

## К ПРОБЛЕМЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Е.В. Онучина\*, А.А. Рожанский, Р.В. Казакова, И.А. Пошкайте

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней\*, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев, МУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска», гл. врач — Л.А. Павлюк)

**Резюме.** В статье представлены литературные данные по проблеме аутоиммунного гепатита, описан случай динамического наблюдения за больной аутоиммунным гепатитом высокой лабораторной и гистологической активности. **Ключевые слова.** Аутоиммунный гепатит, клиника, диагностика, лечение.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое самоподдерживающееся на протяжении как минимум 6 месяцев воспаление печени, характеризующееся гистологически перипортальным гепатитом, а лабораторно — гипергаммаглобулинемией и появлением широкого спектра аутоантител в сыворотке крови [1,3]. АИГ относится к группе редких заболеваний. В Европе и Северной Америке заболеваемость составляет 50–200 случаев на 1 млн. населения. На долю АИГ приходится до 20% всех хронических гепатитов. Соотношение женщин и мужчин среди заболевших 8:1 [3,4,7]. Этиология неизвестна. Ведущее место в патогенезе отводится нарушению иммунорегуляции. Патогенетическую цепь аутоиммунного повреждения печени можно представить следующим образом: на фоне генетической предрасположенности к развитию аутоиммунного процесса, проявляющейся ослаблением иммунологического надзора над аутореактивными клонами лимфоцитов, воздействие неустановленного разрешающего фактора (вирусов, метаболитов лекарственных препаратов, физических факторов внешней среды) ведет к повышению экспрессии печеночных аутоантигенов и HLA II класса. Далее происходит активация аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, продукция медиаторов воспаления, повреждение ткани печени и развитие системного воспаления, сопровождающегося циркуляцией в крови большого количества аутоантител. Спектр аутоантител положен в основу общепринятой классификации. С гистологической точки зрения АИГ представляет собой перипортальный гепатит со ступенчатыми или мостовидными некрозами, лимфомакрофагальной инфильтрацией в портальной и перипортальной зонах, нередко со значительным количеством плазматических клеток. С течением времени нарушается дольковая структура печени, стимулируется фиброгенез и формируется цирроз печени с незатухающей активностью патологического процесса [1,3,4,6,7].

Наиболее часто АИГ начинается с астенического синдрома или системных проявлений — т.н. «ревматических масок»; у четверти больных — с клинических симптомов, напоминающих картину острого вирусного гепатита; крайне редко — с холестатического синдрома или по типу фульминантного гепатита. Развернутая стадия сочетает в себе: желтуху, абдоминальный дискомфорт, гепатоспленомегалию, нарушения менструального цикла, лихорадку, слабость, снижение трудоспособности. Возможны разнообразные внепеченочные (системные) проявления: кожные (красный плоский лишай, геморрагический васкулит, узловая эритема, и др.), суставные (артралгии, эрозивные артриты с появлением в крови ревматоидного фактора (РФ)), мышечные (миалгии, полимиозит), лимфаденопатия,

синдром Шегрена, поражение внутренних органов и серозных оболочек (пневмонии, фиброзирующий альвеолит, плеврит, миокардит, перикардит, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит, сахарный диабет, тиреоидит Хашимото, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, гиперэозинофильный синдром и др.). В стадии цирроза печени присоединяются признаки портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

В общем анализе крови (ОАК) выявляют: лейкопению, тромбоцитопению, анемию смешанного генеза (гемолитическую, постгеморрагическую, перераспределения железа), значительное увеличение СОЭ. В биохимическом анализе крови (БАК) обнаруживают: повышение уровня билирубина в 2–10 раз (преимущественно за счет прямой фракции), активности трансаминаз в 5–10 раз, содержания сывороточного а-фетапroteина и ферритина в 2 раза. Для иммунограммы характерны: рост уровня  $\gamma$ -глобулинов и (или) Ig G более, чем в 2 раза; содержания ЦИК, РФ; дисбаланс субпопуляций лимфоцитов: увеличение количества Т-хелперов, гиперактивность В-клеток, ложноположительные результаты серологических реакций к бактериям и вирусам. С целью установления типа АИГ проводят идентификацию аутоантител. Пункционная биопсия важна для определения гистологической активности и выраженности фиброза. При необходимости осуществляют диагностику системных проявлений, портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Международной группой по изучению заболевания предложена балльная система диагностики АИГ (2001) [1,3,4,6–8].

Отсутствие возможности проведения этиотропного лечения обуславливает необходимость патогенетической иммуносупрессивной терапии [1,3,4,6], основу которой до сегодняшнего дня составляют глюкокортикостероиды (ГКС). С целью повышения ее эффективности и уменьшения побочного действия применяют азатиоприн — производное 6-меркаптопурина, обладающее антипролиферативной активностью. Особые надежды возлагают на препараты с «множественным» иммуносупрессивным действием (циклоsporин А, такролимус, микофенолат мофетин, будесонид, препараты урсоедоксихолевой кислоты (УДХК)) [5,8]. Однако большинство из них находятся на этапе клинических испытаний. После завершения индукционной фазы, поддерживающая терапия проводится в течение не менее года, при необходимости пожизненно. Контроль лабораторных показателей производят еженедельно, затем 1 раз в месяц, далее 1 раз в полгода. Адекватная иммуносупрессия дает 5- и 10-летнюю выживаемость 94% и 90%, против 50% и 10% без лечения, соответ-

ственно. В современных условиях клинической и биохимической ремиссии удается достичь только в 65% случаев, гистологической — лишь в 20%. У 50% больных с клинико-лабораторной ремиссией попытка остановки лечения ведет к рецидиву с возвращением к исходному статусу у 72%. Средняя продолжительность жизни больных АИГ составляет 12,2 лет. Основная причина смерти: печеночно-клеточная недостаточность и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Приводим клинический пример. Больная С. впервые поступила в гастроэнтерологическое отделение 03.10.2002 г. в возрасте 48 лет с жалобами на тяжесть в правом подреберье, желтушность кожных покровов и склер, похудание (за 3 месяца на 6 кг).

Из анамнеза выяснено, что в ноябре 2001 г. появились слабость, «ломота в теле», через 3 недели пожелтела. 27.11.2001 г. была госпитализирована в инфекционную больницу (ИБ), где пребывала до 10.01.2002 г. После тщательного обследования выписана с диагнозом: хронический криптогенный гепатит с высокой активностью, обострение. В июле того же года вновь появились желтуха, миалгии, слабость, что потребовало повторной продолжительной госпитализации в ИБ, во время которой заподозрен АИГ высокой степени активности требующий верификации в условиях гастроэнтерологического отделения. Дополнительные анамнестические сведения: дебюту заболевания в 2001 г. предшествовал 5-летний прием пищевых добавок (антитокса фирмы «Визион» и бальзама Биттнера). В 1994 г. произведена экстирпация матки и яичников по поводу многоузловой фибромиомы и кист яичников. Заместительной гормональной терапии не получала.

Объективные данные при поступлении: состояние больной ближе к удовлетворительному, кожные покровы и видимые слизистые желтушные, периферических отеков нет. Дыхание в легких везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Сердечные тоны ритмичные, 68/мин. АД 120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выходила из-под края реберной дуги. В положении на правом боку селезенка не пальпировалась. Симптом поколачивания поясничной области был отрицательным с обеих сторон.

В ОАК отклонялась от нормы СОЭ (44 мм/час). В БАК был повышен уровень билирубина (общий 70,2, прямой и непрямой по 35,1 мкмоль/л), АсАТ — до 4, АлАТ — до 6, ЩФ — до 1,2, ферритина — до 1,1,  $\gamma$ -глобулинов — до 1,5 норм. В иммунограмме увеличено содержание Ig G до 2, ЦИК — до 2, антитела к цитомегаловирусу класса G — до 7, Ig G к капидному антигену вируса Эпштейна-Барра — до 3 норм, РФ и антикардиолипин А, М, G — у верхней границы нормы. ПЦР: РНК и ДНК возбудителей вирусного гепатита нет. ИФА: антитела к вирусам гепатитов не обнаружены. Коагулограмма: без патологии. В общем анализе мочи (ОАМ): белок 0,033 г/л.

УЗИ органов брюшной полости: косою вертикальный размер (КВР) печени 12 см, контуры ровные, эхогенность обычная, структура однородная. Сосуды и желчные протоки без особенностей. Желчный пузырь с перегибом в области шейки, 7,0x2,0 см. Стенки не утолщены, полость анэхогенна. Поджелудочная железа 2,1x1,2x1,9 см с ровными контурами, обычной эхогенности. Селезенка площадью 25 см<sup>2</sup>, однородной структуры. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

В положении на левом боку из VII межреберья по средне-подмышечной линии была выполнена пункционная биопсия печени: в биоптате интенсивная инфильтрация портальных трактов лимфоцитами, макрофагами и фибробластами с умеренным фиброзом, в дольках на периферии очагово glandулоподобные структуры из регенерирующих гепатоцитов, мостовидные некрозы с интенсивной лимфоцитарной инфильтрацией и фиброзом. В инфильт-

рате единичные плазмоциты. Заключение: морфологическая картина хронического гепатита, вероятно, аутоиммунного с ИГА по Кноделлю 12-13 баллов с умеренным фиброзом портальных трактов.

ФЭГДС: поверхностный гастрит антрального отдела желудка, поверхностный бульбит.

Больная проведена по диагностическим критериям Международной группы по изучению АИГ (2001) [3]. До лечения сумма баллов составила 16 — АИГ определенный. Начата комбинированная терапия: преднизолоном в дозе 30 мг и азатиоприном в дозе 50 мг. На фоне лечения отмечена существенная клиническая и лабораторная динамика: исчезли жалобы, нормализовались уровень билирубина, трансаминаз,  $\gamma$ -глобулинов, снизилось содержание ЦИК и IgG, СОЭ до 22 мм/ч. Сумма баллов через 1,5 месяца после начала лечения 18 баллов (АИГ определенный). Больная была выписана с диагнозом: АИГ с высокой гистологической и лабораторной активностью, обострение и рекомендациями по постепенному снижению дозы преднизолона по 2,5 мг раз в 2 недели до поддерживающей на фоне ежедневного приема 50 мг азатиоприна. Контроль ОАК, БАК 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, затем 1 раз в месяц. Наблюдение участкового врача, гастроэнтеролога по месту жительства.

Повторно поступила в гастроэнтерологическое отделение в начале 2005 г. Ее беспокоили: тяжесть в правом подреберье, желтуха, слабость. При расспросе выяснено, что в течение двух лет продолжала принимать 10 мг преднизолона и 50 мг азатиоприна, однако, анализы не сдавала, под врачебным наблюдением не была.

Объективные данные при поступлении: состояние больной средней степени тяжести, «кушингоид», кожные покровы и видимые слизистые иктеричные, «печеночные ладони». Печень по краю реберной дуги, слабо болезненная. Другие внутренние органы — без особенностей.

В ОАК: СОЭ 37 мм /час. В БАК: общий билирубин — 3,5 нормы, трансаминазы — 12, ЩФ — 3, ГГТ — 1,1,  $\gamma$ -глобулины — 2 нормы. Иммунограмма: Ig G — 2 нормы, Ig A — 1,5. В ОАМ: протеинурия до 0,094 г/л

УЗИ органов брюшной полости: КВР печени 14 см, структура неоднородная. V. portae 1,0 см. Стенки желчного пузыря 4 мм, просвет негетерогенный. Поджелудочная железа повышенной эхогенности, неоднородная.

Дозу преднизолона увеличили до 25 мг/с, к лечению добавили гепатопротекторы (урсосан 1 капс. на ночь, гепабене по 1 табл. 3 раза сутки). На фоне отчетливой клинической и неполной лабораторной положительной динамики, по настойчивой просьбе, больная была выписана домой с вышеуказанными рекомендациями + прием препаратов УДХК (урсосан 250 мг на ночь).

Следующая госпитализация произошла 21.11.2005 г. с жалобами на желтуху, тяжесть в обоих подреберьях, изжогу, вздутие живота, отеки голеней, кожный зуд, образование синяков на ногах, прогрессирующую слабость. При расспросе выяснено, что в амбулаторных условиях в августе 2005 г. самостоятельно прекратила иммуносупрессивную терапию из-за роста массы тела и диагностированно-го при обследовании в ИДЦ остеопороза.

Объективные данные при поступлении: состояние больной тяжелое, кожные покровы и видимые слизистые желтушные, на передней поверхности грудной клетки «сосудистые звездочки», на коже верхних и нижних конечностей — петехии, единичные следы расчесов, отеки голеней. Печень по краю реберной дуги, слабо болезненная. В положении на правом боку пальпировался край селезенки. Другие внутренние органы — без особенностей.

В ОАК: эритроциты  $3,3 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты 1%, гемоглобин 110 г/л, лейкоциты  $3,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $113 \times 10^9$ /л, СОЭ 58 мм/ч. В БАК: билирубин — 15 норм (обе фракции), трансаминазы — 10 норм,  $\gamma$ -глобулины — 3 нормы, сывороточное железо — 2 нормы, ЩФ — 3 нормы, ферритин — 4 нормы,  $\alpha$ -фетопrotein повышен до 6,74 (норма

менее 5,8 ме/мл), холестерин снижен до 1,7 ммоль/л. В ОАМ: протеинурия до 0,048 г/л, единичные эритроциты.

При УЗИ органов брюшной полости впервые обнаружены: спленомегалия до 70 см<sup>2</sup>, расширенная селезеночная вена до 10 мм. Поджелудочная железа 27х18х21, неоднородная. Свободная жидкость во всех отделах брюшной полости в минимальном количестве.

ФЭГДС впервые выявила: ВРВП 1 степени. Смешанный гастродуоденит (поверхностный + атрофический). Дуодено-гастральный рефлюкс.

Были назначены преднизолон 30 мг, азатиоприн 50 мг, урсофальк 500 мг/сутки. С положительной клинической и лабораторной динамикой 9.12.2005 г. выписана на амбулаторный этап лечения с диагнозом: АИГ с исходом в цирроз печени, высокой биохимической и гистологической активности. Синдром портальной гипертензии (ВРВП 1 степени, расширение селезеночной вены, спленомегалия, отечно-асцитический синдром). Смешанный (поверхностный + атрофический) гастрит, дуоденит, обострение. Дуодено-гастральный рефлюкс.

Через месяц, на фоне приема рекомендованных доз препаратов, без видимой причины состояние больной ухудшилось: усилилась желтуха, появились тошнота, рвота, кровотечения из десен, геморрагические явления на коже конечностей, снизились память, внимание, нарушился сон, температура в вечернее время стала повышаться до 37,8°C. 27.01.2006 г. вновь поступила в гастроэнтерологическое отделение МУЗ КБ№ 1 (история болезни 1970/105).

Объективные данные при поступлении: состояние больной тяжелое, кожные покровы и видимые слизистые желтушные, на груди «сосудистые звездочки», на коже верхних и нижних конечностей петехии, гематомы. Печень выходила из-под края реберной дуги на 2 см, была слабо болезненная, плотная с бугристой поверхностью. В положении на правом боку пальпировался край селезенки. Другие внутренние органы – без особенностей.

В ОАК: эритроциты  $4,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 138 г/л, лейкоциты  $5,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $228 \times 10^9$ /л, СОЭ 50 мм/час. В БАК: билирубин – 25 норм (несколько больше за счет прямой фракции), трансаминазы – 25 норм,  $\gamma$ -глобулины – 2 нормы, ЩФ – 2 нормы, сывороточное железо – 2 нормы, ферритин – 10 норм,  $\alpha$ -фетопроtein – 2 нормы. Холестерин снижен до 1,7 ммоль/л. ОАМ: протеинурия 0,048 г/л, единичные эритроциты.

УЗИ органов брюшной полости: КВР печени 129 мм, край закруглен, неровный, эхоструктура неоднородная с множественными узлами до 64 мм в диаметре с нечеткими

контурами. Селезенка площадью 56 см<sup>2</sup>. Поджелудочная железа 32х25х28 мм, неоднородная, контуры неровные. Портальная вена 12 мм, селезеночная – 8 мм. Небольшое количество свободной жидкости брюшной полости.

ФЭГДС: без динамики по сравнению с предыдущим обследованием.

Доза преднизолона увеличена до 30 мг/сутки. На третий день от момента поступления усилились тошнота, рвота, впервые появились дезориентация в пространстве и времени, асоциальное поведение (больная произвела публичный акт дефекации, пыталась выбраться из окна). На следующий день во время осмотра не смогла произвести прямой и обратный счет чисел до 10 (до оформления инвалидности в 2002 году больная работала экономистом). Начата терапия печеночной энцефалопатии [2,6]: гепамерц 20 мл и гепасол А 500 мл/сутки внутривенно, дюфалак 20 мл/сутки per os. С положительной клинической и лабораторной динамикой выписана с рекомендациями: продолжить прием преднизолона по снижающей схеме, азатиоприн 50 мг, урсофальк 500 мг н/н, дюфалак 10 мл/сутки. При формулировании диагноза добавлен: Синдром печеночно-клеточной недостаточности. Печеночная энцефалопатия 1 степени.

Клинический пример иллюстрирует сложности терапевтического ведения больной АИГ с высокой лабораторной и гистологической активностью. Заболевание дебютировало под маской острого вирусного гепатита в ноябре 2001 г. Диагноз верифицирован через год в октябре 2002 г. С клинической и лабораторной ремиссией больная выписана на дозе 20 мг преднизолона и 50 мг азатиоприна. На фоне поддерживающего лечения через два года (январь 2005 г.) наступил рецидив. Обострение купировано с использованием комбинированной иммуносупрессивной терапии с добавлением препарата УДХК. После самостоятельного прекращения из-за побочных эффектов приема ГКС, в период третьей госпитализации (ноябрь 2005 г.) выявлена трансформация гепатита в цирроз, осложнившийся портальной гипертензией, а еще через месяц – печеночно-клеточной недостаточностью, печеночной энцефалопатией. Только при увеличении дозы преднизолона и урсофалька удалось достигнуть положительной динамики. Наблюдение за больной продолжается.

## TO THE PROBLEM OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

E.V. Onuchina, A.A. Rozansky, R.V. Kasakova, I.A. Poshkaite  
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Municipal Clinical Hospital № 1)

The literature data on the problems of autoimmune hepatitis and the case of diagnosis and observing the patient with autoimmune hepatitis with high laboratory and histology activity are presented in the article.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей/ Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
2. Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 5. – С.46-52.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – М.: М-Вести, 2001. – 102 с.
4. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени с перекрестным синдромом. – М.: Анахарсис, 2005. – 176 с.
5. Никитин И.Г., Сторжжак Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита // Фарматека. – 2006. – № 1. – С.28-33.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
7. Feld J.J., Dinh H., Arenovich T., et al. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P.53-62.
8. Seela S., Sheela H., Boyer J.L. Autoimmune hepatitis type I: Safety and efficacy of prolonged medical therapy // Liver int. – 2005. – Vol. 25. – P.734-739.