

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

Аутоиммунный гепатит и беременность

Выполнила : Әбдіқалық Н.М

Проверила : Смаилова Ф.К

План:

- Аутоиммунный гепатит эпидемиология, этиология, патогенез
- Классификация АИГ-1, АИГ-2, АИГ-3
- Клиника
- Шкала бальной оценки аутоиммунного гепатита
- Лабораторная и инструментальная диагностика
- Лечение

Классификация аутоиммунных болезней печени

АИГ

гепато-целлюлярный эпителий

ПБЦ

проксимальный отдел

ПСХ

отделы желчных путей

Вариантные формы:

АИГ/ПБЦ

АИГ/ПСХ

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

**- НЕРАЗРЕШИВШЕЕСЯ ВОСПАЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ
НЕИЗВЕСТНОЙ ЭТИОЛОГИИ,
ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЕСЯ ПЕРИПОРТАЛЬНЫМ ИЛИ
БОЛЕЕ ОБШИРНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ
ПРОЦЕССОМ, НАЛИЧИЕМ
ГИПЕРГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ И ТКАНЕВЫХ
АУТОАНТИТЕЛ, КОТОРОЕ В БОЛЬШИНСТВЕ
СЛУЧАЕВ ОТВЕЧАЕТ НА
ИММУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ**



Немного истории

В 1950 г. J. Waldenstrom описал у молодых женщин быстро прогрессирующий гепатит с исходом в цирроз печени, протекавший с желтухой, аменореей, повышенным уровнем γ -глобулинов, с выраженным улучшением при лечении АКТГ. На основании обнаружения при этом заболевании анти- нуклеарных антител (ANA) I. Маскау и соавт. в 1956 г. назвали это заболевание люпоидным гепати- том, а в 1965 г. предложили термин «аутоиммунный гепатит»

Эпидемиология

Частота. 1-1,9 случаев на 100 000 населения европеоидной расы в США и Европе. Есть мнение, что заболеваемость существенно ниже в странах Азии и Африки

Пол. Женщины страдают чаще, чем мужчины.

В среднем соотношение полов женщины/мужчины оценивается как 4:1.

Возраст. АИГ может развиваться в любой возрастной группе, но АИГ-1 чаще всего затрагивает людей в возрасте от 10 до 30 лет и от 40 до 60 лет.

АИГ-2 поражает главным образом детей в возрасте от 2 до 15 лет

Соотношение заболеваемости АИГ-1 к АИГ-2 оценивается как 1.5-2:1 в Европе и Канаде и 6-7:1 в Северной Америке, Южной Америке и Японии.

Этиология



1. Генетическая предрасположенность. Гены HLA главного комплекса гистосовместимости (МНС), расположенные на коротком плече хромосомы 6, по-видимому, играют основную роль в предрасположенности к болезни. Существует также доказательство роли других, не HLA локусов, которые кодируют факторы комплемента, иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов.

2. Триггеры.

В качестве возможных запускающих факторов АИГ, помимо HAV, HBV, HCV, EBV, рассматриваются также вирус простого герпеса (HSV1), цитомегаловирус (CMV) и вирус кори

3. Аутоантигены. Наиболее часто рассматриваемые:

- асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R) для антител против ASGP-R;
- цитохром P450 2D6 (CYP2D6) для anti-LKM-1 аутоантител.

4. Дисфункция иммунорегуляторных механизмов. АИГ может развиваться как компонент синдрома аутоиммунной полиэндокринопатической эктодермальной дистрофии (АРЕСЕД) у 10-20% пациентов. При этом достаточно часто в процесс вовлекается не только печень, но и крупные железы внешней и внутренней секреции, в том числе поджелудочная железа, щитовидная железа, слюнные железы.

Триггеры

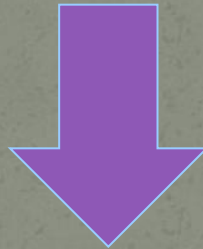
- Вирусы гепатита А, В, С, D
 - Вирус простого герпеса (тип 1)
 - Вирус Эпштейна-Барра
 - Вирус ветряной оспы
 - Интерферонотерапия (при гепатите В и С)
 - Бактерии
 - Сальмонеллезный антиген
 - Дрожжевые грибки
 - Токсины
- Лекарственные препараты:
 - Оксифенизатин
 - α -Метилдопа
 - Нитрофурантоин
 - Миноциклин
 - Кетоконазол
 - Диклофенак
 - Дантролен
 - Клометацин
 - Пропилтиоурацил
 - Тикринафен
 - Изониазид и др.

Патогенез

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

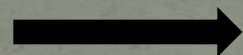
Дефект иммунологического контроля аутореактивности
(потеря толерантности к аутоантигенам)

Появление и персистенция
“запрещенных клонов”
аутореактивных клеток

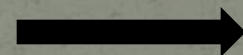


Триггеры:
- гепатотропные вирусы (А,В, С, D, G)
- негепатотропные (EBV, HSV-I)
- лекарства
- факторы окружающей среды

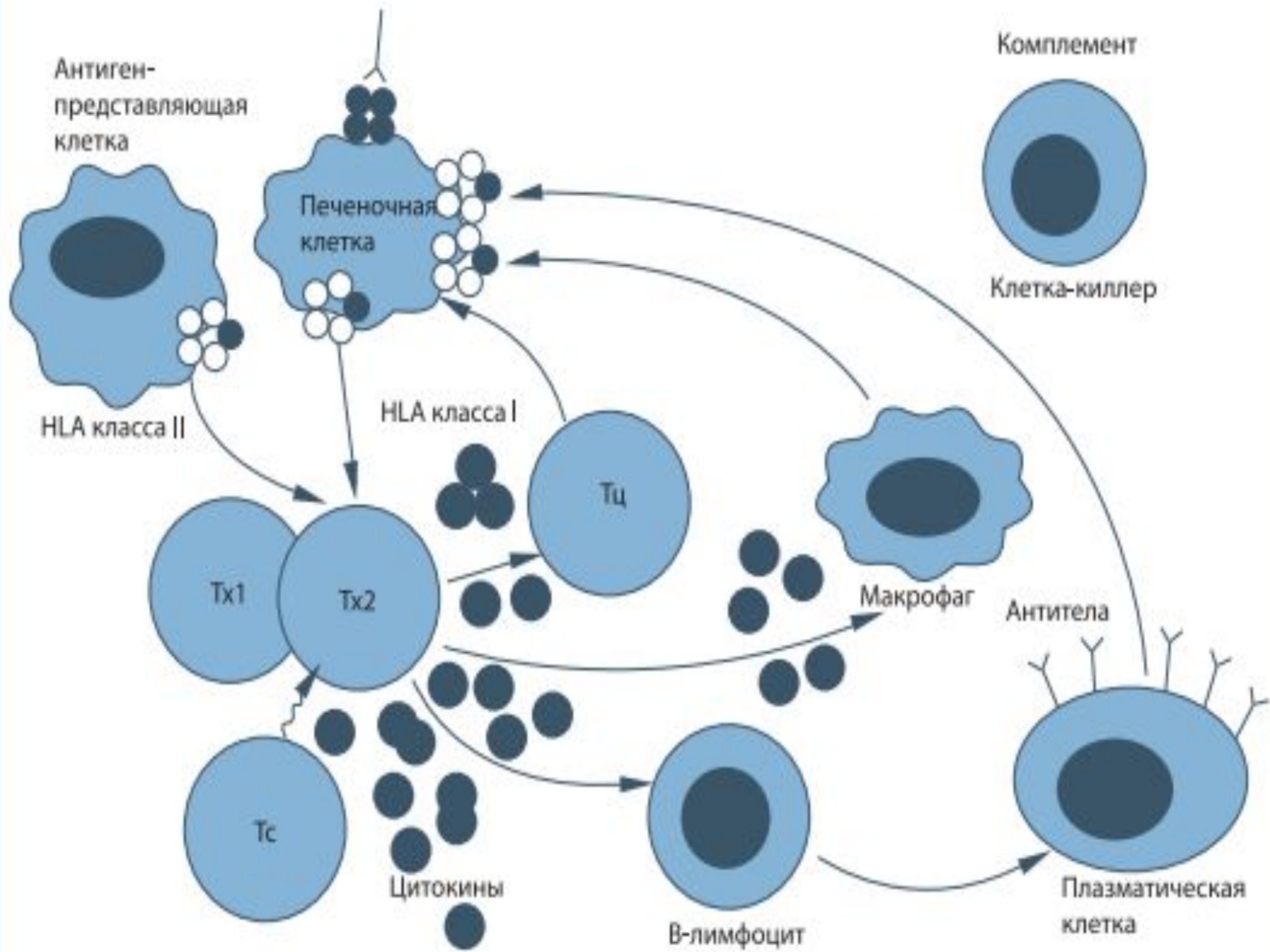
ВОСПАЛЕНИЕ
НЕКРОЗ
АПОПТОЗ



ФИБРОЗ



ЦИРРОЗ
ПЕЧЕНИ



- дисбаланс CD4/CD8 лимфоцитов в пользу первой субпопуляции;
- увеличение количества Т-хелперов 1-го типа, продуцирующих провоспалительные цитокины (ИФН- γ , ИЛ-2, TNF- α);
- гиперактивность антителопродуцирующих В-клеток;
- сенсбилизация К-лимфоцитов, осуществляющих антителозависимую клеточную цитотоксичность;
- повышенная экспрессия HLA II класса на поверхности гепатоцитов.
- активация аутореактивных клонов Т, В и К-лимфоцитов
- продукция медиаторов воспаления
- повреждение ткани печени и развитие системного воспаления

Классификация аутоиммунного гепатита

- АИГ типа I (АИГ-1) характеризуется циркуляцией антинуклеарных антител (ANA) у 70-80% больных и/или антигладкомышечных аутоантител (SMA) у 50-70% больных, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами p-типа (p-ANCA).
- АИГ-1 может развиваться в любом возрасте, но более типичен в 10-20 лет и в период постменопаузы. Формирование цирроза отмечают у 43% нелеченых больных в течение первых 3 лет. У большинства пациентов наблюдают хороший ответ на терапию ГКС, при этом у 20% сохраняется стойкая ремиссия после отмены иммуносупрессоров.

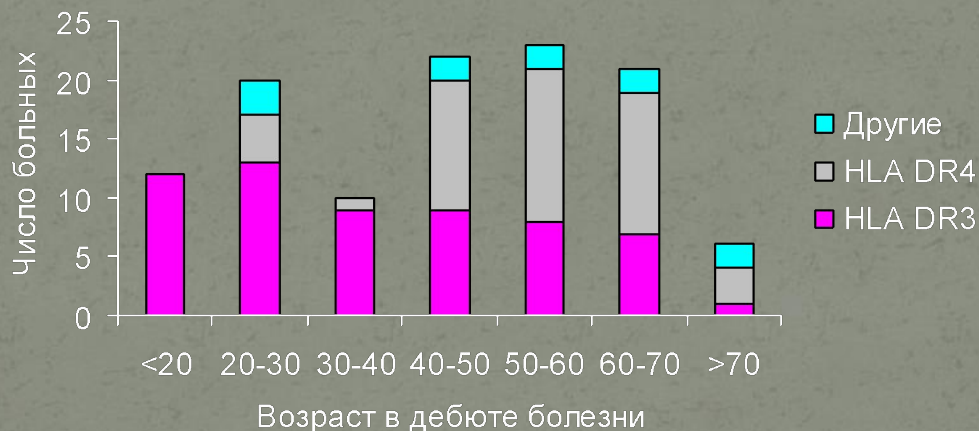


- АИГ типа II (АИГ-2) характеризуется циркуляцией антител к **микросомам печени и почек** 1-го типа (анти-LKM-1), определяемых у 100% больных, иногда в сочетании с анти-LKM-3 и антителами к **печеночному цитозольному протеину** (анти-LS-1).
- АИГ-2 встречаются существенно реже (10-15% больных АИГ) и преимущественно у детей от 2 до 14 лет. Взрослые составляют 20% от общего числа пациенток в Европе и лишь 4% в США. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. Цирроз за 3-летний период формируется в 2 раза чаще (у 82%), чем при АИГ-1, что определяет худший прогноз. При АИГ-2 наблюдают более выраженную резистентность к медикаментозной иммуносупрессии; отмена препаратов обычно ведет к рецидиву.

АИГ типа III (АИГ-3) характеризуется наличием в крови антител к **растворимому печеночному антигену** (анти-SLA) и **печеночно-панкреатическому антигену** (анти-LP). Этот тип выделяют не все авторы; многие рассматривают его как подтип АИГ-1, учитывая одинаковое клиническое течение и частое (74%) выявление соответствующих серологических маркеров (ANA и SMA).

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ ПРИ АУТОИММУННОМ ГЕПАТИТЕ

- В ЕВРОПЕ И СЕВЕРНОЙ АМЕРИКЕ - **HLA-B8-DR3** (молодой возраст, тяжелое течение), РЕЖЕ **HLA-B8-DR4** (пожилой возраст, мягкое течение)
- В ЯПОНИИ - ТОЛЬКО **HLA DR4**



King`s College Hospital, London, UK

- НАБЛЮДЕНИЕ СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ohira et al., Fukushima J.Med.Sci. 1998; 44(2):113-120

- ПОЛОВАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

- ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ TNF –
Czaja A.J. et al. Gastroenterology 1999; 117(3):645-652

Клиника

- желтуха
- астенический синдром
- желтуха
- лихорадка
- артралгии, миалгии
- абдоминального дискомфорта (в том числе из-за гепато- и спленомегалии)
- **астенический симптомы**

Объективно:

- гепато- и спленомегалия
- Телеангиоэктазия
- Пальмарная эритема



- усталость / недомогание;
- анорексия;
- дискомфорт в животе;
- гепатомегалия (обнаруживается примерно у 80% пациентов);
- желтуха (примерно у 70% больных);
- энцефалопатия (редко, примерно у 15% пациентов);
- зуд, как правило, слабый (тяжелый зуд не является типичным);
- артралгия с участием мелких суставов является распространенным явлением;
- тошнота;
- лихорадка (гипертермия);
- "сосудистые звездочки" на коже (телеангиоэктазии) - примерно у 60% больных;
- желудочно-кишечные кровотечения, связанные с портальной гипертензией (редко);
- спленомегалия (редко, примерно у 30% больных);
- асцит (редко, примерно у 20% больных).

Соответственно желтухе, могут отмечаться вторичные признаки гипербилирубинемии: темная моча и светлый стул.

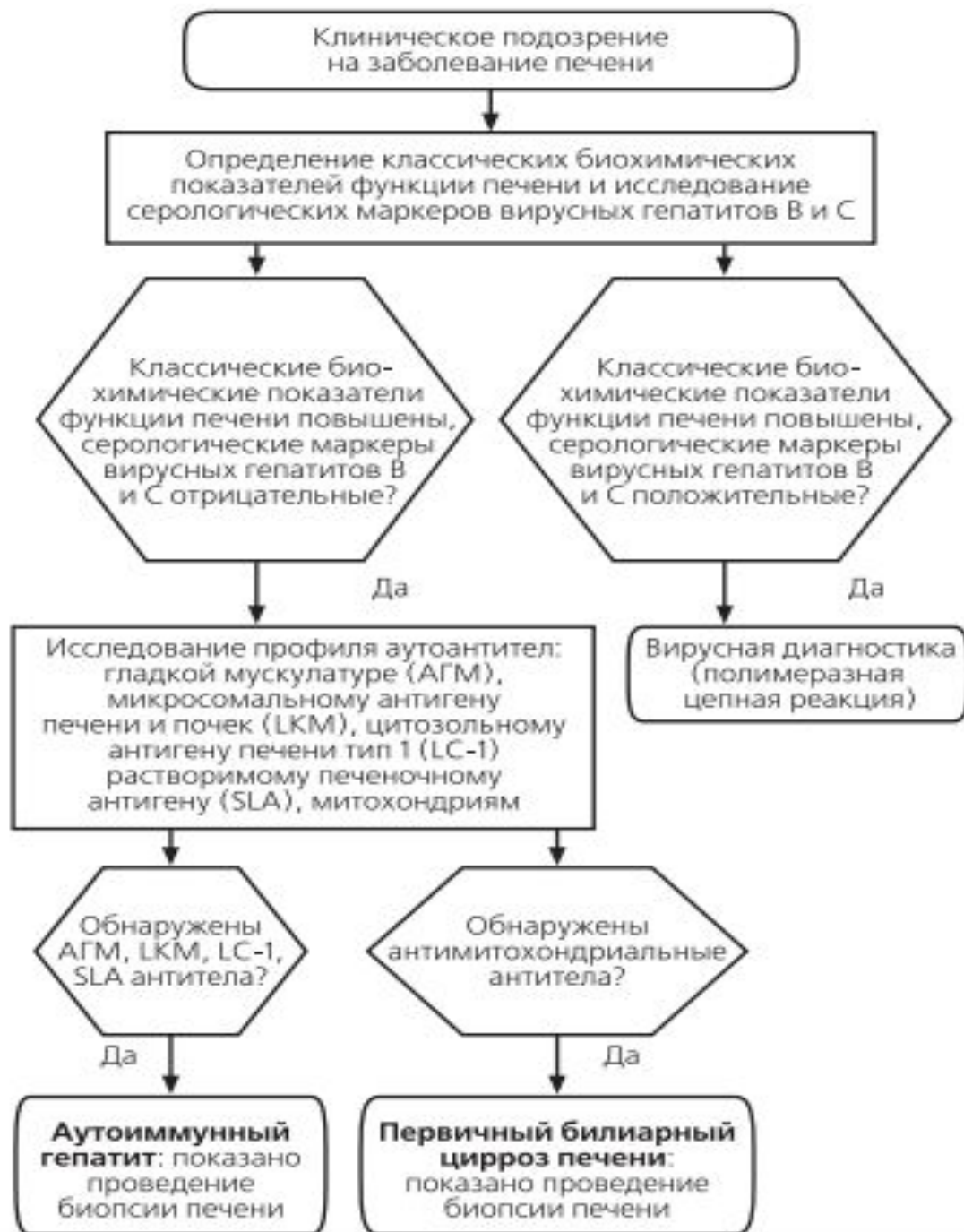
Могут присутствовать диарея, тошнота, миалгии, гирсутизм, аменорея, боль в легких вследствие плеврита.

Носовые кровотечения, кровоточивость десен, синяки, связанные с минимальными травмами, также являются частыми жалобами.

Системные проявления

Обычно внепеченочные проявления не доминируют и им предшествуют симптомы гепатита!

- аутоиммунный тиреоидит - 12%;
 - - болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) - 6%;
 - - язвенный колит - 6%;
 - - ревматоидный артрит - 1%;
 - - пернициозная анемия - 1%;
 - - системный склероз - 1%;
 - - Кумбс-положительная гемолитическая анемия - 1%;
 - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура - 1%;
 - - лейкоцитокластический васкулит - 1%;
 - - нефрит - 1%;
 - - узловатая эритема - 1%;
 - - эозинофилия - 1%;
 - - увеит - 1-2%;
 - - фиброзирующий альвеолит - 1%.
- красный плоский лишай;
- псориаз;
- пемфигоид.



Аутоиммунный гепатит (лабораторные данные)

- γ -глобулины: $\uparrow\uparrow\uparrow$
- Иммуноглобулины: $\uparrow\uparrow$ IgG
- Аутоантитела: ANA, SMA, LKM1
- LE-клеточный тест: у 15% больных как единственный маркер АИГ, у 12% - в сочетании с ANA, у 4% - в сочетании с SMA, у 8% - все три иммуносерологических маркера
- Ревматоидный фактор (RF)+
- СОЭ $\uparrow\uparrow\uparrow$
- Цитопения
- Эозинофилия
- Кумбс-положительная гемолитическая анемия
- Синдром цитолиза: \uparrow 5-10 N
- Гипербилирубинемия: 2-10 мг/дл
- Синдром холестаза: \downarrow 2 N (ЩФ/АСТ или АЛТ $<$ 1,5)

Таблица 1. Диагностические критерии аутоиммунного гепатита, разработанные Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) (по В.Т. Ивашкину и соавт., 2009).

Критерий	Количество баллов
Повышение уровня сывороточного IgG: более 16 г/л	1
более 18,5 г/л	2
Аутоантитела: ANA, ASMA или LKM более 1:40	1
более 1:80 или SLA/LP+	2
Гистологическая картина: не противоречит диагнозу АИГ	1
характерна для АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита	2

Примечание: более 5 баллов – диагноз АИГ вероятен; более 6 – диагноз АИГ подтвержден; АИГ – аутоиммунный гепатит.

Таблица 2. Показания к лечению аутоиммунного гепатита, данные клиники Мэйо (Ивашкин В.Т., 2001)

Абсолютные	Относительные	Лечение не проводится
Выраженные симптомы	Симптомы умеренно выраженные или отсутствуют	Бессимптомное течение с небольшими лабораторными изменениями
Неуклонное прогрессирование	АСТ 3–9 норм	АСТ <3 норм
АСТ ≥ 10 норм	γ -глобулины <2 норм	Выраженная цитопения
АСТ ≥ 5 норм + γ -глобулины ≥ 2 норм	Перипортальный гепатит	Портальный гепатит
Мостовидные или мультилобулярные некрозы		Неактивный цирроз, декомпенсированный цирроз с кровотечением из вен пищевода в анамнезе

Лабораторная диагностика

Тест	Результат
АСТ:	В среднем повышается до 200-300 МУ/л
АЛТ: -	В среднем повышается до 200-300 МУ/л
Билирубин: - увеличение у 80-90% пациентов с АИГ	Небольшое и умеренное повышение. Более высокие уровни билирубина наблюдаются при холестатической форме АИГ (редко)

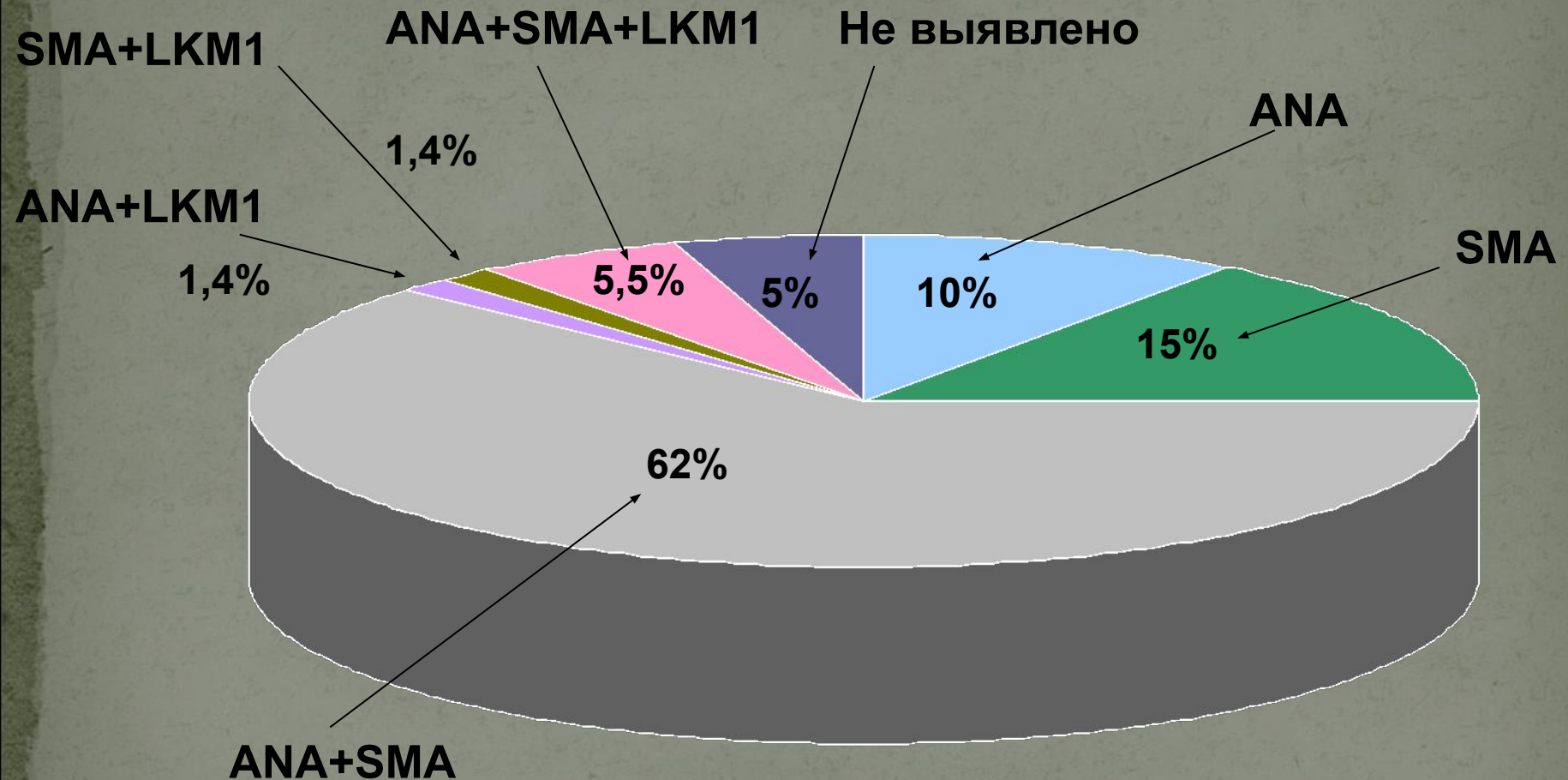
Гамма-глобулин:	повышен в 1,2-3,0 раза; более заметное повышение наблюдается у пациентов с АИГ-1 типа, чем с АИГ-2
Альбумин	Ниже нормы, особенно при тяжелых формах или циррозе
Протромбиновое время (РТ)	Удлинение
Антинуклеарные антитела (ANA):	АИГ-1: - титр 1:80 и выше у взрослых - титр 1:40 и выше у детей
Антитела к гладким мышцам (F-актину), SMA:	АИГ-1:
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ): СХ	Небольшое или умеренное повышение. Более высокий уровень наблюдается при холестатической форме (редко) и/или при синдроме перекрытия
Щелочная фосфатаза: - только 21% пациентов с АИГ имеют уровни ЩФ, превышающие норму в 2 раза СХ	Небольшое или умеренное повышение. Более высокий уровень наблюдается при холестатической форме (редко) и/или при синдроме перекрытия

АИГ	Аутоантитела	Частота встречаемости аутоантител у больных АИГ (%)*
Тип 1	Антиядерные антитела (ANA)	70-80
	Антитела к гладкой мускулатуре (SMA)	50-70
	Антинейтрофильные антитела р-типа (p-ANCA)	65-95
Тип 2	Антитела к микросомам печени и почек I типа (LKM-1)	100
	Антитела к цитоплазматическому антигену печени (LC-1)	30-50
Тип 3	Антитела к растворимому антигену печени и печеночно-панкреатическому антигену (SLA/LP)	30

Диагностическое значение имеют следующие антитела:

- ANA – антинуклеарные антитела;
- SMA – антитела к гладким мышцам (актиновые);
- LKM – антитела к микросомальному антигену печени и почек (LKM-1 к CYP2D6, LKM-2 к CYP2C9, LKM-3 к УДФ-глюкуронилтрансферазе и CYP1A2);
- LM – антитела к митохондриям печени;
- анти-ASgP-R – антитела к асиалогликопротеиновому рецептору;
- анти-SLA – антитела к растворимому антигену печени (цитокератину);
- анти-LC1 – антитела к цитозольному антигену печени;
- анти-LP – антитела к цитозольному антигену печени и поджелудочной железы;
- анти-LPM – антитела к антигену 60-kDa плазматической мембраны гепатоцитов человека;
- антитела к сфинголипидам – антитела к сульфатированному галактоцерамиду.

Сывороточные аутоантитела и частота их выявления у больных АИГ (n=73)



ANA - антинуклеарные антитела; **SMA** – антитела к гладкой мускулатуре;

LKM1 – печень-почки микросомальные антитела 1 типа

Клиника им.Е.М. Тареева, 2004г.

Методы визуальной диагностики

ультрасоно-графия (УЗИ)

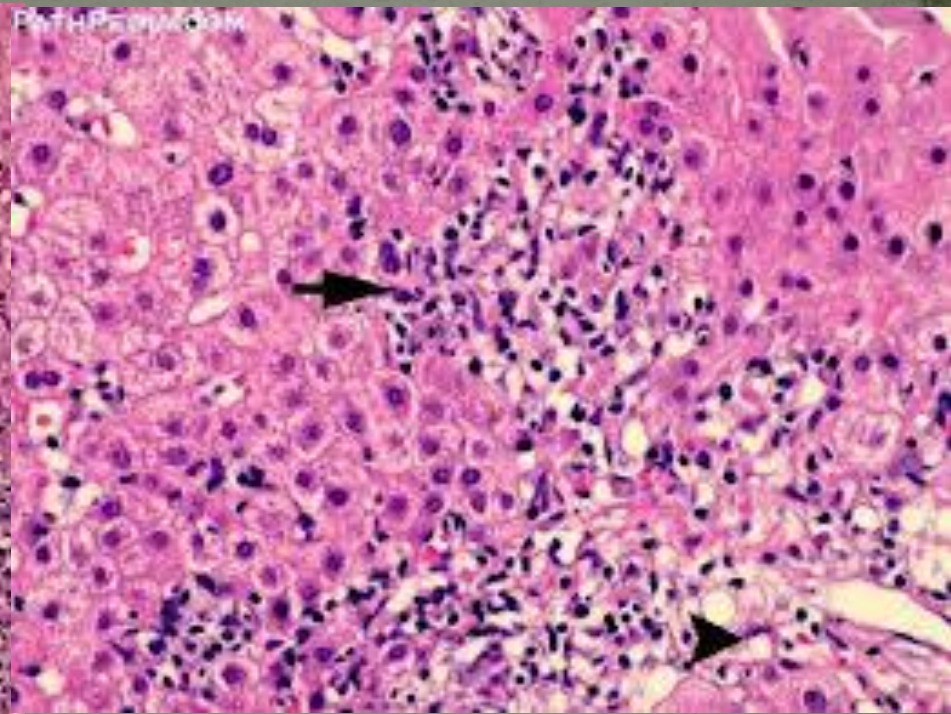
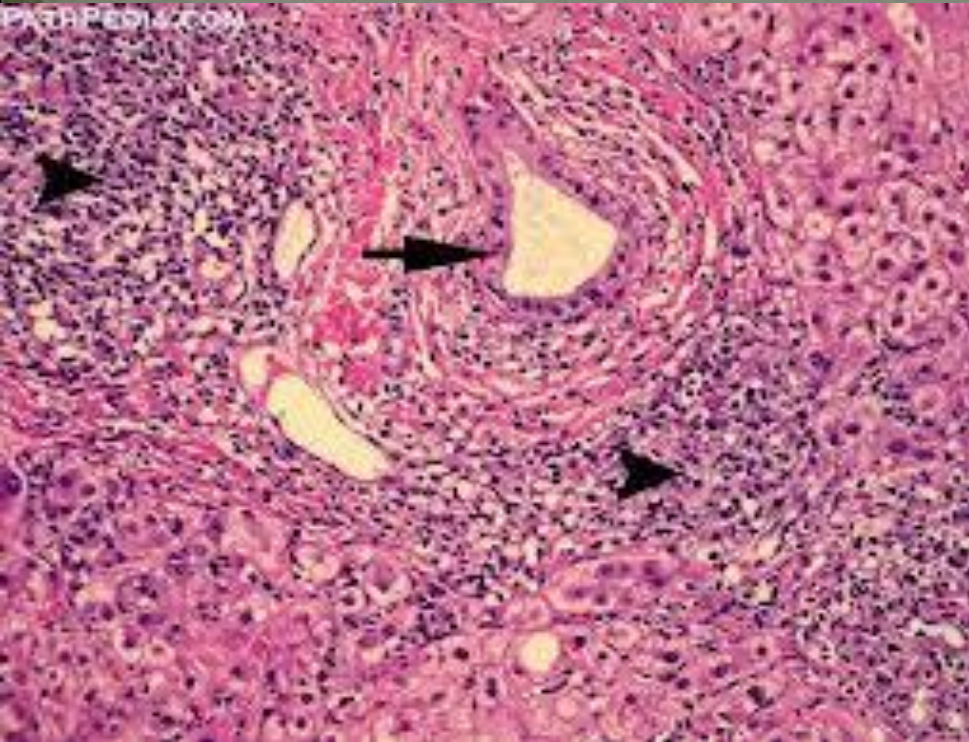
компьютерная томография

(КТ) и магнитно-

резонансная томография

(МРТ)

Гистологические изменения.



- Перипортальное воспаление
- Плазматочная инфильтрация
- Вовлечение в воспалительный процесс всех отделов ацинуса (панацинарный гепатит)
- Центролобулярный некроз

Диагноз: Аутоиммунный гепатит на стадии цирроза печени с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия) и системными проявлениями (кожный, суставной, лихорадочный синдромы), длительно леченный кортикостероидами.

Осложнения: Распространенный остеопороз, перелом шейки бедра справа (3 остеосинтеза), посттравматический артроз

Дифференциальный диагноз АИГ

- Острый гепатит
- Хронический гепатит
- Болезнь Вильсона-Коновалова
- Идиопатический гемохроматоз
- α 1-антитрипсиновая недостаточность
- Алкогольный гепатит

BC
or
Ig
M,
H
B
V
D
N
A,
an
ti
H
C
V,
H
C
V
R
N
A,

Признак	Хронический аутоиммунный гепатит	Хронический вирусный гепатит В	Хронический вирусный гепатит С
Преобладающий пол	Женский	Мужской	Без преобладания
Преимущественный возраст	15–25 лет, период менопаузы		Все возрастные группы
HBsAg в сыворотке	Отсутствует	Выявляется	Отсутствует
HCVAg в сыворотке	Отсутствует	Отсутствует	Присутствует
Внепеченочные проявления	Характерны	Могут быть	Отсутствуют
Принадлежность к группам риска	Отсутствует	Высокая	Очень высокая
Клиническое течение	Быстро прогрессирующее	Манифестное, наличие спонтанных ремиссий	Длительное, слабо манифестное
Активность трансаминаз	Высокая (увеличение в 10 раз и более)	Средняя	Низкая
Повышение уровня γ -глобулинов	Значительное	Умеренное	Умеренное или отсутствует
Антитела к актину	Определяются в высоком титре	Отсутствуют	Отсутствуют
Антинуклеарные антитела	Определяются в высоком титре	Отсутствуют	Отсутствуют
Развитие гепатоцеллюлярной карциномы	Риск низкий	Риск высокий	Риск высокий
Эффективность приема глюкокортикоидов	Выражена	Плохая	Плохая

СТАНДАРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

- Преднизолон 30-40 мг/сут с последующим по достижении эффекта снижением доз до 15-10-5 мг/сут
- Преднизолон 10-20 мг/сут + азатиоприн 50-100 мг/сут с последующим по достижении эффекта снижением доз до поддерживающих (10-5 мг/сут и 50-25 мг/сут соответственно)

ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

Преднизолон + Азатиоприн	Преднизолон
30 мг – первая неделя	60 мг – первая неделя
20 мг – вторая неделя	40 мг – вторая неделя
15 мг – 3 и 4 недели	30 мг – 3 и 4 недели
10 мг – поддерживающая доза	20 мг – длительно
Азатиоприн 50 мг со второй недели	

КОНТРОЛЬ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРАПИИ

АСТ, АЛТ, БИЛИРУБИН, γ-ГЛОБУЛИНЫ	На 3, 6, 9, 12 нед, затем каждые 6 мес в течение 1 года, затем 1 раз в год
ANA, SMA, LKM-1	Каждые 3 мес
БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ	При достижении ремиссии по другим критериям

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

- ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 2 ГОДА
- ДО ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ ПО ВСЕМ КРИТЕРИЯМ

Беременность и АИГ



Если пациентка планирует беременность, она получает только кортикостероиды, поскольку отсутствие эмбриотоксичности при приеме преднизона и преднизолона считается доказанным. Если схема лечения, применявшаяся до беременности, включала в себя комбинацию с азатиоприном, то последний целесообразно отменить, поскольку в экспериментальных исследованиях на животных описаны редкие случаи нарушений внутриутробного развития. Однако, если беременность наступила на фоне текущего проведения комбинированной терапии, эта терапия продолжается, поскольку переход на монотерапию может вызвать ухудшение течения АИГ у беременной женщины. При этом риск развития нарушений внутриутробного развития плода будет ниже, чем риск обострения заболевания у матери при переходе на монотерапию.

Использованные литературы

- Handbook of liver disease /edited by Lawrence S. Friedman, Emmet B., © by Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2012
- Hepatology. A Clinical Textbook. Third Edition Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer, Flying Publisher, 2012
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Научно-практическое издание, 2008
- Лейшнер У. Аутоиммунный гепатит /пер. с нем. и научная редакция проф. Шептулин А., Ситкин С., М.: Анахарсис, 2008
- "British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis" Gleeson D, Heneghan MA, "Gut" journal, jul 2011
- <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B0%D1%83%D1%82%D0%BE%D0%B8%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9-%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82-k75-4/13626>