

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА И ЕГО ПЕРЕКРЕСТНЫХ СИНДРОМОВ С ХОЛЕСТАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*К.Л. Райхельсон, Н.В. Семенов, А.Ю. Барановский*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## EXPERIENCE OF THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE HEPATITIS AND ITS OVERLAP SYNDROMES WITH CHOLESTATIC DISEASE

*K.L. Raikhelson, N.V. Semenov, A.Yu. Baranovsky*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© К.Л. Райхельсон, Н.В. Семенов, А.Ю. Барановский, 2013

Проведен ретроспективный анализ лечения 80 больных с аутоиммунным гепатитом, в том числе, 24 – с перекрестным синдромом с первичным билиарным циррозом, 4 – с первичным склерозирующим холангитом. Стандартные схемы терапии позволили достичь ремиссии 86,9% больным, в том числе полной – 30,4% больным. Модификация терапии (при резистентности или побочных эффектах терапии первой линии) путем повышения дозы преднизолона до 1 мг/кг/сут или назначения циклоспорина, либо будесонида в 89,4% случаев позволила добиться ремиссии. При перекрестных синдромах назначение иммуносупрессии у всех больных приводило к клинико-биохимическому улучшению, соответствующему критериям неполной ремиссии при аутоиммунном гепатите. У 6 (25%) пациентов с перекрестом аутоиммунный гепатит/первичный билиарный цирроз на протяжении 3 лет после отмены иммуносупрессии не возобновлялись признаки аутоиммунного гепатита.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, перекрестный синдром, первичный билиарный цирроз, лечение, ремиссия, преднизолон, азатиоприн, циклоспорин, будесонид.

We performed a retrospective analysis of treatment of 80 patients with autoimmune hepatitis, including 24 patients with overlap syndrome with primary biliary cirrhosis, 4 – with overlap syndrome with primary sclerosing cholangitis. Standard treatment regimens have led to the remission in 86.9% of patients, including complete remission in 30.4% of patients. Modification of treatment (due to resistance or side effects of first-line therapy) has led to the remission by increasing the dose of prednisolone to 1 mg/kg/day or administration of cyclosporine or budesonide in 89.4% of cases. In all patients with overlap syndromes immunosuppression have resulted in clinical and biochemical improvement to meet the criteria for incomplete remission of autoimmune hepatitis. In 6 (25%) patients with overlap autoimmune hepatitis / primary biliary cirrhosis have seen no signs of autoimmune hepatitis after 3 years termination of immunosuppressive therapy.

**Key words:** autoimmune hepatitis, overlap syndrome, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, treatment, remission, prednisolone, azathioprine, cyclosporine, budesonide.

### Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – воспалительное заболевание печени, поражающее в основном женщин, и характеризующееся повышением уровня аланиновой и аспаргиновой aminотрансфераз (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови, позитивными органо- и неорганоспецифичными аутоантителами, повышением уровня иммуноглобулина G (Ig G) и гистологической картиной перипортального («интерфейс») гепатита [1]. Выделяют 2 типа заболевания: 1-й тип характеризуется наличием антинуклеарных и/или антигладкомышечных антител, 2-й –

антител к почечно-печеночным микросомам 1 типа [2].

Исходно АИГ считался заболеванием с высокой летальностью, но уже в 70–80-е годы прошлого столетия применение глюкокортикостероидов (ГКС) привело к значительному улучшению его прогноза. Тогда же в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) была доказана эффективность иммуносупрессии у пациентов с тяжелым АИГ (в том числе на стадии цирроза печени) и разработано два основных режима лечения – монотерапия преднизолоном и комбинация преднизолон + азатиоприн [3–7].

Указанные схемы рекомендуются для использования ведущими ассоциациями (Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD, 2010), Британским обществом гастроэнтерологов (BCG, 2011) [2, 8]. Сочетанный режим преднизолон + азатиоприн считается предпочтительным, поскольку позволяет уменьшить побочные эффекты ГКС. При монотерапии преднизолоном рекомендуется начинать с дозы 40–60 мг/сут, а при применении комбинированной схемы – с 30 мг/сут преднизолона и 50 мг/сут (либо 1–2 мг/кг/сут) азатиоприна. При этом современные рекомендации основываются на имеющих строгую доказательность исследованиях 40-летней давности, поскольку в дальнейшем РКИ практически не проводилось [5].

В то же время существует мнение, что повышение начальных доз преднизолона (1 мг/кг) позволяет более эффективно лечить заболевание, быстрее уменьшить дозу или отменить ГКС [9]. Подобная тактика обеспечивает более высокую частоту индукции ремиссии (полная ремиссия у 91,2%, а неполная – у 98,1% пациентов в течение 6 месяцев) [10]. Этот подход упоминается в рекомендациях BCG (2011). Кроме того, появились работы о высокой эффективности при АИГ топического ГКС будесонида [11].

В большинстве случаев АИГ отвечает на лечение ГКС, но при резистентности к ним требуется назначение альтернативных иммуносупрессоров. Их эффективность не подтверждена РКИ. Наиболее исследованными являются циклоспорин, такролимус и микофенолат мофетил [12]. Имеются единичные данные об эффективном лечении АИГ циклофосфамидом, метотрексатом, такролимусом, 6-меркаптопурином и инфликсимабом. AASLD рекомендует при резистентном АИГ подъем доз преднизолона и/или азатиоприна, а при неэффективности данного шага – применение циклоспорина А и микофенолата мофетила [2]. BCG в этих случаях предлагает назначать лечение будесонидом, либо повысить дозу преднизолона, либо использовать комбинацию преднизолон + микофенолат мофетил [8].

Отдельную проблему представляют так называемые перекрестные синдромы между АИГ и холестатическими заболеваниями (первичным билиарным циррозом (ПБЦ), первичным склерозирующим холангитом (ПСХ)). Само отношение к данному термину неоднозначно. Хотя последние десятилетия он широко используется, эксперты IAING считают его неправомерным

и предлагают говорить о ПБЦ и ПСХ с чертами АИГ [13]. Не проводилось крупных РКИ по лечению ПСХ и ПБЦ, а имеются лишь ретроспективные отчеты о лечении малых выборок [13]. В терапии холестатических заболеваний используется урсодезоксихолевая кислота (УДХК), позволяющая в большинстве случаев замедлить прогрессирование ПБЦ, хотя не доказано ее влияние на течение ПСХ [32]. Эксперты Международной рабочей группы по изучению АИГ (IAING) считают, что при ПБЦ и ПСХ с признаками АИГ назначение ГКС должно обсуждаться при диспропорциональном повышении аминотрансфераз и/или Ig G [13]. Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL) рекомендует при перекресте АИГ/ПБЦ комбинированную терапию УДХК и ГКС, либо начинать терапию с УДХК и при отсутствии эффекта добавлять ГКС, рассматривая и назначение стероид-сберегающих средств [14]. При перекресте АИГ/ПСХ и EASL, и AASLD предлагают использовать комбинацию УДХК и ГКС, хотя эта рекомендация является эмпирической [2, 15].

Проблема оптимального лечения АИГ далека от решения. A. W. Lohse и G. Mieli-Vergani (2011) считают, что вопрос об идеальной терапии должен бы быть решен путем РКИ, но поскольку проведение его маловероятно, необходимо изучать серии случаев и проводить анализ результатов в разных центрах, чтобы использовать этот опыт при выработке дальнейших рекомендаций. В связи с этим позволим себе привести результаты собственных наблюдений в одном Центре.

### Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 80 больных с АИГ, в том числе 76 женщин и 4 мужчин. В 52 случаях имелся моновариант АИГ 1 типа, 4 – 2 типа, 24 – перекрест АИГ/ПБЦ, 4 – АИГ/ПСХ. Диагноз АИГ устанавливался на основании клинических, лабораторных и гистологических данных с помощью упрощенной диагностической системы, рекомендуемой IAING [16]. Гистологическое исследование выполнено у 56 (80%) пациентов. Активность и стадия заболевания оценивалась по шкале METAVIR [17].

Ответ на терапию оценивался, согласно рекомендациям AASLD [2], как ремиссия, или неэффективное лечение, или неполный ответ. Дополнительно выделялись полная (АСТ и АЛТ, а также Ig G ниже верхнего предела нормы)

и неполная ремиссия (снижение АСТ и АЛТ до уровня, менее чем в 2 раза превышающего верхний предел нормы, либо нормализация АЛТ и АСТ без полной нормализации Ig G), как и в других исследованиях [9].

При перекресте с ПБЦ и ПСХ оценивались только случаи, когда назначалась иммуносупрессия. Согласно позиции IAING [13] к ним были отнесены пациенты с повышением АЛТ более чем в 5 раз, а  $\gamma$ -глобулинов и/или Ig G более чем в 2 раза от верхнего предела нормы, кроме того, в пунктате печени выявлялись признаки гепатита с активностью, не коррелирующей со стадией ПБЦ или ПСХ.

При исходном лечении были использованы стандартные схемы [2], имеющие доказательную базу. При недостаточной эффективности проводилось повышение доз преднизолона до 1 мг/кг/сут и азатиоприна до 1,5 мг/кг/сут, а при их неэффективности или наличии побочных эффектов – подбор альтернативных иммуносупрессоров.

### Результаты и их обсуждение

У 27 (33,8%) пациентов исходно выявлялась стадия цирроза печени. Иммуносупрессивная терапия назначалась 74 пациентам из 80, вошедших в исследование, в том числе 50 больным с моновариантом АИГ. Причинами «неназначения» ее были: низкая активность, подтвержденная гистологически (2 пациента); терминальная стадия заболевания (4 пациента). За исключением 2 указанных случаев, у 16 пациентов, имевших относительно низкий уровень АЛТ и АСТ (менее 5 раз выше верхнего предела нормы), гистологически наблюдалась выраженная активность гепатита (А3).

При моноварианте АИГ использовались стандартные схемы монотерапии преднизолоном или комбинация преднизолон + азатиоприн.

Результаты лечения приведены в таблице 1. Использованные в 4 случаях нетипичные схемы были связаны с отказом больных от системных ГКС. Отметим уникальность ситуации, когда временное отсутствие азатиоприна на фармацевтическом рынке заставило нас чаще применять монотерапию ГКС и тем самым позволило ретроспективно сравнить эффективность монотерапии и комбинированной терапии.

Стандартные схемы терапии, применявшиеся у 46 больных, позволили достичь ремиссии у 40 (86,9%) больных, в том числе полной – у 14 (30,4%). В нашем центре комбинированная терапия оказалась значительно более эффективной в достижении ремиссии, чем монотерапия преднизолоном ( $p < 0,02$ ).

Повышение уровня АЛТ, АСТ и Ig G при попытке снижения доз преднизолона до поддерживающих или их отмене наблюдалась у 17 больных. В том числе рецидив при снижении дозы наблюдался у 9 из 46 (19,5%) больных, получавших преднизолон, а при переводе на монотерапию азатиоприном у 5 из 13 (38,5%) больных, которым такая попытка предпринималась.

У 11 больных была произведена полная отмена терапии после 36 месяцев лечения. Рецидив заболевания в течение 1-го года после отмены терапии отмечен у 5 (45,5%) больных. Средние сроки рецидива составили –  $3,8 \pm 2,7$  месяцев.

Ремиссия с исчезновением патогномоничных аутоантител и отсутствием рецидива в течение 3 лет после отмены препаратов наблюдалась у 4 (8%) пациентов, все они исходно получали терапию преднизолон + азатиоприн.

Модификация иммуносупрессии проводилась у 19 пациентов (табл. 2). Она была обусловлена неполным ответом или неэффективностью исходного курса – у 6, рецидивом на фоне перевода на поддерживающие дозы – у 9, побочными эффектами преднизолона – у 4 пациентов.

Таблица 1.

### Анализ эффективности терапии первой линии при АИГ

Варианты терапии	Пациенты (n)	Неэффективное лечение (n (%))	Неполный ответ (n (%))	Неполная ремиссия (n (%))	Полная ремиссия (n (%))
Монотерапия преднизолоном	20	1 (5,0%)	3 (15,0%)	12 (60,0%)	4 (20,0%)
Преднизолон и азатиоприн	26	0 (0%)	1 (3,8%)	14 (53,8%)	10 (38,4%)
Будесонид	3	1 (33,3%)	0 (0%)	2 (67,7%)	0 (0%)
Монотерапия азатиоприном	1	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Всего	50	2 (4,0%)	4 (8,0%)	29 (58,0%)	14 (28,0%)

Модификация курса почти в 90% случаев позволила добиться ремиссии. У 12 (87%) из 14 пациентов повышенные дозы преднизолона (1 мг/кг/сут) в виде монотерапии или в комбинации с азатиоприном оказались более эффективными, чем стандартные.

При анализе таких показателей, как возраст и пол пациента, давность, стадия и активность заболевания на момент диагноза, характер дебюта заболевания, нам не удалось выявить предикторы эффективности терапии.

Нами также проанализированы результаты иммуносупрессивной терапии у 28 больных с признаками АИГ на фоне холестатического заболевания. Использовались различные варианты терапии в сочетании с обязательным назначением УДХК. При перекрестном синдроме АИГ/ПБЦ у всех больных наблюдалось клинико-биохимическое улучшение, соответствующее критериям неполной ремиссии при АИГ. Оно было достигнуто назначением стандартных доз преднизолона – у 10, преднизолона и азатиоприна – у 9, повышенных доз преднизолона и азатиоприна – у 4, будесонида – у 1 пациента. Повышенные дозы преднизолона и азатиоприна были назначены у пациентов с неполным ответом на стандартные дозы (2 пациента), и на будесонид (2 пациента). У 6 (25%) пациентов после отмены иммуносупрессии в дальнейшем на протяжении 3 лет наблюдалось течение ПБЦ без признаков АИГ. Из 4 пациентов с признаками АИГ/ПСХ у 2 удалось достичь клинико-биохимического улучшения на фоне стандартной комбинации преднизолон – азатиоприн, у 1 – повышенными дозами преднизолона и азатиоприна, у 1 – путем назначения метотрексата.

Если тяжелые формы АИГ однозначно лечатся иммуносупрессорами, то показания к лечению

при умеренном течении весьма неопределенны. Описанные у этой категории больных случаи спонтанного улучшения требуют взвешенного подхода при назначении ГКС, сравнения рисков прогрессирования заболевания и связанных с лекарственной терапией осложнений [2]. В то же время есть мнение, что, поскольку АИГ является агрессивным заболеванием с колебаниями активности, мягкое бессимптомное течение может быть временным состоянием, и назначение ГКС должно рассматриваться у всех пациентов, независимо от активности заболевания в дебюте [18]. По нашим данным, у большинства пациентов с умеренным повышением биохимических показателей наблюдалась выраженная гистологическая активность воспаления, что, несомненно, подтверждает ту точку зрения, согласно которой рассматривать иммуносупрессию необходимо и при АИГ с «мягкими» биохимическими изменениями.

Считается, что ремиссия, достигается у 65% пациентов в течение 18 месяцев и у 80% в течение 3 лет [4, 6], что согласуется и с полученными нами данными по эффективности стандартных схем терапии (ремиссия в 86,9% случаев). В нашем исследовании комбинированная терапия преднизолон + азатиоприн оказалась более эффективной в достижении ремиссии, чем монотерапия преднизолоном, что противоречит мнению об их одинаковой эффективности [2]. Мы склонны объяснять этот факт необходимостью применять более высокие дозы ГКС при инициации терапии. Стандартные дозы позволили достигнуть полной ремиссии только у 28% пациентов. При этом модификация курса в сторону повышения доз позволила добиться результата у подавляющего большинства пациентов. Наши результаты подтверждают мнение о необходимости

Таблица 2

## Анализ эффективности модифицированной терапии АИГ.

Вариант терапии	Пациенты (n)	Неэффективное лечение (n (%))	Неполный ответ (n (%))	Неполная ремиссия (n (%))	Полная ремиссия (n (%))
Монотерапия повышенными дозами преднизолона	7	0	2 (28,6%)	3 (42,9%)	2 (28,6%)
Будесонид	1	0	0	0	1 (100%)
Монотерапия азатиоприном	2	0	0	2 (100%)	0
Повышенные дозы преднизолона + азатиоприн	7	0	0	3 (42,9%)	4 (57,1%)
Циклоспорин	2	0	0	0	2 (100%)
Всего	19	0	2 (10,5%)	8 (42,1%)	9 (47,3%)



сти применения повышенных доз преднизолона в комбинации с азатиоприном при АИГ [9].

Наш скромный опыт применения альтернативных иммуносупрессоров (циклоспорина при АИГ и метотрексата при АИГ/ПСХ) показал их эффективность при резистентных вариантах заболевания. У пациентов, получавших будесонид, эффективность лечения различалась.

Известно, что рецидив наблюдается у 75% пациентов после прекращения лечения [19]. По нашим данным, уже в течение первого года после отмены терапии рецидив отмечен почти у половины больных, что диктует необходимость тщательного лабораторного контроля сохранения ремиссии уже в ближайшие сроки отмены терапии.

Наши результаты говорят о целесообразности назначения иммуносупрессии у пациентов с холестатическими заболеваниями и признаками АИГ. Обнадёживает, что ее назначение в 25% случаев позволило перевести в дальнейшем заболевание в моновариант ПБЦ и избежать в последующем применения ГКС.

В заключение еще раз присоединимся к мнению A. W. Lohse и G. Mieli-Vergani (2011): самый разумный подход при АИГ – «адаптировать иммуносупрессивную терапию к индивидуальным потребностям наших пациентов» [9].

### Литература

1. Vergani, D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis / D. Vergani, G. Mieli-Vergani // World J. Gastroenterol. – 2008. – V. 14, N. 21. – P. 3306–3312.
2. Manns, M.P. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis / M.P. Manns [et al.] // Hepatol. – 2010. – V. 51, N. 6 – P. 2193–2213.
3. Copenhagen Study Group for Liver Diseases: effect of prednisone on the survival of patients with cirrhosis of the liver // Lancet. – 1969. – V.1, N. 1. – P. 119–121.
4. Cook, G.C. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis / G.C. Cook, R. Mulligan, S. Sherlock // Q.J. Med. – 1971. – V. 40, N. 158. – P. 159–185.
5. Soloway, R.D. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis / R.D. Soloway [et al.] // Gastroenterol. – 1972. – V. 63, N. 5. – P. 820–833.
6. Murray-Lyon, I.M. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis / I.M. Murray-Lyon [et al.] // Lancet. – 1973. – V.1, N. 1. – P. 735–737.
7. Kirk, A.P. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis / A.P. Kirk [et al.] // Gut. – 1980. – V. 21, N. 1. – P. 78–83.
8. Gleeson, D. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis / D. Gleeson, M.A. Heneghan // Gut. – 2011. – V. 60, N. 12. – P. 1611–1629.
9. Lohse, A.W. Autoimmune hepatitis / A.W. Lohse, G.J. Mieli-Vergani // Hepatol. – 2011. – V. 55, N. 3 – P. 171–182.
10. Schalm, S.W. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns / S.W. Schalm [et al.] // Am. J. Dig. Dis. – 1977. – V. 22, N.11. – P. 973–980.
11. Manns, M.P. European AIH-BUC-Study Group: budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis / M.P. Manns [et al.] // Gastroenterol. – 2010. – V.139, N.4. – P.1198–1206.
12. Czaja, A.J. Autoimmune hepatitis: focusing on treatments other than steroids. / A.J. Czaja // Can. J. Gastroenterol. – 2012. – V. 26, N. 9. – P. 615–620.
13. Boberg, K.M. On behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K.M. Boberg [et al.] // J. Hepatol. – 2011. – V. 54, N. 2. – P. 374–385.
14. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases // J. Hepatol. – 2009. – V. 51, N. 2. – P. 237–267.
15. Chapman, R. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis / R. Chapman [et al.] // Hepatol. – V. 51, N.2. – P. 660–678.
16. Hennes, E. M. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis / E. Hennes [et al.] // Hepatol. – 2008. – V.48, N.1 – P. 169–176.
17. Bedossa, P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. / P. Bedossa, T. Poynard // Hepatol. – 1996. – V. 24, N. 2. – P. 289–293.
18. Czaja, A.J. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis / A.J. Czaja // World J. Gastroenterol. – 2010. – V. 16, N. 8. – P. 934–947.
19. Kanzler, S. Long term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single centre experience / S. Kanzler [et al.] // Gastroenterol. – 2001. – V. 39, N. 5. – P. 339–348.

К.Л. Райхельсон, тел.: +7-911-01-43  
e-mail: kraikhelson@mail.ru