

Е.Ю. ЕРЕМИНА

616.4:618.3

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск

Аутоиммунные заболевания печени и беременность

Еремина Елена Юрьевнадоктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней
430011, г. Саранск, ул. Степана Разина, д. 23, кв. 34, тел. (8342) 47-68-85, e-mail: eeu61@mail.ru

Представлены современные данные о наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваниях печени, методах их диагностики и лечения. Особое внимание уделено аутоиммунным заболеваниям печени у беременных.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, диагностика, лечение, беременность.

E.Y. EREMINA

Mordovia State University n.a. NP Ogarev, Saransk

Autoimmune liver disease and pregnancy

Modern data on the most common autoimmune liver diseases, methods of their diagnosis and treatment are presented. Particular attention is given to an autoimmune liver disease in pregnant women.

Keywords: autoimmune liver disease, diagnosis, treatment, and pregnancy.

К аутоиммунным заболеваниям печени (АИЗП) относятся аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), неклассифицируемые (атипичные) АИЗП: аутоиммунный холангит (АИХ), криптогенный (идиопатический, серонегативный) гепатит и цирроз, перекрестные синдромы: АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ, АИГ/АИХ, АИГ/вирусный гепатит (С, В, В+С), ПБЦ/вирусный гепатит (С, В, В+С) и др. [1]. Показатели распространенности и заболеваемости АИЗП неуклонно растут [2], в т.ч. в связи с повышением качества диагностики, а регистрируются они в основном у женщин репродуктивного возраста. По данным D.C. Wolf, U.V. Raghuraman [3], заболеваемость АИЗП на 100 000 населения в Европе составляет для ПБЦ — 25-40 случаев в год, АИГ — 2,2-17 случаев в год, ПСХ — 1-6 случаев в год. АИГ встречается у 11-23% пациентов с хроническими заболеваниями печени, и на него приходится около 6% трансплантаций печени в США и 3% трансплантаций печени в Европе. В Японии АИГ является причиной 1,9% всех случаев цирроза печени [4].

Клиническая симптоматика АИЗП чрезвычайно разнообразна, неспецифична и определяется вариантом течения, который может быть латентным (отсутствие клиники при наличии лабораторных изменений), малосимптомным (единичные симптомы, не влияющие значительно на состояние больных), характеризоваться симптомокомплексом острого гепатита или манифестировать осложнениями в терминальной стадии заболевания [5]. Во всех случаях требуется дифференциальная диагностика с вирусными гепатитами, метаболической пато-

логией печени (алкогольным или неалкогольным стеатозом, стеатогепатитом), поражениями печени при глистных инвазиях (описторхоз), болезнью Вильсона — Коновалова и гемохроматозом, раком печени и холангиокарциномой, а также с лекарственными поражениями печени [6].

Этим объясняется значительный объем диагностических исследований, назначаемый подобным пациентам. Он включает в себя общий анализ крови, определение в сыворотке крови общего билирубина и его фракций, холестерина, общего белка и белковых фракций, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, IgA, M, G, ЦИК, СРБ, коагулограммы, ревматоидного фактора, LE-клеток, серомаркеров вирусных гепатитов В, С, Д, G, ТТ, ЦМВ-инфекции, вируса Эпштейна — Барр, простого герпеса 1-го и 2-го типов, мочевой кислоты, сывороточного железа, ОЖСС, ферритина, трансферрина, церулоплазмينا, меди в крови и в суточной моче, сывороточных онкомаркеров (α-фетопротеин, СА 19-9, КЭА) и серологических маркеров АИЗП. К последним относятся аутоантитела к клеточным и субклеточным структурам: антинуклеарные антитела (ANA), антимиохондриальные антитела (AMA), антитела к пируватдекарбоксилазному комплексу (AMA-M2), антитела к гладким мышечным клеткам (SMA), антитела к микросомам печени или почек 1-го типа (LKM1), антитела к растворимому печеночному антигену (SLA), антитела к печеночно-панкреатическому антигену (LP), антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) и др. [7].

Скрининг на АИЗП должен проводиться в следующих случаях: при наличии признаков поражения печени независимо от

ранее установленного диагноза, в т.ч. хронического вирусного гепатита, особенно если они сочетаются с анемией и др. цитопениями, резким повышением γ -глобулинов (IgG), аутоиммунными заболеваниями, наследственностью по аутоиммунной патологии; при немотивированном повышении АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина независимо от выраженности изменений; при сочетании гепатомегалии, спленомегалии с лабильностью размеров печени и селезенки; при наличии артралгий, расширения вен пищевода (особенно при отсутствии асцита), отсутствии энцефалопатии на поздних стадиях цирроза печени, наличии ксантом и ксантеллазм, кожного зуда, гиперпигментации кожи и др. ассоциированных с АИЗП состояний.

Инициировать иммунопатологические процессы в печени способны многие факторы, чаще всего вирусы гепатитов А, В, С, корь, факторы окружающей среды, избыточная инсоляция (в т.ч. солярии), лекарственные средства (гормональные контрацептивы, диклофенак, кетоконазол, некоторые гепатопротекторы, интерфероны и др.) [3, 8, 9]. Обсуждается вероятность генетической восприимчивости к АИЗП, связанная, в частности, с аллелями C4AQO и с HLA гаплотипов B8, B14, DR3, DR4, DW3. Ген C4A связан с развитием АИГ у более молодых пациентов, HLA DR3-положительные пациенты более подвержены раннему и агрессивному течению заболевания с меньшей чувствительностью к медикаментозной терапии, HLA DR4-положительные пациенты более склонны к внепеченочным проявлениям болезни [3, 10].

В целом ряде случаев АИЗП у женщин впервые диагностируется в связи с беременностью. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 2007 г. [11] утвержден перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности, в числе которых АИЗП (за исключением тяжелых осложнений цирроза печени) не относятся, а значит, врачу придется решать индивидуально многие сложные вопросы, связанные с беременностью, родами и послеродовым периодом у таких пациенток. Следует признать, что информация о развитии и течении беременности при АИЗП, а также об их взаимном влиянии крайне скудная. Обычно приводятся данные о том, что АИЗП сопровождаются явлениями гипогонадизма, следствием чего является отсутствие овуляции, аменорея и редкое возникновение беременности.

Тем не менее на практике нарушение репродуктивной функции у таких пациенток встречается крайне редко, поэтому на ранних стадиях АИЗП беременность возможна и она возникает чаще, чем на поздних стадиях. Возможность возникновения и сохранения беременности у женщин с АИЗП свидетельствует о существовании естественных иммуносупрессивных механизмов, обеспечивающих в большинстве случаев благополучное завершение беременности [12, 13]. Развитие и сохранение беременности возможно еще и благодаря адекватно проводимой терапии, возможной при правильно поставленном диагнозе и позволяющей женщине планировать беременность на период ремиссии.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) в настоящее время определяется как неразрешающийся, преимущественно перипортальный гепатит, протекающий с гипергаммаглобулинемией, тканевыми аутоантителами и поддающийся иммуносупрессивной терапии. Выделяют 2 (иногда 3) типа АИГ [14]. Тип 1 ассоциируется с высокими титрами ANA и SMA. Термин «АИГ 1-го типа» заменил прежние определения «люпоидный гепатит» и «аутоиммунный хронический активный гепатит». АИГ 2-го типа характеризуется наличием антител LKM-I, направленных против цитохрома P-450 11DG; начинается чаще в детском возрасте, остро, протекает с множеством внепеченочных проявлений; прогрессирует в цирроз быстрее, чем гепатит 1-го типа (в течение 3 лет, соответственно, у 82 и 43% больных).

Варианты АИГ [3]. 1. Малосимптомный или бессимптомный, когда случайно выявляется повышение АЛТ и АСТ. 2. Острое начало болезни с тяжелым течением вплоть до развития фульминантного гепатита с развитием печеночной недостаточности (прогноз хуже у пациентов с острым началом болезни по типу острого вирусного гепатита, с наличием признаков холестаза, асцитом, повторными эпизодами острой печеночной энцефалопатии). 3. АИГ с доминирующими внепеченочными проявлениями (артралгии, полимиозит, лимфаденопатия, пневмонит, плеврит, перикардит, миокардит, фиброзирующий альвеолит, тиреоидит, гломерулонефрит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, узловая эритема и др.)

Варианты с доминирующими внепеченочными проявлениями: 1. Лихорадочный, проявляющийся интермиттирующей лихорадкой (субфебрильной или фебрильной) в сочетании с внепеченочными проявлениями и повышением СОЭ. Артралгический (артралгии, миалгии, острый рецидивирующий мигрирующий полиартрит с вовлечением крупных суставов без их деформаций, суставов позвоночника) с поздним развитием желтухи. 3. Желтушный, который приходится дифференцировать от гепатитов А, В, Е и особенно С, при котором антитела в сыворотке крови могут появляться через достаточно продолжительное время после начала болезни. 4. В виде «масок» системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов, аутоиммунного тиреоидита и др. [15].

Примеры внепеченочных дебютов АИГ: 1. *Больная Б., 22 года. Заболевание дебютировало в возрасте 20 лет с интенсивных болей в коленных суставах. Через год появились геморрагические высыпания на голених, трактуемые как геморрагический васкулит. Еще через год появились иктеричность склер, гепатоспленомегалия, серомаркеры АИГ. Диагноз АИГ подтвержден гистологически при биопсии печени.* 2. *Больная П., 27 лет, наблюдается 6 месяцев с диагнозом АИГ. До этого в течение 3 лет отмечался субфебрилитет, тахикардия, увеличение СОЭ до 50 мм/ч, послужившие поводом для ошибочного диагноза («маска» аутоиммунного тиреоидита).* 3. *Больная М., врач, 48 лет. Первые признаки заболевания — в возрасте 39 лет — длительная лихорадка, достигающая фебрильных цифр, артралгии (преимущественно крупные суставы, позвоночник), эффект от глюкокортикостероидов (ГКС). «Печеночные» симптомы и серомаркеры АИГ — спустя 3 года. В настоящее время получает преднизолон в поддерживающей дозе 10 мг/сут.*

Чаще всего АИГ дебютирует неспецифическими симптомами — слабостью, утомляемостью, анорексией, снижением работоспособности, миалгиями и артралгиями, повышением температуры до субфебрильных цифр, дискомфортом в верхней части живота, умеренной желтушностью кожи и склер, кожным зудом. В отличие от вирусного гепатита заболевание прогрессирует, и в течение 1-6 месяцев появляются отчетливые признаки АИГ. Клиника развернутой стадии АИГ характеризуется различной степенью выраженности астеническим синдромом, лихорадкой, прогрессирующей желтухой, гепатоспленомегалией, артралгиями, миалгиями, тяжестью в правом подреберье, геморрагической сыпью, не исчезающей при надавливании и оставляющей после себя коричневатую-бурую пигментацию, волчаночной и узловой эритемой, очаговой склеродермией, «сосудистыми звездочками», пальмарной эритемой и др. Диагностическими критериями АИГ [16-18] являются повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТП в сыворотке крови, гипер- γ -глобулинемия и повышение содержания IgG > 1,5 раз, увеличение СОЭ, данные пункционной биопсии печени, вы-

сокий титр серологических маркеров АИГ (ANA, SMA и LKM-1 (в титрах не менее 1:80 у взрослых и 1:20 у детей, но титр антител может колебаться, а иногда они вообще исчезают, особенно во время лечения ГКС).

Беременность у пациенток с АИГ, особенно при невысокой активности процесса, встречается нередко, т.к. этим заболеванием страдают преимущественно женщины молодого возраста (70-80% больных АИГ составляют женщины [3]). Аменореей и бесплодием обычно сопровождается высокая активность печеночного процесса. Однако и она не исключает развитие у женщины беременности, поскольку лечение ГКС изолированно или в сочетании с азатиоприном приводит к ремиссии заболевания, поддерживаемой низкими, редко — средними дозами препаратов, на фоне которой репродуктивная функция у женщин восстанавливается. Эффективная терапия приводит к значительному увеличению выживаемости больных АИГ даже на стадии цирроза печени, поэтому пациентки способны иметь беременность и роды (нередко повторные) на протяжении заболевания, в т.ч. после перенесенной трансплантации печени [7, 19, 20].

Течение беременности у больных АИГ и влияние беременности на течение заболевания пока изучены недостаточно. Большинство исследователей [5, 13] считают, что беременность у пациенток с АИГ на фоне ремиссии, поддерживаемой ГКС, в т.ч. на стадии компенсированного цирроза печени без признаков портальной гипертензии, не представляет большого риска для женщины и плода. Обострений заболевания во время беременности, как правило, не наблюдается. Лабораторные показатели в период беременности нередко улучшаются, возвращаясь после родов к уровню, отмечавшемуся до беременности [13]. Вместе с тем описаны случаи значительного ухудшения состояния беременной, требующие увеличения дозы ГКС. Однако контролируемые исследования не проводились, и неясно, с чем было связано ухудшение состояния.

При высокой активности АИГ, некорректируемой ГКС, состояние беременной ухудшается, нарушаются основные функции печени, возможно развитие печеночной недостаточности, гестоза, фетоплацентарной недостаточности, отслойки нормально расположенной плаценты, кровотечений в послеродовом и послеродовом периоде. Патология плода может выражаться в признаках внутриутробной гипоксии, гипотрофии и недоношенности вследствие плацентарной недостаточности. Перинатальная смертность достигает в этом случае 64,5% [3, 13]. По данным L. Candia et al. [20], основанным на наблюдениях за 97 беременными с АИГ, у 47 из них отмечалось обострение в период беременности, у 5 — клиническое улучшение, и у 45 — стабилизация заболевания. Материнская смертность зарегистрирована в 2 случаях, а перинатальная смертность составила 4%.

Вероятность обострения АИГ существует обычно в первой половине беременности или же в послеродовом периоде (как правило, в первые 1-2 мес.). Обострение АИГ в послеродовом периоде отмечается у 52% пациенток [21, 22]. Обострение во время беременности обычно связано с нераспознанным до ее развития активным печеночным процессом, однако и в этом случае во второй половине беременности активность АИГ, как правило, снижается, что позволяет снизить дозу ГКС до минимально эффективной.

Больная С., 25 лет. Диагноз: АИГ 1-го типа, малосимптомное течение, акт. 1-2 степ. Наблюдается в течение 3 лет. Первые симптомы (слабость, тяжесть в правом подреберье) появились в начале 2007 г. на фоне применения гормональных контрацептивов. При обследовании выявлено повышение СОЭ, АЛТ до 3 норм, АСТ до 2 норм, диспротеинемия, гипоальбуминемия, гипер-γ-глобулинемия. Был диагностирован

«лекарственный гепатит». На фоне лечения (дезинтоксикация, гепатопротекторы, витамины, панкреатин) состояние несколько улучшилось, однако активность трансаминаз не снижалась. В динамике было выявлено прогрессирующее повышение ANA. В связи с подозрением на АИГ гепатопротекторы были отменены, назначен преднизолон 20 мг/сут, на фоне которого состояние больной заметно улучшилось и активность трансаминаз нормализовалась на 14-й день лечения. После этого преднизолон был постепенно отменен в течение 3 мес. В связи с малосимптомностью клиники больной была проведена биопсия печени, но результат был сомнительный (АИГ?), было рекомендовано повторить биопсию при активизации процесса, что было сделано с помощью 3-недельной терапии гепатопротектором. Повторная биопсия печени, проведенная на фоне 3-кратного повышения уровня трансаминаз и роста ANA, подтвердила диагноз АИГ. При последующем наблюдении отмечалось повышение активности сывороточных трансаминаз до 3 норм, в связи с чем доза преднизолона повышалась до 40 мг/сут, с постепенным ее снижением вплоть до полной отмены в течение 6 месяцев.

В связи с настойчивым желанием пациентки иметь ребенка и отмечаемой клинико-биохимической ремиссией процесса в течение 4 месяцев после прекращения приема ГКС было принято решение о пролонгировании развившейся беременности. На 12-й неделе беременности пациентку прооперировали в связи с острым флегмонозным аппендицитом, в послеоперационном периоде назначался цефалоспорины 3-го поколения. На сроке 18 недель произошел выкидыш, после чего состояние больной вновь ухудшилось, увеличились размеры печени, активность трансаминаз возросла в 3,5 раза. Был назначен преднизолон в дозе 30 мг/сутки на 3 недели с последующим снижением дозы до поддерживающей (10 мг), однако в процессе динамического наблюдения дважды приходилось возвращаться к предшествующим более высоким дозам. В итоге отменить преднизолон удалось лишь спустя 4 месяца. Повторная беременность наступила на фоне клинико-биохимической ремиссии АИГ, протекала без осложнений и закончилась своевременными родами методом кесарева сечения (по акушерским показаниям) здорового мальчика. Спустя 3 недели после родов отмечалось повышение уровня трансаминаз до 2,5 норм и ANA. Назначен преднизолон 25 мг/сут., который после нормализации уровня трансаминаз был постепенно отменен спустя 2 мес. От кормления грудью с начала лечения было решено отказаться. В настоящее время наблюдение за пациенткой продолжается. Состояние ее удовлетворительное.

Нормальное завершение беременности наблюдается у большинства женщин с АИГ. Неблагоприятные исходы беременности наблюдаются в 26% случаев, в т.ч. в 9% — серьезные осложнения, которые, по данным С. Schramm et al. [22], ассоциированы с наличием антител к SLA/LP. Частота неосложненных родов по мере прогрессирования заболевания печени снижается. Наоборот, частота самопроизвольного прерывания беременности и внутриутробной смерти плода увеличивается. В этой связи пациенткам на стадии цирроза печени должно быть предложено прерывание беременности на ранних ее сроках (до 12 нед.), хотя она может быть сохранена при настойчивом желании женщины, если цирроз печени не сопровождается признаками декомпенсации и выраженной портальной гипертензией, сопровождающейся высоким риском жизнеугрожающего кровотечения (чаще развивается во II или начале III триместра беременности). Материнская смертность в этих ситуациях достигает 50-90% [14].

Частота развития кровотечений из вен пищевода у беременных, страдающих циррозом печени, составляет 19-27%, но абсолютно противопоказана для беременности только III сте-

пень варикозного расширения вен пищевода, в т.ч. с эрозивно-язвенным эзофагитом. При I и II степени без явлений эзофагита возможно сохранение беременности, но пациентки нуждаются в эндоскопическом контроле на протяжении всей беременности. Поскольку такой контроль нереален в большинстве родовспомогательных учреждений, риск от пролонгирования беременности при наличии варикозного расширения вен пищевода чрезвычайно велик. Следует учитывать, что во II триместре даже у здоровых женщин может развиваться переходящее варикозное расширение вен пищевода и желудка как следствие увеличения объема крови.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — это хроническое холестатическое гранулематозное деструктивное воспалительное заболевание мельчайших желчных протоков, обусловленное аутоиммунными реакциями, приводящее к длительному холестазу и способное прогрессировать до цирроза [13]. ПБЦ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями — тиреоидитом, CREST-синдромом, синдромом Шегрена, ревматоидным артритом, склеродермией, СКВ, лимфаденопатией, миастенией, эндокринными нарушениями (полигландулярная недостаточность), а также с печеночной недостаточностью, портальной гипертензией, язвенными кровотечениями, карциномой печени, остеопорозом и др. Заболевание в большинстве случаев развивается у женщин после 40 лет, однако возможно и в более раннем возрасте. У молодых женщин заболевание манифестирует кожным зудом, как правило, во II-III триместрах беременности, однако расценивается чаще всего как внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). Диагностика ПБЦ становится возможной значительно позднее, при прогрессировании симптоматики, что нередко происходит при повторных беременностях или приеме пероральных гормональных контрацептивных препаратов.

В развитии ПБЦ различают 4 стадии [13]. 1-я стадия — начальная (стадия воспаления), характеризуется лимфоплазмноклеточной инфильтрацией портальных трактов, разрушением эпителия желчных протоков и базальной мембраны. При 2-й стадии (прогрессирующего воспаления) портальные тракты расширяются, развивается перипортальный фиброз, обнаруживаются перипортальные очаги воспаления, происходит пролиферация мелких желчных протоков. В 3-ю стадию (септального фиброза) обнаруживаются признаки активного воспалительного процесса, некрозов паренхимы, портальные тракты заустываются и замещаются рубцовой тканью. 4-я стадия характеризуется формированием цирроза печени и его осложнений — появляются узлы регенерации, выявляются очаги воспаления разной степени выраженности.

Типичная симптоматика ПБЦ включает в себя слабость, кожный зуд, холестатическую желтуху, гепатоспленомегалию, боли в костях, мышцах и гиперпигментацию кожи, ксантелазмы. На поздних стадиях присоединяются асцит и варикозное расширение вен пищевода. Для ПБЦ характерно повышение активности ЩФ в сыворотке крови в 2-6 и более раз, уровня ГГТП, холестерина, желчных кислот, IgM (в 75% случаев), титра (более 1:40, 1:160) АМА, АМА-М2 (в 95% случаев), которые часто коррелируют с активностью ПБЦ, могут обнаруживаться на доклинической стадии и не исчезают на протяжении всего периода болезни. Отмечается умеренное повышенное содержание билирубина, снижение протромбинового индекса, гипокальциемия (из-за нарушения всасывания витамина D). Описаны случаи АМА-негативного ПБЦ под названием аутоиммунная холангиопатия [23].

Больная Л., 1965 г.р. Диагноз: ПБЦ, прогрессирующее течение, умеренной активности, печеночная недостаточность 2-й ст. Портальная гипертензия. Асцит. Спленомегалия. Варикозное расширение вен пищевода 1-2 ст. Хронический холецистит

с ДРЖВП, ст. нерезко выраженного обострения, хронический панкреатит. Диагноз ПБЦ подтвержден гистологически. Наблюдается с 2007 г., когда впервые обратилась с жалобами на периодически возникающий кожный зуд, особенно в ночное время, слабость, потливость, периодически — ноющие боли в правом подреберье, умеренную желтушность склер. Считает себя больной с 1997 г., дважды проходила обследование и лечение в связи с отмечаемой желтушностью склер, выставлялся диагноз «хронический персистирующий невирусный гепатит». В анамнезе рецидивирующий конъюнктивит. Страдает бесплодием (причина не установлена), бабушка пациентки умерла в 40-летнем возрасте от рака печени. Ухудшение с января 2007 г. — после операции в связи с разрывом кисты правого яичника на 3-й день появилась боль в эпигастральной области и правом подреберье, усиливающаяся при ходьбе. Отмечалось увеличение размеров печени, субфебрилитет, желтушность склер. Позднее появился зуд кожи. Был выставлен диагноз «лекарственный гепатит, холестатический вариант (в связи с цефтриаксоном)». За период лечения отмечались рецидивы зуда кожи, желтушность кожи и склер, пустулезно-везикулезные высыпания на коже, которые были расценены как проявление аллергии на гепатопротекторы (эссенциале). В результате проведенного лечения (дезинтоксикация, урсосан, преднизолон 15 мг/сут. коротким курсом, энтеросорбенты (эубикор), панкреатин, спазмолитики, пробиотики и др.) состояние больной улучшилось. Проведена биопсия печени, подтвердившая диагноз ПБЦ. Была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией приема урсосана (4 капсул/сут.). При последующем наблюдении кожный зуд периодически усиливался, несмотря на лечение, отмечалось увеличение размеров печени, рост маркеров холестаза (ЩФ, ГГТП), повышение АМА-М2, появилась гиперпигментация естественных кожных складок по типу меланодермии, затем признаки портальной гипертензии. В настоящее время больная находится в листе ожидания для проведения трансплантации печени.

Больная Я., 1963 г.р. Диагноз: ПБЦ, прогрессирующее течение, умеренной активности, печеночная недостаточность 2-й ст., портальная гипертензия 2-3 ст. Спленомегалия с умеренно выраженными признаками гиперспленизма. Хронический панкреатит. В 1981 г. Перенесла гепатит А. Первые признаки АИГ (ретроспективно) с 2007 г. В марте 2008 г. стац. лечение (кожный зуд, слабость, желтушность склер, повышение ЩФ до 1500-3000 ед/л, ГГТП до 10 N, АЛТ до 210-300 ед/л, прямого билирубина до 50 мкмоль/л) при отрицательных маркерах вирусов гепатитов В и С. По данным УЗИ — гепатоспленомегалия. Диагностирован холестатический гепатит. Проводилось лечение урсосаном, адеметионином в/в с незначительным положительным эффектом (билирубин снизился до 30 мкмоль/л, но без динамики ЩФ (1500-1700) и ГГТП (10 N). Амбулаторно продолжала принимать урсосан 750 мг/сут. В феврале 2009 г. выставлен диагноз: ПБЦ, АМА-М2-позитивный, прогрессирующее течение, умеренной активности. МРТ брюшной полости — умеренная спленомегалия и портальная гипертензия. При госпитализации в апреле 2009 г. жалобы на слабость, кожный зуд вечером и по ночам. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы с участками гиперпигментации. Печень и селезенка не увеличены. УЗИ: печень не увеличена, неравномерно повышенной эхогенности, ослабление сосудистых структур. ЖП и ОЖП в норме. Эхогенность поджелудочной железы повышена, структура неоднородная. Селезенка — площадь 83 см. Диаметр селезеночной вены 11 мм, воротная вена 13-14 мм. Заключение: признаки диффузного заболевания печени, портальной гипертензии, хронического панкреатита. ОАК:

Не — 132 г/л, эр — $4,8 \times 10^{12}$ /л, эоз — 2%, п — 1%, с — 61%, лф — 31%, моно — 5%, тромб — 200×10^9 /л, СОЭ — 30 мм/ч, билирубин общ. — 26 мкмоль/л, холестерин — 4,7 ммоль/л, ЩФ — 402 (N до 258), ГГТП — 180 (N до 11-50), АСТ — 99 (N до 35 Е/Л), АЛТ — 161 (N до 41 Е/Л), общ. белок — 74 г/л, альбумины — 38%, АМА М2 — 30 ед/л (N до 20), АНА — 0,2 (N до 1,0), антитела к микросомальной фракции — меньше 20 (N 0-20). Биопсия печени: в портальной трактах умеренно выраженный фиброз и лимфоцитарная инфильтрация с небольшой примесью эозинофилов и нейтрофилов. Эпителий желчных протоков в состоянии дистрофии, обильно инфильтрирован лимфоцитами. Прлиферация дуктул и их эпителия. Целостность пограничной пластинки нарушена, воспалительная инфильтрация дуктулы проникают в глубину. Отмечаются ступенчатые некрозы, внутридольковые смешанно-клеточные инфильтраты. Липофусциноз отдельных гепатоцитов. Анизокариоз ядер гепатоцитов. Некоторые синусоиды расширены, в их просвете лимфоциты, эозинофилы, плазмозиты. Слабовыраженная гиперплазия клеток РЭС. Участки перипортального фиброза. Заключение: морфологическая картина соответствует ПБЦ. Получала лечение: урсосан, инфузионная терапия, вит. С, В1, В6, глюконат кальция, супрастин. Рекомендовано при выписке: диета, урсосан 15 мг/кг/сут, исследования в динамике. Очередная госпитализация 22.03.10 г.: жалобы на кожный зуд, слабость, потливость, плохой аппетит, боль в эпигастрии и певздошных областях, запоры, раздражительность, сухость во рту. УЗИ: печень и поджелудочная железа диффузно неоднородные повышенной эхогенности. В воротах печени увеличенные лимфоузлы до 28 мм в диаметре. Селезенка увеличена 182x60 мм, площадь 116 см², однородная, селезеночная вена 9 мм, печеночные вены 8-9 мм. ОЖП 5 мм. Заключение: диффузные изменения паренхимы печени, признаки портальной гипертензии, спленомегалия. Лимфоузлы в воротах печени. Хронический холецистит АМА М2 — 14,1 МЕ/мл (N до 10), АНА — 24 Е/мл (N до 20), Ле — $5,3 \times 10^9$ /л, эр — $4,62 \times 10^{12}$ /л, Не — 118 г/л, лф — 43%, эоз — 3%, моно — 2%, сегм — 52%, п — 1%, рет — 5%, СОЭ — 33 мм/ч, общ. Белок — 73 г/л, альб — 54%, а1-4%, а2-7%, β-14%, γ-20%. Мочевина — 4,8 ммоль/л, билирубин (непр) — 24 ммоль/л, АСТ — 69 Е/Л, АЛТ — 73 Е/Л, ЩФ — 1883-1306 Е/Л, ГГТП — 267 Е/Л, тимоловая проба — 1,4, глюкоза — 5,3 ммоль/л, АЧТВ — 34 сек. Проводилось стац. лечение: урсосан 15 мг/кг/сут., нормазе, панкреатин, омепразол 20 мг, р-р Рунгера, вит. С, В1, В6, реамберин 1,5% 400 мл в/в кап № 3, верошпирон, метронидазол. Коротким курсом назначался преднизолон в дозе 15 мг/сут. Выписана с незначительным улучшением. Наблюдение за больной продолжается, от трансплантации печени отказалась.

Дифференциальная диагностика ПБЦ проводится с обструкцией внепеченочных желчных ходов, холестаазом, вызванным лекарственными препаратами (в этих случаях АМА отсутствуют, а отмена лекарств чаще всего приводит к обратному развитию процесса), холангиокарциномой, ПСХ и АИГ, саркоидозом, билиарным циррозом при муковисцидозе. Развитие ПБЦ у женщин стимулируют эстрогены, которые вырабатываются в половых железах, надпочечниках, молочных железах, а во время беременности — дополнительно в фетоплацентарной единице. Именно поэтому ПБЦ часто манифестируют кожным зудом именно во время беременности.

Данные о влиянии ПБЦ на течение беременности немногочисленны и противоречивы. В большинстве работ нарастание холестаза, обусловленного ПБЦ, во время беременности ассоциируется с риском невынашивания плода и мертворождения; функциональное состояние печени во время беременности ухудшается. Приводятся данные о том, что своевременное

родоразрешение у таких пациенток наблюдается только в 30% случаев [13]; 16% пациенткам с ПБЦ требуется прерывание беременности по медицинским показаниям. С накоплением клинических данных о влиянии ПБЦ на беременность, а также по мере улучшения диагностики заболевания на ранних стадиях, когда функциональное состояние печени еще существенно не нарушено, а осложнения отсутствуют, появляются данные о том, что беременность развивается и благополучно завершается у 80% женщин с ПБЦ, а самопроизвольные выкидыши встречаются лишь у 5% беременных.

Влияние беременности на течение ПБЦ изучалось также в небольшом числе работ [13]. В прежние годы превалировала точка зрения о неблагоприятном влиянии беременности на течение ПБЦ. Данные некоторых авторов [13] и наши собственные наблюдения за 3 беременными с ПБЦ свидетельствуют о том, что у пациенток на ранних стадиях ПБЦ в начале беременности отмечается кратковременное повышение сывороточных маркеров холестаза и мезенхимально-воспалительного синдрома. В дальнейшем все показатели нормализуются даже без какого-либо лечения, сохраняясь такими на протяжении всей беременности. Согласно другим данным [24], течение болезни ухудшается на поздних стадиях беременности. Появились сведения и о положительном эффекте беременности на течение ПБЦ [25]. Возможность последнего объясняют тем, что беременность, при которой отторжение плода физиологически предупреждается естественной иммуносупрессией, может оказывать иммуномодулирующее действие при аутоиммунном заболевании, каким является ПБЦ. Непосредственно после родов лабораторные показатели функциональных нарушений печени у пациенток с ПБЦ могут возрастать, но на протяжении нескольких недель постепенно снижаются, возвращаясь к исходному уровню, отмечавшемуся до беременности. Послеродовое повышение лабораторных показателей не связано обычно с какой-либо симптоматикой [7, 24].

Родоразрешение у пациенток с ПБЦ, так же как АИГ, может осуществляться естественным путем. Лишь при существенном ухудшении функционального состояния печени во время беременности родоразрешение проводится с помощью кесарева сечения.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) обычно развивается в молодом возрасте, в т.ч. в 30-40% случаев — у женщин. Он характеризуется прогрессирующим фиброзирующим воспалением вне- и внутрипеченочных желчных протоков неизвестной этиологии, приводящим к билиарному циррозу [13]. Заболевание в 70% случаев сочетается с язвенным колитом, реже — с болезнью Крона. Основными признаками ПСХ являются зуд, желтуха, явления холангита, выраженная слабость и быстрая утомляемость. Диагностические критерии — ЭРХПГ, контрастная КТ, МРТ, биопсия печени, но все они противопоказаны во время беременности. В большинстве случаев заболевание диагностируется в возрасте до 40 лет, поэтому многие женщины находятся в детородном возрасте. Беременность у больных ПСХ возможна на ранних стадиях развития заболевания и может приводить даже к улучшению функционального состояния печени.

В литературе [13] опубликованы результаты 14 наблюдений беременности у больных ПСХ. Лишь у одной пациентки беременность неблагоприятно сказалась на течении ПСХ, однако у этой женщины до беременности наблюдался активный ПСХ с гепатомегалией, лихорадкой, повышением уровня билирубина, ЩФ, ГГТП и трансаминаз. После преждевременного отхождения околоплодных вод эта беременность закончилась родоразрешением с помощью наложения щипцов. Ребенок родился недоношенным, околоплодные воды содержали меконий, а концентрация желчных кислот в крови пуповины ока-

заялась очень высокой. У остальных пациенток беременность протекала нормально. Лабораторные показатели оставались стабильными или даже наблюдалось снижение уровня АЛТ и ЩФ. Исходя из имеющихся данных [12], у пациенток с ПСХ, так же как и с другими АИЗП, прогноз для беременности более благоприятен при ее развитии на ранних стадиях заболевания, чем на поздних.

Базисными препаратами, применяемыми для лечения аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП) являются иммуносупрессивные препараты, чаще ГКС, и УДХК. Другие средства применяются по строгим показаниям. Специфическая медикаментозная терапия АИЗП во время беременности не разработана, поэтому она проводится по общепринятым схемам. Из немедикаментозных методов: необходимо избегать воздействия гепатотоксических веществ, прежде всего лекарственных; физических нагрузок; переутомления; переохлаждения; психотравмирующих ситуаций; физиотерапевтических процедур, особенно на область печени; следует придерживаться 4–5-разового питания, исключить алкогольные напитки, жирные сорта мяса, рыбы, птицы, грибы, консервы, копчености, шоколад. Благоприятные условия для функции печени в результате увеличения печеночного кровотока создает постельный режим.

Основным препаратом для лечения ПБЦ, в т.ч. у беременных, является урсодеоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема, которая применяется также для лечения синдрома холестаза у пациенток с ПСХ, АИГ и синдромом «перекреста» [25]. УДХК оказывает достоверное положительное влияние на важнейшие прогностические факторы ПБЦ — уровень ЩФ, ГГТП, трансаминаз, сывороточного билирубина, прогрессирование гистологических изменений, асцит и отеки, а также на выраженность зуда и общей слабости [26]; замедляет прогрессирование ПБЦ и положительно влияет на продолжительность жизни больных [27, 28]. Применение УДХК при лечении АИЗП у беременных, согласно инструкции производителя, допускается лишь в последние два триместра. Однако препарат может применяться в течение всей беременности, если попытка его отмены сопровождается резким ухудшением течения заболевания. Нежелательные побочные эффекты у новорожденных, чьи матери принимали УДХК в течение беременности в связи с АИЗП, не описано [21, 22]. С другой стороны, необходимо помнить, что находящийся в большой степени под вопросом тератогенный эффект препаратов УДХК должен быть сопоставлен с потенциально негативным действием на плод гидрофобных желчных кислот и билирубина, уровень которых повышается при холестазах в отсутствие терапии УДХК. Именно на ранних стадиях беременности нервная система плода очень подвержена воздействию токсических веществ [24].

В лечении беременных пациенток с ПБЦ и ПСХ наряду с УДХК используются энтеросорбенты, препараты кальция с ДЗ и дезинтоксикационная терапия. Для лечения инфекционных осложнений у беременных с АИЗП, особенно для лечения ПСХ, применяются антибиотики из группы пенициллина и цефалоспоринов. Поскольку беременность протекает с повышенным потреблением энергии, при лечении АИЗП необходимо большое внимание уделять питанию женщины — как энтеральному, так и парентеральному. Голодание беременным с заболеваниями печени категорически противопоказано.

В лечении АИГ, в т.ч. у беременных, основное место принадлежит ГКС [29]. Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) предложены абсолютные ($ACT \geq 10 N$; $ACT \geq 5 N$ + γ -глобулин $\geq 2 N$; мостовидные или мультиацинарные некрозы по данным гистологического исследования) и относительные показания к их назначению при АИГ (симптомы гепа-тита (усталость, боль в суставах, желтуха) при уровне

АСТ и γ -глобулина < абсолютных критериев). Лечение ГКС на стадии неактивного и декомпенсированного цирроза печени, развившегося вследствие АИЗП признано нецелесообразным. В качестве критериев эффективности лечения АИГ используются показатели сывороточных трансаминаз и γ -глобулинов. Вместе с тем следует учитывать, что «биохимическая ремиссия» может предшествовать истинной (гистологической) ремиссии на 3–6 месяцев. Поэтому и после нормализации указанных показателей рекомендуется продолжать лечение в течение 6, а по некоторым данным [3], — 12 мес. У пациентов, достигших ремиссии, доза преднизолона постепенно сокращается в течение 6 недель.

Накопленный опыт свидетельствует о безопасности применения низких и средних доз ГКС (в пределах 30 мг преднизолона в сутки) у беременных [13]. Большинство женщин, получающих ГКС, переносят беременность хорошо. Лишь у некоторых возможно транзиторное увеличение билирубина и ЩФ в сыворотке крови, которое возвращается к исходным значениям после родов. Прогноз для плода при использовании беременной ГКС считается более серьезным, чем для матери. Описано увеличение частоты спонтанных аборт и внутриутробной смерти плода, хотя трудно связать эти осложнения беременности с приемом ГКС [13]. Существует невысокий риск гипотрофии плода, замедления его роста, а также рождения детей с незаращением твердого неба, особенно при применении высоких доз ГКС в I триместре. Однако опубликованы результаты длительного наблюдения за детьми, рожденными от матерей, принимающих во время беременности ГКС, которое не показало каких-либо отклонений в росте и развитии данных детей [13, 22]. Несмотря на то, что ГКС всасываются в кровь, их использование в период лактации также считается относительно безопасным [15, 21].

Все больше появляется работ об эффективности будесонида при лечении больных АИГ [30], но его применение у беременных не описано. Что касается азатиоприна, то при беременности его назначают крайне осторожно, даже при наличии показаний в виде высокой активности аутоиммунного процесса, не контролируемой ГКС [31]. Экспериментальные данные не исключают полностью тератогенные эффекты препарата и развитие иммуносупрессии у новорожденных. Поэтому, если женщина принимала азатиоприн до наступления беременности в связи с АИГ, то во время беременности он по возможности должен быть отменен и может применяться лишь в тех редких случаях, когда заболевание не контролируется адекватными дозами ГКС, имеются противопоказания к ГКС, а от прерывания беременности женщина категорически отказывается. Если же отмена азатиоприна связана с высоким риском ухудшения течения заболевания, то его прием следует продолжить. В таких случаях проводится комбинированная терапия с ГКС в объеме, необходимом для поддержания ремиссии заболевания [32]. При этом исходят из положения, что риск нарушений внутриутробного развития плода меньше, чем риск рецидива заболевания у беременной [22].

В лечении «перекреста» АИГ/ПБЦ (ПСХ) используется комбинация преднизолона (от 20 мг/сут.) с УДХК (13 — 15 мг/сут.) на срок 3 — 6 мес. (иногда УДХК назначается пожизненно) [33]. *В качестве иллюстрации особенностей лечения больной с синдромом «перекреста» приводим клиническое наблюдение за больной Л., 1963 г.р., которая наблюдается в течение 3 лет с диагнозом: синдром «перекреста» (ПБЦ, прогрессирующее течение, 3-я стадия + АИГ с умеренной активностью процесса). Печеночная энцефалопатия 1 ст. Портальная гипертензия 2-й ст. Асцит. Лимфаденопатия (л/у в воротах печени). Аутоиммунный тиреоидит. При первом обращении предъявляла жалобы на слабость, перио-*

дические ноющие неинтенсивные боли в правом подреберье, связанные с погрешностями питания, физической нагрузкой, вздутие живота. В последнее время присоединились симптомы нарушения концентрации внимания, снижение памяти, сонливость в дневное время, заторможенность. Первые ретроспективные симптомы заболевания (зуд кожи, слабость) появились во время 1-й беременности, 20 лет назад. В последующем периодически отмечала немотивированную слабость, артралгии, субфебрилитет. Ухудшение состояния — последние 2 года, когда появился кожный зуд в вечернее время, прогрессирующая слабость, приведшая к потере трудоспособности, изменился цвет кожи (меланодермия). Выявлялось умеренное повышение АЛТ, АСТ, билирубина. Проводилось лечение «хронического невирусного гепатита», использовались гепатопротекторы без заметного эффекта, наоборот, состояние больной прогрессивно ухудшалось. При обследовании в 2009 г. выявлено повышение сывороточной ЩФ в 5 раз, ГГТП — в 7 раз, АЛТ и АСТ — в 3 раза, билирубина — в 3,5 раза, γ -глобулинов — в 2 раза. ИФА на вирусы гепатитов В и С, простейшие и гельминты отр., повышение АМА-M2 — в 2 раза, ANA — в 1,5 раза. Выставлен диагноз «перекреста» ПБЦ/АИГ. По данным УЗИ печени — признаки цирроза печени при умеренной гепатомегалии. Назначено лечение урсосаном 4 капс/сут., зубикором 6 пак/сут. Проведена селективная деконтаминация кишечника (рифаксимин, нормазе). На фоне лечения состояние пациентки улучшилось и оставалось стабильным 8 месяцев, во время которых продолжался прием урсосана и симптоматическая терапия. Ухудшение с апреля 2010 г. после физической нагрузки — вновь усилилась слабость, появились умеренной интенсивности периодические боли в правом подреберье, субиктеричность склер, признаки энцефалопатии 2 ст., гипокальцемии, отеки на ногах, изжога, увеличились размеры печени (+4 см, плотно эластичной консистенции, закругленный неровный край), селезенки, меланодермия. По УЗИ — появились признаки портальной гипертензии, увеличение лимфоузлов в воротах печени. Возросла активность АЛТ и АСТ, незначительно — ГГТП, ЩФ и билирубина. Тесты на онкомаркеры, вирусы гепатитов В, С, простейшие и гельминты отрицат. К лечению (урсосан 4 капс/сут.) добавлен преднизолон 20 мг/сут. с последующим снижением дозы. Использовались орнитин аспартат 40 мл в/в кап., затем внутрь (3 пак/сут), диуретики (верошпирон 100 мг/сут, гипотиазид 25 мг 2 раза в нед.), нормазе 30 мл/сут., панкреофлат, кальций с Д3, антациды. В связи с прогрессирующим течением заболевания рекомендована консультация трансплантолога для решения вопроса об ортотопической трансплантации печени от родственного донора, однако при обследовании единственного подходящего донора — дочери 23 лет (считающей себя здоровой) выявлено прогрессирующее витилиго, выраженная слабость, полимиалгии и артралгии по ночам, длительный вечерний субфебрилитет, синдром Рейно. Данные симптомы появились у дочери пациентки около года назад после посещения солярия и на фоне приема пероральных контрацептивов. Проведено углубленное обследование, по результатам которого был диагностирован АИГ. В настоящее время пациентка находится в листе ожидания на трансплантацию трупной печени. Дочь пациентки взята под наблюдение.

В заключение следует отметить, что множественность и сочетанность патогенетических вариантов поражения печени, малая специфичность симптомов, принципиальные различия в тактике лечения больных делают чрезвычайно актуальной проблему своевременной диагностики АИЗП. Результат несвоевременной диагностики АИЗП — позднее начало патогенетической терапии, использование противопоказанных

лекарственных средств и, как следствие, низкая продолжительность жизни пациентов. Ранняя терапия АИЗП позволяет обеспечить ремиссию и предотвратить развитие цирроза при АИГ, а при ПБЦ и ПСХ — улучшить качество, увеличить продолжительность жизни, избежать осложнений, в т.ч. в период беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В.Т. Ивашкина. — М., 2006. — 208 с.
2. Cooper G.S., Bynum M.L., Somers E.C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun* 2009, 33: 197-207.
3. Wolf D.C., Raghuraman U.V. Autoimmune Hepatitis. New York Medical College, St John Medical Center. 2011. [Medline]
4. Michitaka K., Nishiguchi S., Aoyagi Y. et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2009. 9; 30.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М., 1999.
6. Liu Z.X., Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. Aug 2002; 6 (3): 755-74.
7. Еремина Е.Ю., Машарова А.А. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. — Саранск, 2009. 200.
8. Boberg K.M. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2002; 6 (3): 635-47.
9. Vento S., Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev*. Jan 2004; 3 (1): 61-9.
10. Invernizzi P., Gershwin M.E. The genetics of human autoimmune disease. *J Autoimmun* 2009, 33: 290-299.
11. Приказ Минздравсоцразвития России № 736 от 03.12.2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности».
12. McFarlane I.G., Heneghan M.A. Autoimmunity and the female liver. *Hepato Res*. Apr 2004; 28 (4): 171-176.
13. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром / пер. с нем. А. Шептулин. — М., 2005. — 176 с.
14. Longhi M.S., Ma Y., Mieli-Vergani G., Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2009; 17 (9): 186-9.
15. Czaja A.J. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and non-white patients. *Semin Liver Dis*. Aug 2009; 29 (3): 315-30.
16. 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; 31 (5): 929-38.
17. Wiegand C., Schramm C., Lohse A.W. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. *Semin Liver Dis*. 2009; 29 (3): 254-61.
18. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010; 51 (6): 2193-213.
19. Tripathi D., Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. *Semin Liver Dis*. 2009; 29 (3): 286-96.
20. Surti B., Tan J., Saab S.: Pregnancy and liver transplantation. *Liver Int*. 2008 Nov; 28 (9): 1200-6.
21. Candia L., Marquez J., Espinoza L.R. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 35 (1): 49-56.
22. Schramm C., Herkel J., Beuers U. et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101 (3): 556-60.

Полный список литературы на сайтах www.mfv.ru, www.parchive.ru