

УДК 616.36-002-06:616.36-003.826

Сочетание аутоиммунного гепатита с неалкогольным стеатогепатитом

(Клиническое наблюдение)

А.А. Дрига, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

(ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Combination of autoimmune hepatitis to non-alcoholic steatohepatitis (Clinical case)

A.A. Driga, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

Цель публикации. Описать клиническое наблюдение с редким сочетанием двух заболеваний, которые длительное время протекали практически бессимптомно: аутоиммунный гепатит (АИГ) 1-го типа и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) на фоне морбидного ожирения, сахарного диабета 2-го типа и дислипидемии. Показать эффективность применения будесонида в сочетании с модификацией образа жизни, направленной на снижение массы тела, что привело к нормализации биохимических показателей и улучшению гистологической картины печени.

Основное содержание. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкое сочетание высокоактивного длительно протекающего бессимптомного аутоиммунного гепатита 1-го типа с неалкогольным стеатогепатитом у пациентки с морбидным ожирением. Триггерным фактором клинической манифестации заболевания послужило лекарственное воздействие.

У пациентки с сахарным диабетом 2-го типа на фоне увеличения дозы метформина и назначения внутривенных инфузий α -липоевой кислоты (тиогаммы) резко увеличилась активность сывороточных трансаминаз. В клинических данных обращали на себя внимание: астения, индекс массы тела 49,8 кг/м², субиктеричность склер, АД 130/90 мм рт. ст., гепато-

The aim of publication. To describe clinical case with a rare combination of two diseases which developed almost asymptotically for a long time: *autoimmune hepatitis* (AIH) of the 1-st type and *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) on a background of morbid obesity, 2-nd type diabetes mellitus and dyslipidemia. To demonstrate efficacy of budesonide treatment in combination to the lifestyle modification directed to weight loss that resulted in normalization of biochemical scores and improvement of histological liver pattern.

The basic contents. Presented clinical case shows a rare combination of high-activity asymptomatic autoimmune hepatitis of 1-st type of long duration with non-alcoholic steatohepatitis in a patient with morbid obesity. Drug effect was a trigger factor for clinical manifestation of disease.

Activity of serum transaminases acutely increased following metformin dose increase and onset of intravenous infusions of α -lipoic acid (thiogamma) in patient with 2-nd type diabetes mellitus. In physical status asthenia, body mass index of 49,8 kg/m², subicteric sclerae drawn attention. Blood pressure was 130/90 mm Hg, patient had hepatomegaly (+5 cm). Abdominal ultrasonography revealed liver and pancreatic steatosis. Specific tests excluded presence of viral hepatitis, hemochromatosis, Wilson disease and α 1-antitrypsin insufficiency. Anti-smooth muscles antibodies titer was 1:40.

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор. Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»

мегалия (+5 см). При УЗИ: печень и поджелудочная железа с признаками стеатоза. Исследования соответствующих тестов исключили вирусные гепатиты, гемохроматоз, болезнь Вильсона, недостаточность α_1 -антитрипсина. Обнаружены антитела к гладким мышцам – 1:40.

С подозрением на НАСГ выполнена биопсия печени: индекс гистологической активности (ИГА) составил 14 баллов (4+3+4+3), выявлен выраженный фиброз, жировой инфильтрации не обнаружено. Согласно международным классификациям диагностирован АИГ 1-го типа с высокой активностью (триггер – лекарственное воздействие) в сочетании с НАСГ на фоне морбидного ожирения (дислипидемия: холестерин – 198 мг/дл, липопротеины очень низкой и высокой плотности соответственно 38,2 и 31,3 мг/дл).

Лечение: буденофальк 9 мг в сутки с нормализацией трансаминаз в течение 3 мес. Самостоятельная отмена лечения привела к рецидиву. Повторно выполнена биопсия печени: ИГА 10 баллов (3+1+3+3), гидропическая, мелко-крупнокапельная жировая дистрофия, умеренный фиброз. Клинический диагноз: АИГ 1-го типа с высокой степенью активности, НАСГ с выраженным фиброзом, СД 2-го типа средней тяжести в фазе компенсации, морбидное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия («метаболический синдром»). Повторное назначение буденофалька в дозе 9 мг в сочетании с диетой и снижением массы тела привело к нормализации сывороточных трансаминаз.

Заключение. И аутоиммунный гепатит, и неалкогольный стеатогепатит могут в течение длительного времени протекать бессимптомно и приводить к выраженному фиброзу печени, что иллюстрируется представленным клиническим наблюдением. Эффективность будесонида позволяет предполагать улучшение прогноза заболевания и жизненного прогноза у наблюдаемой нами пациентки, а модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела, приведет к более благоприятному течению неалкогольного стеатогепатита, о чем уже на данном этапе свидетельствуют результаты повторного гистологического исследования печени (снижение степени воспалительной активности в сравнении с первичным биоптатом).

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром.

Liver biopsy was executed for suspicion of NASH: *histological activity index* (HAI) was 14 points (4+3+4+3) with severe fibrosis, no fatty infiltration was revealed. According to international classifications the 1-st type AIH of high activity (triggered by medicinal factor) in combination to NASH on a background of morbid obesity (dyslipidemia: cholesterol – 198 mg/dl, very low and high-density lipoproteins 38,2 and 31,3 mg/dl respectively) was diagnosed.

Treatment included budenofalk 9 mg per day, that was followed by normalization of transaminases within 3 months. Self-directed cancellation of treatment resulted in relapse. Liver biopsy was repeated: HAI was 10 points (3+1+3+3), hydropic, small and large droplet fatty dystrophy, moderate fibrosis. Clinical diagnosis was following: AIH of 1-st type with high degree of activity, NASH with severe fibrosis, second type DM in compensated phase, morbid obesity, dyslipidemia, systemic hypertension («metabolic syndrome»). Repeated prescription of budenofalk in a dose of 9 mg in combination to diet and weight loss resulted in normalization of serum transaminases.

Conclusion. Both autoimmune hepatitis, and non-alcoholic steatohepatitis can develop asymptotically for a long time and result in severe liver fibrosis that is illustrated by presented clinical case. Efficacy of budesonide allows to assume improvement of disease and life prognosis at the observed patient. Modification of lifestyle directed to weight loss, results in more favorable course of non-alcoholic steatohepatitis that can be presumed by liver histological data (decrease of inflammatory activity degree in comparison to initial biopsy specimen).

Key words: autoimmune hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome.

Печень играет огромную роль в метаболизме химических веществ, поэтому можно предполагать, что любое лекарственное соединение потенциально может вызывать ее повреждение. В то же время лекарственное воздействие может выступать триггерным фактором в клинической манифестации других заболеваний печени, например *аутоиммунного гепатита* (АИГ). Нередко у одного и того же пациента мы видим сочетание различных повреждающих факторов,

что создает большие трудности как в диагностике, так и в лечении. Нижеприведенное клиническое наблюдение иллюстрирует эту проблему.

Клиническое наблюдение. Пациентка Ш., 40 лет, в марте 2009 г. была переведена в отделение гепатологии из клиники эндокринологии в связи с четырехкратным увеличением уровня общего билирубина и повышением активности сывороточных трансаминаз в 50–60 раз от верхней границы нормы. Предполагаемый диагноз

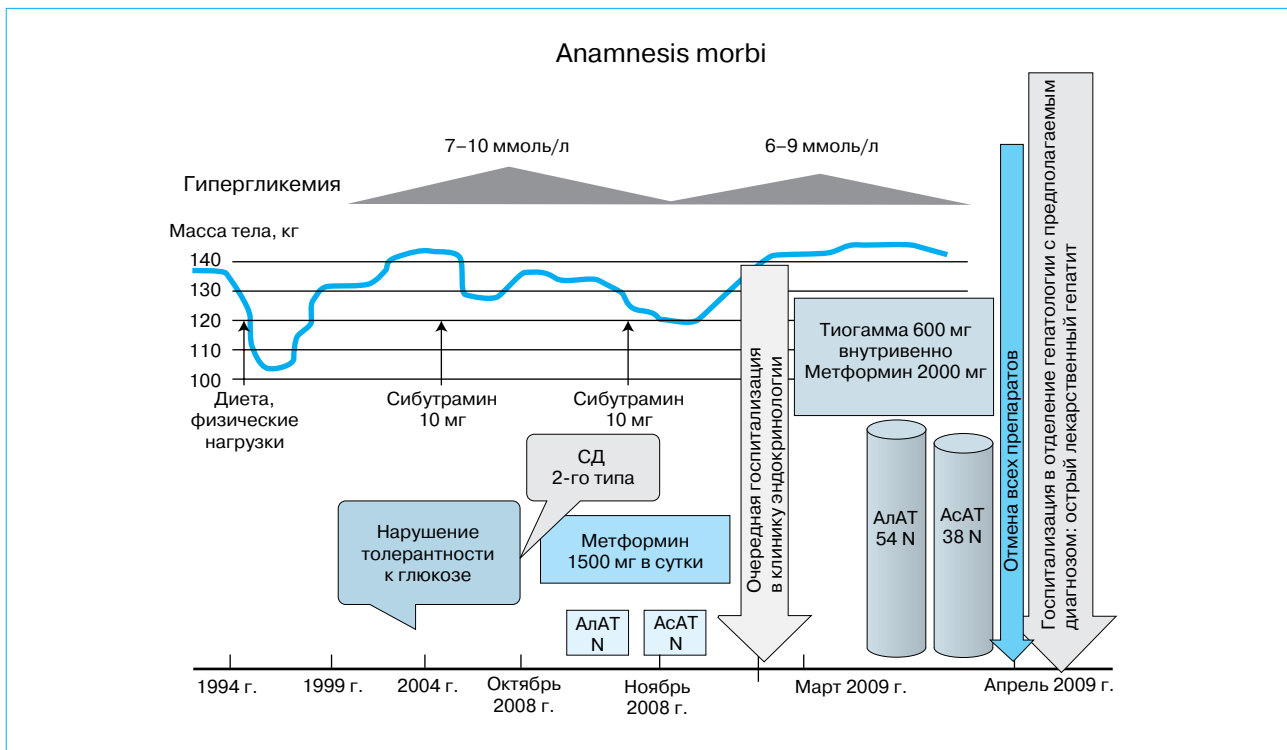


Рис. 1. Анамнез заболевания пациентки Щ.

был сформулирован как «острый лекарственный гепатит», поскольку по времени названные биохимические изменения совпали с увеличением дозы метформина до 2000 мг в сутки и назначением тиоктовой кислоты для лечения сахарного диабета 2-го типа. Субъективно пациентка ощущала слабость.

Из анамнеза заболевания известно (рис. 1), что с детства имеет избыточную массу тела, снизить которую пыталась с помощью как различных диет и физической нагрузки, так и медикаментов, в частности сибутрамина. В 2008 г. впервые диагностирован *сахарный диабет* (СД) 2-го типа (гипергликемия натощак 7–8 ммоль/л), с целью коррекции которого был назначен метформин в дозе 1500 мг/сут с хорошим эффектом (достигнута нормогликемия). В тот период уровень *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) сохранялся в пределах нормальных значений. Декомпенсация СД развилась в марте 2009 г., в связи с чем пациентка была госпитализирована в клинику эндокринологии. В анализах крови, выполненных при поступлении, уровень АлАТ, АсАТ и билирубина соответствовал норме, выявлена дислипидемия, проявляющаяся повышением уровня общего холестерина, *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП) и низким содержанием *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП). Доза метформина была увеличена до 2000 мг/сут, а также назначены внутривенные инфузии тиогаммы 600 мг/сут.

Через неделю у пациентки появилась общая слабость, что послужило основанием для контрольного исследования показателей крови, в которых было обнаружено резкое увеличение активности сывороточных трансаминаз (АлАТ – до 2170 ЕД/л, что в 54 раза выше верхней границы нормы, АсАТ – до 1550 ЕД/л – выше в 38 раз), общий билирубин превысил ее в 3,5 раза. Все препараты были отменены, пациентка переведена в отделение гепатологии.

Из *анамнеза жизни* известно, что пациентка родилась в Москве, имеет высшее образование, воздействию профессиональных вредностей никогда не подвергалась, не курит, алкоголь употребляет эпизодически в дозах не более 10 г этилового спирта. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективные данные при поступлении. Состояние пациентки удовлетворительное, индекс массы тела (ИМТ) – 49,8 кг/м² (масса тела 144 кг, рост 170 см), что дает основание диагностировать морбидное ожирение. Кожный покров обычной окраски, склеры субиктеричны. АД 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при глубокой пальпации болезненный в правом подреберье. Печень выступает из-под правой реберной дуги на 5 см по правой срединно-ключичной линии, имеет гладкую поверхность, ровный край и эластическую консистенцию. Селезенка нормальных размеров.

На основании данных анамнеза и объективного обследования был сформулирован предваритель-

Таблица 1

Балльная шкала оценки вероятности лекарственного повреждения печени

Параметр	Баллы
Сроки развития симптома от начала приема препарата 4 дня — 8 нед (или <4 дней при повторном назначении) <4 дней или >8 нед	+3 +1
Сроки от момента отмены препарата до развития симптоматики 0–7 дней 8–15 дней >15 дней (исключая препараты с длительным периодом выведения, например амиодарон)	+3 0 –3
Сроки от момента отмены препарата до снижения активности АлАТ или АсАТ <2 норм <6 мес (холестатический или смешанный тип) или 2 мес (гепатоцеллюлярный тип повреждения) >6 мес (холестатический или смешанный тип) или 2 мес (гепатоцеллюлярный тип повреждения)	+3 0
Исключение других возможных причин (ВГ, АБП, механическая желтуха, ишемический гепатит) Полностью исключены Отчасти исключены Другой тип поражения печени вероятен	+3 0 –1
Внепеченочные проявления (сыпь, лихорадка, артралгии, эозинофилии, цитопения) 4 и более 2–3 1 Отсутствуют	+3 +2 +1 0
Намеренное или случайное повторное назначение Возобновление симптоматики Симптоматика не возобновилась	+3 0
Имеющиеся сведения о токсических свойствах данного препарата Есть Нет (препарат на рынке не более 5 лет) Нет (препарат на рынке более 5 лет)	+2 0 –3
Результат: >17 — определенный; 14–17 — вероятный; 10–13 — возможный; 6–9 — маловероятный; <6 — исключается. Показатель >9 — обладает чувствительностью 70–88% и специфичностью 92–99%	

Aithal G.P., Rawlins M.D. Clinical diagnostic scale:
a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions.
J Hepatol 2000; 33:949-52

ный диагноз: *сочетанное заболевание* — острый лекарственный гепатит, индуцированный приемом тиазидовой кислоты, метформина; сахарный диабет 2-го типа, морбидное ожирение, дислипидемия («метаболический синдром»).

Гипотеза лекарственного гепатита была проведена с помощью балльной шкалы [4] для оценки

вероятности лекарственного повреждения печени (табл. 1). Появление клинической симптоматики и повышение активности сывороточных трансаминаз отмечено у пациентки через 7–10 дней от времени увеличения дозы метформина и назначения тиагаммы, что дает основание согласно используемой шкале оценить такую вероятность

Таблица 2

Обоснование диагноза «метаболический синдром»

Показатель	Критерии IDF	Данные пациентки
Ожирение	От >80 см или ИМТ>30 кг/м ²	ИМТ 49,8 кг/м ²
Триглицериды, мг/дл	>150	191
ЛПВП-хс, мг/дл	<50	31,3
АД, мм рт. ст.	130/85	130/90
Гипергликемия, ммоль/л	>5,6 или СД	Страдает СД 2-го типа

в 3 балла. Внепеченочные проявления, такие как сыпь, лихорадка, артралгия, эозинофилия, у пациентки отсутствовали, что соответствует 0 (нулю) баллов.

В представленной шкале есть такой критерий, как данные о токсических свойствах лекарственного препарата, вызвавшего развитие лекарственного гепатита. В нашем случае проводится связь между повреждением печени и увеличением дозы метформина, а также назначением тиоктовой (α -липоевой) кислоты.

Метформин — это пероральное гипогликемическое средство из группы бигуанидов, которое улучшает усвоение глюкозы тканями за счет повышения чувствительности к инсулину, снижает продукцию глюкозы печенью, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике. Побочные действия развиваются редко. Прямой гепатотоксичностью не обладает.

Тиогамма (тиоктовая кислота; липоевая кислота) — эндогенный антиоксидант, по характеру биохимического действия близкий к витаминам группы В. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови, участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает трофику нейронов. Применяется с профилактической и лечебной целью в комплексной терапии диабетической полинейропатии. Гепатотоксичностью не обладает.

Учитывая отсутствие данных о гепатотоксичных свойствах применяемых препаратов суммарный балл по шкале оценки вероятности лекарственного повреждения печени сделал наш предварительный диагноз «лекарственного гепатита» маловероятным (см. табл. 1).

Диагноз метаболического синдрома был поставлен на основании критериев IDF (International Diabetes Federation) — табл. 2.

В лабораторных показателях выявлены следующие изменения: повышение активности АЛАТ до 2040 ЕД/л (в 51 выше верхней границы нормы), АсАТ — до 1059 ЕД/л (в 26 раз выше), увеличение содержания общего билирубина в 3 раза, незначительное снижение уровня сывороточного альбумина (3,1 г/дл при нижней границе нормы 3,5 г/дл).

Дифференциальный диагноз проводился с заболеваниями, которые могут протекать с такими же высокими значениями сывороточных трансаминаз [23] (табл. 3).

Алкогольная природа заболевания исключена в связи с отсутствием данных о приеме пациенткой спиртных напитков. Вирусная природа повреждения печени исключена на основании отсутствия в сыворотке крови маркёров вирусов гепатита А, В, С. Пациентка не имела также отклонений со стороны показателей обмена железа и меди. Нарушения функции щитовидной железы

Таблица 3

Причины повышения активности аминотрансфераз

Часто встречающиеся печеночного происхождения	Редко встречающиеся печеночного происхождения	Внепеченочного происхождения
Алкогольная болезнь печени (острый алкогольный гепатит)	Аутоиммунный гепатит	Врожденные или приобретенные миопатии
Цирроз печени	Гемохроматоз	Целиакия
Вирусные гепатиты (HAV, HBV, HCV)	Недостаточность альфа1-анти-трипсина	Нарушения функции щитовидной железы
Неалкогольный стеатогепатит / стеатоз	Болезнь Вильсона	Тяжелые физические нагрузки (тренировки)
Воздействие лекарств/токсинов	Синдром Бадда—Киари	Недостаточность надпочечников
	Ишемический гепатит	

Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342:1266-71

нередко сопровождаются изменениями печеночных тестов, в нашем случае показатель тиреотропного гормона соответствовал норме. Затем был исследован спектр аутоантител для исключения аутоиммунного поражения печени, получены следующие результаты: антинуклеарные антитела (ANA) — отрицательные, антитела к гладким мышцам (ASMA) в пограничном титре 1:40, анти-LKM-1 — отрицательные. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены гепатомегалия, паренхима печени и поджелудочной железы с признаками стеатоза. Эти данные согласуются с тем, что пациентка страдает ожирением и имеет ряд ассоциированных с ним метаболических нарушений. Можно было бы предположить, что столь высокая активность сывороточных трансаминаз связана с развитием у нее *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ). Однако эта гипотеза противоречит научным сведениям, касающимся клинического течения НАСГ, что было представлено на последнем Фальк-симпозиуме по рассматриваемой проблеме в 2009 г.

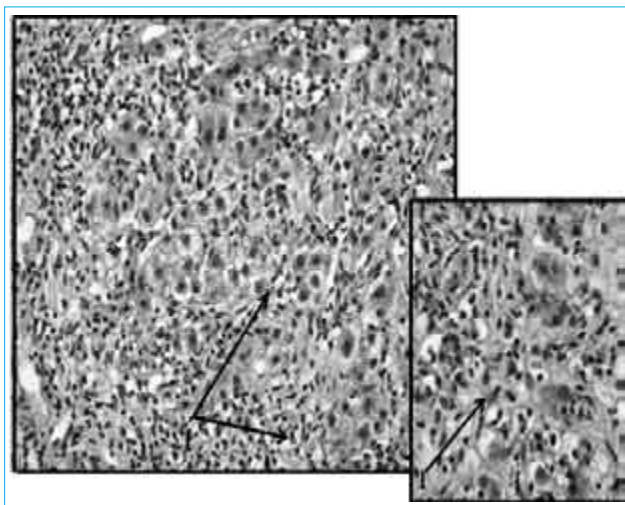


Рис. 2. Биопсия печени от 16.04.2009
(1 — плазмоциты)

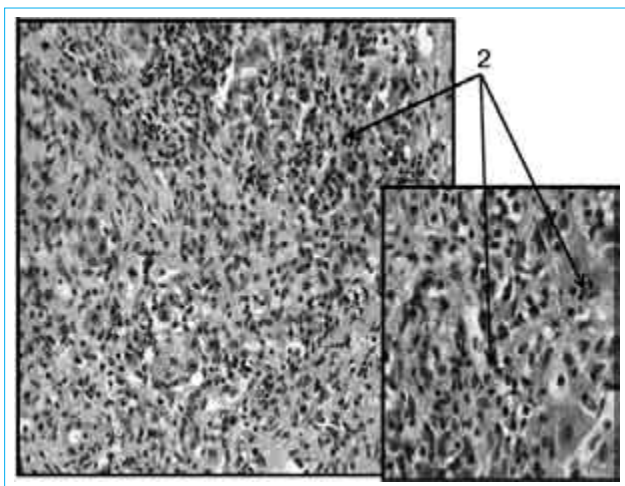


Рис. 3. Биопсия печени от 16.04.2009
(2 — эозинофилы)

[12]. Тем не менее ожирение в сочетании с ультразвуковыми признаками стеатоза печени позволяло диагностировать у пациентки неалкогольную жировую болезнь печени, поскольку ультразвуковой феномен стеатоза предполагает, что более 30% ее паренхимы имеют включения жира. Для более точного описания патологического процесса необходимо было выполнить биопсию печени (рис. 2, 3).

При гистологическом исследовании (1 — плазмоциты, 2 — эозинофилы) жировой инфильтрации не обнаружено, выявлены гидропическая дистрофия гепатоцитов, признаки лимфоидной инфильтрации с высоким *индексом гистологической активности* (ИГА 4+3+4+3=14 баллов) и выраженным фиброзом. В биоптате имела место также эозинофильная инфильтрация.

Полученный гистологический результат свидетельствует в пользу аутоиммунного повреждения печени, но и не отвергает возможности развития воспалительного процесса вследствие лекарственного воздействия, так как в биоптате выявлена эозинофильная инфильтрация. Не исключено, что лекарственное воздействие послужило триггерным фактором манифестации АИГ. В то же время нельзя полностью исключить и неалкогольную жировую болезнь печени, поскольку техника слепой биопсии имеет свои погрешности, в первую очередь связанные с размером исследуемого образца ткани, который составляет одну пятидесятитысячную от массы печени.

Диагностическая гипотеза АИГ оценивалась с помощью соответствующей балльной системы [1], в нашем клиническом случае количество баллов составило 15, что соответствует «вероятному» диагнозу аутоиммунного гепатита (табл. 4).

С учетом комплекса упрощенных диагностических критериев, разработанных Американской ассоциацией по изучению болезней печени (ASSLD) [2], и полученных гистологических данных диагноз АИГ подтверждался (табл. 5).

Наличие сопутствующего стеатоза печени не противоречит диагнозу АИГ, но, как правило, требует отражения в клиническом диагнозе, который на основании полученных данных был сформулирован следующим образом: *сочетанное заболевание* — аутоиммунный гепатит 1-го типа с высокой степенью активности (триггерный фактор — лекарственное воздействие); неалкогольная жировая болезнь печени (стеатогепатит с выраженным фиброзом); сахарный диабет 2-го типа средней степени тяжести в фазе компенсации; морбидное ожирение (метаболический синдром).

На лекарственный компонент заболевания воздействие оказывалось внутривенным введением адеметионина, что привело к снижению активности трансаминаз, однако они продолжали персистировать на уровне высоких значений. Для лечения аутоиммунного компонента были назначены кор-

Таблица 4

Балльная система диагностики аутоиммунного гепатита

Параметр	Баллы
Женский пол	+2
Состояние ЩФ/АсАТ	–2
3 и более	+2
Менее 3	
Концентрация гамма-глобулинов или IgG	
Выше нормы в 2 раза и более	+3
Выше нормы в 1,5–2 раза	+2
Выше нормы в 1,5 и менее	+1
Титр ANA, SMA или анти-ГКМ-1	
Меньше 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
Наличие AMA	–2
Вирусные маркеры	
HBsAg или анти-HAV IgM	–3
HCV RNA или другие гепатотропные вирусы	–3
Анти-HCV, по данным RIBA	–2
Все указанные анализы негативные	+3
Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания	+1
Применение гепатотоксичных препаратов	
Да	–2
Нет	+1
Гемотрансфузии в анамнезе	
Да	–2
Нет	+1
Употребление алкоголя	
Меньше 25 г в день	+2
Больше 60 г в день	–2
Гистологические признаки	
Лобулярный гепатит + мостовидные некрозы	+3
Только ступенчатые некрозы	+2
Розетки	+1
Значительное количество плазматических клеток	+1
Поражение желчных протоков	–1
Признаки другой этиологии	–3
HLA B8-DR3 или DR4	+1
Ответ на лечение глюкокортикостероидами	
Полный	+2
Частичный	0
Отсутствие	–2
Обострение	–3
Сумма баллов, определяющая диагноз	
<i>До лечения:</i>	<i>После лечения:</i>
определенный >15	определенный >17
вероятный 10–15	вероятный 12–17

Таблица 5

Комплекс упрощенных диагностических критериев АИГ (ASSLD)

Критерий	Количество баллов
Повышение уровня сывороточного IgG:	
>16 г/л	1
>18,5 г/л	2
Аутоантитела:	
ANA, SMA или LKM >1:40	1
>1:80 или SLA/LP	2
Гистологическая картина:	
не противоречит диагнозу АИГ	1
характерна для АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита	2
>5 – диагноз АИГ вероятен; >6 – диагноз АИГ подтвержден	

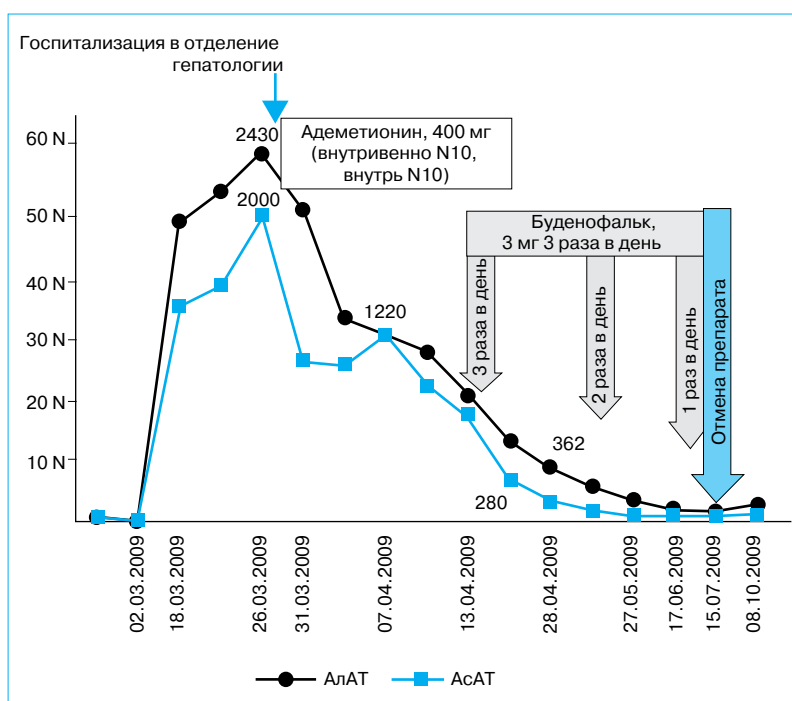


Рис. 4. Динамика АЛАТ, АсАТ

тикостероиды. С целью минимизации вероятности развития побочных проявлений у пациентки с морбидным ожирением и метаболическим синдромом выбран препарат будесонид (буденофальк) в дозе 9 мг/сут, что привело к нормализации сывороточных трансаминаз в течение последующих 3 мес и послужило дополнительным критерием в пользу АИГ (рис. 4).

Хорошее самочувствие на фоне проводимого лечения, психологический эффект нормальных печеночных тестов послужили основанием для самостоятельной отмены пациенткой препарата. Через 1 мес после прекращения приема

буденофалька активность сывороточных трансаминаз снова увеличилась – АЛАТ до 108 ЕД/л (N 10–40), АсАТ до 53 ЕД/л (N 10–40), и больная повторно обратилась в клинику. За прошедший период (9 мес) путем строгой диеты и физической активности пациентка добилась снижения массы тела на 10 кг. При физикальном исследовании определялась умеренная гепатомегалия (печень на 2 см выступала из-под края правой реберной дуги по срединно-ключичной линии). В лабораторных показателях обращало внимание повышение уровня АЛАТ до 140 ЕД/л и АсАТ – до 100 ЕД/л. С целью верификации диагноза и выбора оптимальной лечебной тактики была выполнена повторная биопсия печени.

В биопсийном материале (рис. 5, 6) выявлены участки гидропической, мелко-крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, в портальных трактах – фиброзные изменения, умеренная лимфоидная инфильтрация (мелкие очаги инфильтрации также в дольках), нечастые ступенчатые некрозы, две фиброзные септы. ИГА: 3+1+3+3=10 баллов (3+1+3+3), умеренный фиброз. Обозначения: 1 – склерозирование стенок сосудов, фиброз вокруг портального тракта; 2 – мелко-крупнокапельная жировая дистрофия; 3 – гликозилированные ядра гепатоцитов, что подтверждает наличие СД.

Пациентке повторно назначен буденофальк в дозе 9 мг/сут, на фоне его применения сывороточные трансаминазы вновь нормализовались (рис. 7).

Окончательный диагноз сформулирован следующим образом: *сочетанное заболевание – ауто-*

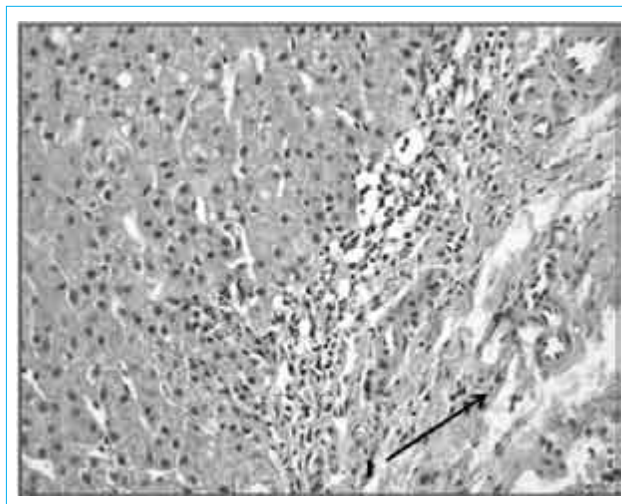


Рис. 5. Биопсия печени от 22.01.2010 г.

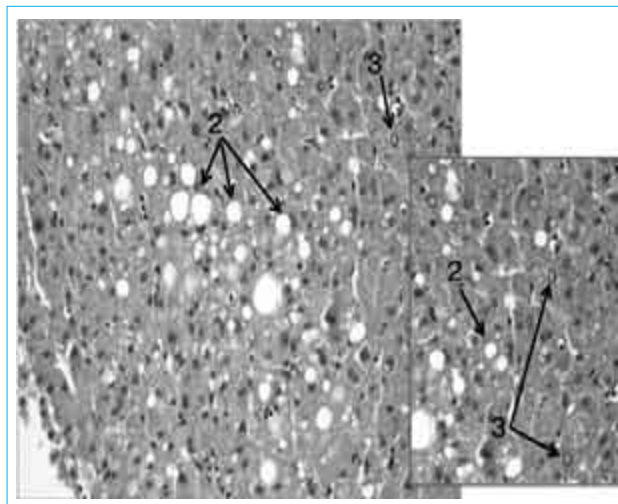


Рис. 6. Биопсия печени от 16.04.2009 г.

иммунный гепатит 1-го типа с высокой степенью активности (триггерный фактор — лекарственное воздействие); неалкогольная жировая болезнь печени (стеатогепатит с выраженным фиброзом), сахарный диабет 2-го типа средней степени тяжести в фазе компенсации, морбидное ожирение (метаболический синдром).

Заключение

Аутоиммунный гепатит — хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, выраженной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител. Развивается преимущественно у женщин (до 80%), имеет прогрессирующее течение и сочетается с разнообразными системными проявлениями. Сведения о распространенности АИГ, приводимые в литературе, весьма вариабельны. Так, в Европе и Северной Америке заболеваемость АИГ составляет от 0,1 до 1,9 случая на 100 000 населения. По данным европейской и североамериканской статистики, АИГ

составляет до 20% от всех случаев хронического гепатита, в Японии, по приблизительным оценкам, — до 5% [1].

Часто это заболевание длительное время протекает бессимптомно или проявляется немногочисленными клиническими признаками, характерными для большинства хронических заболеваний печени. По результатам недавно опубликованного исследования немецких авторов [13] из 126 человек с криптогенным гепатитом около трети, несмотря на отсутствие в их сыворотке крови характерных антител, соответствовали международным критериям диагноза АИГ и хорошо отвечали на иммуносупрессивную терапию.

Распространенность неалкогольной жировой болезни варьирует в зависимости от популяции. В России по результатам исследования DIREG (2007 г.) она составляет 27% от популяции пациентов, обратившихся за медицинской помощью к поликлиническим врачам [15]. Имеются сведения, что у лиц с метаболическим синдромом неалкогольный стеатогепатит развивается в 42% случаев [3]. Согласно международным данным, среди больных, которым проводилась биопсия печени, НАСГ встречается приблизительно в 7–9% случаев в западных странах [17, 24] и в 1,2% случаев — в Японии [20]. Однако эти показатели не отражают распространенность НАСГ в популяции в целом [10, 16, 17].

Обычно заболевание проявляется в возрасте 40–60 лет [14, 16, 17, 20], чаще у женщин (63–83%) [14, 16, 17, 22], хотя В.Р. Васон и соавт. [6] недавно обнаружили значительное преобладание НАСГ среди мужчин (58%). Чаще всего НАСГ сочетается с ожирением [7, 8, 14, 16, 17, 22], хотя в некоторых исследованиях [5, 6] эта связь обнаружена всего у 39% больных. Масса тела у большинства таких пациентов превышает идеальную на 10–40% [5, 6, 14, 16, 17, 25, 26]. Инсулинонезависимый сахарный диабет и уве-

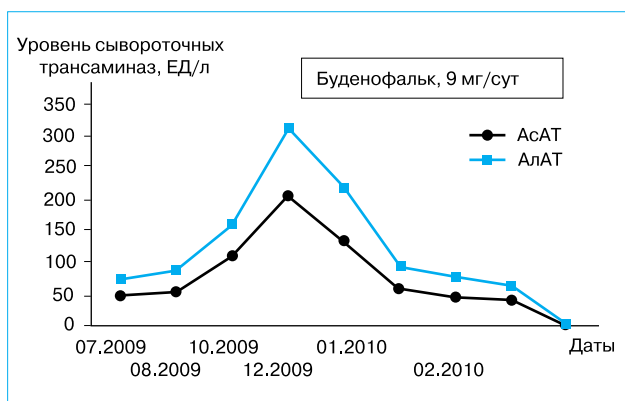


Рис. 7. Динамика уровня сывороточных трансаминаз (июль 2009 г. — февраль 2010 г.)

личение содержания глюкозы в крови отмечены у 21–75% больных НАСГ, а гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) — в 20–81% случаев [6, 8, 14, 16, 17–19, 21, 22]. I.R. Wanless и J.S. Lentz [26] показали, что ожирение, сахарный диабет или их сочетание имело у 20 из 22 включенных в исследование пациентов с НАСГ. Они также отметили тенденцию к большему распространению заболевания среди больных с диабетом 2-го типа, нуждавшихся в инсулинотерапии. Хорошо известно, что НАСГ длительное время может протекать бессимптомно и приводить к выраженному фиброзу.

Сочетание двух заболеваний (неалкогольный стеатогепатит и аутоиммунный гепатит) возможно, о чем свидетельствуют результаты недавно проведенных исследований по изучению роли различных цитокинов в развитии воспаления при данных патологических состояниях. Итальянские авторы [9] изучали циркулирующие уровни адипонектина, туморнекротизирующего фактора альфа (TNF α), резистина и лептина у 42 пациентов с АИГ и сравнивали их с аналогичными показателями у здоровых лиц и пациентов с НАСГ, исследовалась связь между уровнем циркулирующих цитокинов и значениями маркеров воспаления и холестаза, а также тяжестью гистологических изменений. У пациентов с АИГ уровень адипонектина был достоверно выше в сравнении со здоровыми лицами. Авторы высказывают предположение, что адипонектин может быть маркером прогрессирующего повреждения печени при АИГ.

Основанием для выбранной лечебной тактики у пациентки Щ. служит доказанная эффективность буденофалька в лечении аутоиммунного гепатита, что было продемонстрировано в проспективном, рандомизированном, двойном слепом мультицентровом (30 центров в Европе и Израиль) исследовании BUC-38/АИГ. В исследование были включены две группы пациентов с АИГ, одна из которых получала буденофальк в сочетании с азатиоприном (1–2 мг/кг/сут), другая — преднизолон с той же дозой азатиоприна. Полный ответ на лечение (нормализация сывороточных

трансаминаз и отсутствие системных побочных действий) был достигнут в 60,2% случаев через 12 мес терапии при приеме буденофалька и только в 49,4% случаев при лечении преднизолоном. Биохимический ответ через 12 мес терапии на фоне приема буденофалька составил 68%, преднизолона — 50,6%. При изменении лечения и переводе пациентов с приема преднизолона на буденофальк стероидоспецифические побочные действия значительно уменьшились (с 40,2 до 18,4%). Таким образом, результаты одного из наиболее крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показали, что буденофальк обладает высокой эффективностью и небольшим количеством побочных эффектов в лечении пациентов с АИГ и может служить альтернативой классической иммуносупрессивной схеме [1].

В нашем клиническом случае способность препарата вызывать минимальное количество побочных проявлений очень актуальна.

Таким образом, и аутоиммунный гепатит, и неалкогольный стеатогепатит могут в течение длительного времени протекать практически бессимптомно и приводить к выраженному фиброзу печени, что иллюстрируется представленным клиническим наблюдением. Эффективность будесонида позволяет предполагать улучшение прогноза заболевания и жизненного прогноза у пациентки Щ., а модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела, приведет к более благоприятному течению неалкогольного стеатогепатита, о чем уже на данном этапе свидетельствуют результаты повторного гистологического исследования печени (снижение степени воспалительной активности в сравнении с первичной биопсией).

Коллектив авторов выражает благодарность кафедре патологической анатомии ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Росздрава» в лице доцента Некрасовой Т.П. за предоставленные фотографии гистологического исследования печени.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. — С. 152–164, 205–216, 217–223.
2. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В., Буеверов А.О. Современные терапевтические схемы лечения аутоиммунного гепатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 4. — С. 4–12.
3. Корнеева О.Н., Дранкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. (прил. 29). — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 65.
4. Aithal G.P., Rawlins M.D., Day C.P. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33. — P. 949–952.
5. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group // Lancet. — 1981. — N 1. — P. 707–711.
6. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G., Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 1103–1109.
7. Baldridge A.D., Perez-Atayde A.R., Graeme-Cook F. et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter

- retrospective study // *J. Pediatr.* — 1995. — Vol. 127. — P. 700–704.
8. *Diehl A.M., Goodman Z., Ishak K.G.* Alcohollike disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 95. — P. 1056–1062.
9. *Durazzo M., Niro G., Premoli A. et al.* Type 1 autoimmune hepatitis and adipokines: new markers for activity and disease progression? Department of Internal Medicine, University of Turin, Turin, Italy // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44, N 5. — P. 476–482.
10. *Eriksson S., Eriksson K.F., Bondesson L.* Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition // *Acta Med. Scand.* — 1986. — Vol. 220. — P. 83–88.
11. *Gerber M.A., Popper H.* Relation between central canals and portal tracts in alcoholic hepatitis. A contribution to the pathogenesis of cirrhosis in alcoholics // *Hum. Pathol.* — 1972. — Vol. 3. — P. 199–207.
12. *Gershwin M.E., Lohse A.W., Manns M.P., Vergani D.* Immunology and liver disease (Abstracts of Invited Lectures, Poster Abstracts). Falk Workshop, Hannover (Germany), 2009.
13. *Heringlake S., Schütte A., Flemming P. et al.* Presumed cryptogenic liver disease in Germany: High prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology // *Z. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 47, N 5. — P. 417–423.
14. *Itoh S., Yougel T., Kawagoe K.* Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1987. — Vol. 82. — P. 650–654.
15. *Ivashkin V., Drapkina O., Ashikhmin Y.* Prevalence and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation. EASL, poster board number 330, April, 2010.
16. *Lee R.G.* Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients // *Hum. Pathol.* — 1989. — Vol. 20. — P. 594–598.
17. *Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* — 1980. — Vol. 55. — P. 434–438.
18. *MacSween R.N., Burt A.D.* Histologic spectrum of alcoholic liver disease // *Semin. Liver Dis.* — 1986. — Vol. 6. — P. 221–232.
19. *Moran J.R., Ghishan F.K., Halter S.A., Greene H.L.* Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction // *Am. J. Gastroenterol.* — 1983. — Vol. 78. — P. 374–377.
20. *Nonomura A., Mizukami Y., Unoura M. et al.* Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in nonalcoholics; nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis // *Gastroenterol. Jpn.* — 1992. — Vol. 27. — P. 521–528.
21. *Pinto H.C., Baptista A., Camilo M.E. et al.* Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 172–179.
22. *Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R. et al.* The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 11. — P. 74–80.
23. *Pratt D.S., Kaplan M.M.* Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1266–1271.
24. *Propst A., Propst T., Judmaier G., Vogel W.* Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis [Letter] // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 108. — P. 1607.
25. *Storey E., Anderson G.J., Mack U. et al.* Desialylated transferrin as a serological marker of chronic excessive alcohol ingestion // *Lancet.* — 1987. — N 1. — P. 1292–1294.
26. *Wanless I.R., Lentz J.S.* Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 12. — P. 1106–1110.