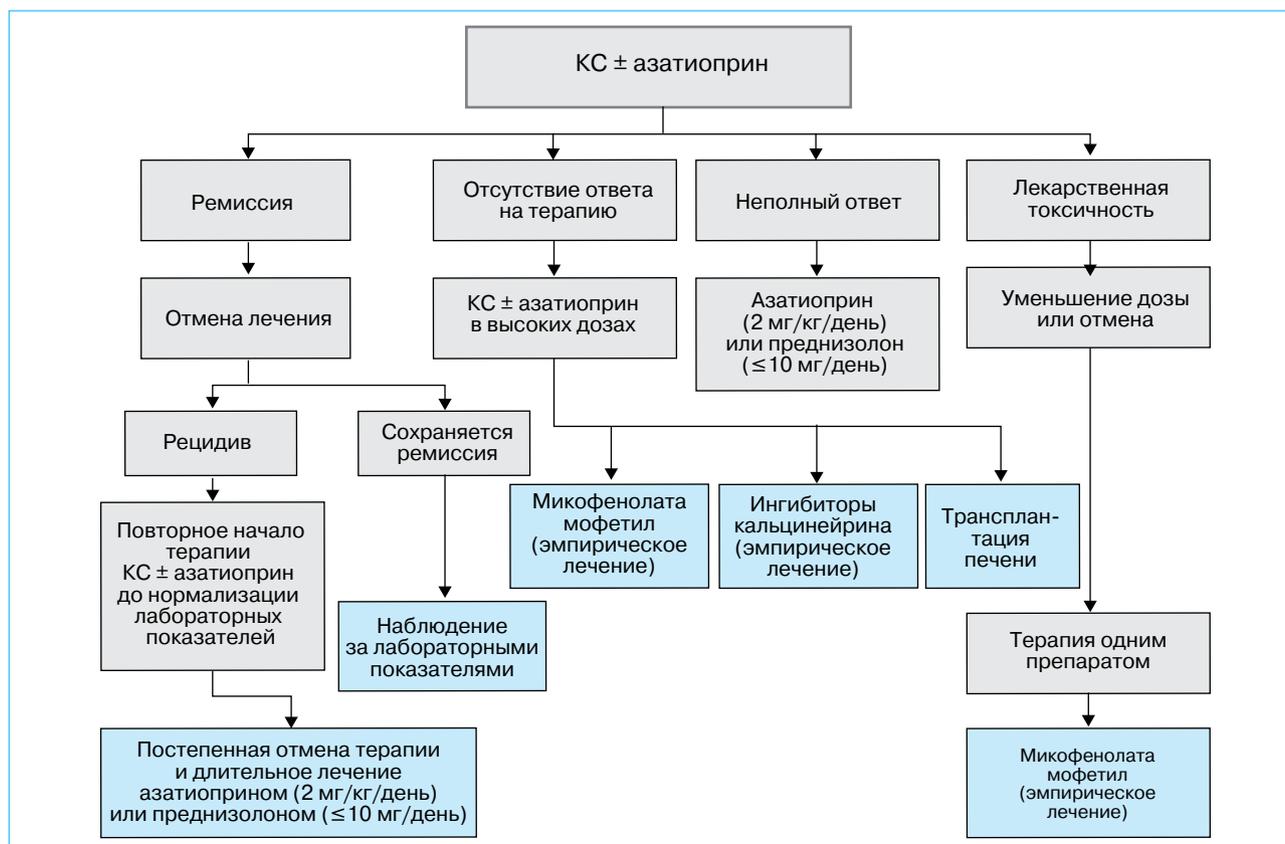
вляя продукцию интерферона гамма и увеличивая секрецию IL-4, IL-10, трансформирующего фактора роста β (см. табл. 2). При АИГ число и функциональная активность Трег-клеток снижены [27]. Это может происходить вследствие генетических факторов. Известно, что у детей, больных ПБЦ, функции Трег-клеток нарушены.

Иммунный ответ могут регулировать также *естественные киллеры* (NKT), у больных АИГ их активность может быть снижена. Эти клетки обнаруживаются в нормальной печени и регулируют уровни цитокинов, индуцируя апоптоз поврежденных гепатоцитов [40]. NKT-клетки отличаются цитотоксичностью – содержат гранзимы и перфорины, индуцирующие апоптоз. Они обладают противовоспалительной и иммуносупрессивной функцией, поскольку продуцируют цитокин IL-4. Пуринергический рецептор этих клеток отвечает на сигналы опасности, которые могут подавлять или стимулировать NKT-клетки в зависимости от того, какие из них получают этот сигнал, – наивные или активированные. Кроме того, NKT-клетки регулируют дифференцировку Трег-клеток, тем самым также воздействуя на иммунную реактивность. Разнообразие функций NKT-клеток и условий, которые влияют на их деятельность, позволяет предположить, что они играют определенную роль в патогенезе АИГ [13].

У 35% больных АИГ в гистологических образцах печени определяются плазматические клетки, окрашиваемые на IgG4 [11]. У этих больных также выше уровни IgG в сыворотке крови, а ответ на терапию КС наступает быстрее и сохраняется более длительное время. IgG4 связывает комплемент с низкой аффинностью и, вероятно, не участвует в патогенезе повреждения печени.

Лечение

Для всех форм АИГ эффективна терапия с применением КС [1, 2, 14, 28]. Используется монотерапия преднизолоном или комбинация преднизолона с азатиоприном. Данное лечение позволяет купировать симптомы, улучшить лабораторные и гистологические показатели у большинства больных, предотвращает в ряде случаев прогрессирование фиброза и увеличивает 20-летнюю выживаемость до 80%. Ранняя диагностика АИГ, продолжение терапии до полного разрешения воспалительной активности в печени, нивелирование побочных эффектов, своевременное выявление и лечение «трудных» пациентов дают возможность улучшить результаты терапии [15]. Ответ на применение КС – главный прогностический маркер, промедление в назначении лечения может привести к быстрому прогрессированию заболевания вплоть до развития цирроза и печеночной недостаточности [21]. Ключом к ранней диагностике АИГ служит понимание того факта, что заболевание



Терапевтическая тактика при АИГ

может манифестировать по-разному и гистологическая картина также может быть весьма вариабельной [13]. Для облегчения постановки диагноза следует пользоваться балльными системами диагностики, о которых упоминалось выше.

Достижение ремиссии

Проведение терапии до полной нормализации печеночных проб (уровней трансаминаз, билирубина, γ -глобулинов) и нормализации гистологической картины печени позволяет снизить частоту рецидивов после отмены препаратов с 86 до 60% [33], а в ряде случаев и до 20%. Однако лечение до идеальной конечной точки возможно только у 40% больных АИГ, и даже у них возможен рецидив заболевания [33]. Важно выбирать для каждого пациента индивидуальный режим терапии в зависимости от ответа и переносимости лекарственных препаратов. Оптимально, если ответ на лечение наступает быстро. При ответе в течение 12 мес цирроз развивается реже (18% против 54%), а потребность в трансплантации печени меньше (2% против 15%), чем при более длительном ответе [18]. Около 77% больных отвечают на терапию на протяжении 24 мес, у многих нормализация уровня АлАТ происходит за 3–6 мес от начала лечения. У пациентов старше 60 лет ответ в этот период наблюдается чаще, чем у лиц моложе 40 лет (94% против 64%) [18]. Если ответ на

лечение неполный, то поддерживающая терапия низкими дозами преднизолона или азатиоприна либо их комбинацией продолжается длительное время (см. рисунок).

Предупреждение побочных эффектов

У 13% больных терапию КС приходится прекратить в связи с развитием косметических дефектов либо ожирения (47%), выраженного остеопороза (27%), трудно контролируемого диабета (20%). Поддерживающая комбинированная терапия (преднизолон 10 мг + азатиоприн 50 мг/день) при одинаковой эффективности по сравнению с монотерапией преднизолоном (20 мг/день) позволяет снизить частоту развития побочных эффектов с 44 до 10% [13]. Таким образом, предпочтительно проведение комбинированной терапии. Залогом успеха выступает глубоко продуманное решение о выборе режима лечения.

Другой важный аспект предотвращения побочных эффектов — понимание их природы и тщательное наблюдение за больным. Развитие серьезных побочных эффектов кортикостероидной терапии связано с увеличением ее продолжительности и дозы препарата [13]. Так, появление кушингида и увеличение массы тела, как правило, происходит при лечении на протяжении 12–18 мес. Женщины в постменопаузе и пожилые больные наиболее подвержены развитию остеопороза и

компрессионных переломов позвоночника. Этим пациентам необходима поддерживающая терапия препаратами кальция (1–1,5 г/день) и витамином D₃ (400 ЕД/день). Ежегодно им следует проводить денситометрию, что позволит на ранней стадии выявлять изменения костной ткани и определять потребность в назначении бифосфонатов.

У больных, получающих азатиоприн в суточной дозе 50 мг, побочные реакции регистрируются в 10%. Основной серьезный побочный эффект при этом — подавление функции костного мозга и развитие цитопении, что наблюдается в 46% случаев [20], у 6% пациентов отмечаются выраженные гематологические нарушения. Появление токсических реакций нельзя предсказать ни по анализу генотипа, ни по исследованию активности тиопуринометилтрансферазы [20]. Обычно цитопения развивается у больных на стадии цирроза печени. Во время беременности прием азатиоприна должен быть прекращен как вследствие тератогенного эффекта препарата, так и с учетом того, что воспалительная активность печеночного процесса уменьшается и для лечения заболевания достаточно одного преднизолона.

Развитие внепеченочных новообразований при проведении традиционной иммуносупрессивной терапии составляет 1 на 194 человеко-лет, вероятность возникновения опухоли равна 3% через 10 лет, риск малигнизации увеличивается в 1,4 раза. Появление данных побочных эффектов не означает, что иммуносупрессоры не должны использоваться в терапии АИГ, а диктует необходимость взвешенного подхода к их назначению в каждом конкретном случае. При наличии цитопении до начала лечения либо ее развитии на фоне терапии следует оценить активность сывороточной тиопуринометилтрансферазы [28].

Больных АИГ важно вакцинировать против вирусного гепатита А и В, так как они восприимчивы к указанной инфекции (51 и 86% соответственно).

Раннее выявление «трудных» больных

Если в течение 6 мес у больных не отмечается улучшение клинических или лабораторных данных на фоне традиционной терапии либо наблюдается ухудшение клинико-лабораторных параметров, несмотря на хорошую приверженность лечению, можно говорить об отсутствии ответа на терапию [21]. В этих случаях целесообразно пересмотреть терапевтическую тактику (см. рисунок). Необходимо назначить высокие дозы преднизолона (60 мг/день) или преднизолон (30 мг/день) в сочетании с азатиоприном (150 мг/день). При отсутствии ответа следует думать об альтернативной эмпирической терапии ингибиторами кальцинейрина, микофенолата мофетилем либо о проведении трансплантации печени [14]. Для выявления резистентных к лечению боль-

ных целесообразно использовать модель MELD (модель конечной стадии заболевания печени). Если до лечения число баллов по MELD равно 12 и выше, 90% пациентов не ответят на терапию со специфичностью 68% [32].

Терапия в случаях рецидива

Самая частая ситуация в клинической практике — это рецидив АИГ после отмены иммуносупрессивной терапии. По данным гистологического исследования биоптата печени регистрируется повторное появление воспалительной активности. Причем отмечена корреляция между, по крайней мере, трехкратным увеличением уровня АсАТ и гистологическими проявлениями активности заболевания, поэтому для диагностики рецидива редко требуется проведение биопсии. С каждым новым рецидивом и повторным курсом лечения увеличиваются возможность последующего рецидива (86% после третьего курса терапии), вероятность развития побочных эффектов (70% после второго курса), цирроза печени (38%) и печеночной недостаточности (20%) [31]. Как правило, рецидив возникает через 6 мес после отмены лечения, но может наблюдаться и спустя годы, что требует пожизненного наблюдения за пациентом.

После первого рецидива обычно назначается традиционная терапия КС до нормализации лабораторных показателей, затем их доза постепенно снижается вплоть до полной отмены и проводится поддерживающее лечение азатиоприном 2 мг/кг/день (см. рисунок) [15, 24, 28]. Клинико-лабораторная ремиссия может быть достигнута у 87% больных на фоне назначенного режима терапии и сохраняться на протяжении 10 лет [24]. При наличии цитопении в качестве поддерживающей терапии вместо азатиоприна можно использовать небольшие дозы преднизолона. В большинстве случаев уровень АлАТ нормализуется. У 87% больных поддерживающая доза преднизолона составляет 10 мг и меньше (медиана 7,5 мг/день). Терапия низкими дозами преднизолона эффективно и безопасно применялась в течение 43 лет (медиана 13,5 года) [36].

Альтернативная терапия

При непереносимости либо неэффективности КС изучалась возможность использования ингибиторов кальцинейрина — циклоспорина и такролимуса, селективно блокирующих пролиферацию лимфоцитов. Их широкое применение ограничено серьезными нежелательными явлениями, такими как нефропатия, артериальная гипертензия и др. [1, 2].

Микофенолата мофетил — антагонист синтеза пуриновых нуклеотидов — подавляет пролиферацию активированных лимфоцитов, его действие не зависит от активности тиопуринометилтрансферазы [5]. Препарат улучшает симптоматику у 39–84% больных АИГ, однако у 34–78% разви-

ваются нежелательные явления (тошнота, рвота, панкреатит, сыпь, алопеция, тромбоз глубоких вен, диарея). Кроме того, стоимость микофенолата мофетила в 6–14 раз выше, чем азатиоприна. Применение препарата может быть эффективно, в первую очередь, у взрослых пациентов с АИГ и непереносимостью азатиоприна, у детей с АИГ и лиц с нормальными желчными протоками [7].

В качестве альтернативной терапии первой линии можно рассматривать будесонид [12, 39]. Рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняло участие 203 больных АИГ, не получавших до этого лечение, продемонстрировало большую эффективность будесонида по сравнению с преднизолоном [29]. Будесонид назначался в дозе 3 мг трижды в день, преднизолон 40 мг/день в течение 4 нед, в последующем 10 мг/день, каждый препарат комбинировался с азатиоприном 1–2 мг/кг/день на протяжении 6 мес. Нормализация сывороточного уровня АлАТ отмечена в 47% случаев на фоне будесонида против 18% на фоне преднизолона, а развитие побочных эффектов – в 28 и 53% соответственно.

Перевод больных на прием будесонида после 6-месячного курса преднизолона позволил уменьшить частоту развития нежелательных явлений и поддерживать ремиссию в течение 12 мес. При наличии противопоказаний к проведению традиционной кортикостероидной терапии (ожирение, остеопороз, диабет, гипертензия, эмоциональная лабильность) будесонид может выступать в качестве препарата выбора. В случаях резистентности к терапии или стероидной зависимости будесонид оказался неэффективным. При циррозе печени и у пациентов с наличием портосистемных шунтов на фоне приема будесонида могут развиваться нежелательные явления стероидной терапии.

В ряде случаев больным АИГ может помочь только трансплантация печени. Выживаемость после операции варьирует от 83 до 92% [35], 10-летняя выживаемость составляет 75%. Рецидив АИГ после трансплантации отмечается у 12% пациентов, обычно спустя 1–8 лет после вмешательства (в среднем через 2 года). Частота возникновения рецидивов со временем увеличивается и составляет от 12% в первый год после операции до 36% через 5 лет. АИГ может протекать бессимптомно и диагностироваться только гистологически. Возникновение заболевания *de novo* служит причиной дисфункции трансплантата в 3–5% случаев трансплантаций по поводу других заболеваний печени и требует проведения надлежащей кортикостероидной терапии.

Клеточная и молекулярная терапия

Благодаря углублению и расширению знаний о патогенезе АИГ становится возможной разработка

клеточной и молекулярной терапии, направленной на сохранение адаптивной иммунной защиты, уменьшение побочных явлений лечения и позволяющей точно регулировать длительность и интенсивность иммуносупрессивного эффекта.

Трег-клетки могут быть выделены в культуру. Кортикостероиды могут улучшать функцию этих клеток, но действуют неселективно и непродолжительно. Выявление популяции Трег-клеток у больных АИГ – важнейший шаг в развитии данной терапевтической стратегии.

Перспективно исследование применения рекомбинантного IL-10, уменьшающего воспаление и фиброз печени, подавляющего продукцию TNF- α и противостоящего цитокиновому ответу 1-го типа на моделях мышей. Привлекательно изучение CTLA-4, гомолога CD28 молекулы, связывающего B7 на поверхности антигенпрезентирующей клетки, что позволяет уменьшить активацию Т-клеток.

CD3 – часть рецепторного комплекса Т-клеток, необходимая для активации и передачи сигнала. Моноклональные антитела к CD3 могут обладать иммуносупрессивной активностью по отношению к Т-клеткам. Anti-CD3 увеличивают число Трег-клеток в мезентериальных и панкреатических лимфоузлах. Применение указанных антител у больных диабетом улучшает продукцию инсулина и снижает потребность в нем, по меньшей мере, на 12 мес. Данная терапия может быть использована для лечения аутоиммунных заболеваний, в частности АИГ.

Заключение

Со времени первого описания АИГ в середине прошлого столетия ученые значительно продвинулись в понимании этиологии, распознавании и лечении рассматриваемой патологии. Были разработаны и широко используются балльные системы диагностики заболевания. Животные модели обеспечили возможность изучения существующих лекарственных препаратов и разработку новой таргетной клеточной терапии.

Исследование ассоциированных с АИГ антител может улучшить специфичность диагностики и внести вклад в изучение патогенеза АИГ.

Оптимизация лечения с применением кортикостероидов позволит удлинить периоды ремиссии, выявить кандидатов для альтернативной терапии. Для больных, не получавших лечение, препаратом выбора является будесонид, более эффективный и безопасный, чем другие препараты на сегодняшний день. На основе новых данных о патогенетической модели АИГ разрабатываются новые сильнорействующие лекарственные средства клеточной и молекулярной терапии.

Список литературы

- Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: «Изд. Дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
- Liver diseases and biliary tracts: Manual for doctors / ed.: V.T. Ivashkin. — 2 ed.: — М.: Publishing house «M-Vesti», 2005. — 536 p.
- Ивашкин В.Т., Бувеев А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. — М.: «Изд. Дом «М-Вести», 2011. — 112 с.
- Ivashkin V.T., Buyeverov A.O. Autoimmune liver diseases in practice of clinician. — М.: «Publishing house «M-Vesti», 2011. — 112 p.
- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз: Руководство для врачей. — М.: СИМК, 2012. — 176 с.
- Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N. Cholestasis: Manual for doctors. — М.: СИМК, 2012. — 176 p.
- Abuaf N., Johanet C., Chretien P. et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis // *Hepatology*. — 1992. — Vol. 16. — P. 892–898.
- Allison A.C., Eugui E.M. Mycophenolatemofetil and its mechanisms of action // *Immunofarmacology*. — 2000. — Vol. 47. — P. 85–118.
- Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 31. — P. 929–938.
- Aw M.M., Dhawan A., Samyn M. et al. Mycophenolatemofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 51. — P. 156–160.
- Ballot E., Homberg J.C., Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 33. — P. 208–215.
- Bogdanos D.P., Choudhuri K., Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences // *Liver*. — 2001. — Vol. 21. — P. 225–232.
- Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L. et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28. — P. 296–301.
- Chung H., Watanabe T., Kudo M. et al. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 30. — P. 222–231.
- Csepregi A., Rochen C., Treiber G. et al. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1362–1366.
- Czaja A.J. Autoimmune hepatitis // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 1. — P. 113–143.
- Czaja A.J. Current and future treatments of autoimmune hepatitis // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 3. — P. 269–291.
- Czaja A.J. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 934–947.
- Czaja A.J. Features and consequences of untreated Type 1 autoimmune hepatitis // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29. — P. 816–823.
- Czaja A.J. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 1540–1548.
- Czaja A.J. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 51. — P. 161–167.
- Czaja A.J. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis // *Expert. Opin. Drug Saf.* — 2008. — Vol. 7. — P. 319–333.
- Czaja A.J., Shums Z., Norman G.L. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis // *Autoimmunity*. — 2002. — Vol. 35. — P. 475–483.
- Czaja A.J., Carpenter H.A. Thiopurinemethyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis // *Dig. Dis. Sci.* — 2006. — Vol. 51. — P. 968–975.
- Czaja A.J., Rakela J., Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis // *Gastroenterology*. — 1988. — Vol. 95. — P. 448–453.
- Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 169–176.
- Johnson P.J., McFarlane I.G., Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 958–963.
- Kogan J., Safadi R., Ashur Y. et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 35. — P. 75–81.
- Lohse A.W., Meyer zum Bwschenfelde K.H., Franz B. et al. Characterisation of the 'overlap syndrome' of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH) in genetically susceptible individuals // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 29. — P. 1078–1084.
- Longhi M.S., Ma Y., Bogdanos D.P. et al. Impairment of CD4(+) CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 31–37.
- Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. Practice Guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51. — P. 2193–2213.
- Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W. et al. European AIH-BUC-Study Group: budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 1198–1206.
- Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Clinical significance of HLA DRB103-DRB104 in type 1 autoimmune hepatitis // *Liver Int.* — 2006. — Vol. 26. — P. 1201–1208.
- Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis // *Liver Int.* — 2007. — Vol. 27. — P. 507–515.
- Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 46. — P. 1138–1145.
- Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1005–1012.
- Neuhauser M., Bjornsson E., Treeprasertsuk S. et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 345–353.
- Ratziu V., Samuel D., Sebah M. et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 131–141.
- Seela S., Sheela H., Boyer J.L. Autoimmune hepatitis type 1: safety and efficacy of prolonged medical therapy // *Liver Int.* — 2005. — Vol. 25. — P. 734–739.
- Vergani D., Choudhuri K., Bogdanos D.P. et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis // *Clin. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 6. — P. 727–737.
- Wies I., Brunner S., Henninger J. et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 1510–1515.
- Zandieh I., Krygier D., Wong V. et al. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada // *Can. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 388–392.
- Zhang C., Zhang J., Tian Z. The regulatory effect of natural killer cells: do «NK-reg cells» exist? // *Cell. Mol. Immunol.* — 2006. — Vol. 3. — P. 241–254.