



# Аутоиммунный гепатит: диагностика и лечение

В.В. Скворцов, А.Н. Горбач

Адрес для переписки: Всеволод Владимирович Скворцов, vskvortsov1@ya.ru

*Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся наличием типичных аутоантител, повышением уровня гамма-глобулинов и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию. Приведены классификация, современная диагностика и основные направления в лечении аутоиммунного гепатита.*

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, люпоидный гепатит, кортикостероиды, преднизолон, азатиоприн, будесонид

**П**ервое описание аутоиммунного гепатита (АИГ) принадлежит шведскому врачу Яну Вальденстрему (1950). В 1956 г. Дж. Маккей впервые предложил термин «люпоидный гепатит», так как при этом заболевании у больных в крови нередко определялись волчаночные клетки. Только в 1993 г. Международной группой по изучению болезней печени был предложен термин «аутоиммунный гепатит», а также сформулированы критерии установления диагноза [1, 2].

До сих пор окончательно не установлена непосредственная причина возникновения и развития этого заболевания. Поэтому понятие «аутоиммунный» отражает не этиологию, а патогенез болезни. Считается, что ключевая роль в патогенезе АИГ принадлежит нарушению иммунорегуляции [3].

## Эпидемиология

Хотя аутоиммунный гепатит является редким заболеванием, среди всех аутоиммунных заболеваний печени он считается наиболее хорошо изученным. Частота АИГ в европейских странах составляет 0,1–1,9 на 100 тыс. населения в год, а распространенность колеблется от 2,2 до 17 случаев на 100 тыс. населения. Частота аутоиммунного гепатита в Японии намного ниже, чем в Европе, и составляет всего лишь 0,01–0,08 на 100 тыс. населения в год [4]. По данным клинических рекомендаций по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита, в РФ количество этих пациентов, по приблизительным подсчетам, составляет 10–20 тыс. [5].

Болеют преимущественно женщины (соотношение мужчин и женщин 1:12). Заболевание чаще развивается в возрасте от 15

до 24 лет, второй пик заболеваемости отмечается в возрастной период от 45 до 55 лет. На долю АИГ приходится 2–6% всех трансплантаций печени [4, 5].

## Этиология и патогенез

Пусковой фактор АИГ до сих пор окончательно не установлен. В качестве возможных этиологических факторов обсуждается роль вирусной инфекции (вирусов гепатита А, В, D и С, Е, вируса простого герпеса 1-го типа, кори, вируса Эпштейна – Барр (EBV), ВИЧ, ретровирусов), реактивных метаболитов лекарственных препаратов, экзогенных веществ, наследственной предрасположенности [4].

Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС; HLA у человека), участвующих в иммунорегуляторных процессах. С предрасположенностью к АИГ ассоциированы все аллели HLA DR3. Так, у лиц, гомозиготных по DR3\*0101, относительный риск заболеваемости АИГ 1-го типа составляет от 4,2 до 14,7%. Аллели A1, B8 и DR3 часто наследуются вместе вследствие неравновесного сцепления. Для HLA DR3-позитивных больных характерны ранний дебют и агрессивное течение заболева-



ния, а также частые рецидивы при снижении дозы или отмене кортикостероидов [4, 6].

Другим часто встречающимся при АИГ антигеном оказывается HLA DR4, более распространенный в Японии и странах Юго-Восточной Азии [4].

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

- вирусы могут индуцировать аутоиммунитет посредством высвобождения цитокинов, которые активируют аутореактивные Т-клетки и модифицируют процессинг и презентацию собственного антигена;
- вирусы могут активировать аутореактивные Т-клетки путем молекулярной мимикрии (сходство структур нормальных белков и белков вируса) собственных антигенов или путем суперантигенной стимуляции значительной части Т-клеток, которые включают аутореактивные иммунциты.

У ряда больных АИГ (4%) имеются серологические маркеры HBV-инфекции.

Реактивные метаболиты лекарственных средств могут инициировать иммунопатологические реакции. Установлено, что биохимические, иммуносерологические и гистологические изменения печени, неотличимые от таковых при спорадическом АИГ, могут вызвать оксифенизатин, метилдопа, нитрофурантоин, миноциклин, диклофенак, пемолин, пропилтиоурацил, тиэниловая кислота (АИГ 2-го типа). Другие препараты (сульфаниламиды, изо니아зид) могут индуцировать гистологические изменения печени, наблюдаемые при АИГ, которые не сопровождаются характерными иммуносерологическими признаками [7, 8].

Современные представления о патогенезе АИГ предусматривают взаимодействие факторов окружающей среды, нару-

шения механизмов иммунной толерантности и генетической предрасположенности. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих некровоспалительных и фибротических изменений в печени [4].

### Классификация

Выделяют три типа АИГ соответственно профилям выявляемых аутоантител:

- **АИГ типа 1**, характеризующийся циркуляцией антинуклеарных (ANA) аутоантител у 70–80% больных и/или антигладкомышечных аутоантител (SMA) – у 50–70%, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (p-ANCA). Может развиваться в любом возрасте, однако типичны характерные возрастные пики (10–20 лет и постменопаузальный период). У 43% пациентов в отсутствие патогенетического лечения цирроз формируется в течение трех лет. У большинства больных этой группы отмечается хороший ответ на кортикостероидную терапию, при этом у 20% сохраняется стойкая ремиссия после отмены иммуносупрессоров [1, 4];
- **АИГ типа 2** с антителами к микросомам печени и почек I типа (анти-LKM-1), определяемыми у 100% больных, иногда в сочетании с анти-LKM-3 и антителами к печеночно-цитозольному антигену (анти-LC-1). Данный тип АИГ наблюдается существенно реже (10–15% больных) и преимущественно у детей. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. Цирроз за трехлетний период формируется в два раза чаще, чем при АИГ типа 1, что определяет худший прогноз. Тип 2 более резистентен к медикаментозной иммуносупрессии, а отмена препаратов обычно ведет к рецидиву заболевания [1, 4];

Для вирусных гепатитов характерен аутоиммунный компонент, поэтому необходимо дифференцировать истинный АИГ и вирус-ассоциированную аутоиммунную реакцию при вирусном гепатите. Их разграничение важно по причине принципиально разных подходов к терапии: назначение противовирусных препаратов при вирусном гепатите с продукцией аутоантител и иммуносупрессоров – при истинном АИГ

- **АИГ типа 3** с антителами к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) и печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP). Последний тип выделяется не всеми авторами; многими он рассматривается как подтип АИГ-1, учитывая одинаковое клиническое течение и частое (до 74%) выявление соответствующих серологических маркеров (ANA и SMA). Клинические характеристики данного типа гепатита недостаточно изучены [4].

### Клиника

Хронический АИГ может в течение нескольких месяцев или лет оставаться бессимптомным до того момента, когда проявится желтуха и можно будет поставить точный диагноз. Выделяют два варианта начала заболевания [3]:

- 1) заболевание начинается как острый вирусный гепатит: появляется слабость, отсутствует аппетит, моча темнеет, возникает желтуха с выраженной гипербилирубинемией, а также высоким уровнем аминотрансфераз в крови;
- 2) второй вариант начала АИГ характеризуется преобладанием внепеченочных проявлений и повышением температуры, что приводит к неверному диагнозу системной



## Балльная система диагностики АИГ

Параметры	Баллы
1. Пол: ■ женский ■ мужской	+2 0
2. Соотношение активности ЩФ и АЛТ: ■ > 3 ■ < 3	-2 +2
3. Концентрация гамма-глобулинов или IgG: ■ выше нормы более чем в 2 раза ■ выше нормы в 1,5–2 раза ■ выше нормы до полутора раз ■ ниже нормы	+3 +2 +1 0
4. Титр ANA, SMA или анти-LKM-1: ■ 1:80 ■ 1:80 ■ 1:40 ■ < 1:40	+3 +2 +1 0
5. Наличие АМА: ■ да ■ нет	-2 0
6. Наличие HBsAg, анти-HAV IgM	-3
7. Наличие HCV РНК или других гепатотропных вирусов	-3
8. Наличие анти-HCV по данным рекомбинантного иммуноблоттинга	-2
9. Все указанные анализы (6, 7, 8) негативные	+3
10. Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания	+1
11. Применение гепатотоксичных препаратов: ■ да ■ нет	-2 +1
12. Гемотрансфузии в анамнезе: ■ да ■ нет	-2 +1
13. Употребление алкоголя: ■ мужчины < 35 г, женщины < 25 г в день ■ мужчины 35–50 г, женщины 25–40 г в день ■ мужчины 50–80 г, женщины 40–60 г в день ■ мужчины > 80 г, женщины > 60 г в день	+2 0 -1 -2
14. Гистологические признаки: ■ лобулярный гепатит + мостовидные некрозы ■ только ступенчатые некрозы ■ розетки ■ плазматические клетки ■ поражение желчных протоков ■ другие этиологические признаки	+3 +2 +1 +1 -1 -3
15. Наличие антигенов HLA B8-DR3 или DR4	+1
16. Ответ на лечение кортикостероидами: ■ полный ■ частичный ■ отсутствие ■ обострение	+2 0 -2 -3
<b>Сумма баллов, определяющая диагноз:</b>	
До лечения: ■ определенный ■ вероятный	> 15 10–15
После лечения: ■ определенный ■ вероятный	> 17 12–17

красной волчанки, сепсиса, ревматизма или ревматоидного артрита.

АИГ наиболее часто проявляется неспецифическими симптомами и характеризуется широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного до тяжелого, иногда фульминантного гепатита с наличием или отсутствием внепеченочных признаков [4].

Ведущими клиническими признаками АИГ служат необратимый характер течения процесса (самопрогрессирование), уплотнение печени, неровность ее поверхности (бугристость), наличие факторов риска (вирусный гепатит, реципиенты крови, оперативные вмешательства, злоупотребление алкоголем, вирусоносительство HBs-антигена), поздняя симптоматика цирроза печени (телеангиэктазии, сосудистые звездочки, пальмарная эритема, исчерченность ногтей, «барабанные палочки», геморрагический диатез, темно-серый цвет кожных покровов, эндокринопатии). Для хронического АИГ характерно прогрессирующее непрерывное или часто рецидивирующее течение в течение ряда лет с короткими светлыми промежутками продолжительностью до месяца. Обострения проявляются повторными эпизодами невыраженной желтухи, увеличением печени и/или неспецифическими синдромами, такими как:

- гепатомегалия – характеризуется постоянством, печень выступает на 5–7 см из-под реберной дуги, уплотнена, край заострен, болезненная при пальпации;
- спленомегалия – находится в прямой зависимости от степени активности гепатита;
- активность гепатита – проявляется степенью выраженности синдрома цитолиза – повышением активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)) в 5–10 раз, монофос-

фатальдолазы, лактатдегидрогеназы;

- синдромом холестаза – желтуха, кожный зуд, гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови;
- астеновегетативный синдром – слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нервозность, ипохондрия, похудение;
- болевой синдром – постоянные, ноющие боли, усиливающиеся после физической нагрузки, или чувство тяжести и переполнения в области правого подреберья;
- диспепсический синдром;
- синдром малой печеночной недостаточности – сонливость, кровоточивость;
- синдром внепеченочных проявлений – артралгии, миалгии, повышение температуры, увеличение лимфоузлов, аменорея, снижение либидо, гинекомастия, сосудистые звездочки, «печеночные ладони», синдром Шегрена, сухость кожных покровов, серозиты, плевриты, вторичный гиперальдостеронизм, гидроперикард, сухой перикард, эксудативный плеврит, «печеночный диабет», интерстициальный нефрит [4, 8, 9].

## Диагностика

Диагноз АИГ устанавливается при отсутствии в анамнезе гемотрансфузий, приема гепатотоксических медикаментов, злоупотребления алкоголем, при уровнях гамма-глобулинов и иммуноглобулина (Ig) G, более чем в 1,5 раза превышающих нормальные значения, при титрах ANA, SMA, LKM выше 1:88 для взрослых. Значительно и в большей степени повышается активность АЛТ, АСТ, гамма-глобулинов, IgG по сравнению с ЩФ и гамма-глутамилтранспептидазой на фоне характерных для заболевания аллелей HLA B8 и DR3 у большинства больных (80%). Диагноз АИГ может быть установлен только после исключе-



ния более распространенных заболеваний печени. Вместе с тем в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации указано, что АИГ следует включать в круг дифференциального диагноза в случаях любого гепатита неуточненной этиологии, а также известной этиологии при атипичном течении, принимая во внимание возможность развития перекрестных синдромов [2, 4, 7, 10].

Международной группой по изучению АИГ предложена балльная система диагностики данного заболевания (таблица) [7, 11].

Методы визуальной диагностики, такие как ультрасонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, не играют существенной роли в диагностике АИГ. Однако они позволяют исключить злокачественные опухоли печени (правда, редко встречающиеся у больных АИГ) и установить, прогрессирует ли аутоиммунный гепатит (с исходом в цирроз печени) [5, 11].

### **Пункционная биопсия печени и гистологические исследования**

Морфологическое исследование ткани печени не 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, перипортальный гепатит со ступенчатыми или мостовидными некрозами. Приблизительно в 1/3 случаев воспалительные изменения затрагивают желчные протоки [4, 8]. В большинстве случаев это приводит к нарушению дольковой структуры печени, избыточному фиброгенезу и формированию цирроза печени. Цирроз обычно имеет черты макронодулярного и формируется на фоне незатухающей активности патологического процесса. Изме-

нения гепатоцитов представлены гидропической, реже жировой дистрофией [4, 11].

### **Дифференциальный диагноз**

Следует помнить, что для вирусных гепатитов также характерен аутоиммунный компонент, поэтому очень важно дифференцировать истинный АИГ и вирус-ассоциированную аутоиммунную реакцию при вирусном гепатите [1].

С этой целью исследуют серологические маркеры гепатотропных вирусов: HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, HBV ДНК, анти-HCV, HCV РНК, нуклеиновые кислоты вируса Эпштейна – Барр и цитомегаловируса. Необходимо отметить, что исследование антител к вирусу гепатита С должно осуществляться с помощью иммуноферментного анализа как минимум второго поколения, желателно с последующим подтверждением результатов рекомбинантным иммуноблоттингом. Данное требование обусловлено высокой вероятностью получения ложноположительного результата анализа на анти-HCV при применении иммуноферментной системы первого поколения, особенно у больных с выраженной гипергаммаглобулинемией [7, 9, 10].

Разграничение вирусного гепатита с продукцией аутоантител и истинного АИГ важно по причине принципиально разных подходов к терапии: назначение противовирусных препаратов в первом случае и иммуносупрессоров – во втором [8].

### **Лечение**

Традиционно для лечения АИГ в течение уже многих десятилетий используются глюкокортикостероиды (ГКС) в виде монотерапии или их сочетание с цитостатиками – азатиоприном, 6-меркаптопурином в течение длительного времени, а при необходимости и пожизненно. При применении противовоспалительной иммуносупрессивной терапии как минимум

Прогноз при аутоиммунном гепатите зависит от своевременности постановки диагноза. Факторами риска неблагоприятного течения являются поздняя диагностика, высокая активность воспаления, позднее начало лечения, молодой возраст, а также генотип HLA DR3

в 70–75% случаев удается достичь биохимической ремиссии заболевания. Золотым стандартом лечения была признана комбинация преднизолона и азатиоприна [4, 8, 9].

При монотерапии преднизолоном в течение первой недели назначают дозу 60 мг/сут, впоследствии ее снижают на 10 мг в неделю до достижения 30 мг/сут. Затем снижение проводится более плавно – на 5 мг в неделю. Таким образом, приблизительно к шестой неделе доза составляет 8–10 мг/сут. Применение подобной схемы лечения сопряжено с развитием таких серьезных побочных явлений, как остеопороз, сахарный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, инфекционные осложнения, изменение телосложения по кушингоидному типу, акне, ожирение [4, 9].

Недостаточная эффективность преднизолона или тяжелые побочные эффекты при его назначении служат основанием для подключения к терапии азатиоприна. Комбинация преднизолона с азатиоприном может уменьшить побочные эффекты (при этом требуется небольшая доза преднизолона). Лучше назначить 10 мг/сут преднизолона в сочетании с 50 мг/сут азатиоприна, чем один преднизолон, но в большей дозе [2, 5, 8].

При положительном ответе на лечение иммуносупрессоры могут быть отменены через один-два года при отсутствии воспалительных изменений в печеночном биоптате.





К сожалению, 20% пациентов с АИГ невосприимчивы к перечисленным препаратам или плохо их переносят, 10% вынуждены прекратить лечение в связи с развитием серьезных побочных эффектов. Поэтому в последнее время клиницистов все чаще привлекает возможность использования препаратов, обладающих высокой ГКС-активностью и не дающих системных побочных эффектов [8].

Один из них – будесонид (Буденофальк) – единственный в России топический синтетический ГКС второго поколения в форме для перорального применения. Очень высокая аффинность будесонида к стероидным рецепторам (в 60 раз выше, чем у преднизолона) обеспечивает препарату более высокую эффективность, чем у системных ГКС [3, 8].

В настоящее время приоритет в лечении АИГ принадлежит

урсодезоксихолевой кислоте, которая оказывает цитопротективное, иммуномодулирующее, антихолестатическое и антифибротическое действие, особенно при выраженном холестазах, в дозе 15–20 мг/кг/сут. Применяется в качестве монотерапии или в комплексе с преднизолоном или буденофальком и азатиоприном, что позволяет снизить дозы и уменьшить побочные эффекты этих препаратов [2, 3, 5].

При достижении стабилизации активности заболевания в качестве поддерживающей терапии возможно назначение гепатопротекторов-антиоксидантов, содержащих силимарин (Легалон), вместе с комплексом витаминов группы В [6, 8].

### Прогноз

Прогноз при аутоиммунном гепатите зависит от своевременности постановки диагно-

за. Факторами риска неблагоприятного течения являются поздняя диагностика, высокая активность воспаления, позднее начало лечения, молодой возраст, а также генотип HLA DR3. Прогноз существенно улучшился после внедрения в клиническую практику иммуносупрессивной терапии [5]. Нелеченый аутоиммунный гепатит имеет плохой прогноз: пятилетняя выживаемость составляет 5%, десятилетняя – 10%. При лечении АИГ современными методами 20-летняя выживаемость превышает 80%, при развитии декомпенсированного цирроза печени она снижается до 10%. Трансплантация печени дает хороший результат [3].

Несмотря на достижения современной гепатологии, АИГ остается сложной диагностической и лечебной проблемой внутренней медицины [2, 3, 5]. ☉

### Литература

1. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина, 2016. С. 248.
2. Жумадилова З.К., Муздубаева Ж.Е. Современные представления об аутоиммунном гепатите // Наука и здравоохранение. 2014. № 2. С. 42–44.
3. Блюм Х.М. Ведение пациентов с аутоиммунным гепатитом // EASL: клинические рекомендации. XXI Ежегодный международный конгресс «Гепатология сегодня» (Москва, 18 марта 2016 г.). М., 2016.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Аутоиммунный гепатит // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2016. № 1. С. 33–40.
5. Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит: современное состояние вопроса // Российские медицинские вести. 2012. Т. 17. № 2. С. 4–16.
6. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: классификация, диагностика, клинические проявления и новые возможности лечения: пособие. М., 2011. С. 6–8.
7. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. М., 2013. С. 21.
8. Лейшнер У. Аутоиммунный гепатит. Франкфурт-на-Майне, 2008. С. 40.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Новые аспекты лечения аутоиммунного гепатита // Врач. 2011. № 2. С. 38–42.
10. Подымова С.Д. Перекрестные аутоиммунные синдромы в гепатологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 3–12.
11. Шварц В.Я., Ногаллер А.М. Аутоиммунный гепатит // Клиническая медицина. 2013. № 9. С. 57–61.

### Autoimmune Hepatitis: Diagnosis and Treatment

V.V. Skvortsov, A.N. Gorbach  
Volograd State Medical University

Contact person: Vsevolod Vladimirovich Skvortsov, vskvortsov1@ya.ru

*Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease of the liver, characterized by the presence of typical autoantibodies, an increase in the level of gamma globulins and a good response to immunosuppressive therapy. In this article the classification, modern diagnostics and main directions in the treatment of autoimmune hepatitis are presented.*

**Key words:** autoimmune hepatitis, lupoid hepatitis, corticosteroids, prednisolone, azathioprine, budesonide