



**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПЕЧЕНИ**

Курченкова В.И.,

кандидат медицинских наук доцент

Резюме

Болезни печени являются серьезной патологией, т.к. хронические гепатиты и их трансформация в цирроз прогрессивно снижают качество здоровья и жизни в целом у каждого из пациентов в любом возрасте. Среди многочисленных причин развития патологии печени выделяются иммуноопосредованные повреждения её структур различной степени выраженности. К группе аутоиммунных заболеваний печени относятся аутоиммунные гепатиты, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит. Выявление аутоантител подтверждает аутоиммунный механизм повреждения печени, что важно для постановки диагноза, проведения дифференциального диагноза и решения вопросов лечебной тактики. Лечебная тактика при аутоиммунных заболеваниях печени изложена с учетом клинического

протокола МЗ РБ и рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, аутоантитела, диагностический спектр, клинические особенности, лечебная тактика

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) представляют группу заболеваний, к которой относятся аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), а также IgG4-ассоциированный холангит (ИАХ) [1,2,3].

Аутоиммунный гепатит

АИГ – хроническое заболевание печени, чаще поражающее женщин и характеризующееся гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, перипортальным гепатитом при гистологическом исследовании и благоприятным ответом на иммуносупрессию [3,4,5]. Вследствие того, что отсутствуют патогномичные симптомы болезни, при диагностике АИГ следует исключать хронический вирусный гепатит, алкогольный гепатит, неалкогольную жировую дистрофию печени, лекарственный гепатит, доказать отсутствие наследственной патологии печени: недостаточность альфа1-антитрипсина, болезнь Вильсона, гемохроматоз, а также провести дифференциальный диагноз между другими АИЗП [2,3,6].

АИГ чаще развивается у девушек и молодых женщин в возрасте от 10 до 25 лет, реже у женщин в возрасте 45-60 лет в период менопаузы. У мужчин заболевание встречается редко, в 20% случаев от общего числа больных АИГ [3,5].

Клиническая картина начала заболевания отличается большим разнообразием: от малосимптомного до тяжелого течения, которое может сопровождаться и внепеченочными проявлениями. Постепенное развитие заболевания встречается часто. Больные жалуются на общую слабость, быструю утомляемость, субфебрилитет, снижение аппетита, иногда отвращение к пище и к ее запаху. В дальнейшем появляются тяжесть в области правого подреберья, темная моча и желтуха с повышением билирубина и трансаминаз [3,10]. В 25% случаев АИГ длительно протекает бессимптомно. У 10-20% больных первые проявления обнаруживают на стадии цирроза печени [3,6,7,8].

АИГ сопутствуют многочисленные системные проявления. У некоторых больных с АИГ нарушается функция щитовидной железы, возможно развитие сахарного диабета, язвенного колита, вторичной аменореи, миокардита, перикардита, плеврита, ревматоидного артрита, полимиозита и других заболеваний и синдромов аутоиммунного генеза. В случае преобладания в клинической картине системных проявлений заболевания над признаками поражения печени, возникают трудности в диагностике АИГ [1,3,4,6,10].

К маркерам трех основных типов аутоиммунных гепатитов относятся следующие:

- АИГ 1 типа – ANA (80%) и/или anti-SMA (70%) и pANCA;

- АИГ 2 типа – anti-LKM-1 (100%) и anti-LKM-3;
- АИГ 3 типа – anti-SLA (подтип АИГ 1 типа) и anti-LP (anti-SLA/LP).

АИГ 1 типа протекает с поликлональной активацией иммунной системы, которая ведет к гипергаммаглобулинемии и появлению антител: антинуклеарные антитела (ANA – Antinuclear Antibody) – это группа аутоантител, реагирующих на различные компоненты ядра, они способны связывать и разрушать определенные структуры в ядре клетки. Клеточное ядро содержит более 100 различных антигенов (нуклеиновых кислот, гистонов, белков ядерной мембраны, компонентов сплайсосомы, рибонуклеопротеинов, белков ядрышек и центромер и др.) [2,9].

Антитела к гладким мышцам (SMA – Smooth Muscle Antibodies) представляют собой антитела к белку актину микрофиламентов миоцитов и не актиновым компонентам (тубулину, виментину, десмелину и скелетину). Они выявляются в 60-80% случаях АИГ, в 50% при ПБЦ, не обнаруживаются при СКВ и внепеченочных поражениях желчных путей [2,9].

Антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела р-типа (pANCA), специфичны к миелопероксидазе (anti-MPO) [2,9].

Основным серологическим маркером АИГ 2 типа являются антитела к микросомальному антигену печени и почек (anti-LKM – anti-liver-kidney microsomal), которые представляют собой гетерогенную группу аутоантител с делением на 3 подтипа: anti-LKM-1, -2 и -3, в зависимости от антигенамишени [2,9,10]. Микросомальный антиген печени и почек известен как цитохроммоноксидаза P450 2D6 (CYP 2D6). Структура этого пептида сходна со структурой белка IEP-175 вируса простого герпеса типа 1, а также ядерного белка HCV [2,5].

Определение anti-LKM-1 имеет большое значение в дифференциальной диагностике гепатитов в детском возрасте, т.к. АИГ-2 наблюдается преимущественно у детей 2-14 лет. По сравнению с АИГ 1 типа, 2 тип гепатита чаще отмечается у девочек [3]. Выработка anti-LKM-1 может индуцироваться не только аутоиммунными механизмами, но и некоторыми лекарственными препаратами (тиенамом, дигидролазином, галотаном, фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином и т.п.). CYP 2D6 участвует в метаболизме более 40 лекарственных препаратов. При АИГ 2 типа, индуцированном лекарственными препаратами, anti-LKM-1 определяются обычно в высоких концентрациях (1:160 и выше) [2,3,11]. Кроме того, при АИГ 2 типа, индуцированном лекарственными препаратами, обнаруживаются anti-LKM-2. Антигеном в таких случаях является цитохром P2C9 (CYP2C9). Такринафен, дигидролазин и галотан (и др. препараты) могут вести к образованию в мультиэнзимных комплексах системы P450 метаболитов, способных действовать как антигены [2,3,11]. Антитела к LKM-1 также определяются у 6-10% пациентов с хроническим гепатитом С. Они могут появляться после интерферонотерапии, или после повторного инфицирования HCV больных, перенесших трансплантацию печени. Считают, что в таких случаях имеет место нарушение иммунной толерантности по

отношению СУР 2D6 и в дальнейшем может развиваться аутоиммунный процесс [11].

АИГ 2 типа протекает более активно, по сравнению с АИГ 1 типа, чаще ведет к циррозу и нередко сопровождается другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе диабетом, витилиго и аутоиммунным тиреоидитом [3,4]. Одновременное выявление anti-LKM-1 и антител к HCV может служить указанием на вирусный генез аутоиммунного гепатита. У больных, имеющих антитела к LKM-1 и маркеры HCV, часто отмечаются иммунные синдромы, свойственные поражению других органов. К ним относятся полиартриты, мембранопролиферативный гломерулонефрит, болезнь Шегрена, криоглобулинемия и др. [4,6,10]. Вместе с anti-LKM-1 выявляются противцитозольные печеночные антитела 1 типа (anti-LC1). Они считаются высокоспецифичными для АИГ 2 типа и характерны для подгруппы больных с более доброкачественным течением заболевания. Антигеном является фермент печени форминотрансфераза циклодеаминаза. Концентрация антител коррелирует с активностью заболевания [2,12]. Anti-LKM-3 встречаются у 13% больных с инфекцией HDV и у 10% пациентов с АИГ 2 типа. В качестве антигена действует уридиндифосфат-5-глюкурозилтрансфераза (УГТ, прежняя аббревиатура – УДФГТ), которая принадлежит к семейству ферментов, располагающихся на внутренней мембране цитоплазматической сети и участвующих в метаболизме лекарственных препаратов [2,11,12].

АИГ 3 типа характеризуется наличием аутоантител к растворимому печеночному антигену (anti-SLA) и печеночно-панкреатическому антигену (anti-LP) [2,5,9]. Ряд авторов не выделяют этот вариант, т.к. выявляемые аутоантитела и клиническое течение сопоставимо с АИГ 1 типа [1,2,3]. В тех случаях, когда отсутствуют ANA и anti-LKM, часто обнаруживаются anti-SLA (anti-soluble liver antigen) и anti-LP (антитела к протеину печени и поджелудочной железы). Эти антитела образуются только при АИГ и служат его важными серологическими маркерами (имеют 100% специфичность) и у 15% больных с АИГ они являются единственными обнаруживаемыми антителами [2,5,10]. Кроме того, они важны при проведении дифференциальной диагностики между аутоиммунным гепатитом и хроническим вирусным гепатитом. Anti-SLA могут определяться одновременно с anti-LKM. Антигенами для anti-SLA/ LP служат цитокератины (цитокератин 8 и 18) [2,3,5,9,10]. Anti-SLA присутствуют у 10-50% больных АИГ 1 типа, считаются диагностическим маркером, специфичным для данного заболевания.

С учетом того, что АИГ подразделяются на несколько типов, следует отметить, что АИГ 1-го типа, ассоциированный с фенотипом HLA-DR3, чаще развивается у молодых пациентов (девочек и молодых женщин), протекает с более агрессивным течением, хуже поддается глюкокортикостероидной (ГКС) терапии, но реже сопровождается системными внепеченочными проявлениями болезни [3,5,6].

АИГ 1-го типа, ассоциированный с фенотипом HLA-DR4, встречается чаще в старшей возрастной группе, часто сопровождается системными реакциями и хорошо отвечает на иммуносупрессивную терапию. АИГ 2-го типа в

60% случаев развивается у детей, отличается более агрессивным течением со случаями фульминантного течения и часто трансформируется в цирроз печени. Различия между АИГ-1 и АИГ-3 выражены меньше, чем между АИГ-1 и АИГ-2 [3,5,6].

Первичный билиарный цирроз

Следующая нозологическая форма аутоиммунного заболевания печени – первичный билиарный цирроз (ПБЦ). Клинически ПБЦ представляет собой хроническое холестатическое заболевание, поражающее преимущественно женщин среднего возраста и ассоциированное с образованием антимитохондриальных антител (АМА). АМА – это гетерогенная группа аутоантител, расположенных на внутренней и наружной мембранах митохондрий [2,4,9,12]. Антигеном является липопротеин, участвующий в транспортных функциях мембраны. Существует несколько типов АМА – от М1 до М9.

Для ПБЦ специфичными являются антитела к антигену митохондрий М2, который представляет собой Е2- субъединицу пируватдегидрогеназного комплекса (Е2-ПДГ или PDC/М2) [2,10].

Известно о ряде минорных серологических маркеров ПБЦ, которые относят к семейству ANA, в том числе белок ядерных гранул (sp100) и белок промиелоцитарной лейкемии, ядерных пятен (PML), а также антиген с гомогенным типом свечения ядра, белок ядерной мембраны (gp210). Они встречаются в 20-40% случаев ПБЦ. Anti-sp100 – это антитела к белку ядрышек, anti-gp210 – антитела к ядерному антигену, связываются с нуклеолеммой и направлены на поры в ядерной мембране. ПБЦ-специфические антиядерные антитела коррелируют с прогрессией ПБЦ. Наличие anti-gp210 ассоциировано с печеночной недостаточностью, к тому же антитела к gp210 или sp100 белкам ассоциированы с высокой смертностью или необходимостью трансплантации печени в группе пациентов с неопределенным ответом на терапию урсодезоксихолевой кислотой. PML при ПБЦ, с характерным типом свечения «точки в ядре», может встречаться при АМА-негативных случаях ПБЦ, то же можно сказать и об антигене sp100 [2,8,9].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) также является аутоиммунным заболеванием печени и нередко сочетается с ЯК. У 50% больных ПСХ выявляются рANCA и ANA [2,8,9].

Существуют варианты сочетания АИГ и холестатического поражения печени, их диагностируют в случаях одновременного либо последовательного появления клинических, биохимических, серологических и гистологических признаков ПБЦ или ПСХ у пациентов с АИГ [2,3,13,14,15]. У других пациентов с диагнозом ПБЦ или ПСХ диагностируют проявления АИГ. Такие случаи имеют ряд обозначений и терминов, например, «наслаивающиеся» синдромы, «гепатитные формы ПБЦ», «вторичный аутоиммунный гепатит», «комбинированный гепатитный/холестатический синдром» [2,3,12,13,14]. Согласно литературным данным, подобные случаи обозначены, как аутоиммунные перекрестные синдромы или overlap-синдромы: АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ. Распространенность варианта АИГ/ПБЦ составляет 8-10% среди взрослых с диагнозом ПБЦ или АИГ [4,10,11,16,17].

Для диагностики АИГ/ПБЦ применяют Парижские критерии – наличие не менее двух из трех основных критериев каждого заболевания. Для АИГ:

- активность АлТ ≥ 5 верхней границы нормы (ВГН);
- сывороточный уровень IgG ≥ 2 ВГН или присутствие anti-SMA;
- в биопсийном препарате печени умеренный или выраженный перипортальный или перисептальный лимфоцитарный мелкоочаговый ступенчатый некроз [14].

Для ПБЦ:

- активность ЩФ ≥ 2 ВГН или γ -ГТП ≥ 5 ВГН;
- наличие АМА (антимитохондриальных антител);
- выраженные поражения желчных протоков в биопсийном материале печени.

Варианты сочетания АИГ и ПБЦ всегда следует иметь в виду, если диагностированный ПБЦ слабо реагирует на применение УДХК, т.к. в таком случае решается вопрос о выборе особой тактики лечения с применением иммуносупрессии. Признаки обоих заболеваний могут присутствовать одновременно, но в отдельных случаях начало АИГ по времени не соответствует развитию ПБЦ, который обычно развивается раньше [4,15,17].

Сочетание проявлений АИГ и ПСХ

Комбинация АИГ и ПСХ наблюдается чаще у пациентов молодого возраста с аутоиммунным поражением печени. Уровень распространенности по литературным данным 7-14% [3,4,5,14]. Диагноз ПСХ крупного протока должен быть основан на типичной холангиографической картине. В тоже время возможна ложная картина склероза внутripеченочного билиарного дерева при заболевании печени с распространенным фиброзом и узелковой регенерацией или при циррозе [3,4,8].

Пациенты с АИГ и ПСХ также нуждаются в применении иммуносупрессивной терапии [14,15]. В случае появления признаков АИГ в зрелом возрасте, при отсутствии холестаза, не выполняют магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ). Это исследование рекомендуется выполнять молодым взрослым пациентам с АИГ и проявлениями холестаза, а также пациентам с АИГ и продолжающимся холестазом (в том числе, при адекватной иммуносупрессии) с целью выявления ПСХ.

Лекарственное поражение печени (ЛПП) и АИГ

Трудности диагностики и лечения отмечают при лекарственном поражении печени (ЛПП) и АИГ. Процесс развивается по трем вариантам [3,11]:

- ЛПП с сильным иммуноаллергическим компонентом, имитирующим АИГ;
- АИГ, имитирующий ЛПП, при отмене препарата и улучшении состояния пациента, принимавшего в течение последних недель лекарственное средство;
- АИГ, спровоцированный лекарственным препаратом – ЛПП-индуцированный АИГ.

Эти состояния частично характеризуются общими клиническими и гистологическими проявлениями, поскольку связаны со специфическими иммунными реакциями на антигены в гепатоцитах. Дифференциальная диагностика трудна, т.к. для ЛПП не существует достоверных диагностических критериев. Диагноз основан на результатах клинических и серологических исследований. Важным в диагностике служит анамнез пациента, из которого выясняется недавнее воздействие препаратов, способных вызывать ЛПП-индуцированный АИГ (АИГ-ЛПП). Клинически в трети случаев могут наблюдаться лихорадка, сыпь, эозинофилия, как проявления гиперчувствительности [3,4,11,17]. При АИГ-ЛПП с тяжелым течением применяют высокие дозы ГКС, как и в лечении тяжелого АИГ. ЛПП не рецидивирует после отмены ГКС, в то время как АИГ после прекращения иммуносупрессии обычно рецидивирует через несколько месяцев. Изредка подобная динамика в состоянии пациента позволяет дифференцировать АИГ и ЛПП.

Аутоиммунный IgG4-ассоциированный холангит (ИАХ)

Причины и триггерные механизмы ИАХ неизвестны, предполагают наследственную предрасположенность. При изучении гистологической картины выявляют признаки негнойного деструктивного холангита. В 2008 г. Т. Kamisavan и А. Okamoto предложили новый клинико-патологический синдромокомплекс и обозначили его как IgG4-ассоциированная склерозирующая болезнь – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся инфильтрацией различных органов, включая билиарный тракт, IgG4-позитивными плазматическими клетками и Т-лимфоцитами. Таким образом, IgG-ассоциированный холангит является гепатобилиарным вариантом IgG4-ассоциированной болезни [16,18,19].

Диагностика ИАХ основывается на анализе клинических проявлений, результатах лабораторных и инструментальных исследований. В зарубежной литературе они получили название HISORt-критерии (Histology, Imaging, Serology, other Organ involvement and Response to corticosteroids).

При эндоскопической биопсии и морфологическом исследовании эпителия желчных протоков в 88% случаев определяют IgG4-позитивные плазматические клетки (более 10 в поле зрения) [3,16,18,19]. Инфильтрация стенки желчных протоков этими клетками является основным признаком, позволяющим отличить ИАХ от других видов холангита и рака билиарного тракта.

Гистологическая картина при ИАХ подобна изменениям в стенке желчного пузыря при IgG4-ассоциированном холецистите (АИХ) и в поджелудочной железе при аутоиммунном панкреатите (АИП). Картина характеризуется трансмуральным фиброзом, плотной лимфоплазматической инфильтрацией стенки желчного протока, к тому же в перипортальной области печени выявляют облитерирующий флебит [3,16,18,19].

Несмотря на выраженное перидуктальное воспаление желчный эпителий при ИАХ обычно интактен, в то время как при ПСХ на слизистой оболочке часто находят эрозии. Нейтрофилы, обычные для гистологических препара-

тов при ПСХ, не характерны для ИАХ. Фиброзно-склеротические процессы, сопровождающие ИАХ, характерны и для других холангитов, поэтому необходимо проводить дифференциальную диагностику с ПСХ.

При локализации в дистальных отделах общего желчного протока ИАХ часто сочетается с АИП. В этих случаях фиброзно-склеротические изменения находят и в главном панкреатическом протоке. При ПСХ поджелудочная железа в процесс не вовлекается. В отличие от ПСХ IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит не связан с воспалительными заболеваниями кишечника, а сочетается с болезнями почек, легких, простаты, слюнных желез [3,16,18,19].

Наиболее частые клинические симптомы при ИАХ: желтуха, потеря массы тела, умеренная абдоминальная боль, стеаторея. ИАХ и ПСХ различать помогает результат исследования клинического течения заболевания. Клинической особенностью ПСХ является прогрессирующее течение с вовлечением в процесс внутри- и внепеченочных желчных протоков, вызывающий развитие цирроза печени. Эффект от кортикостероидной терапии при ПСХ сомнительный, определенную надежду на возможное выздоровление дает трансплантация печени [3,16,19].

ПСХ встречается обычно в возрасте 30-40 лет и часто связан с воспалительными заболеваниями кишечника. Пациенты с ИАХ (IgG4-связанным склерозирующим холангитом) старше пациентов с ПСХ, имеют более выраженную обтурационную желтуху, тогда как желтуха при ПСХ появляется на более поздних стадиях [3,16,19]. При холангиографии ИАХ характеризуется большим количеством сегментарных стриктур и стриктур дистальных желчных протоков по сравнению с ПСХ, при котором преобладают стриктуры, напоминающие связку бус [3,16,18,19]. Согласно литературным данным, при ретроспективном анализе больших групп в 7-9% случаев при ПСХ находили повышенный уровень IgG4 в крови. Поэтому у доли пациентов, вероятно, ошибочно диагностировали ПСХ [3,19].

Лечение

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) оптимистично звучит цель **лечения АИГ** – достижение полной ремиссии заболевания и предотвращение прогрессирования поражения печени [3,5,17].

Согласно клиническому протоколу по диагностике и лечению пациентов с заболеваниями органов пищеварения МЗ РБ (2016 г.), лечение активной фазы АИГ начинается с комбинированной терапии пероральным приемом преднизолона и азатиоприна по следующей схеме: 1-ая неделя – преднизолон 60 мг/сут; 2-ая неделя – преднизолон 50 мг/сут; 3-я неделя – преднизолон 40 мг/сут и азатиоприн 50 мг/сут; 4-ая неделя – преднизолон 30 мг/сут и азатиоприн 50 мг/сут; 5-ая неделя – преднизолон 25 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут; 6-ая неделя – преднизолон 20 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут; 7-ая неделя – преднизолон 15 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут;

8-ая и 9-ая недели – преднизолон 12,5 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут; 10-ая неделя – преднизолон 10 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут.

При непереносимости азатиоприна или наличии противопоказаний для его назначения, рекомендуется монотерапия преднизолоном: 1-ая неделя – преднизолон 60 мг/сут; 2-ая неделя – преднизолон 40 мг/сут; 3-ая и 4-ая недели – преднизолон 30 мг/сут; 5-ая и 6-ая недели – преднизолон 20 мг/сут.

Поддерживающую терапию в фазу ремиссии рекомендуют продолжать в течение 2-4 лет.

Волнообразное течение заболевания и возможность субклинического прогрессирования указывает на то, что если пациент с легкой формой болезни не получает лечение, он все равно должен регулярно обследоваться, в том числе с выполнением биопсии печени, если происходит колебание активности АлТ и уровня IgG. Пациентов с клиническими проявлениями и пациентов с выраженным фиброзом или циррозом всегда следует начинать лечить, поскольку эти состояния служат отрицательными прогностическими факторами. Успешное лечение может приводить к значительному регрессу склеротических изменений [3,4,5,17].

Лечение первичного билиарного цирроза включает, согласно клиническому протоколу, следующую медикаментозную терапию: урсодезокси-холевую кислоту 13-15 мг/кг/сут в 2 приема, длительно; при кожном зуде: рифампицин 150 мг/сут с повышением дозы до 600 мг/сут под контролем лабораторных печеночных тестов; при неэффективности – сертралгин до 100 мг/сут. При остеопорозе – препараты кальция (1000-1500 мг/сут) и витамин D (400-800 ЕД/сут), при наличии в анамнезе патологического перелома и значения Т-критерия менее -2,5 назначают бисфосфонаты (например, алендроновая кислота 10 мг/сут или 70 мг/нед, ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц). При стеаторее: ретинол 3300 МЕ 1 раз в 10 дней внутрь; менадион 10 мг в неделю в/м; токоферол 200 мг/сут внутрь; при сухом синдроме используются искусственные слезы и искусственная слюна; при рефрактерности к ним – пилокарпин 1% – по 1-2 капли 2-4 раза/сут закапывать в конъюнктивальный мешок. Пациенты с ПБЦ подлежат диспансерному наблюдению, относятся к группе риска по гепатоцеллюлярному раку [3,4,12,17].

В лечении аутоиммунного IgG4-ассоциированного холангита кортикостероидная терапия является основным методом. После 3 месяцев иммуносупрессивной терапии достигается эффект в отношении подавления активности ИАХ и, как правило, наступает полная ремиссия. Однако особенности локализации патологического процесса отражаются на отдаленных результатах лечения. Ретроспективный анализ показывает, что у пациентов с повреждением проксимальных внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков более высок риск рецидивов по сравнению с больными, имеющими только дистальные стриктуры желчных протоков (64% против 32%). Преднизолон назначают в дозе 0,6-1,0 мг/кг/сут. Обычно доза уменьшается на 5-10 мг

каждые 1-2 недели до суточной дозы 20 мг, а затем снижается по 5 мг каждые 2 недели.

Азатиоприн в дозе до 2 мг/кг/сут назначают при проксимальных внепеченочных и внутрипеченочных стенозах, а также при рецидивах. Значительный процент пациентов с ИАХ требуют временного стентирования желчных протоков в целях восстановления оттока желчи. Лечение в течение 3 месяцев достаточно для большинства больных, поддерживающая терапия в пониженных дозах может продолжаться, если активность болезни не исчезнет полностью и имеется угроза обострения. Прогноз отдаленный результатов лечения неизвестен. Несмотря на перипортальное склерозирующее воспаление, фиброз или цирроз печени встречается редко. Имеются только отдельные сообщения о возможности прогрессирования болезни до цирроза с портальной гипертензией [3,7,16,17,18,19].

Освещая вопросы лечения аутоиммунных заболеваний печени, следует отметить, что стандартное лечение эффективно у большинства пациентов, вместе с тем не исключено развитие побочных явлений, обусловленных применением лекарственных средств. На фоне лечения возможно развитие инфекционных заболеваний и печеночной недостаточности, обусловленной прогрессированием поражения печени.

Трансплантацию печени рекомендуется рассматривать как альтернативу медикаментозной терапии, оптимальные сроки ее выполнения могут быть различны и индивидуальны [11,17]. АИГ de novo может развиваться спустя годы после трансплантации, его дифференцируют с острым или хроническим отторжением трансплантата, вирусной инфекцией и побочным действием применяемых лекарственных средств. Стратегия лечения подобна применяемой при рецидиве АИГ [9,18]. При прогрессировании АИГ de novo до потери трансплантата, следует рассматривать возможность повторной трансплантации [3,20].

Таким образом, следует отметить, что в настоящее время большинство пациентов с АИЗП вынуждены ежедневно в течение всей жизни принимать лекарственные средства, поскольку медицина сегодняшнего дня не может предложить полное излечение. В будущем тесное сотрудничество ученых фундаментальных наук, клиницистов, их достижения в изучении иммунологии, генетики позволят применять более эффективные и не обременительные для пациента методы лечения.

Литература

1. Ивашкин В.Г., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. Изд. дом «М-Вести», Москва, 2011:112с.
2. Курченкова В.И., Капралов Н.В. Диагностический спектр аутоантител при аутоиммунных заболеваниях печени. Мед ж. 2019;1:20-25.
3. Курченкова В.И., Капралов Н.В., Шоломицкая И.А. Аутоиммунные заболевания печени: клиническое течение и современная терапия. Мед ж. 2019;4:21-27.

4. Аутоиммунные заболевания печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов. Коллектив авторов: Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. и др. (Электронный ресурс). (http://www.oeso.org/geneva_conference2017/). Дата доступа 08.07.2018.

5. Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Аутоиммунные заболевания печени: от патогенеза к прогнозу и лечению. М.: МЕДпресс - информ, 2017:96с.

6. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа, Учебное пособие. Москва «МЕДпресс - информ». 2013:223-280.

7. Efe C, Ozaslan E, Kav T et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012;11:330-334.

8. Luth S, Kanzler S, Frenzel C et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/ primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:75-80.

9. Аутоиммунные заболевания печени. (Электронный ресурс). Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний. СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова. (<https://www.autoimmun.ru/index.php?link=liver>). Дата доступа 08.07.2018.

10. Симптомы и диагностика аутоиммунного гепатита. (Электронный ресурс). (<https://immunoprofi.ru/zabolevaniya/autoimmunnoe/osobennosti-klinicheskoy-kartiny-autoimmunного-gepatita.html>). Дата доступа 13.01.2019.

11. Castiella A, Zapata E, Lucena MI et al. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol.* 2014;6:160-168.

12. Muratori P., Granito A., Pappas G. et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/ primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1420 - 1425.

13. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. (Электронный ресурс) – 2019. Медафарм. (medafarm.ru/poll_2016/). Дата доступа 05.01.2019.

14. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* 2011;54:374-385.

15. Dienls HP, Erberich H, Dries V, et al. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis.* 2002;6:349-362.

16. Ильченко А.А. Иммуноглобулин G4-ассоциированные заболевания органов пищеварения – новая проблема в гастроэнтерологии. *Экспер и клин гастроэнтер.* 2009;4:58-70.

17. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) по лечению аутоиммунного гепатита. *J Hepatology.* 2015;63:971-1004.

18. Аутоиммунный (IgG4-ассоциированный) холангит. (Электронный ресурс). (<http://sunmuseum.ru/bolezni-zhelchnyh-putey/1370-autoimmunnyy-igg4-associirovannym-holangit.html>). Дата доступа 14.01.2019.

19. Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol.* 2011;46:48-55.

20. Montano-Loza AJ, Vargas-Vorackova F, Ma M, et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Int.* 2012;32:1426-1433.