

4. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // РМЖ. 2006. № 15. С. 1073-1078.

5. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? *Rev Gastroenterol Dis* 2004;4:33

Резюме

НПВП-ГАСТРОПАТИИ

Жумадилова З.К., Муздубаева Ж.Е., Каскабаева А.Ш.

**Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан
Многопрофильная больница Алтайского региона, Россия**

В статье описаны побочные эффекты лечения НПВП и их профилактика.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, гастропатия, профилактика.

Тұжырым

СЕҚҚД ДАМЫҒАН ГАСТРОПАТИЯЛАР

Жұмаділова З.К., Муздубаева Ж.Е., Қасқабеева А.Ш.

**Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Қазақстан
Алтай аймағының көпсалалы клиникасы, Ресей Федерациясы**

Осы мақалада стероидты емес қабынуға қарсы дәрілерден дамыған жағымсыз әсерлер мен олардың алдын алуы баяндалған.

Негізгі сөздер: стероидты емес қабынуға қарсы дәрілер, гастропатия, алдын алуы.

УДК 616.36-002-071

Жумадилова З.К., Муздубаева Ж.Е., Каскабаева А.Ш., Кусаинова А.А.

Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АУТОИММУННОМ ГЕПАТИТЕ

Аннотация

В статье представлены современные представления о диагностике и лечении аутоиммунного гепатита.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, преднизолон, поражение печени.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой актуальную медицинскую проблему с точки зрения, как своевременной диагностики, так и терапии.

АИГ впервые был выделен из группы болезней печени в начале 50-х годов, как хроническое поражение печени у молодых женщин, характеризующееся желтухой, плазмноклеточной инфильтрацией ткани печени, формированием цирроза и наличием гипергаммаглобулинемии [1].

Термин «люпоидный» гепатит ввел в 1956 году Дж. Маккей с соавторами в журнале *Lancet*, так как при этом заболевании нередко в сыворотке крови больных выявлялись волчаночные клетки. В последующие годы, люпоидный, или классический, АИГ стали называть аутоиммунным активным хроническим гепатитом, но в 1993 году Международная группа по изучению болезней печени предложила термин АИГ, а также критерии установления его диагноза [2].

Согласно современному определению, АИГ представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, протекающее с плазмноклеточной инфильтрацией, перипортальным или более обширным воспалением, значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови аутоантител.

По данным различных авторов, распространенность АИГ варьирует от 2,2 до 17 случаев на 1 млн населения. АИГ обусловлены 10–23% хронических заболеваний печени. Болеют преимущественно женщины (соотношение мужчин и женщин 1:12). Заболевание чаще развивается в возрасте от 15 до 24 лет, второй пик заболеваемости отмечается в возрастной период от 45 до 55 лет. Пусковой агент пока неизвестен, однако, есть

некоторые данные о роли вирусов гепатита [3,4], кори [5], Эпштейн-Барр вируса [6], а также интерферона [7] как инициаторов начала АИГ.

Хронический АИГ может в течение нескольких месяцев или лет оставаться бессимптомным до того момента, когда проявится желтуха и можно будет поставить точный диагноз. Начало заболевания может носить различный характер. Можно выделить два варианта начала этого заболевания:

1. У одних больных заболевание начинается как острый вирусный гепатит: появляется слабость, отсутствует аппетит, моча темнеет, возникает желтуха с выраженной гипербилирубинемией, а также высоким уровнем аминотрансфераз в крови.

2. Второй вариант начала АИГ характеризуется преобладанием внепеченочных проявлений и повышением температуры, что приводит к неверному диагнозу системной красной волчанки, сепсиса, ревматизма или ревматоидного артрита.

АИГ характеризуется следующими симптомами:

- Выраженная общая слабость, быстрая утомляемость, снижение трудоспособности, ухудшение аппетита, боль и чувство тяжести в правом подреберье, тошнота, желтуха, кожный зуд, а также боли в суставах, повышенная температура тела, появление кожной сыпи и нарушение менструального цикла.

- При осмотре выявляется желтуха разной степени выраженности, геморрагические экзантемы на коже в виде точек или пятен.

- В тяжелых случаях заболевания на теле появляются сосудистые звездочки и гиперемия ладоней.

- Гепатомегалия — наиболее характерный признак аутоиммунного гепатита. Печень болезненна, а ее кон-

систенция умеренно плотная. Также возможно увеличение селезенки, у некоторых больных наблюдается преобладающий асцит.

- Внепеченочные системные проявления: язвенный колит, сахарный диабет, гемолитическая анемия, плеврит, полиартрит, гломерулонефрит, полимиозит, перикардит, миокардит, гиперэозинофильный синдром, кожные васкулиты.

В пользу АИГ могут свидетельствовать следующие показатели:

1. повышенный уровень АлАТ и АсАТ
2. низкий уровень ЩФ
3. гипергаммаглобулинемия с повышением IgG сыворотки
4. положительные антинуклеарные антитела (АНА)
5. антитела к гладкой мускулатуре (АГМ)
6. печеночно-почечные микросомальные антитела 1 типа (LKM-1)
7. отсутствие в крови маркеров вирусных инфекций
8. клиническая картина АИГ, при том, что пациент не злоупотребляет алкоголем, не принимает токсические для печени лекарственные препараты, не подвергался процедуре переливания крови.

Абсолютными показаниями к лечению АИГ являются:

- клинические симптомы;
- прогрессирование патологического процесса;
- АлАТ > норм;
- АсАТ > 5 норм;
- γ -глобулины > 2 норм;
- морфологически - мостовидные или мультилобулярные некрозы.

Относительными показаниями служат:

- отсутствие и умеренно выраженная симптоматика заболевания;
- АсАТ от 3 до 9 норм;
- γ -глобулины < 2 норм;
- морфологически - перипортальный гепатит.

Лечение не проводится в случае бессимптомного течения заболевания, декомпенсированного цирроза с кровотечением из вен пищевода в анамнезе, при АсАТ < 3 норм, выраженной цитопении, наличии гистологических признаков портального гепатита, неактивного цирроза.

Несмотря на разнообразие клинической картины, при АИГ основой лечения является назначение преднизолона (ПР). Ответ на данную терапию - один из критериев постановки диагноза АИГ. Целесообразность назначения ПР обусловлена высокой смертностью и ухудшением качества жизни [8,9,10,11,12], прогрессированием воспаления, фиброза и цирроза печени [13,14]. При назначении ПР смертность удается снизить в течение пяти лет с 50 до 20%, а частоту индуцированных ремиссий довести до 80%. У большинства больных ремиссии появляются в течение первых двух лет терапии и почти у всех в последующие четыре года лечения.

Как правило, начальная доза ПР составляет 20-30 мг/сутки с последующим постепенным снижением ее до поддерживающей - обычно 10 мг/сутки. Нет точных рекомендаций по отмене или снижению дозы иммуносупрессоров, некоторые больные могут долго оставаться в ремиссии после отмены ПР. Однако было установлено, что у большей части больных в дальнейшем, даже спустя несколько лет после ремиссии, появляются признаки обострения и часто требуется большая доза для ее достижения [15].

Недостаточная эффективность ПР или тяжелые побочные эффекты при его назначении служат основанием для подключения к терапии азатиоприна. Комбинация ПР с азатиоприном (АЗА) может уменьшить побочные эффекты (при этом требуется небольшая доза ПР).

Лучше давать 10 мг/сутки ПР с 50 мг/сутки АЗА, чем один ПР, но в большей дозе. Сам АЗА не способен индуцировать ремиссию, но его добавление к ПР поддерживает ее даже в дозе 1 мг/кг/сутки. У 20% больных АИГ не удается достигнуть ремиссии - чаще всего у пациентов с признаками ЦП, лиц молодого возраста, при длительном анамнезе болезни до начала терапии ПР.

Лечение продолжают до наступления ремиссии, развития побочных эффектов, клинического ухудшения состояния или подтверждения факта недостаточной эффективности.

Под ремиссией подразумевается отсутствие клинических симптомов, исчезновение лабораторных показателей, указывающих на активный воспалительный процесс, и улучшение гистологической картины. Снижение уровня АсАТ в сыворотке крови до уровня, в 2 раза превышающего норму, также свидетельствует в пользу ремиссии. Обычно гистологическое улучшение наступает через 3-6 месяцев после клинического и биохимического выздоровления, поэтому лечение продолжают в течение всего вышеуказанного периода, после чего производят биопсию печени.

Кроме того, более чем у 50% больных, у которых, казалось бы, достигнута клинико-лабораторная ремиссия и предпринята попытка остановки лечения, болезнь рецидивирует. 72% больных возвращаются к исходному клиническому статусу при отмене лечения, если полноценный объем последнего был лимитирован развившимися осложнениями [16].

В результате формирования более четких представлений о патогенезе АИГ в современной гепатологии стали применяться новые лекарственные средства с «множественным» механизмом воздействия на патогенетические звенья АИГ.

Циклоспорин (Сандиммун-Неорал). Действие препарата ассоциировано с нарушением транскрипции ИЛ-2 и подавлением активации зависимого звена цитокинового каскада. В дозах 5-6 мг/кг/сут препарат использовали для лечения рецидивов АИГ после отмены глюкокортикоидов. Однако, предварительные результаты применения циклоспорина не позволяют рассматривать его как препарат первой линии ввиду достаточно высокой частоты серьезных побочных эффектов (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, новообразование) [17,18].

Такролимус. Ингибитор экспрессии рецептора ИЛ-2. В настоящее время считается «золотым» стандартом в поддерживающей терапии у реципиентов печени. Основное фармакологическое действие препарата реализуется нарушением цикла клеточной пролиферации, в особенности цитотоксических Т-лимфоцитов. Авторы исследования [19] позиционируют такролимус как препарат для лечения больных с рецидивом АИГ после отмены глюкокортикоидов и пациентов, изначально резистентных к глюкокортикоидам.

Микофенолата мофетил (Селлсепт). Подавляет синтез ДНК и пролиферацию лимфоцитов. В двух исследованиях препарат использовали в дозе 1 г 2 раза в день у больных АИГ, резистентных к глюкокортикоидам, и у пациентов с рецидивом АИГ после отмены глюкокортикоидов. В одном исследовании нормализация клинико-лабораторных показателей и улучшение гистологической картины печени отмечались у 5 из 7 больных [20]. Сходные результаты были достигнуты и в другом исследовании: нормализация клинико-лабораторных показателей и гистологическое улучшение наблюдались у 8 из 12 больных [21]. С другой стороны, данные, еще одного исследования, свидетельствуют о невысокой эффективности микофенолата мофетила: у 5 из 8

больных отмечено лишь улучшение клинико-лабораторных показателей, но достоверного улучшения гистологической картины печени у этих 5 больных не было [22].

Будесонид (Буденофальк). Глюкокортикоид II поколения, характеризующийся быстрым метаболизмом в печени. Препарат назначали больным с невысокой клинико-лабораторной активностью АИГ, резистентным к традиционной иммуносупрессивной терапии, в дозе 3 мг 3 раза в день [23]. По результатам этого исследования сделан вывод: будесонид можно использовать как замену «традиционных» глюкокортикоидов (метилпреднизолона, преднизолона).

Урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк). Этот препарат в дозах 13–15 мг/кг/сут вызывает слабый желчегонный эффект, но в большей степени действует как цитопротектор и иммуномодулятор. В небольшом японском исследовании урсодезоксихолевую кислоту назначали на протяжении 2 лет в дозе 600 мг/сут 8 больным АИГ в виде монотерапии. Такое лечение привело к улучшению клинико-лабораторных и гистологических показателей. Но у всех больных была легкая форма АИГ [24]. Сходные результаты получили и в Северной Америке у больных АИГ, резистентных к глюкокортикоидам [25].

Таким образом, несмотря на достижения современной гепатологии, АИГ остается сложной диагностической и лечебной проблемой внутренней медицины.

Литература:

1. Waldenstrom J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiss. Dt Sch Ges Verd Stoffw. 1950; 15: 113-21.
2. Johnson Ph.J., Mc Farlane G. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology.1993; 18: 998-1005.
3. Vento S., Garofano T., Di Perri G. et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic active hepatitis type 1 in susceptible individuals. Lancet. 1991; 337: 1183-7.
4. Rahaman S.M., Chira P., Koff R. S. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am J Gastroenterol. 1994; 89: 106-8
5. Robertson D.A.F., Zhang S.L., Guy E.C., Wright R. Persistent measles virus genome in autoimmune chronic active hepatitis. Lancet. 1987; 2: 9-11.
6. Vento S., Guella L., Mirandola F. et al. Epstein-Barr virus a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. Lancet. 1995; 346: 608-9.
7. Garcia-Buey L., Garcia-Monzon C., Rodrigues S. et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 1995; 108: 1770-7.
8. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis: evolving concepts and treatment strategies. Dig Dis Sci. 1996; 40: 435-56.
9. Johnson Ph. J., Mc Farlane I.G., Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. N Engl J Med. 1995; 333: 958-63.

10. Nouri-Aria K.T.N., Hegarty J.E., Alexander G.J.M. et al. Effect of corticosteroid on suppressor-cell activity in "auto-immune" and viral chronic active hepatitis. N Engl J Med. 1982; 307: 1301-4.

11. Sanchez-Urdazpal L.S., Czaja A.J., van Hock B. et al. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology. 1992; 15: 215-21.

12. Stellan A.G., Keating J.J., Johnson Ph. J. et al. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. Hepatology. 1988; 8: 781-4.

13. Feldman M, Friedman L.S, Sleisenger M.H. Gastrointestinal and Liver Disease, 7th Edition, Saunders 2003, Philadelphia.

14. Czaja A.J, Menon K.V.N, Carpenter H.A. Sustained remission after corticosteroid therapy for autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. Hepatology 2002;35:890–97.

15. Hegarty J.E., Nouri-Aria K.T.N., Portmann B. et al. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology. 1983; 3: 685-89.

16. Vierling J.M, Flores P.A. Evolving new therapies of autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis 2002;6:825–50.

17. Alvarez F, Ciocca M., Canero-Velasco C. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. J Hepatol 1999; 30:222–7.

18. Malekzadeh R., Nasser-Moghaddam S., Kaviani M.J. Cyclosporin-A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2001;46:1321–27.

19. Aql B.A, Machicao V, Rosser B. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol 2004;38:805–09.

20. Richardson P.D, James P.D, Ryder S.D. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis patients resistant to or intolerant of azathioprine. J Hepatol 2000;33: 371–75.

21. Devlin S.M., Swain M.G., Urbansky S.J. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. Can J Gastroenterol 2004;18:312–26.

22. Czaja A.J., Carpenter H.A. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease. J Clin Gastroenterol (in press).

23. Czaja A.J., Lindor K.D. Failure of budesonide in a pilot study of treatment – dependent autoimmune hepatitis. Gastroenterology 2000;119: 1312–16.

24. Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. Gastrointestinal and Liver Disease, 7th Edition, Saunders 2003, Philadelphia.

25. Acute and chronic liver diseases: Immunologic mechanisms and therapy. Postgraduate Course of ASLD. 2005, - P. 139-46.

Тұжырым

АУТОИММУНДЫ ГЕПАТИТ ТУРАЛЫ ҚАЗІРГІ КҮНГІ КӨЗҚАРАС
Жұмаділова З.К., Мұздубаева Ж.Е., Қасқабаяева А.Ш., Қусайнова А.А.
Семей қаласы мемлекеттік медицина университеті, Қазақстан

Мақалада аутоиммунды гепатиттің диагностикасы және емі туралы қазіргі күнгі көзқарас ұсынылған.
Негізгі сөздер: аутоиммунды гепатит, преднизолон, бауырдың зақымдануы.

Summary

MODERN CONCEPT OF AUTOIMMUNE HEPATITIS
Zhumadilova Z.K., Muzdubayeva Zh.E., Kaskabayeva A.Sh., Kussainova A.A.
Semey State Medical University, Kazakhstan

In article modern concept of the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis was described.
Key words: autoimmune hepatitis, prednisolone, liver damage.