

УДК 616.36-002-089-02

Современные терапевтические схемы лечения аутоиммунного гепатита

В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова,
М.В. Маевская, А.О. Бугверов

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Modern therapeutic modes of treatment of autoimmune hepatitis

V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya, A.O. Buyeverov

Цель обзора. Представить стандартные и альтернативные терапевтические схемы, применяемые при лечении аутоиммунного гепатита (АИГ).

Основные положения. Аутоиммунный гепатит – хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, сопровождающееся повышением уровня сывороточных трансаминаз, гипергаммаглобулинемией и циркуляцией в крови определенного спектра аутоантител. В большинстве случаев заболевание 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.

Будесонид представляет собой синтетический глюкокортикостероид, характеризующийся быстрым метаболизмом в печени и не обладающий системным действием. В мире опубликованы результаты ряда исследований по изучению эффективности и безопасности применения будесонида у пациентов с АИГ на различных стадиях заболевания. В обзоре освещены данные литературы, касающиеся эпидемиологии, клиники, диагностики и основных терапевтических стратегий при АИГ.

Заключение. В настоящее время классической схемой, применяемой для лечения АИГ служит комбинация преднизолона и азатиоприна. Результаты проведенных исследований показали, что назначение будесонида может быть целесообразно в качестве препарата 1-й линии у пациентов, ранее не получавших лечение. При этом наблюдается значительно меньшая частота развития побочных эффек-

The aim of review. To present the standard and alternative therapeutic modes used at treatment of autoimmune hepatitis (AIH).

Original positions. Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease of the liver of the unknown etiology, accompanied by elevation of serum transaminase level, hypergammaglobulinemia and circulation of the fixed spectrum of autoantibodies in the blood. In most of the cases disease can be treated by combination of prednisolon and azathioprin. However, according to current data, 20% of the patients remain resistant to these agents or have low tolerability, 10 % have to discontinue treatment due to development of serious side effects.

Budesonide is a synthetic glucocorticosteroid which is characterized by rapid metabolism in the liver, having no systemic action. Results of some studies on efficacy and safety of application of budesonide at patients with AIH at various stages of disease are published in the world literature. In the review the data on epidemiology, clinical, diagnostics and main therapeutic strategy at autoimmune hepatitis are covered.

Conclusion. Now the combination of prednisolon and azathioprin serves as the classical mode for AIH treatment. Results of original studies demonstrated, that budesonide can be a drug of the 1-st line in patients who received no previous treatment. So, considerably less frequency of side effects development, than at intake of prednisolon and azathioprin combination is observed. However application of budesonide for treatment of liver cirrhosis patients is related to quite high risk of development steroid-

тов, чем при приеме комбинации преднизолона и азатиоприна. Однако применение будесонида для лечения больных с уже сформировавшимся циррозом печени связано с достаточно высоким риском развития стероид-обусловленных побочных эффектов и меньшей частотой индукции ремиссии.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, лечение, глюкокортикостероиды, цитостатики, будесонид.

related side effects and lower frequency of remission induction.

Key words: autoimmune hepatitis, treatment, glucocorticosteroids, cytotoxic drugs, budesonide.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, сопровождающееся повышением уровня сывороточных трансаминаз, гипергаммаглобулинемией и циркуляцией в крови определенного спектра аутоантител [2]. Как правило, диагноз аутоиммунного гепатита может быть установлен только после исключения более распространенных заболеваний печени, таких как алкогольные, лекарственные и вирусные гепатиты, холестатические заболевания, болезнь Вильсона—Коновалова, наследственный гемохроматоз.

Эпидемиология

Аутоиммунный гепатит — относительно редко встречающееся заболевание. По данным различных авторов, распространенность его варьирует от 2,2 до 17 случаев на 100 000 населения [10]. В европейской популяции она составляет 0,1–1,9 на 100 000 жителей в год, в Японии значительно ниже — 0,01–0,08 на 100 000. Чаще болеют женщины, относящиеся к двум возрастным группам: 10–30 лет и 50–70 лет [28].

Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости, участвующих в иммунорегуляторных процессах. К заболеванию предрасположены носители аллелей HLA-DR B1*0301 или HLA-DR B1*0401 [1, 19, 20].

Клиническая картина

Наиболее часто АИГ проявляется неспецифическими симптомами. Пациенты обращают внимание на слабость, утомляемость, снижение работоспособности, миалгии, артралгии, лихорадку. В части случаев болезнь начинается как острый гепатит с последующим развитием печеночной недостаточности [25]. Описаны варианты течения с преобладанием внепеченочных проявлений, протекающих как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системный васкулит. У ряда пациентов заболевание может не проявляться клинически и диагноз устанавливается случайно, в 10–20% случаев уже на стадии *цирроза печени* (ЦП) [1, 4, 33].

Лабораторная диагностика

Лабораторными маркерами АИГ считаются: повышение уровня гамма-глобулинов или иммуноглобулинов класса G более чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы и обнаружение определенных аутоантител в сыворотке крови больного. Для диагностики **аутоиммунного гепатита 1-го типа** необходимо определение *антител к гладкой мускулатуре* (ASMA) и *антиядерных аутоантител* (ANA). Антитела к гладкой мускулатуре могут быть направлены против актина микрофиламентов гладких мышц и перекрестно реагировать с актинсодержащими структурами гепатоцитов. Наиболее специфичными являются *антиактиновые антитела* (AAA), однако определение их в повседневной практике по техническим причинам ограничено [6, 15]. Антиядерные антитела выявляются у 40–80% пациентов с АИГ 1-го типа. Антигенами для данного типа антител служат ядерная ДНК, ядерные структурные и функциональные белки центромер.

При **аутоиммунном гепатите 2-го типа** в сыворотке находят *антитела к микрососудам печени и почек* (анти-LKM-1), антигеном для которых служит цитохром P-450 2D6, находящийся в рибосомах эндоплазматического ретикула гепатоцитов [24].

Диагноз АИГ устанавливается на основании комплекса упрощенных критериев, разработанных *Американской ассоциацией по изучению болезней печени* (AASLD) — табл. 1.

Морфологическое исследование ткани печени не всегда обязательно для подтверждения диагноза, но дает значимую дополнительную информацию. Характерными (но не патогномичными) гистологическими признаками служат инфильтрация портальных и перипортальных зон Т-лимфоцитами и плазматическими клетками. Приблизительно в $\frac{1}{3}$ случаев воспалительные изменения затрагивают желчные протоки. В гепатоцитах имеются признаки гидропической дистрофии [2, 9]. Инструментальные методы диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография) не играют принципиальной роли в диагностике АИГ, однако позволяют выявить признаки ЦП и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК).

Таблица 1
Упрощенные диагностические критерии
аутоиммунного гепатита

Критерий	Количество баллов
Повышение уровня сывороточного IgG, 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
Более 5 баллов — диагноз АИГ вероятен; более 6 — диагноз АИГ подтвержден	

Лечение

Целью терапии аутоиммунного гепатита служит предотвращение прогрессирования заболевания, развития ЦП и ГЦК. Основными критериями клинко-лабораторной ремиссии считаются исчезновение симптомов болезни, нормализация активности сывороточных трансаминаз, уровня билирубина и IgG, а также значимое улучшение гистологической картины [13]. Необходимо иметь в виду, что нормализация активности сывороточных трансаминаз не является доказательством отсутствия гистологических изменений ткани печени [40].

Согласно рекомендациям экспертов AASLD терапия обязательно показана в следующих случаях.

- При повышении активности сывороточных трансаминаз в 10 и более раз 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.

Вопрос о лечении пациентов, не соответствующих вышеуказанным критериям, с умеренной активностью заболевания и слабо прогрессирующим течением должен решаться индивидуально в зависимости от клинической картины [16].

Выбор препарата

Традиционно для лечения аутоиммунного гепатита используются глюкокортикостероиды в виде монотерапии или в комбинации с азатиоприном. При применении противовоспалительной иммуносупрессивной терапии как минимум в 70–75%

случаев удается достичь биохимической ремиссии заболевания [37].

В настоящее время «золотым стандартом» лечения признана комбинация преднизолона и азатиоприна в течение длительного времени, а при необходимости пожизненно. При монотерапии преднизолоном в течение первой недели назначается доза 60 мг/сут, в последующем она снижается на 10 мг/нед до достижения 30 мг/сут. Затем снижение проводится более плавно — на 5 мг/нед. Таким образом, приблизительно к 6-й неделе доза составляет 8–10 мг/сут [5].

Применение подобной схемы лечения сопряжено с развитием серьезных побочных явлений, таких как остеопороз, сахарный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, инфекционные осложнения, изменение телосложения по кушинговидному типу, акне, ожирение. Наиболее частыми причинами прекращения терапии служат: косметические причины и ожирение — 47%, остеопороз — 27%, диабет — 20%. Риск развития побочных эффектов повышен у пациентов с диабетом, остеопорозом, медикаментозно неконтролируемой артериальной гипертензией и эмоционально лабильных. Наличие одного или нескольких из названных состояний диктует необходимость более тщательного мониторинга лабораторных показателей на фоне лечения [5].

При неэффективности монотерапии или возникновении выраженных побочных явлений возможно использование комбинации преднизолона и азатиоприна. Применение последнего позволяет снизить дозу преднизолона и уменьшить выраженность побочного действия глюкокортикостероидов. Начальная доза азатиоприна для взрослых — 50 мг/сут, в дальнейшем она может быть увеличена до 150 мг/сут из расчета 1–1,5 мг/кг/сут. Приблизительно у 10% пациентов, принимающих азатиоприн в дозе 50 мг/сут, развиваются побочные эффекты: холестатический гепатит, панкреатит, тошнота, рвота, угнетение костномозгового кроветворения. Применение препарата ограничено в условиях исходной цитопении, наличия злокачественных новообразований, при беременности [27, 38].

Таким образом, несмотря на высокую эффективность комбинации преднизолона и азатиоприна для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с АИГ, применение данной схемы в течение длительного времени сопряжено с высоким риском развития разнообразных побочных явлений, что часто требует снижения доз препаратов или полной их отмены.

Учитывая сложность выбора терапевтической стратегии при лечении больных аутоиммунным гепатитом, привлекает внимание попытка использования какого-либо препарата, обладающего высокой глюкокортикостероидной активностью и не имеющего системных побочных эффек-

тов. **Будесонид** (Буденофальк®) представляет собой синтетический глюкокортикостероид 2-го поколения. Он обладает более высокой (в 15 раз) афинностью к глюкокортикостероидным рецепторам по сравнению с преднизолоном [1]. При пероральном приеме около 90% препарата задерживается в печени, где он воздействует на патогенные лимфоциты [23]. В мире проведено несколько исследований, касающихся изучения эффективности и безопасности применения будесонида для лечения АИГ у разных категорий больных. Опубликованные результаты неоднозначны (табл. 2).

В 2000 г. А. Czaja и соавт. исследовали эффективность будесонида у 10 стероид-зависимых пациентов с аутоиммунным гепатитом, не отвечающих на стандартные схемы лечения. Препарат назначали в дозе 3 мг 3 раза/сут в течение 2–12 мес. За период наблюдения лишь у 3 обследо-

ванных наблюдалась биохимическая ремиссия заболевания, у 2 из них имелись признаки гистологической ремиссии, состояние 7 больных ухудшилось. Таким образом, были получены неожиданные данные, свидетельствующие о нецелесообразности применения будесонида у стероид-зависимых пациентов с АИГ, нуждающихся в постоянной терапии или не отвечающих на такое лечение [17].

Между тем у ранее нелеченных больных результаты оказались более оптимистичными. J. Wiegand и соавт. провели небольшое открытое неконтролируемое мультицентровое исследование по изучению эффективности применения будесонида (3 мг 3 раза/сут) для индукции ремиссии у 12 ранее нелеченных пациентов с аутоиммунным гепатитом. Из них у 7 (58%) достигнута биохимическая ремиссия заболевания, у 3 (25%) наблюдался частичный ответ на лечение. Абсолютное

Таблица 2

Исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности будесонида

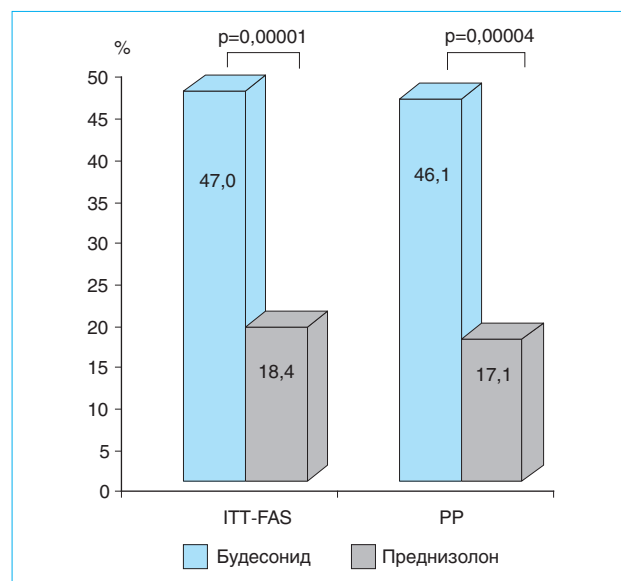
Исследование	Количество пациентов	Схема терапии	Длительность лечения	Результаты	Побочные эффекты	Комментарии
Czaja A.J. и соавт., 2000	10	Будесонид 3 мг 3 раза/сут	2–12 мес	30% — биохимическая ремиссия 20% — частичная ремиссия 70% — ухудшение состояния	Снижение плотности костной ткани	В исследование включены стероид-зависимые пациенты и нон-респондеры
Wiegand J. и соавт., 2005	12	Будесонид 3 мг 3 раза/сут	3 мес	58% — биохимическая ремиссия 25% — частичная ремиссия	Наблюдались у 3 пациентов, у одного из них сахарный диабет	Включены пациенты, никогда не получавшие лечение
Manns M.P. и соавт., 2008	207	А: преднизолон 40 мг/сут → 10 мг/сут + азатиоприн 2 мг/кг/сут В: будесонид 3 мг 3 раза/сут + азатиоприн 2 мг/кг/сут	6 мес	Биохимическая ремиссия: А — 38,8% В — 60%	Отмечены: А — у 72% В — у 46,6%	Участвовали пациенты с впервые выявленным АИГ без признаков ЦП
Zandieh I. и соавт., 2008	7	Будесонид 9–3 мг/сут	24 нед — 8 лет	Биохимическая ремиссия — 71,4%	—	Включены пациенты, отметившие непереносимость азатиоприна или выраженные побочные эффекты на фоне комбинированной терапии
Csepregi A. и соавт., 2006	18	Будесонид 3 мг 3 раза/сут	24 нед	Биохимическая ремиссия — 83%	У 4 пациентов стероид-обусловленные	10 пациентов, никогда не получавших лечение 5 — с признаками ПБЦ; ПСХ —2; 5 — острый гепатит; 6 — признаки цирроза печени

большинство больных переносили лечение удовлетворительно. В 3 случаях отмечено развитие стероидного диабета, что расценивалось как серьезный побочный эффект терапии [42].

Представляют интерес результаты исследований из Канады, которыми в течение длительного времени наблюдались 7 пациентов с аутоиммунным гепатитом. Показанием для назначения будесонида у 3 человек служило развитие нежелательных побочных проявлений на фоне терапии преднизолоном и азатиоприном, у 4 наблюдалась непереносимость последнего. Длительность приема будесонида составила от 24 нед до 8 лет. У 5 из 7 пациентов достигнута биохимическая ремиссия заболевания (нормализация активности сывороточных трансаминаз) [43].

А. Csepregi и соавт. в 2006 г. провели исследование, цель которого состояла в оценке эффективности комбинации будесонида и азатиоприна в лечении аутоиммунного гепатита, в том числе с синдромом аутоиммунного перекреста. В исследовании принимали участие 5 пациентов с картиной острого дебюта АИГ, 5 — с признаками *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ), 2 — с симптомами *первичного склерозирующего холангита* (ПСХ), у 6 человек имелись признаки ЦП. Полная биохимическая и клиническая ремиссия была достигнута в 83% случаев. 10 пациентов, в том числе 5 с острым гепатитом, получали будесонид в качестве препарата 1-й линии терапии, у 3 из них (двое — с признаками цирроза) улучшения состояния не наблюдалось. Стероид-обусловленные побочные эффекты отмечены только у пациентов с циррозом [12].

М. Manns и соавт. провели самое большое исследование, в котором сравнивалась эффективность двух терапевтических схем: пероральный прием будесонида в дозе 3 мг 3 раза/сут и комбинация преднизолона с азатиоприном в стандартных дозах в течение 6 мес. В течение первых 4 нед преднизолон назначался в индукционной дозе 40 мг/сут, которую постепенно снижали до 10 мг/сут на 9-й неделе. Начальная доза будесонида составляла 3 мг 3 раза/сут, при достижении ремиссии ее уменьшали до 3 мг 1 раз/сут. Все пациенты принимали азатиоприн 1–2 мг/кг/сут. В исследовании участвовали 207 пациентов с АИГ. Целью терапии служила индукция биохимической ремиссии и снижение частоты возникновения побочных явлений, обусловленных приемом глюкокортикостероидов. Установлено, что будесонид в дозе 3 мг 3 раза/сут превосходит по эффективности комбинацию преднизолона и азатиоприна в плане индукции лабораторной ремиссии. Его применение сопровождалось значительно меньшим числом стероид-обусловленных побочных эффектов (см. рисунок) [32].



Сравнительная эффективность будесонида и преднизолона при лечении больных аутоиммунным гепатитом.

FAS — полный набор данных для анализа, включающий в себя всех рандомизированных пациентов
ITT — популяция пациентов, подлежащих лечению
PP — популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом

Продолжительность лечения

Убедительно показано, что после достижения ремиссии терапию необходимо продолжать в течение минимум 12 мес. При прекращении лечения реактивация заболевания в течение года наблюдается у 80–90% пациентов. В настоящее время наиболее часто в качестве поддерживающей терапии используется комбинация преднизолона и азатиоприна в минимальных дозах. В одном из исследований было продемонстрировано, что у лиц, получавших комбинированную поддерживающую терапию, ремиссия заболевания наблюдалась в течение 18 мес. В другом исследовании удалось отменить глюкокортикостероиды при повышении дозы азатиоприна до 2 мг/кг/сут. При достижении ремиссии лечение у таких пациентов необходимо продолжать в течение 2–4 лет, однако даже после 5-летнего периода отмечались случаи реактивации заболевания.

Альтернативные схемы лечения аутоиммунного гепатита

Резервные схемы терапии (табл. 3) для пациентов, не отвечающих на лечение глюкокортикостероидами, включают в себя циклоспорин А, такролимус, микофенолат мофетила и другие цитостатики [39].

Циклоспорин А представляет собой селективный блокатор Т-клеточного звена иммунитета [7]. Препарат назначался в дозе 3–6 мг на 1 кг массы

Таблица 3
Альтернативные
схемы лечения аутоиммунного гепатита

Кортикостероиды 2-го поколения	Будесонид Дефлазакорт
Ингибиторы кальций-неврина	Циклоспорин Такролимус
mTOR-ингибиторы	Рапамицин
Антиметаболиты	Микофенолат мофетила Меркаптопурин

тела дважды в сутки пациентам, резистентным к терапии глюкокортикостероидами. Ремиссия заболевания достигалась в течение 10 нед. В ряде случаев осуществлялись попытки комбинированной терапии циклоспорином, преднизолоном и азатиоприном. Однако высокая частота развития побочных эффектов не позволяет рассматривать циклоспорин как препарат выбора при лечении данной категории больных [3, 7, 31].

Такролимус — ингибитор экспрессии рецептора интерлейкина-2. Применяется в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии в трансплантологии. Принцип его действия основан на нарушении цикла клеточной пролиферации, в основном цитотоксических Т-лимфоцитов [3, 41]. При применении такролимуса в дозе 4–6 мг/сут в течение 3 мес удавалось достичь лабораторной ремиссии заболевания. Вместе с тем после окончания терапии приблизительно у 30% больных наблюдался рецидив. В другом исследовании была доказана эффективность длительного применения данного препарата, однако подчеркивается, что необходимо дальнейшее изучение профиля его безопасности [3, 8].

Микофенолат мофетила — производное микофенолоновой кислоты. Ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, в результате чего блокируется превращение инозинмонофосфата в ксантозинмонофосфат, что приводит к подавлению синтеза ДНК и пролиферации лимфоцитов [36]. Исследования показали, что назначение микофенолата мофетила в виде монотерапии или в комбинации с преднизолоном пациентам, не ответившим на стандартную терапию, способствует нормализации биохимических параметров и улучшению гистологической картины. В нескольких исследованиях была изучена также эффективность применения препарата у больных АИГ, резистентных к глюкокортикостероидной терапии, у большинства из них отмечены нормализация биохимических показателей и улучшение гистологической картины [14, 18]. Микофенолат мофетила продемонстрировал значительно большую эффективность в сравнении с такролимусом [11].

Меркаптопурин — активный метаболит азатиоприна, подавляет синтез пуринов, но не является полным аналогом азатиоприна. Назначение в начальной дозе 50 мг/сут с постепенным ее повышением до 1,5 мг/кг/сут позволяет достичь клинико-лабораторной ремиссии заболевания у больных, резистентных к стандартной терапии [34].

Циклофосфамид — иммуносупрессор с алкилирующим эффектом, подавляет пролиферацию лимфоцитарных клонов, участвующих в иммунном ответе. Подключение препарата в дозе 1–1,5 мг/кг к базисной терапии глюкокортикостероидами позволяет достичь гистологически верифицированной ремиссии, сохраняющейся на поддерживающей дозе преднизолона 2,5–10 мг/сут и циклофосфамида 50 мг через день.

Рапамицин угнетает пролиферацию Т-лимфоцитов. Вероятно, у больных АИГ он может быть использован также в качестве препарата резервной схемы. Клинических наблюдений на сегодняшний день пока недостаточно.

Урсодезоксихолевая кислота обладает мягким иммуномодулирующим и антихолестатическим действием. По данным отдельных авторов, она может быть добавлена в дозе 10–15 мг/кг/сут к основной схеме терапии преднизолоном до достижения ремиссии, а также после отмены иммуносупрессивной терапии [21]. Безусловно, показано ее применение у пациентов с синдромом аутоиммунного перекреста с ПБЦ или ПСХ.

Оценка эффективности лечения

Для определения эффективности проводимой терапии исследуют активность сывороточных трансаминаз и уровень билирубина, показатели синтетической функции печени — содержание сывороточного альбумина и протромбиновое время (индекс). Иммуносупрессивный эффект представляется возможным оценить на основании концентрации IgG. Обращает внимание, что уровень циркулирующих в крови аутоантител не коррелирует с активностью заболевания [35]. На этапе поддерживающей терапии для решения вопроса о ее прекращении целесообразно проведение гистологического исследования ткани печени. Наличие признаков активного гепатита служит показанием для возобновления терапии [22, 40]. Безрецидивное прекращение лечения возможно у 80% пациентов с признаками гистологической ремиссии заболевания [20, 22].

Лечение пациентов с циррозом печени в исходе аутоиммунного гепатита

Цирроз без признаков активности заболевания. К указанной группе относятся больные циррозом печени с нормальными или субнормальными

ми значениями сывороточных трансаминаз. При отсутствии гистологических признаков воспаления эти пациенты имеют высокий риск развития значимых побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии. В таком случае возможный вред может превышать пользу лечения [35].

Декомпенсированный цирроз. Декомпенсация цирроза служит показанием для назначения лечения. Декомпенсация функции на фоне терапии не является основанием для ее отмены [35]. По данным литературы, 10-летняя выживаемость пациентов этой группы при проведении лечения возрастает до 90% [1, 2].

Трансплантация печени. Пациентам с быстро прогрессирующим заболеванием, не отвечающим на медикаментозную терапию, показана трансплантация печени. По наблюдениям различных авторов, 5-летняя выживаемость таких больных составляет 83–92%, 10-летняя — в среднем около 75% [26, 29, 30].

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 58 лет, была госпитализирована с жалобами на нарастающую общую слабость и снижение работоспособности. Около 6 мес назад в связи с вышеуказанными жалобами впервые обратилась к врачу по месту жительства. При биохимическом анализе крови было выявлено повышение активности АлАТ в 5 раз и АсАТ в 4 раза по сравнению с верхней границей нормы. Употребление алкоголя больная категорически отрицает; маркёры вирусов гепатитов не исследовались. Прием назначенных гепатопротективных препаратов не привел к нормализации биохимических показателей. Кроме того, необходимо обратить внимание на то, что в течение последних 10 лет пациентка периодически регистрирует эпизоды подъема артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст., гипотензивных средств не принимала. Со слов больной, при случайном обследовании около года назад было отмечено повышение уровня глюкозы крови натощак до 9 ммоль/л, но дополнительного обследования по этому поводу не проводилось. Пациентка была госпитализирована для уточнения диагноза и подбора терапии.

При поступлении в клинику состояние удовлетворительное. Пациентка повышенного питания (индекс массы тела 32 кг/м²). При исследовании органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем клинически значимых отклонений от нормы не найдено, АД 150/90 мм рт. ст. Живот при поверхностной пальпации безболезненный во всех отделах, пальпация внутренних органов затруднена из-за избыточной подкожной жировой клетчатки. По данным лабораторных анализов крови обнаружено повышение активности АлАТ в 6 раз, АсАТ — в 5,5 раза,

γ-глутамилтранспептидазы — в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, уровень глюкозы натощак 7,3 ммоль/л. По показателю электрофореза белков выявлена гипергаммаглобулинемия. Обращало внимание повышение уровня иммуноглобулинов класса G в 2 раза. Маркёры вирусных гепатитов не выявлены. Исследованы маркёры аутоиммунных заболеваний печени: AMA и ASMA — тесты отрицательные, ANA — 1:160, что служит диагностическим титром для постановки диагноза аутоиммунного гепатита 1-го типа. При морфологическом исследовании ткани печени обнаружена инфильтрация портальных и перипортальных зон Т-лимфоцитами и плазматическими клетками.

На основании результатов проведенного обследования клинический диагноз был сформулирован следующим образом: аутоиммунный гепатит 1-го типа с признаками высокой биохимической активности (ANA 1:160); гипертоническая болезнь 2-й стадии, атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий, атеросклеротический кардиосклероз; нарушение толерантности к глюкозе; экзогенно-конституциональное ожирение 2-й степени.

Учитывая более чем 5-кратное повышение активности сывороточных аминотрансфераз, повышение уровня гамма-глобулинов и иммуноглобулинов класса G, обнаружение гистологических признаков аутоиммунного гепатита, был сделан вывод, что пациентка является «кандидатом» для лечения преднизолоном. Однако, принимая во внимание возраст больной, наличие гипертонической болезни, нарушения толерантности к глюкозе, ожирения 2-й степени, назначение препаратов, обладающих системным действием, было бы сопряжено с высоким риском развития типичных побочных эффектов классической глюкокортикостероидной терапии и могло привести к декомпенсации сопутствующих заболеваний и усугублению их течения. Принято решение назначить пациентке будесонид по 3 мг 3 раза в сутки. Через 2 нед от начала лечения была достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Доза препарата снижена до поддерживающей — 3 мг в сутки. На фоне терапии будесонидом побочных эффектов не отмечено. В настоящее время самочувствие больной удовлетворительное, динамическое наблюдение продолжается.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность успешного применения будесонида у пациентов с высоким риском развития стероид-обусловленных побочных эффектов.

Заключение

Проведенные в настоящее время исследования эффективности будесонида в лечении аутоиммунного гепатита показали сравнимую с пред-

низолоном эффективность данного препарата. Основываясь на опубликованных результатах (см. табл. 3), представляется целесообразным применение будесонида у определенных категорий больных, к которым относятся: 1) ранее нелеченные пациенты с АИГ (цель — снижение частоты и тяжести стероид-обусловленных побочных эффектов); 2) больные циррозом печени в исходе АИГ (использование будесонида у этих пациентов связано с достаточно высоким риском

развития стероид-обусловленных побочных проявлений и меньшей частотой индукции ремиссии).

Таким образом, применение будесонида представляется перспективным в лечении аутоиммунного гепатита на разных стадиях патологического процесса. Оправдано дальнейшее изучение эффективности его использования в течение длительного времени и у больных циррозом печени аутоиммунного генеза, при этом необходима разработка новых терапевтических схем.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — С. 152–164.
2. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2001. — С. 8–30.
3. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита // Фарматека. — 2006. — № 1 (116). — С. 28–34.
4. Abdo A., Meddings J., Swain M. Liver abnormalities in celiac disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 2. — P. 107–112.
5. Alvarez F. Treatment of autoimmune hepatitis: current and future therapies // Curr. Treat. Options Gastroenterol. — 2004. — Vol. 7. — P. 413–420.
6. 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.
7. Alvarez F., Ciocca M., Canero-Velasco C. et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30. — P. 222–227.
8. Aql B.A., Machicao V., Rosser B. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis // J. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 38. — P. 805–809.
9. Batts K.P., Ludwig J. Histopathology of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and primary sclerosing cholangitis // Autoimmune liver diseases / Eds. E.L. Krawitt, R.H. Wiesner, M. Nishioka. — 2nd ed. — Amsterdam: Elsevier, 1998. — P. 115–140.
10. Boberg K.M. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis // Clin. Liver Dis. — 2002. — Vol. 6. — P. 635–647.
11. Chatur N., Ramji A., Bain V.G. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian association for the study of liver (CASL) experience with mycophenolate mofetil and tacrolimus // Liver Int. — 2005. — Vol. 25. — P. 723–727.
12. Csepreghi A., Röcken C., Treiber G., Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, N 9. — P. 1362–1366.
13. Czaja A.J., Bianchi F.B., Carpenter H.A. et al. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis // Hepatology. — 2005. — Vol. 41. — P. 207–215.
14. Czaja A.J., Carpenter H.A. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolat mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease // J. Clin. Gastroenterol. (in press).
15. Czaja A.J., Cassani F., Cataleta M. et al. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P. 1068–1073.
16. Czaja A.J., Freese D.K. AASLD practice guidelines. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, N 2. — P. 479–497.
17. Czaja A.J., Lindor K.D. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119, N 5. — P. 1312–1316.
18. Devlin S.M., Swain M.G., Urbansky S.J. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy // Can. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18. — P. 312–326.
19. Donaldson P.T. Genetics in autoimmune hepatitis // Semin. Liver Dis. — 2002. — Vol. 22. — P. 353–364.
20. Donaldson P.T., Albertini R.J., Krawitt E.L. Immunogenetic studies of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis // Autoimmune liver diseases / Eds. E.L. Krawitt, R.H. Wiesner, M. Nishioka. — 2nd ed. — Amsterdam: Elsevier, 1998. — P. 141–165.
21. Gough A., Chapman S., Wagstaff K. et al. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome // BMJ. — 1996. — Vol. 312. — P. 169–172.
22. Graziadei I.W., Obermoser G.E., Sepp N.T. et al. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis // Lupus. — 2003. — Vol. 12. — P. 409–412.
23. Heneghan M.A., McFarlane I.G. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis // Hepatology. — 2002. — Vol. 35. — P. 7–13.
24. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P. 295. Abstract.
25. Kessler W.R., Cummings O.W., Eckert G. et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 2. — P. 625–631.
26. Krawitt E.L., Kilby A.E., Albertini R.J. et al. An immunogenetic study of suppressor cell activity in autoimmune chronic active hepatitis // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1988. — Vol. 46. — P. 249–257.
27. Langley P.G., Underhill J., Tredger J.M. et al. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 37. — P. 441–447.
28. Leuschner U. Autoimmune hepatitis. — 2nd ed. — Freiburg Germany: Dr. Falk Pharma GmbH, 2008. — P. 6–7.
29. Lohse A.W., Kögel M., Meyer zum Büschenfelde K.H. Evidence for spontaneous immunosuppression in autoimmune hepatitis // Hepatology. — 1995. — Vol. 22. — P. 381–388.
30. 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.
31. Malekzadeh R., Nasser-Moghaddam S., Kavian M.J. Cyclosporine — a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis // Dig. Dis. Sci. — 2001. — Vol. 46. — P. 1321–1327.
32. Manns M.P. et al. A large randomized trial of budesonide versus prednisone in new onset noncirrhotic AIH has been

- presented Budesonid 3 mg tid is superior to prednisolone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. European Association for Study of the Liver, 43rd Annual Meeting, 2008.
33. *Obermayer-Straub P., Perheentupa J., Braun S.* et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 121, N 3. — P. 668–677.
34. *Pratt D.S., Flavin D.P., Kaplan M.M.* The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6 – mercaptopurine after failure with azathioprine // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 110. — P. 271–274.
35. *Reuben A.* A sheep in wolf's clothing // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 38. — P. 1596–1601.
36. *Richardson P.D., James P.D., Ryder S.D.* Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 33. — P. 371–375.
37. *Roberts S.K., Therneau T.M., Czaja A.J.* Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis // *Gastroenterology*. — 1996. — Vol. 110, N 3. — P. 848–857.
38. *Rumbo C., Emerick K.M., Emre S., Shneider B.L.* Azathioprine metabolite measurements in the treatment of autoimmune hepatitis in pediatric patients: a preliminary report // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — Vol. 35. — P. 391–398.
39. *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, N 4. — P. 204–207.
40. *Sterling M.J., Kane M., Grace N.D.* Pemoline-induced autoimmune hepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 2233–2234.
41. *Van Thiel D.H., Wright H., Carroll P.* et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 771–776.
42. *Wiegand J.* et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis // *Liver Int.* — 2005. — Vol. 25. — P. 927–934.
43. *Zandieh I., Krygier D., Wong V., Howard J.* The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada // *Can. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 22, N 4. — P. 388–392.