

**С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ  
АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ  
ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА  
УНИВЕРСИТЕТІ**



**КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ.С.Д.  
АСФЕНДИЯРОВА  
ASFENDIYAROV KAZAKH NATIONAL  
MEDICAL UNIVERSITY**

# **Аутоимунный гепатит**

Выполнила: интерн Курбанова Перизат  
Проверил: д.м.н., профессор Искаков Б.С.



*Аутоиммунный гепатит* - хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, склонное к прогрессированию и характеризующееся повышением активности АСТ, АЛТ, гипергамма-глобулинемией, наличием аутоантител, пограничным гепатитом и портальной плазматочной инфильтрацией (гистологически), системными проявлениями и отчетливым ответом на иммуносупрессивную терапию.

*Частота АИГ: 1,9 случаев на 100 000 населения в год.*

## По типу выявляемых специфических аутоантител:



**АИГ типа I (АИГ-1)** характеризуется циркуляцией антинуклеарных антител (ANA) у 70-80% больных и/или антигладкомышечных аутоантител (SMA) у 50-70% больных, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (p-ANCA).

АИГ-1 может развиваться в любом возрасте, но более типичен в 10-20 лет и в период постменопаузы.

Формирование цирроза отмечают у 43% нелеченых больных в течение первых 3 лет. У большинства пациентов наблюдают хороший ответ на терапию ГКС, при этом у 20% сохраняется стойкая ремиссия после отмены иммуносупрессоров.



**АИГ типа II (АИГ-2)** характеризуется циркуляцией антител к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-ЛКМ-1), определяемых у 100% больных, иногда в сочетании с анти-ЛКМ-3 и антителами к печеночному цитозольному протеину (анти-ЛС-1).

АИГ-2 встречаются существенно реже (10-15% больных АИГ) и преимущественно у детей от 2 до 14 лет. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. Цирроз за 3-летний период формируется в 2 раза чаще (у 82%), чем при АИГ-1, что определяет худший прогноз. При АИГ-2 наблюдают более выраженную резистентность к медикаментозной иммуносупрессии; отмена препаратов обычно ведет к рецидиву.



**АИГ типа III (АИГ-3)** характеризуется наличием в крови антител к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) и печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP). Этот тип выделяют не все авторы; многие рассматривают его как подтип АИГ-1, учитывая одинаковое клиническое течение и частое (74%) выявление соответствующих серологических маркёров (ANA и SMA).

# Диагностика



Диагностические критерии:

Жалобы:

- слабость;
- повышенная утомляемость;
- тошнота/рвота;
- артралгии;
- миалгии;
- кожный зуд;
- сыпь;
- отеки.



## Анамнез:

- анорексия;
- абдоминалгия;
- аменорея;
- гирсутизм;
- алопеция;
- кушингоид;
- акне.

**NB!** В поздних стадиях заболевания возможны специфические симптомы заболевания печени – проявления портальной гипертензии и печеночной недостаточности.



Физикальное обследование:

Осмотр:

- желтуха (69%);
- телеангиоэктазии (58%);
- асцит (20%);
- энцефалопатия (14%).

Пальпация:

- гепатомегалия (83%);
- спленомегалия (32%).





## Основные лабораторные обследования:

- ОАК с определением уровня тромбоцитов;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, альбумин, общий холестерин, креатинин, мочевины, глюкоза, натрий, калий, ферритин, церулоплазмин);
- коагулограмма (МНО/ПВ);
- гамма-глобулин;
- иммуноглобулин G (повышение IgG, особенно при отсутствии ЦП, а также изолированное повышение IgG при нормальных IgA IgM);
- непрямая иммунофлуоресценция – тест выбора для определения ANA, SMA, LKM, LC-1; ИФА (ELISA/Western blotting) тест выбора для определения SLA/LP
- альфа-фетопротейн (АФП);
- маркеры гепатитов В (HBsAg), С (anti-HCV), D (anti-HDV);
- определение чувствительности к антибиотикам.



Инструментальные исследования:

Основные (обязательные) инструментальные обследования:

- УЗ-исследование органов брюшной полости;
- ЭГДС;
- непрямая эластография печени (фиброскан).

Дополнительные инструментальные обследования:

- доплерографическое исследование сосудов печени и селезенки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением;
- УЗИ органов малого таза;
- ЭхоКГ;
- ЭКГ;
- R-денситометрия трубчатых костей, позвоночника;
- офтальмоскопия;



## Биопсия

Биопсия является обязательным методом диагностики АИГ. С гистологической точки зрения АИГ представляет собой воспаление ткани печени неизвестной природы, характеризующееся развитием перипортального гепатита со ступенчатыми (piecemeal) или мостовидными некрозами, лимфомакрофагальной инфильтрацией в портальной и перипортальной зонах, нередко с наличием значительного количества плазматических клеток.

Массивное воспаление в большинстве случаев ведет к нарушению дольковой структуры печени, избыточному фиброгенезу и формированию цирроза печени. Цирроз обычно имеет черты макронодулярного и формируется на фоне незатухающей активности патологического процесса. Изменения гепатоцитов представлены гидропической, реже жировой, дистрофией.



Параллельно с АИГ у 38% взрослых пациентов могут выявляться внепеченочные иммунные заболевания, в том числе:

- ✓ - аутоиммунный тиреоидит - 12%;
- ✓ - болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) - 6%;
- ✓ - язвенный колит - 6%;
- ✓ - ревматоидный артрит - 1%;
- ✓ - пернициозная анемия - 1%;
- ✓ - системный склероз - 1%;
- ✓ - Кумбс-положительная гемолитическая анемия - 1%;
- ✓ - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура - 1%;
- ✓ - лейкоцитокластический васкулит - 1%;
- ✓ - нефрит - 1%;
- ✓ - узловатая эритема - 1%;
- ✓ - эозинофилия - 1%;
- ✓ - увеит - 1-2%;
- ✓ - фиброзирующий альвеолит - 1%.

# Клинические особенности различных типов АИГ



Клинические особенности	Типы АИГ		
	1	2	3
Возраст	10 лет - взрослые	Дети (2-14 лет)	Взрослые (30-50 лет)
Женщины (%)	78	89	90
Сопутствующие аутоиммунные заболевания (%)	41	34	58
↑ γ-глобулинов	+++	+	++
HLA-ассоциации	B8, DR3, DR4	B14, Dr3, C4AQO	не установлены
Ответ на КС	+++	++	+++
Прогрессирование до ЦП (%)	45	82	75



## **Тактика лечения**

### **Цель лечения:**

- достижение полной ремиссии заболевания
- предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и развития осложнений

### **Медикаментозное лечение** включает

иммуносупрессивную терапию, а также терапию осложнений в случае продвинутого заболевания печени.



При проведении ИСТ учитывают следующие положения:

- ИСТ назначается по строгим показаниям
- Режимы ИСТ включают монотерапию преднизолоном/его комбинацию с азатиоприном/другими препаратами
- Комбинированная терапия (преднизолон с одновременным/последующим добавлением AZA) рекомендуется в качестве первой линии
- Начальная доза преднизолона составляет 0,5-1 кг/сутки; более высокие дозы могут быстрее индуцировать ремиссию
- AZA назначается при уровне билирубина ниже 100 мкмоль/л в начальной дозе 50 мг/сутки, которая может повышаться до 1-2 мг/кг
- Лечение зависит от ответа и может быть индивидуализировано
- Индукцию ИСТ предпочтительно начинать в стационаре
- Режимы ИСТ, рекомендуемые различными международными сообществами, могут отличаться. Ниже приводятся рекомендации AASLD 2010 (таблица 12).



# Режимы ИСТ

	Монотерапия		Комбинированная терапия
	преднизолон, мг/сутки	Преднизолон, мг/сутки	Азатиоприн, мг/сутки
1 неделя	60	30	50
2 неделя	40	20	50
3 неделя	30	15	50
4 неделя	30	15	50
Далее	20	10	50

Основания для выбора

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>· цитопения</li> <li>· дефицит ТРМТ</li> <li>· беременность</li> <li>· онкопатология</li> <li>·</li> </ul> <p>предполагаемый короткий/пробный курс (менее 6 мес.)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>· постменопауза</li> <li>· остеопороз</li> <li>· лабильный диабет</li> <li>· ожирение</li> <li>· акне</li> <li>· эмоциональная лабильность</li> <li>· гипертензия</li> </ul> |
|--|---|



Исход	Критерии	Тактика
<p>Полный ответ (ремиссия)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· исчезновение симптомов</li> <li>· нормализация трансаминаз/↑ не &gt; 2N</li> <li>· нормальные уровни БИЛ и глобулинов</li> <li>· нормальная гистология/минимальное воспаление без пограничного гепатита (запаздывает на 3-6 месяцев)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ИСТ должна быть продолжена не менее 3 лет в общей сложности и не менее 2 лет после полной нормализации активности трансаминаз и уровня IgG</li> <li>· у пациентов с биохимической ремиссией свыше 2 лет, перед отменой терапии показана LBx, и в случае наличия гистологической активности (NAI &gt;3) лечение не должно прекращаться</li> <li>· ↓ дозы преднизолона в течение 6 неде (2,5 мг/нед;) с последующей отменой AZA</li> <li>· мониторинг рецидивов</li> </ul>
<p>Частичный ответ</p>	<p>незначительное / отсутствие улучшения клинических, лабораторных, гистологических данных во время ИСТ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· отсутствие ремиссии в течение 3 лет ИСТ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· при подтверждении АИГ и приверженности, дозы преднизолона, AZA должны быть повышены/использованы альтернативные режимы терапии</li> <li>· у пациентов с частичным ответом на комбинированный режим AZA+ преднизолон возможно увеличение дозы AZA до 2 мкг/сутки совместно с преднизолоном 5-10 мг/сутки с повторной биопсией в течение следующих 12-18 месяцев</li> <li>· у пациентов с частичным ответом на будесонид*-содержащий режим, показана замена будесонида* на преднизолон (&gt;20 мг/сутки)</li> <li>· в целом, ИСТ неопределенной длительности с подбором минимальных поддерживающих доз, предотвращающих ухудшение</li> <li>· мониторинг декомпенсации</li> </ul>

Неудачи  
терапии

- ухудшение клинических, лабораторных, гистологических показателей несмотря на приверженность к терапии
- развитие желтухи, асцита, ПЭ

- повод для оценки диагноза и приверженности к лечению
- преднизолон 60 мг/сутки + AZA 150 мг/сутки не < 1 мес, ↓ доз Преднизолона на 10 мг и AZA на 50 мг ежемесячно при улучшении до стандартных поддерживающих
- альтернативные режимы ИСТ

Рецидив

- появление симптомов после отмены ИСТ

- возобновление ИСТ, чаще в индукционном режиме
- в ряде случаев ранняя диагностика рецидива позволяет обойтись меньшими дозами ИСТ
- пациенты с рецидивом после отмены адекватной ИСТ/с активацией АИГ во время поддерживающей ИСТ нуждаются в ИСТ неопределенной длительности

# Наиболее частые побочные явления стандартной ИСТ

Побочные явления	Проявления	Тактика
Общие для преднизолона и AZA	<ul style="list-style-type: none"><li>· непереносимость, противопоказания (10%)</li><li>· инфекции</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>· ↓ дозы/отмена причинного препарата</li><li>· прием переносимого препарата в подобранной дозе</li><li>· назначение антибактериальных и противовирусных препаратов</li></ul>
Для преднизолона	<ul style="list-style-type: none"><li>· стероидозависимость</li><li>· кушингоид (у 80% в течение 2 лет ИСТ)</li><li>· остеопороз с компрессионными переломами позвоночника</li><li>· СД</li><li>· катаракта</li><li>· эмоциональная лабильность</li><li>· акне</li><li>· язвцерогенный эффект</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>· отмена у пациентов с развившимся тяжелым ожирением, косметическими дефектами/остеопорозом</li><li>· у пациентов без ЦП при нежелательности приема преднизолона в качестве индукционной терапии может быть использована комбинация Будесонид* + AZA.</li><li>· назначение антисекреторных препаратов</li><li>· препараты кальция, витамин Д3, бисфосфонаты</li></ul>

Для AZA

- побочные явления минимальны при используемых поддерживающих дозах (50 мг/сутки)
- холестааз, тошнота, рвота, высыпания, цитопения (лейкопения), панкреатит, тератогенность (требуется уточнения), онкогематологические заболевания (требуется уточнения)

- отмена у пациентов с развившимися побочными явлениями
- у пациентов с непереносимостью AZA, препаратом выбора второй линии терапии является MMF (эффективность и длительность при длительном применении требуют изучения). Альтернативной опцией является 6-MP
- использование AZA во время беременности только в случаях, когда риск превышает пользу



# Альтернативные режимы ИСТ

Препарат	Режим	Комментарии
Будесонид*	<ul style="list-style-type: none"><li>· 3 мг 3 раза в сутки со снижением дозы по достижении ответа</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>· в комбинации с AZA (1-2 мг/кг/ сутки) у пациентов без ЦП</li></ul>
Мофетила микофенолат	<ul style="list-style-type: none"><li>· 1 г 2 раза в сутки, поддерживающие дозы – 500 мгх2/сутки</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>· у сложных пациентов, при непереносимости AZA</li><li>· в комбинации с преднизолоном</li><li>· противопоказан при беременности</li></ul>

The top of the slide features a red horizontal banner. On the left side of the banner, there is a faint background image of medical equipment, including a circular dial with numbers like 80, 100, 120, and 140, and a red circular component. On the right side of the banner, there is a large white cross symbol.

# ЛИТЕРАТУРА

□ Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения и социального развития Республики  
Казахстан от «10» ноября 2016 года Протокол №15