

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аутоиммунный гепатит - "персистирующее (неразрешившееся) воспаление печени неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественно перипортальным гепатитом или более обширным воспалительным процессом, сопровождающееся гипергаммаглобулинемией, присутствием тканевых аутоантител в сыворотке и в большинстве случаев отвечающее на иммуносупрессивную терапию".

КЛАССИФИКАЦИЯ

АИГ типа I - антитела к ядерным антигенам или к гладкой мускулатуре, антинейтрофильные антитела р-типа

АИГ типа II - антитела к печеночно-почечным микросомам 1 типа, направленные против цитохрома Р-450 11 D6

АИГ типа III - антитела к солюбилизованному печеночному антигену

ЭТИОЛОГИЯ

- 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

В патогенезе аутоиммунного гепатита важное значение принадлежит дефектам иммунорегуляции, в частности, снижению Т-супрессорной функции лимфоцитов и появлению различных аутоантител. Эти антитела фиксируются на мембране гепатоцитов, благодаря чему создаются условия для развития антителозависимых цитотоксических реакций, повреждающих печень и вызывающих развитие иммунного воспаления.

ЖАЛОБЫ

Описывают два варианта начала аутоиммунного гепатита.

Первый вариант начинается как острый вирусный гепатит (слабость, отсутствие аппетита, появление темной мочи, затем интенсивная желтуха с выраженной гипербилирубинемией и высоким уровнем aminотрансфераз в крови), в дальнейшем в течение 1-6 мес. разворачивается четкая клиническая картина аутоиммунного гепатита.

Второй вариант начала заболевания характеризуется преобладанием в клинической картине внепеченочных проявлений и лихорадки, что приводит к ошибочному диагнозу СКВ, ревматизма, ревматоидного артрита, сепсиса

1. Основные жалобы больных — выраженная общая слабость, утомляемость, значительное снижение трудоспособности; снижение аппетита, боли и чувство тяжести в правом подреберье, тошнота; появление желтухи, кожного зуда; боли в суставах; повышение температуры тела; появление различных сыпей на коже; нарушение менструального цикла.

2. При осмотре больных выявляются желтуха различной степени выраженности, изменения кожи (геморрагические экзантемы в виде четких точек или пятен, после их исчезновения остаются пигментные пятна; волчаночноподобная эритема, нередко «бабочка» на лице; узловатая эритема; очаговая склеродермия); лимфаденопатия. При тяжелом течении заболевания появляются сосудистые звездочки, гиперемия ладоней.

3. Поражение системы органов пищеварения.

Гепатомегалия. Печень болезненна, консистенция ее умеренно плотная. Возможно увеличение селезенки (не у всех больных). В периоды резко выраженной активности гепатита наблюдается преходящий асцит. Практически у всех больных имеется хронический гастрит со сниженной секреторной функцией.

4. Внепеченочные системные проявления.

- Ревматоидный артрит
- Гемолитические анемии
- Нефропатии
- Системная красная волчанка (СКВ)
- Аутоиммунный тиреоидит
- Аутоиммунная тромбоцитопения
- Ревматический васкулит
- Иридоциклит
- Конъюнктивит
- Язвенный колит (редко)
- Целиакия (редко)
- Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа (редко)

- Фиброзирующий альвеолит
- Синдром Рейно
- Бронхиальная астма
- Витилиго, алопеция, красный плоский лишай
- Очаговая склеродермия
- Синдром Шегрена
- CREST-синдром
- Overlap-синдром с ПБЦ или ПСХ
- Полимиозит
- Лихорадящий панникулит
- Сахарный диабет 1 типа

ДИАГНОСТИКА

1. Общий анализ крови: нормоцитарная, нормохромная анемия, нерезко выраженная лейкопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ. Вследствие выраженного аутоиммунного гемолиза возможна высокая степень анемии.
2. Общий анализ мочи: возможно появление протеинурии, микрогематурии (при развитии гломерулонефрита); при развитии желтухи появляется билирубин в моче.
3. БАК: гипербилирубинемия с увеличением конъюгированной и неконъюгированной фракций билирубина; увеличение активности aminотрансфераз (прежде всего аланиновой) не менее, чем в 5 раз, нередко даже в 10 раз по сравнению с нормой; увеличение содержания в крови органоспецифических ферментов печени (фруктозо-1-фосфатальдолазы, аргиназы, орнитинкарбамоилтрансферазы); снижение содержания альбумина и значительное повышение γ -глобулинов; повышение тимоловой и снижение сулемовой проб.
4. Иммунологический анализ крови: снижение количества и функциональной способности Т-лимфоцитов-супрессоров; появление циркулирующих иммунных комплексов и довольно часто — волчаночных клеток, антинуклеарного фактора; повышение содержания иммуноглобулинов. Может быть положительная реакция Кумбса, она выявляет антитела к эритроцитам. Наиболее характерны DR3, DR4.

5. Серологические маркеры аутоиммунного гепатита.

Тип 1 антитела к ядерным антигенам или к гладкой мускулатуре, антинейтрофильные антитела **p**-типа

Тип 2 антитела к печеночно-почечно микросомам 1 типа, направленные против цитохрома P450 11 **D6**

Тип 3 антитела к солюбилизованному печеночному антигену

Диагностические критерии аутоиммунного гепатита.

- Повышение уровня трансаминаз АСТ и АЛТ
- Повышение уровня гамма-глобулинов и IgG более чем в 1,5 раза (от нормы)
- Повышение титра аутоантител:
у взрослых $\geq 1:80$, у детей $\geq 1:40$
- Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В, С и D
- Гистологические признаки: хронический активный гепатит, ступенчатые (мелкоочаговые) некрозы, мостовидные некрозы
- Регулярное употребление алкоголя в дозах $< 30-40$ г в день

Методы визуальной диагностики

Методы визуальной диагностики, такие как ультрасоно- графия (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно- резонансная томография (МРТ), не играют существенной роли в диагностике АИГ. Однако они позволяют исключить злокачественные опухоли печени (правда, редко встречаю-щиеся у больных АИГ) и помогают установить, прогрессирует ли аутоиммунный гепатит (с исходом в цирроз печени).

Одним из наиболее важных методов подтверждения этого диагноза является биопсия печени с последующим гистологическим исследованием биоптатов.

Не существует патогномоничных гистологических признаков аутоиммунного гепатита, однако, некоторые изменения являются весьма типичными.

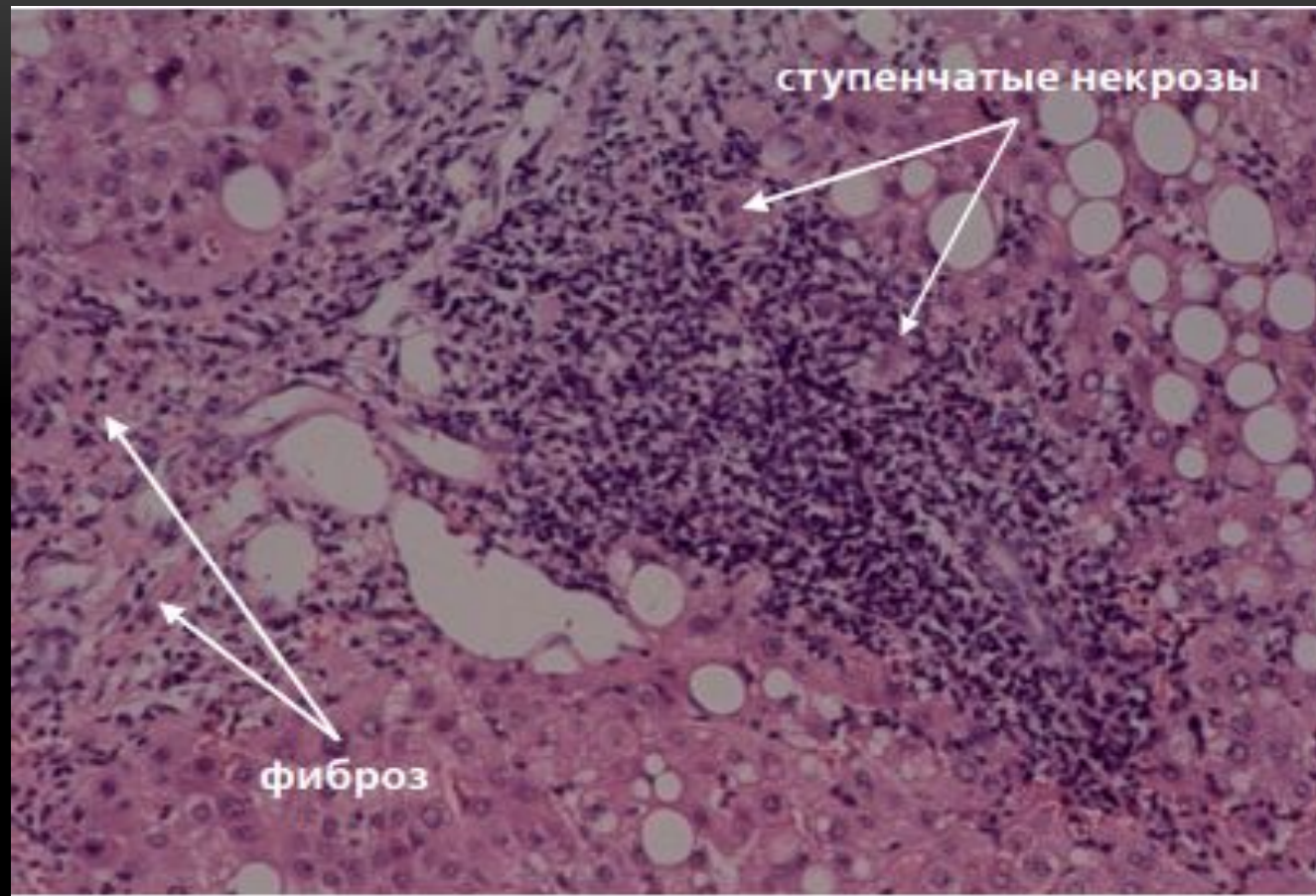
Портальные поля инфильтрированы в различной степени преимущественно Т-лимфоцитами и плазматическими клетками.

Примерно в 1/3 случаев 12 воспалительные инфильтраты затрагивают желчные протоки, но не сосудистую систему. Они способны проникать в паренхиму печени, вызывая отделение и разрушение отдельных гепатоцитов или их небольших групп, т.н. ступенчатые некрозы.

Внутри долек возникает баллонная дегенерация гепатоцитов с их отеком, образованием «розеток» и некрозом отдельных гепатоцитов или их групп.

Центролобулярные некрозы наиболее характерны для острых случаев с фульминантным течением.

Мостовидные некрозы представляют собой дорожки некрозов, которые соединяют соседние перипортальные поля или проникают в центральные участки печеночной дольки



Картина АИГ с плотной круглоклеточной инфильтрацией портальных полей, которая в определенных участках уже затронула печеночную дольку и вызвала отсечение некоторых гепатоцитов (ступенчатые некрозы). В левой части рисунка можно видеть формирующийся фиброз