

Ведение аутоиммунного гепатита

В 1950-х гг. шведский профессор Вальденстрем впервые описал группу молодых женщин с синдромом желтухи, повышенных глобулинов и аменореи, который привел к циррозу печени. Гепатит Вальденстрема (такое название получил этот синдром) хорошо отвечал на лечение стероидами и исторически стал первым заболеванием печени, успешно вылеченным с помощью лекарственного препарата. В 1956 г. была установлена связь между наличием антинуклеарных антител (ANA) и заболеванием, и оно было переименовано в волчаночный гепатит, однако впоследствии это название перестало использоваться, чтобы отличать данное заболевание от системной волчанки. В 1970-х гг. были осуществлены первые (и последние) плацебо контролируемые исследования с применением иммуносупрессантов. Впоследствии были предприняты попытки детализировать определение аутоиммунного гепатита (АИГ) и оптимизировать схемы терапии. Точная причина заболевания до сих пор не выявлена. Центральная роль в патогенезе принадлежит антигенспецифическим Т-клеткам, а важными супрессорами развития заболевания являются регуляторные Т-клетки.

Клиническая картина

АИГ — хронический прогрессирующий гепатит, часто имеющий переменную активность с периодами обострения и ремиссии. Эпизодическая или постоянная активность вызывает прогрессирование фиброза печени. Заболевание преимущественно (75-80%) поражает женщин, аутоиммунная патология в семейном анамнезе присутствует у 40% пациентов. У многих больных АИГ выявляются другие аутоиммунные заболевания, чаще всего тиреоидит, ревматоидный артрит, язвенный колит, витилиго и синдром Шегрена.

Пациенты могут попадать в поле зрения врача на любом этапе течения заболевания — от бессимптомных отклонений печеночных проб до острой печеночной недостаточности. Примерно в трети случаев какие-либо симптомы при поступлении отсутствуют, а у больных с симптомами последние, как правило, представлены артралгиями мелких суставов, болью в правом верхнем квадранте живота и общим недомоганием. В 30% случаев на момент установления диагноза уже присутствует цирроз. Характерные отклонения печеночных проб представлены повышением трансаминаз с минимальным повышением или нормальными уровнями щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), так как ведущим механизмом повреждения печени является FAS-индуцированный апоптоз гепатоцитов. До 50% пациентов поступают с желтухой.

Заболевание может развиваться практически в любом возрасте. На возраст старше 60 лет приходится только 25% случаев АИГ; у таких больных с большей вероятностью обнаруживается цирроз (33 vs 10%), однако они лучше отвечают на стероиды по сравнению с более молодыми пациентами.

Диагностика

Необходимо помнить о том, что единого диагностического теста на АИГ не существует. Гистологический воспалительный процесс может варьировать от легкого портального воспаления до массивного некроза печени. К типичным признакам относятся пограничный гепатит (перипортальный некроз) и плазматические инфилтраты. Трансаминазы могут повышаться в 2-1000 раз и более от верхней границы нормы (ВГН), однако их повышение всегда должно быть более выраженным по сравнению с таковым ЩФ. Уровни IgG обычно повышаются в 1,5-3 раза от ВГН. Аутоантитела присутствуют в 90% случаев, но сами по себе не являются диагностическими. ANA обнаруживаются у 75% пациентов с АИГ и редко являются единственными выявляемыми аутоантителами. Антитела к гладким мышцам (SMA) также присутствуют у 75% больных. Антитела к микросомам печени и почек (LKM) встречаются значительно реже (в США — у 4% пациентов с АИГ). К другим маркерам, которые могут оцениваться как дополнительные с целью уточнения диагноза АИГ, относятся антиактиновые антитела, pANCA, растворимый печеночный/печеночно-поджелудочный антиген и антипеченочные цитолитические антитела.

Несмотря на то что ANA присутствуют у большинства пациентов с АИГ, не все антитела этого класса являются специфичными. Почти 20% больных стеатозом печени или гепатитом С положительны по ANA. Учитывая значительно более высокую распространенность этих двух заболеваний по сравнению с АИГ, большинство случаев выявления ANA у пациентов с повышенными печеночными ферментами связаны с гепатитом С или стеатозом печени. У детей титры ANA, как правило, ниже (у взрослых — обычно 1:80 и выше, у детей — 1:20).

SMA часто обнаруживаются при АИГ, но также выявляются при других печеночных, иммунологических, инфекционных и ревматологических заболеваниях. Эти антитела распознают различные цитоскелетные мишени: актин, тубулин, виментин и десмин. Титры по мере прогрессирования заболевания могут значительно варьировать. Определение антител к актину методом ELISA является несколько менее чувствительным, но более специфичным в диагностике АИГ по сравнению с определением всех SMA методом иммунофлуоресценции.

LKM-антитела являются отличительным признаком АИГ 2 типа, который значительно чаще встречается в Европе (20% всех случаев АИГ) по сравнению с Северной Америкой (4%). АИГ 2 типа характерен для детского возраста и ассоциируется с более агрессивным и стероидрезистентным течением. Мишенью LKM-антител при АИГ является фермент цитохрома P450 CYP2D6, присутствующий в печени и почках. Неопытные исследователи часто принимают LKM-антитела за антимитохондриальные антитела (AMA), однако важной отличительной особенностью LKM-антител является то, что они располагаются только в проксимальных, но не в дистальных трубчатках, в то время как AMA присутствуют в обоих. Антитела к CYP2D6 также могут образовываться при гепатитах С и D, однако специфический эпипот при этих заболеваниях различается. Как и ANA, большинство случаев положительных LKL-антител связаны с гепатитом С. LKM-антитела могут появляться при лекарственно-индуцированном повреждении печени диуретиками дигидралазином и тикрианафеном. Последний был отозван с рынка США вследствие высокой частоты гепатита на фоне его приема. Синдром, не отличимый от АИГ, могут вызывать и другие препараты, в частности миноциклин, нитрофурантоин, α-метилдопа, atorvastatin, мелоксикам, диклофенак, оксифенизатин, препараты на основе цимицифуги (*Acea racemosa*), ингибиторы фактора некроза опухоли.

Растворимый печеночный антиген (SLA) и печеночно-поджелудочный антиген (LPA) — два названия одного и того же антигена, описанные независимо, однако сегодня известно, что они идентичны. Антитела к этим антигенам в современной номенклатуре объединены (SLA/LPA). Это наиболее специфичные из всех аутоантител, обнаруживаемых при АИГ, однако они выявляются только у 10-30% больных. Пациенты, положительные

по этим аутоантителам, имеют более высокую вероятность рецидива.

Атипичные pANCA, или, правильнее, rANNA, являются чувствительными маркерами АИГ, а иногда — единственными положительными аутоантителами. Однако они не являются абсолютно специфическими. rANNA часто обнаруживаются у пациентов с первичным склерозирующим холангитом и воспалительными заболеваниями кишечника.

Лечение

Последнее плацебо контролируемое исследование АИГ было проведено в 1970-х гг.; сегодня такие исследования считаются неэтичными, так как прогноз при нелеченном АИГ очень неблагоприятный. У пациентов с симптомами 5-летняя смертность составляет 50%; в тяжелых случаях в отсутствие лечения большинство пациентов умирают в течение 6 мес. При условии лечения прогноз АИГ, напротив, очень хороший: 5-летняя смертность снижается до 21% у больных с циррозом и до 3% у пациентов без цирроза. Следует отметить, что в плацебо контролируемые исследования включали только пациентов с активным заболеванием. Некоторые больные могут спонтанно входить в ремиссию и попадать в поле зрения врача с замершим процессом или неактивным, «догоревшим» циррозом. У таких пациентов риск, связанный с лечением, как правило, значительно превышает ожидаемую пользу. Тем не менее даже легкое активное заболевание сопровождается повышенным риском смерти.

Стандартная индукционная терапия для взрослых с АИГ состоит из преднизона (преднизолона) или комбинации преднизона и азатиоприна. В последнем случае побочные эффекты развиваются реже (10 vs 44% при монотерапии преднизоном), поэтому комбинированная терапия является предпочтительной (при возможности ее проведения). Нижеприведенные рекомендации по дозированию взяты из руководства Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD, 2010) и основаны на протоколах, использованных в основных клинических исследованиях. Монотерапию преднизоном можно начинать с 60 мг/сут с последующим снижением в течение месяца до 20 мг/сут. В комбинации с азатиоприном (50 мг/сут) стартовая доза преднизона составляет 30 мг/сут с титрацией до 10 мг/сут. Дозировка у детей для обоих препаратов составляет 1-2 мг/кг.

У взрослых преднизон также можно использовать в дозе 1-2 мг/кг; эта стратегия более популярна за пределами США, однако она не имеет каких-либо преимуществ по сравнению с назначением препарата независимо от массы тела. Дальнейшее снижение дозы преднизона, как правило, с шагом 2,5 или 5 мг, рекомендуется при условии нормальных уровней трансаминаз и глобулинов. Пациентов следует предупреждать о возможности артралгий, иногда принимающих тяжелый характер при отмене преднизона. Важно помнить, что у 55% пациентов с полной биохимической ремиссией гистологически заболевание все еще остается

активным и вероятность рецидива превышает 75%. Следовательно, попытке полной отмены иммуносупрессантов должен предшествовать пролонгированный период консолидирующей терапии, продолжительностью 1-2 года и состоящий из приема низких доз преднизона (2,5-10 мг/сут) или азатиоприна (1,5-2 мг/кг).

После длительной биохимической ремиссии необходимо провести биопсию печени для контроля остаточного заболевания. Единственным наиболее предиктивным фактором рецидива является наличие пограничного гепатита (вероятность рецидива — 75-90%). У таких больных терапию отменять нельзя. Это же, вероятно, относится и к пациентам с поздними стадиями цирроза, у которых рецидив АИГ может вызвать декомпенсацию состояния.

У пациентов с полной ремиссией (нормальные уровни трансаминаз, глобулинов и отсутствие воспаления по данным биопсии) вероятность рецидива составляет 20-30%; в этой группе больных можно применить тактику пробной отмены иммуносупрессантов с последующим тщательным наблюдением. Большинство рецидивов происходит в пределах 6 мес, однако они могут развиваться в любое время, что требует пожизненного наблюдения таких больных. В долгосрочном плане без приема каких-либо иммуносупрессантов успешно обходятся только 20% пациентов.

Рефрактерный АИГ имеет место у трети пациентов, при этом одна половина таковых не переносит терапию из-за лекарственной токсичности, а другая после 3 лет лечения не может достичь ремиссии, определенной как уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) ниже, чем двукратное повышение от ВГН, нормализация глобулинов, разрешение симптомов и минимальная или отсутствующая гистологическая активность, в частности отсутствие перипортального некроза.

Определение тиопуринметилтрансферазы. В отличие от стероидов, токсичность которых непосредственно зависит от системно доступной дозы, токсичность азатиоприна в основном определяется фармакогенетическими особенностями. В крови азатиоприн превращается в 6-меркаптопурин, после чего три различных фермента конвертируют 6-меркаптопурин в его три основных метаболита. 6-Тиогуанин является терапевтическим метаболитом, но он же вызывает нейтропению. Пациенты с генетическим дефицитом активности тиопуринметилтрансферазы имеют сниженную способность переводить метаболизм с этого пути, что повышает риск нейтропении. Фенотипирование активности данного фермента до начала лечения помогает прогнозировать токсичность. Оптимальный уровень метаболитов препарата при АИГ не установлен, хотя ретроспективные исследования указывают, что он, вероятно, ниже, чем при воспалительных заболеваниях кишечника. Мониторинг уровней метаболитов полезен еще и потому, что помогает контролировать compliance.

Какие варианты терапии существуют при рефрактерном АИГ? Пациентам, не ответившим на лечение, можно повысить дозу преднизона до 60 мг, однако этот шаг несомненно будет иметь отдаленные негативные последствия, если эту дозу необходимо будет поддерживать длительное время. Альтернативой является повышение дозы азатиоприна, если предшествующая доза была <2 мг/кг. При развитии лекарственной токсичности лечение можно осуществлять одним препаратом. Монотерапия преднизоном может индуцировать и поддерживать ремиссию, в то же время азатиоприн в монотерапии менее эффективен в индукции ремиссии. Циклоспорин стал первым препаратом, продемонстрировавшим эффективность в качестве замены преднизона в индукции ремиссии у детей с АИГ. Впоследствии было проведено открытое исследование,

в котором терапия циклоспорином приводила к нормализации трансаминаз у 95% пациентов, однако это достигалось ценой многочисленных тяжелых побочных эффектов, ставших причиной отмены терапии, таких как парестезии, гиперплазия десен, тремор, кровавая диарея, артериальная гипертензия и гирсутизм. При быстром ухудшении состояния единственным эффективным методом лечения может быть трансплантация печени.

Все вышеуказанные методы перечислены как варианты в руководстве AASLD. Урсодезоксихолевая кислота — единственный препарат, который изучался в крупном рандомизированном контролируемом исследовании, однако он не показал эффективности. Недавно для лечения АИГ стали рекомендоваться другие иммуносупрессанты, включая будесонид, такролимус и мофетила микофенолат. Эти препараты уменьшают активность и/или пролиферацию Т-клеток. В настоящее время изучаются различные анти-В-клеточные стратегии, в том числе терапия ритуксимабом, однако пока какие-либо заключения делать рано.

Мофетила микофенолат. Препарат рассматривается как выгодная альтернатива азатиоприну. В литературе приводится множество небольших наблюдений пациентов, у которых микофенолат назначали вместо азатиоприна. В одном из исследований 28 пациентов переводили на микофенолат из-за непереносимости азатиоприна. Эта стратегия была эффективной у половины больных. Пациенты, которые переносили азатиоприн, но не отвечали на него, имели низкую вероятность ответа и на микофенолат. В небольшом рандомизированном исследовании (n=20) был сделан вывод о сопоставимой эффективности этих препаратов. Таким образом, на сегодня мофетила микофенолат считается возможной альтернативой для не переносящих азатиоприн пациентов, однако он не обязательно является лучшей терапией первой линии или очень эффективной терапией спасения.

Такролимус. При пересадке солидных органов такролимус практически вытеснил циклоспорин благодаря лучшей способности предотвращать отторжение трансплантата. Использование такролимуса при АИГ изучали в двух небольших исследованиях. В одном из них у 21 ранее не леченного пациента с АИГ терапия такролимусом в дозе 7 мг/сут в течение 3 мес привела к снижению уровня АЛТ на 80%. Это является очень хорошим показателем ответа, учитывая, что 50% больных на момент включения уже имели цирроз. В другом исследовании участвовали 11 пациентов, ранее не ответивших на преднизон и азатиоприн, которым в дополнение к этим препаратам назначили такролимус (наименьшая концентрация в плазме 6-10 нг/мл). Ответ, определенный как нормализация трансаминаз и улучшение гистологической картины, был получен у 91% больных, при этом у 83% пациентов стало возможным отменить стероиды на фоне поддерживающей терапии такролимусом на протяжении 2-летнего периода исследования. Побочные эффекты такролимуса при АИГ дозозависимые и включают тремор, артериальную гипертензию и отеки. Значимых изменений креатинина в описанных двух исследованиях не наблюдалось, однако период наблюдения был относительно коротким. У пациентов, имевших возможность отказаться от приема стероидов, происходило снижение веса. Таким образом, такролимус рассматривается как перспективный препарат, способный стать эффективной стратегией у пациентов, не отвечающих на преднизон или азатиоприн.

Будесонид. При используемых в настоящее время схемах лечения побочные эффекты кортикостероидов развиваются очень часто: у 44% пациентов в пределах 12 мес и у 80% в пределах 24 мес. Ведущей причиной непереносимости терапии в клинических исследованиях были

косметические побочные эффекты стероидов: увеличение массы тела, лунообразное лицо, «горб буйвола» и стероидное акне. В качестве значимых осложнений лечения также указывались нарушение контроля глюкозы и остеопороз.

Учитывая проблему побочных эффектов стероидов, значительный интерес привлекает использование будесонида вместо преднизона для лечения АИГ. В норме 90% будесонида метаболизируется во время первого прохождения через печень. Метаболиты препарата лишены глюкокортикоидной активности, что позволяет ему оказывать сконцентрированный терапевтический эффект на печень с минимальными побочными эффектами. Благодаря низкой системной биодоступности будесонид при воспалительных заболеваниях кишечника переносится лучше, чем преднизон.

Тем не менее фармакокинетические исследования показали, что однократная доза будесонида, назначаемая пациентам с АИГ среднетяжелого и тяжелого течения, повышает его сывороточные концентрации в 3,5 раза по сравнению с контролем. Это связано со сниженной печеночной функцией и шунтированием кровотока в обход печени у пациентов с более поздними стадиями заболевания. В первых клинических исследованиях с будесонидом при АИГ частота ответа на лечение была более низкой (65 vs 90%) у больных с мостовидным фиброзом или циррозом. Кроме того, у 30-55% пациентов наблюдалась лекарственная токсичность: увеличение массы тела, повышение кортизола плазмы, кушингоидные признаки, гирсутизм, алопеция, предрасположенность к образованию подкожных гематом, акне, диабет, артериальная гипертензия и отеки.

В рандомизированном двойном слепом исследовании, крупнейшем из когда-либо проводившихся проспективных испытаний при АИГ, приняли участие 207 пациентов с АИГ без цирроза, ранее не леченных либо имевших рецидив на фоне отмены терапии. Пациентов рандомизировали для получения преднизона 40 мг/сут или будесонида 9 мг/сут. Всем больным дополнительно назначали азатиоприн 1-2 мг/кг. В обеих группах проводилось постепенное снижение дозы преднизона с поддержанием дозы азатиоприна. После 6 мес терапии пациентов, достигших ремиссии, было больше в группе будесонида (47 vs 18%). Ремиссия определялась как нормальные АСТ и АЛТ без стероидных побочных эффектов. Тем не менее, если под ремиссией понимать снижение трансаминаз до уровня <2 ВГН (это определение использовалось в первых исследованиях со стероидами), различия между группами были незначительными (89 vs 81%). Фармакоэкономический аспект в этом исследовании не оценивался; результаты долгосрочного наблюдения за пациентами пока не опубликованы.

Выводы

Стандартной терапией АИГ остается преднизон (преднизолон) в комбинации с азатиоприном, однако появляется все больше данных об эффективности других иммуносупрессантов в отдельных популяциях больных, в частности микофенолата у пациентов с непереносимостью азатиоприна, такролимуса у пациентов, не ответивших на стандартную терапию, и будесонида у пациентов с ранним заболеванием, у которых стероидные побочные эффекты особенно нежелательны. Будущие исследования должны быть направлены на установление точных доз иммуносупрессантов, необходимых для получения оптимального ответа, а также на минимизацию побочных эффектов.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Current Opinion in Gastroenterology 2011; 27(3): 224-230

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



КАРСИЛ®

надасть печінці нових сил!

Показання до застосування*:

Токсичні ураження печінки: для підтримуючого лікування у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки або циррозом печінки

Дія – гепатопротекторна та антитоксична

Карсил® Форте – гепатопротектор із зручною кратністю прийому!

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2010

Представництво АД «Софарма» в Україні
пр. Московський, д. 9, 4 корпус,
2 этаж, офіс 4-203
Київ, 04073,
тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71