

Актуальные вопросы диагностики и лечения аутоиммунного гепатита (по материалам Российского консенсуса. 2017 г.)

Е.В. ВИННИЦКАЯ¹, Ю.Г. САНДЛЕР¹, И.Г. БАКУЛИН², А.И. ПАРФЕНОВ¹, Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО³, И.Г. НИКИТИН³, А.О. БУЕВЕРОВ⁴, Т.Н. ЛОПАТКИНА⁴, Т.М. ИГНАТОВА⁴, В.Е. СЮТКИН⁵, К.Л. РАЙХЕЛЬСОН⁶, С.Г. ХОМЕРИКИ¹, Р.Б. ГУДКОВА¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Сеченовский университет), Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Проведен анализ публикаций, посвященных диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Рассмотрены наиболее важные вопросы диагностики и лечения аутоиммунного гепатита, которые обсуждались экспертами Российского консенсуса, принятого 4 марта 2017 г на 43-й научной сессии ЦНИИГ «От традиций к инновациям». Рекомендации Консенсуса призваны существенно помочь врачу в реальной клинической практике, не исключая при этом индивидуального подхода к лечению.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, биопсия печени, иммуносупрессивная терапия, азатиоприн, преднизолон, будесонид, беременность.

Important problems in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis (based on the Russian consensus 2017)

E.V. VINNITSKAYA¹, Yu.G. SANDLER¹, I.G. BAKULIN², A.I. PARFENOV¹, L.Yu. ILCHENKO³, I.G. NIKITIN³, A.O. BUEVEROV⁴, T.N. LOPATKINA⁴, T.M. IGNATOVA⁴, V.Ye. SYUTKIN⁵, K.L. RAIKHELSON⁶, S.G. KHOMERIKI¹, R.B. GUDKOVA¹

¹S.A. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western state medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia;

⁵N.In. Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

⁶Saint Petersburg state University, St. Petersburg, Russia

The analysis of publications devoted to the Russian Consensus on the Diagnostic and Treatment of Autoimmune Hepatitis (AIH), which was considered at the 43rd annual Scientific Session of the CNIIG From Traditions to Innovation (March 4, 2017) is carried out. The presence of clear algorithms and recommendations for the diagnosis and treatment of AIH significantly help the doctor in real clinical practice, but do not exclude a personified approach to the patient.

Keywords: autoimmune hepatitis, liver biopsy, immunosuppressive therapy, azathioprine, prednisolone, budesonide, pregnancy of patients.

АЗА – азатиоприн

АИГ – аутоиммунный гепатит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БП – биопсия печени

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГКС – глюкокортикостероиды

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

НЯ – нежелательные явления

ПЗ – (метил)преднизолон

ЦП – цирроз печени

IgG – иммуноглобулин класса G

Несмотря на успехи в учении об аутоиммунном гепатите (АИГ), особенно актуальными остаются проблемы ранней диагностики и своевременной инициации терапии, которые определяют исход заболевания.

В рамках данной публикации обсуждаются наиболее важные вопросы диагностики и лечения АИГ, которые обсуждались экспертами Консенсуса.

Биопсия печени

Один из наиболее дискуссионных вопросов – вопрос о строгой необходимости проведения биопсии печени (БП) для подтверждения диагноза АИГ и для определения ремиссии.

В имеющихся рекомендациях [1–4] отмечено, что БП – необходимое условие для установления диагноза АИГ. Ес-

ли нет абсолютных противопоказаний, ее рекомендуется проводить во всех случаях диагностики АИГ.

Однако в клинической практике врачи далеко не всегда выполняют БП, а часто полагаются на полученные клинические, биохимические и серологические данные, считая их достаточными для окончательного диагноза. Тем не менее клинический полиморфизм АИГ затрудняет диагностику, и даже при очень большом опыте врача диагноз может оказаться ошибочным.

Кроме того, следует помнить о такой форме заболевания, как серонегативный вариант течения АИГ, наблюдающийся преимущественно у 9–17% больных при остром дебюте заболевания и требующий обязательного морфологического подтверждения [5].

Существуют морфологические признаки АИГ: пограничный гепатит, характеризующийся лимфо- и плазмодитарной инфильтрацией, портальным и перипортальным воспалением, наличием плазматических клеток, розеткообразованием гепатоцитов, и эмпериполезис (эндоцитоз лимфоцитов в гепатоцитах) [6, 7]. Присутствие по меньшей мере трех из этих признаков считается типичным для АИГ.

В то же время диагноз АИГ не может быть установлен исключительно на основе морфологической картины, гистологическое исследование является лишь одним из составляющих его критериев. БП обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью. Фенотипический полиморфизм АИГ определяет многообразие вариантов, когда отдельные морфологические критерии могут активно указывать на АИГ при его отсутствии. Например, при остром процессе могут наблюдаться центролобулярные некрозы и другие признаки, характерные для лекарственных поражений печени [8, 9].

Гистологическое исследование печени имеет особое значение в дифференциальной диагностике АИГ с другими заболеваниями печени.

Используемое морфологами определение «морфологическая картина, соответствующая АИГ» может интерпретироваться как проявление почти любого гепатита, отличного от неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или лекарственно-индуцированного гепатита. Особые трудности в клинической

практике возникают при дифференциальной диагностике АИГ и НАСГ. ANA и анти-SMA в низких титрах могут обнаруживаться у 1/3 пациентов с НАСГ [10, 11]. Кроме того, у некоторых пациентов оба заболевания могут сосуществовать. При циррозе печени в исходе НАСГ, особенно у пожилых женщин, наличие гипергаммаглобулинемии и аутоантител может приводить к диагностической путанице, что делает проведение БП необходимым условием для установления правильного диагноза [12].

Гистологическое исследование часто имеет решающее значение для определения активности и стадии заболевания, когда пациент попадает в поле зрения врача уже при «продвинутых» стадиях заболевания, особенно в случаях с нормальными или незначительными отклонениями биохимических показателей. Известно, что 5–10% больных АИГ имеют нормальный уровень IgG до назначения иммуносупрессивной терапии (ИСТ). В этих случаях гистологическое исследование может выявить выраженные воспалительные изменения, характеризующие высокую активность АИГ [13, 14].

Требуется ли повторная БП для подтверждения полной ремиссии – все еще нерешенный вопрос. По одним данным, у большинства взрослых пациентов с неоднократно зафиксированными нормальными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) и IgG гистологическая активность отсутствует, и последующая БП может не понадобиться. Однако нормальный уровень показателей не является надежным маркером полной гистологической ремиссии: примерно у половины пациентов с нормальными значениями АЛТ и IgG определяется «остаточная» гистологическая активность [15]. Таким образом, проведение повторной БП с целью оценки гистологической активности может быть инструментом для прогноза рецидива болезни после прекращения ИСТ.

Резюме. БП является неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма в постановке диагноза АИГ, требуется для принятия решения об адекватной дозе ИСТ и подтверждения полной ремиссии заболевания. В дебюте заболевания БП рекомендуется всем больным при отсутствии противопоказаний. Повторная БП для оценки гистологической ремиссии рекомендуется всем больным, достигшим биохимической ремиссии, при решении вопроса об отмене ИСТ.

Уровень IgG

Эксперты указали, что диапазон нормальных уровней IgG при АИГ достаточно широк, поэтому диагностические трудности возникают у пациентов с его исходно низким уровнем. В этих случаях, как правило, значительно повышается уровень IgG во время активной фазы болезни, и это увеличение не может быть правильно интерпретировано, поскольку показатели вне обострения остаются в пределах референсных значений. У 5–10% пациентов с АИГ содержание IgG нормальное. У большинства из них также отмечен низкий или даже очень низкий уровень IgG после индукции ремиссии АИГ.

Резюме. Наличие аутоантител, повышенного уровня IgG и гамма-глобулинов не следует считать абсолютными диагностическими критериями, но рекомендуется расценивать их как одно из показаний для проведения БП.

Контактная информация:

Сандлер Юлия Григорьевна – к.м.н., с.н.с. гепатологического отд. МКНЦ им. А.С. Логинова; тел.: +7(910)417-96-41; e-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Сведения об авторах:

Винницкая Елена Владимировна – д.м.н., зав. отд. гепатологии МКНЦ им. А.С. Логинова

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника МКНЦ им. А.С. Логинова

Ильченко Людмила Юрьевна – д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Никитин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Буеверов Алексей Олегович – д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Лопаткина Татьяна Николаевна – к.м.н., доц., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Изнатова Татьяна Михайловна – д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Сюткин Владимир Евгеньевич – д.м.н., проф., НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Райхельсон Карина Леонидовна – д.м.н., проф., СПбГУ

Хомерики Сергей Германович – д.м.н., проф., зав. лаб. патоморфологии МКНЦ им. А.С. Логинова

Гудкова Раиса Борисовна – д.м.н., с.н.с. лаб. научно-диагностических исследований МКНЦ им. А.С. Логинова

Терапия аутоиммунного гепатита

Целью терапии АИГ является достижение и поддержание полной клинико-лабораторной и гистологической ремиссии АИГ. Достижение ее позволяет сдерживать развитие цирроза печени (ЦП) и его осложнений, а в ряде случаев – добиться обратимости ЦП и фиброза печени [16]. Лечение глюкокортикостероидами (ГКС) и иммунодепрессантами (азатиоприном – АЗА) на протяжении последних десятилетий является краеугольным камнем терапии, направленной на достижение ремиссии. Выделяют индукционную ИСТ, направленную на быстрое достижение биохимической ремиссии, и длительную поддерживающую терапию для достижения и сохранения гистологической ремиссии.

Учитывая прогрессирующий характер АИГ, рекомендовано проводить ИСТ всем пациентам с АИГ любой степени активности. Лечение не требуется пациентам, достигшим длительной полной ремиссии. Однако частота рецидивов после отмены терапии составляет 50–80% в зависимости от длительности наблюдения [17].

Активно обсуждается вопрос о необходимости проведения ИСТ у пациентов при минимальной активности или бессимптомном течении АИГ. Большинство экспертов считают, что пациентам с минимальной активностью следует проводить ИСТ, особенно потому, что 26–70% больных с бессимптомным течением заболевания в дальнейшем могут иметь яркие клинические проявления или бессимптомное прогрессирование заболевания до формирования ЦП [18].

Влияние ИСТ на течение АИГ низкой степени активности недостаточно изучено. Проспективных рандомизированных контролируемых исследований не проводилось. В одном из неконтролируемых исследований у нелеченых пациентов без клинических проявлений продолжительность жизни была такой же, как и у больных, получавших терапию [19]. Установлена возможность спонтанного разрешения АИГ [20]. Однако у таких больных самопроизвольная ремиссия наблюдается реже, а показатели выживаемости ниже [21].

Нелеченый АИГ характеризуется волнообразным и непредсказуемым течением с возможным прогрессированием фиброза при субклиническом течении. Тактику ведения больных АИГ с минимальной активностью при субклиническом или бессимптомном течении лучше определять индивидуально на основании результатов обследования, включая обязательное проведение БП, взвешивая риск и пользу от лечения, а также риски прогрессирования при бессимптомном течении заболевания.

Выбор препарата и дозы

Основными препаратами индукционной терапии являются (метил)преднизолон (ПЗ) в режиме монотерапии или в комбинации с АЗА. Показана одинаковая эффективность монотерапии ГКС и комбинированной терапии, однако последней отдается предпочтение из-за меньшего числа нежелательных явлений (НЯ), особенно у больных, имеющих высокую вероятность их развития (постменопауза, остеопороз, эмоциональная лабильность, диабет, артериальная гипертензия и др.) [1–4, 22].

Общее мнение экспертов – это необходимость подбора адекватной дозы ПЗ в индукционной терапии. Адекватно подобранные дозы ПЗ, с учетом рисков развития НЯ и противопоказаний, быстрее индуцируют ремиссию, эффективнее достигается стойкая гистологическая ремиссия, реже возникает вероятность обращения ко второй линии тера-

пии. Рекомендуемая начальная стандартная доза ПЗ – 0,5–1 мг/кг, но более высокие дозы могут быстрее индуцировать ремиссию, и поэтому дозы 1–2 мг/кг могут быть использованы при высокой активности заболевания.

Еще одно важное положение, касающееся ИСТ: АЗА применяется в индукционной терапии в комбинации с ПЗ, при этом имеет значение отсроченное применение АЗА – через 2 нед от начала лечения. Такое назначение позволяет оценить эффект ПЗ, так как при одновременном назначении бывает невозможно разграничить АЗА-индуцированную токсичность и первичное отсутствие ответа на лечение. Кроме того, назначение АЗА нежелательно при выраженной желтухе, до снижения ее интенсивности. АЗА является препаратом выбора для поддержания ремиссии у большого АИГ.

При неэффективности стандартной терапии в адекватных дозах необходима ревизия диагноза. При подтверждении АИГ доза ПЗ может быть увеличена до 2 мг/кг/сут, с последующим переводом на пероральное введение, а при отсутствии эффекта требуется подбор индивидуальной ИСТ.

Резюме. При лечении больных АИГ определяющее значение имеет правильное и своевременное назначение ИСТ. К задачам врача можно отнести мониторинг и профилактику НЯ, особенно при длительной поддерживающей терапии: применение вспомогательной терапии (по показаниям), раннее выявление «трудных» больных (с непереносимостью терапии, с плохим ответом на нее, с коморбидными состояниями и др.).

Будесонид

Будесонид является ГКС с самым высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам. Препарат обладает высоким метаболизмом первого прохождения, что приводит к низкой частоте системных побочных эффектов, связанных с ГКС.

Имеются данные только двух небольших рандомизированных исследований у пациентов с АИГ без ЦП, в которых будесонид в сочетании с АЗА индуцирует и поддерживает ремиссию. Биохимическая ремиссия при применении этих препаратов в течение 6 мес была достигнута у 47% (против 18%) больных, с меньшим количеством НЯ (28% против 53%), чем при обычной комбинированной терапии ПЗ (начальная доза 40 мг со снижением до 10 мг) и АЗА (1–2 мг/кг/сут) [23, 24]. Следует отметить, что в приведенном исследовании контрольные гистологические исследования не проводились, продолжительность терапии короткая, начальная доза ПЗ низкая, не получены отдаленные результаты. Остаются также неясными причины низкой частоты биохимического ответа (18%) и высокой частоты НЯ (53%) у пациентов, получающих традиционную терапию ГКС и АЗА [25]. Наблюдения указывают на то, что терапия будесонидом может иметь неоднозначные результаты в разных популяциях, а тщательный отбор пациентов является ключевым фактором, определяющим эффективность его применения. Комбинированная терапия будесонидом и АЗА может быть наиболее эффективной у пациентов с легкой степенью активности АИГ, ранней стадией заболевания, отсутствием иммуноассоциированных и коморбидных заболеваний.

Будесонид в сочетании с АЗА у больных АИГ с умеренной и высокой активностью не следует применять в индукционных схемах. Однако переход через 6 мес от индукционной терапии ГКС + АЗА на будесонид + АЗА позволит уменьшить стероид-специфические побочные эффекты при одновременном поддержании ремиссии заболевания [26].

ПЗ может быть заменен будесонидом в случаях ответа на лечение ПЗ с тяжелыми стероидными побочными эффектами, если адекватной дозы АЗА недостаточно для поддержания ремиссии.

Резюме. Будесонид (9 мг/сут) в сочетании с АЗА рекомендуется применять в индукционной терапии у пациентов без ЦП, с невысокой активностью процесса, а также при поддерживающей терапии у пациентов с высоким риском выраженных побочных эффектов вследствие использования системных ГКС.

Иммуносупрессивная терапия и особые группы пациентов

Пациенты с ЦП. Лечение пациентов с ЦП в исходе АИГ требует особой осторожности в связи с трудностью оценки эффективности терапии, поскольку при ЦП не всегда имеет место гипергаммаглобулинемия, часто весьма умеренное повышение уровней АЛТ и аспартатамино-трансферазы (АСТ). Терапия проводится с учетом высокого риска частоты лекарственно-индуцированных осложнений, к которым относятся цитопении, инфекционные осложнения. Рекомендуется тщательное наблюдение на всех этапах лечения с регулярным мониторингом клеточного состава крови, биохимических показателей, коагулограммы, плотности костной ткани, УЗИ органов брюшной полости.

Всем пациентам с ЦП, класс А по Чайлд–Пью, независимо от гистологической активности, рекомендуется проводить стандартную ИСТ. Решение об использовании ГКС у пациентов с ЦП, класс В по Чайлд–Пью, принимается индивидуально на основании результатов обследования, взвешивания риска осложнений лечения, риска прогрессирования заболевания, вероятной пользы от лечения. При этом следует учитывать возраст, сопутствующую патологию, результаты лабораторных и инструментальных исследований, комплаентность пациента.

Декомпенсированный ЦП в исходе АИГ – это самая трудная категория больных, это «терапия отчаяния и спасения», это только персонализированный подход к пациенту. Больным с декомпенсированным ЦП назначать ИСТ не рекомендуется. Однако следует помнить, что вопросы терапии рассматриваются в каждом конкретном случае, в строго специализированном учреждении, в котором имеется опыт введения данных больных. Если польза от назначения существует, то ИСТ может быть рассмотрена у больного с декомпенсированным ЦП, с учетом всех противопоказаний, исключая случаи выраженной биохимической активности. При этом проводится весь комплекс симптоматической поддерживающей терапии, в котором нуждается пациент.

Резюме. Всем пациентам с компенсированным ЦП в исходе АИГ, независимо от гистологической активности, рекомендуется проводить стандартную ИСТ с тщательным наблюдением на всех этапах лечения. Декомпенсированный ЦП с индексом MELD ≥ 15 при исчерпанности ресурсов консервативного лечения служит основанием для решения вопроса о трансплантации печени.

ИСТ у лиц пожилого возраста. Большинство врачей проявляют осторожность при назначении системных ГКС пожилым пациентам. Необходимо взвешивать потенциальные преимущества ИСТ – не все пациенты являются «хорошими» кандидатами на терапию (женщины в период постменопаузы, пациенты при наличии остеопороза, сахарного диабета, глаукомы и др.). У пожилых пациентов более высок риск осложнений, связанных с лечением, особенно остеопении и компрессионных переломов [27]. Кроме того, поздняя инициация АИГ может отражать менее тяжелое

течение заболевания с более медленным прогрессированием в ЦП. Целесообразность проведения ИСТ у пожилых больных АИГ легкого течения (ИГА по Knodell <4 или A0 METAVIR) при отсутствии клинических проявлений не установлена. Часть экспертов высказались за положение: «ИСТ у пожилых больных может не проводиться, если имеются минимальные биохимические или гистологические признаки активности заболевания. Такие пациенты требуют динамического наблюдения».

С другой стороны, и заболевание нередко может прогрессировать [28]. Большинство пожилых пациентов хорошо реагируют на терапию ГКС; показатели отказа от лечения ниже, чем у более молодых (5% против 24%); у них более низкие показатели смертности от печеночной недостаточности (5% против 21%) [29]. По данным систематического ретроспективного анализа, выживаемость у пациентов пожилого возраста при лечении АИГ выше [30].

Клиническая оценка должна учитывать, что у пожилых пациентов с АИГ более распространены ЦП, внепеченочные иммуноопосредованные синдромы, включая аутоиммунный тиреозит и ревматоидный артрит (47% и 26%, соответственно). Последние могут быть связаны с измененной регуляцией клеточного иммунитета во время старения и, возможно, с иммуногенетическими нарушениями. Тем не менее, несмотря на то что у более молодых пациентов чаще наблюдались неудачи в лечении (24 и 5%, соответственно), частота ремиссии, длительной ремиссии и рецидива была сходной [31]. Препаратом выбора при отсутствии ЦП и невысокой активности может быть будесонид + АЗА. Поддерживающая терапия может проводиться в виде монотерапии АЗА с подбором дозы: 1–2 мг/кг/сут.

Резюме. При лечении АИГ в пожилом возрасте следует реализовывать принцип персонализированного подхода. Решение об инициации ИСТ у пожилых пациентов зависит от активности заболевания, возраста, сопутствующей патологии и принимается индивидуально у каждого пациента.

Беременность и АИГ. АИГ часто развивается у молодых женщин в детородном возрасте, при этом заболевание может влиять на исход беременности, так же как беременность может влиять на течение АИГ. Исходы беременности у женщин с АИГ сопоставимы с таковыми при других аутоиммунных заболеваниях с благоприятным родоразрешением (до 70% случаев) [32, 33].

Плохой контроль заболевания до или во время беременности, отсутствие или неадекватность ИСТ обуславливают прогрессирование или декомпенсацию АИГ во время беременности. Важно, что эпизоды высокой активности АИГ чаще возникают у пациенток, не получавших или самостоятельно отменивших терапию, а также у тех, у кого наблюдалась активность заболевания в течение года до беременности. Кроме того, более высокая частота выкидышей, мертворождений, преждевременных родов чаще связана с недостаточным контролем над АИГ, включая отказ от терапии до или во время беременности [34].

Наблюдения ряда исследователей показали, что развитие АИГ встречается в 7–11% случаев во время беременности и в 11–86% – в послеродовом периоде. У 30% женщин наблюдается обострение или рецидив АИГ после родов [32, 35], поэтому в послеродовом периоде требуется тщательное наблюдение за пациентками.

На сегодняшний день не существует систематических обзоров, метаанализов и клинических исследований при АИГ у беременных женщин, основанных на принципах доказательной медицины. В то же время имеется достаточный ретроспективный опыт применения ИСТ, которая про-

демонстрировала хороший профиль безопасности у пациентов как во время беременности, так и в послеродовом периоде.

В Российских рекомендациях по АИГ (2013), в рекомендациях AASLD (2010) не обсуждаются проблемы беременных с АИГ [1, 3]. В положениях рекомендаций EASL (2015) о ведении беременных женщин при АИГ указано: «Контролируемый АИГ не является противопоказанием ни к беременности, ни к грудному вскармливанию. Поддерживающее лечение АЗА +/- ПЗ должно быть продолжено у беременных» [2].

Предполагавшееся ранее негативное влияние ГКС на плод (низкая масса тела при рождении, внутриутробное подавление функции надпочечников, увеличение частоты внутриутробных инфекций и преждевременных родов) были опровергнуты в крупных исследованиях [36, 37]. Так, в работе, включившей почти 52 тыс. беременных, получавших различные виды ГКС, не выявлено повышения частоты орофациальных дефектов (челюстно-лицевых дизморфий) и других серьезных НЯ у детей [38].

Некоторые эксперты полагают, что информации об использовании АЗА во время беременности недостаточно для доказательной базы, свидетельствующей об отсутствии связи АЗА с врожденными пороками развития, выкидышами или мертворождениями. Поэтому есть точка зрения, что следует воздержаться от применения АЗА во время беременности. Предпочтительны более высокие дозы ПЗ.

В ходе обсуждения Российского консенсуса мнения экспертов разделились. Часть специалистов считают небезопасным применение АЗА во время беременности. В США АЗА относится к препаратам категории D: в экспериментальных исследованиях он вызывал врожденные пороки развития у животных; АЗА препятствует синтезу нуклеиновых кислот и обладает тератогенным эффектом у животных; метаболиты АЗА могут проникать через плаценту человека [39, 40].

С другой стороны, имеются большое количество наблюдений и многочисленные исследования у женщин, принимавших АЗА при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), ревматоидном артрите, у которых при приеме АЗА во время беременности были зарегистрированы редкие осложнения со стороны плода или отсутствие таковых [41–44].

Ретроспективный анализ наблюдения за беременными женщинами с АИГ не выявил причинно-следственной связи между применением АЗА, преждевременными родами, врожденными аномалиями [32].

В нескольких исследованиях и большой серии клинических наблюдений проанализированы исходы беременностей женщин, получавших терапию АЗА во время беременности. В более чем 400 зарегистрированных случаях отмечено малое количество аномалий развития у плода. Скорость развития пороков не выше, чем можно было бы ожидать в общей популяции [45–47].

Результаты проспективного контролируемого многоцентрового исследования свидетельствуют о том, что применение АЗА (50–100 мг/сут) не увеличивало риск развития врожденных дефектов. Наблюдается более низкая масса тела при рождении, уменьшен гестационный возраст недоношенных детей (срок внутриутробного развития) [48].

Один из недавно опубликованных метаанализов (Motherisk) о безопасности применения тиопуринов для лечения ВЗК у матерей во время беременности по сравнению с контрольной группой беременных ВЗК без АЗА показал, что частота преждевременных родов увеличилась среди женщин с ВЗК на фоне приема тиопуринов [49]. По сравнению с детьми здоровых женщин, у детей, матери которых получали

тиопурины, увеличился риск врожденных пороков развития, но не было никакого повышенного риска по сравнению с контрольной группой. Авторы пришли к выводу, что ассоциации между приемом тиопуринов, недоношенностью и врожденными пороками развития, вероятно, ошибочны и связаны, в большей степени, с активностью ВЗК.

Резюме. Успешное завершение беременности – это реальность для больных при хорошо контролируемом АИГ. Постоянная ИСТ во время беременности является безопасной. Беременные женщины с АИГ должны получать лечение ПЗ и/или АЗА в дозах, обеспечивающих контроль над активностью заболевания. Необходимо предупреждать женщин детородного возраста, что планировать беременность следует после года достигнутой ремиссии, а при наступлении беременности нельзя прерывать лечение АИГ. Во время беременности и, особенно, после родов следует тщательно контролировать активность заболевания в связи с возможным рецидивом АИГ, который может потребовать усиления ИСТ.

Заключение

Диагноз АИГ устанавливается при наличии комбинации клинических, биохимических, серологических и гистологических критериев. Гистологическое исследование печени остается основополагающим. Оно дает ценную информацию о характере и тяжести воспалительной активности заболевания, которая может определять прогноз прогрессирования фиброза и цирроза.

Решение о проведении ИСТ должно основываться на данных об активности болезни, а не на клинических проявлениях. Большинство случаев АИГ хорошо контролируется адекватными дозами ГКС и АЗА.

ГКС и АЗА являются препаратами выбора для индукции ремиссии, АЗА – препаратом выбора для поддерживающей терапии. Важно соблюдать достаточную длительность поддерживающей терапии (не менее 3 лет). У пациентов даже с гистологически доказанной ремиссией при непродолжительных сроках ИСТ отмечается высокая частота рецидивов после отмены терапии. Прежде чем сделать вывод о том, что лечение потерпело неудачу, важно провести ревизию диагноза, убедиться, что ИСТ не является субоптимальной. У пациентов без ЦП, отвечающих на лечение ПЗ, при наличии стероидных побочных эффектов ПЗ может быть заменен на будесонид, если адекватной дозы АЗА недостаточно для поддержания ремиссии.

Всем пациентам с компенсированным ЦП в исходе АИГ рекомендуется проводить стандартную ИСТ. Декомпенсированный ЦП с индексом MELD ≥ 15 служит основанием для решения вопроса о трансплантации печени.

АИГ у пожилых пациентов часто имеет бессимптомное течение, минимальную биохимическую активность. Проведение у них ИСТ адекватными дозами с учетом противопоказаний предотвращает прогрессирование заболевания.

Контролируемый АИГ не является противопоказанием к беременности и к грудному вскармливанию. Беременные женщины с АИГ должны получать лечение ПЗ и/или АЗА в дозах, обеспечивающих контроль над активностью заболевания.

Наличие четких алгоритмов и Рекомендаций по диагностике и лечению АИГ существенно помогает врачу в реальной практике, но при этом не уменьшается значимость вдумчивого клинического суждения врача и персонализированного подхода к пациенту с АИГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. Российское общество по изучению печени; 2013. Доступно по ссылке: <http://www.gastro.ru/?pageId=41>. Ссылка активна на 15.07.2017 [Ivashkin VT, Bueverov AO, Maevskaya MV, Abdulganieva DI. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Russian Gastroenterological Association. Russian Society for the Study of Liver 2013. (In Russ.). Available at: <http://www.gastro.ru/?pageId=41>].
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971-1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.09.016
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology.* 2010;51(6):2193-213. doi: 10.1002/hep.23584
- Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011;60:1611-29. doi: 10.1136/gut.2010.235259
- Буеверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(2):27-33 [Buyeverov AO. Seronegative autoimmune hepatitis. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2017;27(2):27-33 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-27-33.
- Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse A. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis.* 2002;6:349-62.
- Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology.* 2001;34:659-65.
- Zen Y, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y. Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? *Hum Pathol.* 2007;38:1669-75. doi: 10.1016/j.humpath.2007.03.019
- Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol.* 2006;59:246-9. doi: 10.1136/jcp.2005.029348
- Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C, Carulli L, Verrone AM, et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Dig Dis Sci.* 2003;48:2173-81.
- Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A, Jensen DM, Jakate S. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:801-4.
- Wiegand C, Schramm C, Lohse AW. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. *Semin Liver Dis.* 2009;29:254-61. doi: 10.1002/hep.22322
- Luth S, Weiler-Normann C, Schramm C, Lohse AW. Autoimmune liver diseases. *Internist (Berl).* 2009;50:310-7. doi: 10.1007/s001
- Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajana S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(8):1510-6.
- Luth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, Schramm C, Lohse AW. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(8):926-30. doi: 10.1097/mcg.0b013e318154af74
- Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2016;10(2):177-203. doi: 10.5009/gnl15352
- Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2011;55(1):171-82. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.012
- Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology.* 2005;42:53-62. doi: 10.1002/hep.20732
- Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol.* 2002;37:748-52.
- Czaja AJ. Features and consequences of untreated type I autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2009;29:816-23. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01904.x
- Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Pan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:75-81.
- Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и перекрестные синдромы *Фарматека.* 2010;15(209):62-8 [Lopatkina TN. Autoimmune hepatitis and cross-syndromes. *Pharmateka.* 2010;15(209):62-68 (In Russ.)].
- Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 2010;139:1198-206. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.046
- Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, Strassburg CP, Prols M, Woźniak M, Manns MP. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr.* 2013;163:1347-453. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.042
- Manns MP, Bahr MJ, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Gunther R, Hultcrantz R, Proels M, Rust C, Spengler U, et al. Budesonide 3 mg tid is superior to prednisone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2008;2:369. doi: 10.1016/S0168-8278(08)60991-5
- Manns MP, Strassburg CP. Therapeutic strategies for autoimmune hepatitis. *Dig Dis.* 2011;29(4):411-5. doi: 10.1159/000329805
- Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis.* 2009;29:315-30. doi: 10.1055/s-0029-1233530
- Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type I autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology.* 2006;43:532-8.
- Czaja AJ. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. *Drugs Aging.* 2008;25:219-39. doi: 10.2165/00002512-200825030-00005
- Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol.* 2006;45:575-83. doi: 10.1016/j.jhep.2006.04.007
- Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis in the elderly: What is the difference? *J Hepatol.* 2006;45(4):480-2. doi: 10.1016/j.jhep.2006.07.008
- Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:350-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e318176b8c5
- Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:556-60. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00479.x
- Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2012;38:239-44. doi: 10.1016/j.jaut.2011.12.002
- Buchel E, van Steenbergen W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:3160-5. doi: 10.1016/s0002-9270(02)05541-7
- Braga AC, Vasconcelos C, Braga J. Pregnancy with autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016;9(3):224. doi: 10.1136/bcr-2015-212501
- De Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, Mulder CJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1390-2. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00538
- Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Can Med Assoc J.* 2011 Apr 19;183(7):796-804. doi: 10.1503/cmaj.101063

39. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003;124:9-17. doi: 10.1053/gast.2003.50014
40. Werner M, Bjornsson E, Prytz H. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breast-feeding? *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:986-91. doi: 10.1080/00365520601155266
41. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:15-22. doi: 10.1002/ibd.22948
42. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:433-40. doi: 10.1038/ajg.2012.430
43. Candia L, Marquez J, Espinoza LR. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:49-56.
44. Bar J, Stahl B, Hod M, Wittenberg C, Pardo J, Merlob P. Is immunosuppression therapy in renal allograft recipients teratogenic? A single-center experience. *Am J Med Genet A*. 2003;116(1):31-6. doi: 10.1002/ajmg.a.10817
45. Natekar A, Pupco A, Bosso P, Koren G. Safety of azathioprine use during pregnancy. *Can Fam Phys*. 2011;57(12):1401-2.
46. Naqvi R, Noor H, Ambareen S, Khan H, Haider A, Jafri N, et al. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients: SIUT experience. *Transplant Proc*. 2006;38(7):2001-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.06.020
47. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*. 2001;48:97-102.
48. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O, Malm H, Reuvers-Lodewijks ME, Rost van Tonningen-van Driel MM, Arnon J, Ornoy A, Clementi M, Di Gianantonio E, Koren G, Braunstein R, Berkovitch M. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007 Oct;79(10):696-701.
49. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2012;33(1):1-8. doi: 10.3109/01443615.2012.716106

Поступила 11.10.17