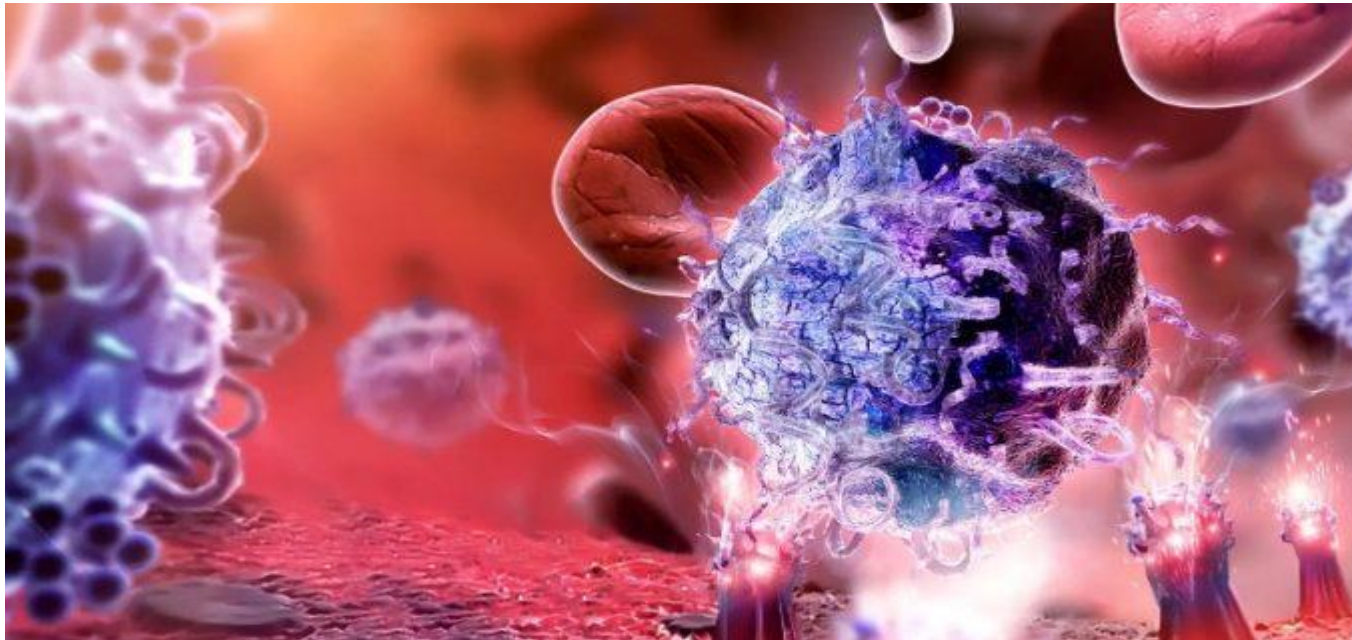


Категории аутоиммунных заболеваний печени

- Аутоиммунный гепатит
- Первичные билиарные заболевания печени
- Overlap-синдром



История

- Аутоиммунный гепатит впервые был описан в 1951 году в качестве хронического гепатита у молодых женщин, сопровождающегося желтухой, гипергаммаглобулинемией и аменореей.
- В 1956 году выявлена связь между АИГ и наличием антинуклеарных антител (АНА) в крови, в связи с чем заболевание получило название «Волчаночного гепатита».
- В период между 1960 и 1980 гг. в ряде клинических исследованиях была доказана эффективность монотерапии АИГ стероидными препаратами, а также выявлена связь с аллелями HLA.

Определение

Аутоиммунный гепатит – это хроническое воспалительное заболевание печени, которое характеризуется

- гипрегаммаглобулинемией (даже в отсутствие цирроза),
- наличием циркулирующих аутоантител,
- связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4,
- перипортальным гепатитом при гистологическом исследовании,
- благоприятным ответом на иммуносупрессию.

Этиология и эпидемиология

Табл. 1. Возможные этиологические факторы аутоиммунного гепатита.

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Вирусы гепатита А, В, С, D• Вирус простого герпеса (тип 1)• Вирус Эпштейна-Барра• Вирус ветряной оспы• Интерферонотерапия (при гепатите В и С)• Бактерии• Сальмонеллезный антиген• Дрожжевые грибки• Токсины | <ul style="list-style-type: none">• Лекарственные препараты:<ul style="list-style-type: none">Оксифенизатинα-МетилдопаНитрофурантоинМиноциклинКетоконазолДиклофенакДантроленКлометацинПропилтиоурацилТикринафенИзониазид и др. |
|--|--|

- Распространенность 15-25 случаев на 100 000 населения в Европе как у женщин, так и у мужчин
- Может возникать во всех популяциях и возрастных группах
- Нелеченый АИГ имеет высокий уровень смертности



Табл. 2. Иммуные нарушения, ассоциированные с аутоиммунным гепатитом.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Ревматоидный артрит• Гемолитические анемии• Нефропатии• Системная красная волчанка (СКВ)• Аутоиммунный тиреоидит• Аутоиммунная тромбоцитопения• Ревматический васкулит• Иридоциклит• Конъюнктивит• Язвенный колит (редко)• Целиакия (редко)• Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа (редко) | <ul style="list-style-type: none">• Фиброзирующий альвеолит• Синдром Рейно• Бронхиальная астма• Витилиго, алопеция, красный плоский лишай• Очаговая склеродермия• Синдром Шегрена• CREST-синдром• Overlap-синдром с ПБЦ или ПСХ• Полимиозит• Лихорадящий панникулит• Сахарный диабет 1 типа |
|---|---|

Клинические симптомы и данные объективного обследования

- Слабость, утомляемость
- Мышечные и суставные боли
- Периодическая лихорадка
- Печень ниже края реберной дуги
- Телеангиэктазии на коже лица
- Пальмарная эритема на ладонях

Данные лабораторных исследований

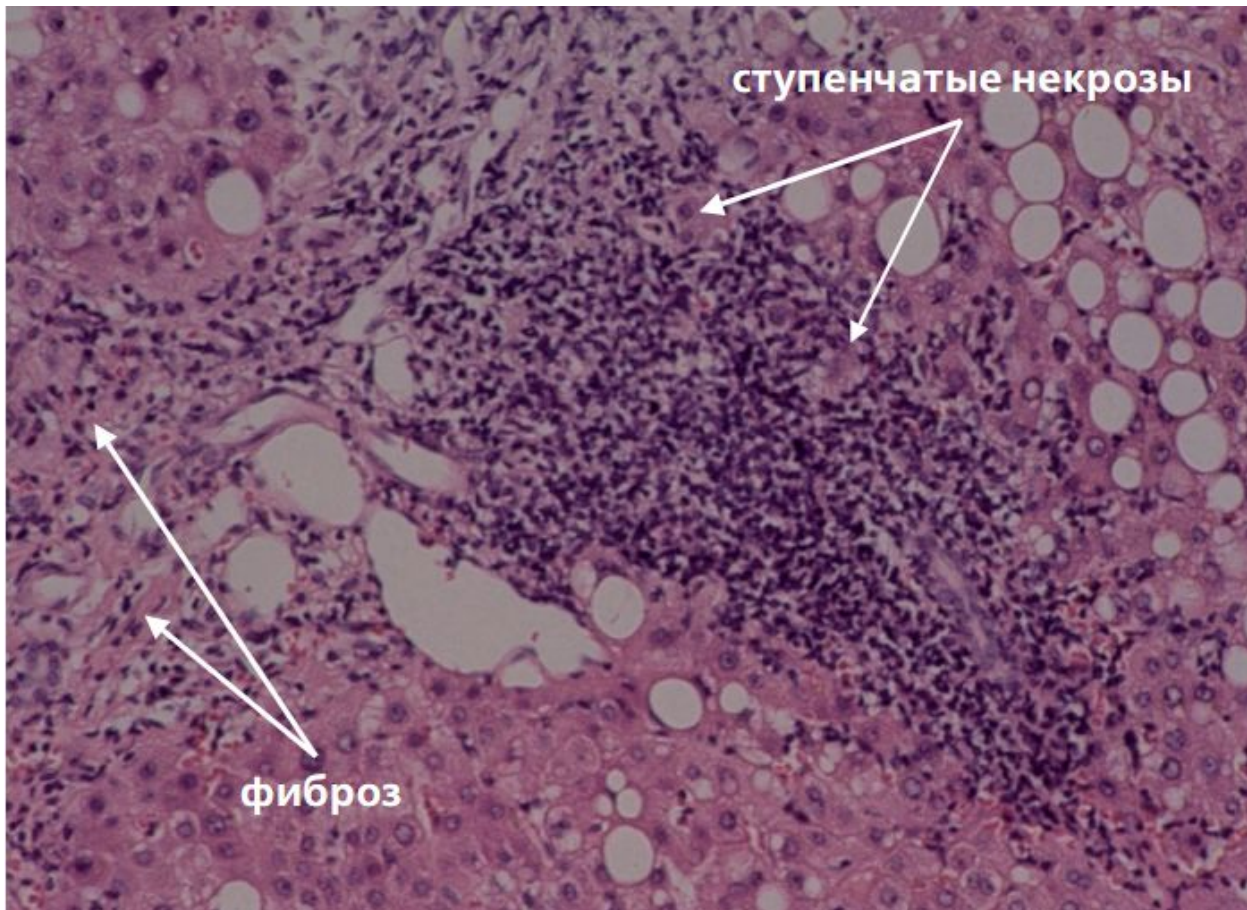
Табл. 4. Диагностические критерии аутоиммунного гепатита.

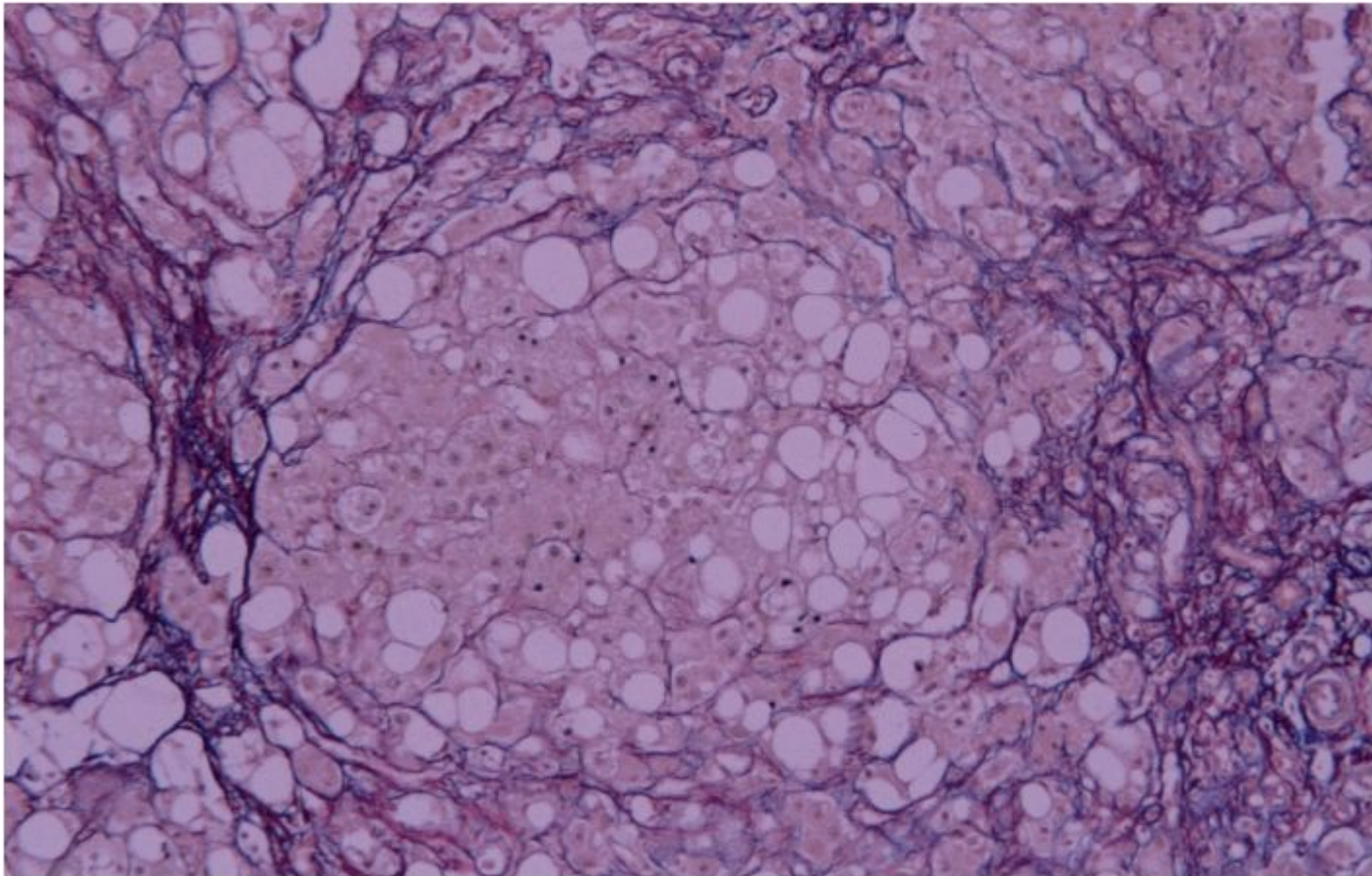
- Повышение уровня трансаминаз АСТ и АЛТ
- Повышение уровня гамма-глобулинов и IgG более чем в 1,5 раза (от нормы)
- Повышение титра аутоантител:
у взрослых $\geq 1:80$, у детей $\geq 1:40$
- Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В, С и D
- Гистологические признаки: хронический активный гепатит, ступенчатые (мелкоочаговые) некрозы, мостовидные некрозы
- Регулярное употребление алкоголя в дозах $< 30-40$ г в день

Табл. 3. Типичные (но не патогномоничные) антитела при аутоиммунном гепатите.

| Аутоантитела | Антигены-мишени |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • АНА (ANA): антинуклеарные антитела | <ul style="list-style-type: none"> • ДНК, функциональные и структурные белки ядра |
| <ul style="list-style-type: none"> • АГМ (SMA): антитела к гладкой мускулатуре | <ul style="list-style-type: none"> • Актин-содержащие филаменты, тропонин, тропомиозин, α-актинин |
| <ul style="list-style-type: none"> • LKM-1: печеночно-почечные микросомальные антитела | <ul style="list-style-type: none"> • Цитохром P450 2D6 |
| <ul style="list-style-type: none"> • SLA/LP: антитела к растворимому антигену печени | <ul style="list-style-type: none"> • UGA-супрессор переноса РНК-ассоциированного белка |
| <ul style="list-style-type: none"> • ASGPR: Антитела к асиалогликопротеиновому рецептору | <ul style="list-style-type: none"> • Асиалогликопротеиновые рецепторы мембраны |
| <ul style="list-style-type: none"> • AAA (AAA): антиактиновые аутоантитела | <ul style="list-style-type: none"> • Актин |
| <ul style="list-style-type: none"> • ANCA, LKM-2, LKM-3, AMA и др. | |

Пункционная биопсия печени и гистологическое исследование





АИГ требует исключения гепатита другой этиологии

- Болезнь Вильсона (особенно у детей и подростков)
- Дефицит α_1 -антитрипсина (особенно у детей и подростков)
- Алкогольный стеатогепатит (АСГ)
- Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
- Первичный склерозирующий холангит (ПСХ; особенно у детей и подростков)
- Хронический вирусный гепатит В, С, D
- Overlap-синдром

Международная система оценки для диагностики АИГ (IAIGH, 1999)

| | | | | | |
|------------------------------------|--|---------------------|-------------------------------------|--|----------|
| Пол | Женский | +2 | Другие | | |
| Соотношение ЩФ:АСТ (или АЛТ) | >3 (или <1,5) | -2 | аутоиммунные заболевания | Тиреодит, язвенный колит и др. | +2 |
| Уровень глобулинов или IgG нормы | γ - >2,0 1,5-2,0 выше 1,0-1,5 <1,0 | +3 +2 +1 0 | Другие маркеры | Анти-SLA, антиактиновые, анти-LC1, pANCA | +2 |
| Титр ANA, анти-SMA или анти-LKM-1 | >1:80 1:80 1:40 <1:40 | +3 +2 +1 0 | Гистологическая картина | Межуточный (перипортальный) гепатит | +3 |
| AMA | Положительные | -4 | | Лимфоплазмацитарная инфильтрация | со |
| Маркеры вирусных гепатитов | Положительные Отрицательные | -3 +3 | | значительным количеством плазматических клеток | +1 |
| Прием гепатотоксических препаратов | Да Нет | -4 +1 | | «Розетки» | +1 -5 |
| Употребление алкоголя | < 25 г/день > 60 г/день | +2 -2 | Ответ на лечение | Ничего из перечисленного | |
| HLA | DR3 или DR4 | +1 | | Повреждение желчных протоков | -3 |
| | | | | Другие признаки | -3 |
| | | | Ответ на лечение | Полный Рецидив | +2 +3 |
| | | | Сумма баллов, определяющая диагноз. | | |
| | | | <u>До лечения</u> | Определенный | >15 |
| | | | | Вероятный | 10-15 |
| | | | <u>После лечения</u> | Определенный | >17 |
| | | | | Вероятный | 12-17 |

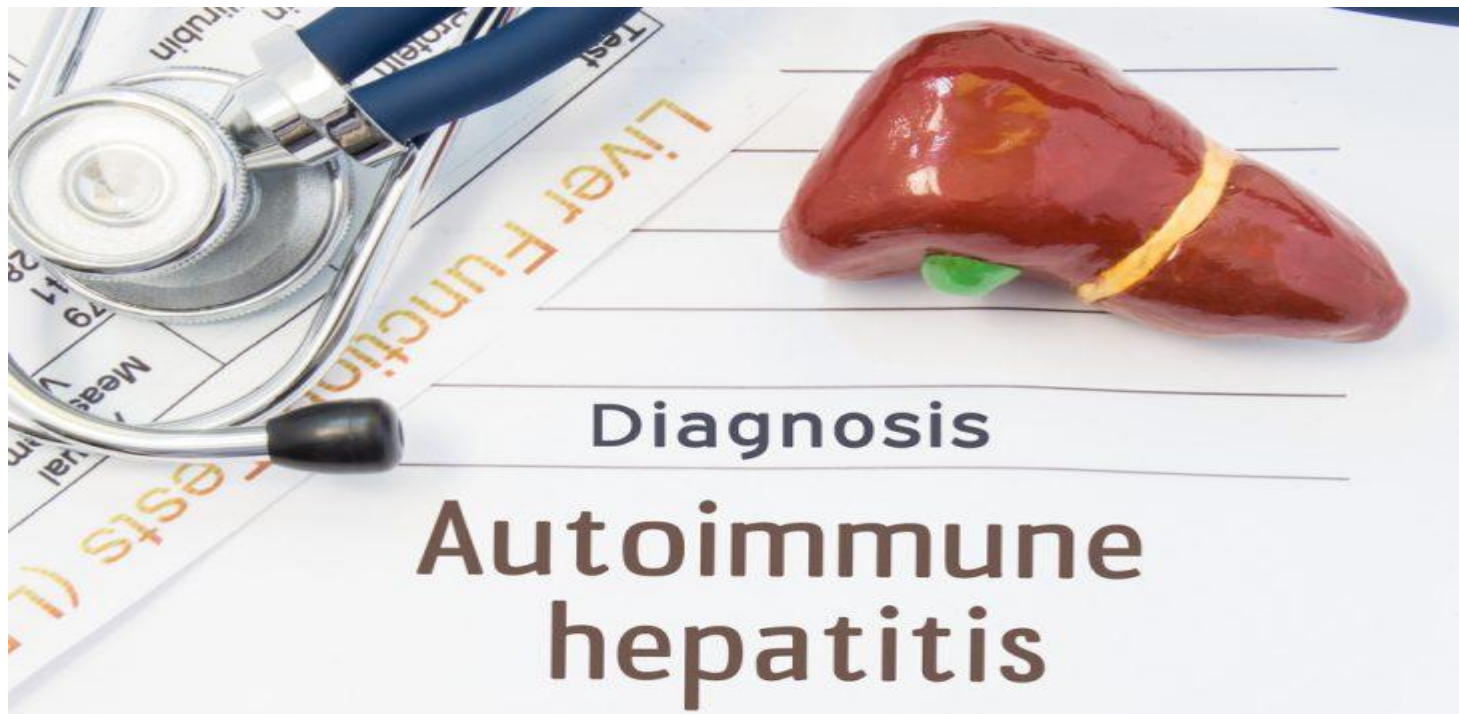
Диагностическая система балльной оценки АИГ (Hennes E. M. [с соавт.], 2008)

| Параметры | Баллы |
|---|-------|
| Уровень сывороточного Ig G: | |
| — более 16 г/л | 1 |
| — более 18 г/л | 2 |
| Титр аутоантител (ANA, к SMA, SLA/LP, LKM-1): | |
| — ANA или анти-SMA $\geq 1:40$ | 1 |
| — ANA или анти-SMA $\geq 1:80$ или анти-LKM-1 $\geq 1:40$ или наличие анти-SLA/LP | 2 |
| Гистологические признаки: | |
| — не противоречат диагнозу АИГ | 1 |
| — типичные для АИГ | 2 |
| Отрицательные маркеры вирусных гепатитов | 2 |

Примечание — 6 баллов — вероятный диагноз АИГ,
 ≥ 7 баллов — определенный диагноз АИГ

Типы аутоиммунного гепатита

- АИГ 1 типа(ANA, SMA)
- АИГ 2 типа(LKM 1)
- АИГ 3 типа(anti-SLA / LP)



Лечение

Показания к проведению иммуносупрессивной терапии

- Абсолютные(АЛТ ≥ 10 ; АЛТ ≥ 5 и гамма-глобулины ≥ 2 ; мостовидные или мультилобулярные некрозы; выраженные симптомы)
- Относительные (перипортальный гепатит; остеопения, эмоциональная лабильность, гипертензия, диабет или цитопения(лейкоциты меньше $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты меньше $50 \cdot 10^9/\text{л}$)
- Лечение не показано (непереносимость азатиоприна, неактивный цирроз или портальный гепатит, декомпенсированный диабет, неконтролируемая АГ, компрессионные переломы)

Препараты для терапии

1-ой линии

Для индукции и поддержки ремиссии

- ГКС (системные и топические)
- Азатиоприн

2-ой линии

- Метотрексат
- Инфликсимаб
- Циклофосфамид
- Микофенолат мофетил
- Ингибиторы кальциневрина



Начальная терапия

Монотерапия преднизоном

1-я неделя 60 мг в сутки

2-я неделя 40 мг в сутки

3-я неделя 30 мг в сутки

4-я неделя 25 мг в сутки

5-я неделя 20 мг в сутки

6-я неделя 15 мг в сутки

Поддерживающая доза
через 6 недель 8–10 мг в сутки
или

1-я неделя Преднизон 30 мг в сутки + азатиоприн 50 мг в сутки

2-я неделя Преднизон 20 мг в сутки + азатиоприн 50 мг в сутки

3-я неделя Преднизон 15 мг в сутки + азатиоприн 50 мг в сутки

Через 4 недели Поддерживающая терапия преднизоном в дозе ≤ 10 мг в сутки + азатиоприн 50–100 мг в сутки

Поддерживающая терапия

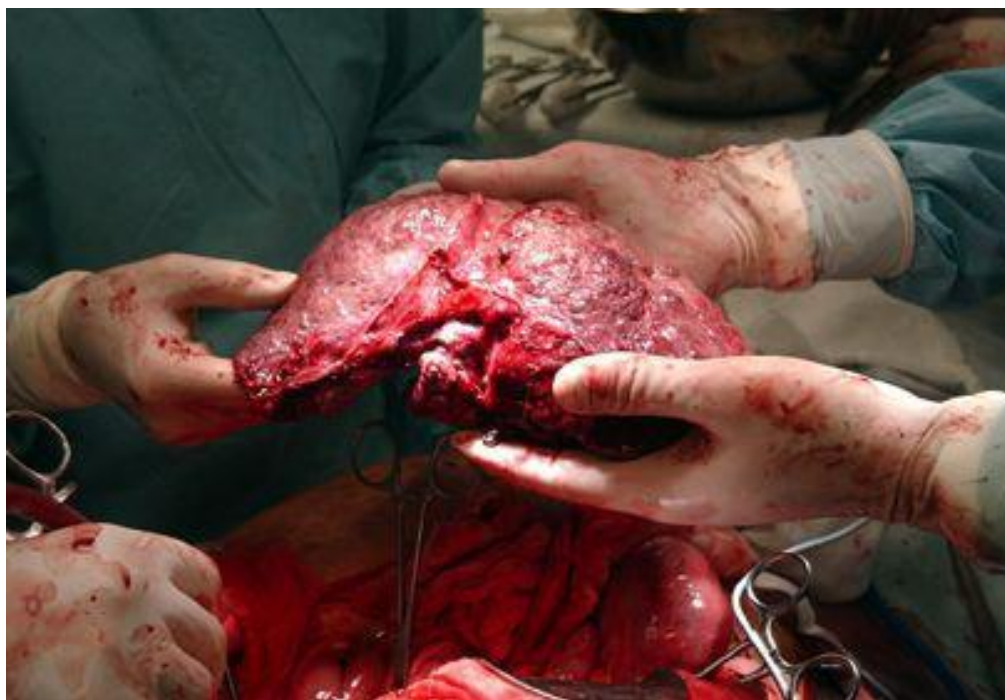
- Преднизон: ≤ 10 мг + азатиоприн 50–100 мг в сутки
- Продолжение терапии: по крайней мере, в течение 2–4 лет
- Полная ремиссия:

| | |
|--------------|--------|
| через 1 год | 25% |
| через 2 года | 55% |
| через 3 года | 70% |
| через 4 года | 80–90% |
- Лечение рецидивов: Преднизон в дозе 20 мг + азатиоприн в дозе 150 мг в сутки или возврат к начальной дозе
- Профилактика рецидивов: Монотерапия азатиоприном в дозе 150 мг в сутки

Терапия различных групп пациентов



Трансплантация печени



Прогноз



Спасибо за внимание



**Autoimmune
HEPATITIS**