

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

Д. Акберова<sup>1</sup>,  
А. Одинцова<sup>2</sup>,  
Д. Абдулганиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

E-mail: odincovaa@yandex.ru

*Аутоиммунные болезни печени занимают 4-е место в структуре заболеваний печени. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей этих заболеваний позволяет улучшить своевременную диагностику и оценить эффективность лечебных подходов. В исследовании представлены данные регистра Республики Татарстан.*

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания печени, клинико-эпидемиологические особенности, лечение, будесонид, Буденофальк, урсодезоксихолевая кислота, Урсофальк.

Аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — 3 основных аутоиммунных заболевания печени (АЗП). Вариантные формы этих болезней называют синдромом перекреста, хотя до сих пор неясно, является синдром перекреста самостоятельным заболеванием или вариантом основных иммунных заболеваний печени, его всегда следует рассматривать при диагностике аутоиммунных заболеваний печени.

ПБЦ и АИГ — наиболее частые АЗП; их распространенность составляет соответственно 50–200 и 40–150 случаев на 1 млн населения (в Европейских странах частота АИГ составляет 11,6–18,3 на 100 тыс. населения) [1–3]. В недавних эпидемиологических исследованиях установлено преобладание женщин как при АИГ (80%), так и при ПБЦ (90–95%) [4]. Частота перекреста у взрослых с АИГ и ПБЦ достигает 10% [3]. Распространенность ПСХ не превышает 2–7 случаев на 100 тыс. населения, причем мужчины заболевают в 2 раза чаще женщин [5, 6].

По данным статистики, в Европе и Северной Америке пациенты с АИГ составляют до 20% всех больных хроническим гепатитом, а в Японии — около 5% [1–3].

АЗП в 26% случаев сочетаются с другими аутоиммунными болезнями — аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и др. [3].

Наличие антител играет важную роль в диагностике и классификации АЗП [7]. Так, АИГ-1 характеризуется наличием антинуклеарных (АНА) и гладкомышечных (ГМА) антител. Для АИГ-2 специфичны антитела к антигену 1-го типа микросом печени и почек (анти-ППС) и антипеченочные цитозольные антитела 1-го типа. При ПБЦ определяются антимитохондриальные антитела (АМА); при ПСХ — неспецифические атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) [11]. Однако в случае серонегативности или при низком титре антител, опреде-

ленных однократно, нельзя исключить диагноз АЗП. Так, при АИГ-1 изолированно АНА выявляются в 15%, ГМА – в 35%, АНА с ГМА – в 60% случаев; в 5% случаев антитела не обнаруживаются. При АИГ-2 анти-ППС находят более чем у 90% больных. При ПБЦ АМА определяются более чем в 95% случаев.

Для лечения АИГ используют преднизолон (или будесонид) и азатиоприн, ПБЦ и ПСХ – урсодезоксихолевую кислоту, при синдроме перекреста – сочетание стероидов с урсодезоксихолевой кислотой. Иммуносупрессивная терапия может предупреждать развитие фиброза печени и даже приводить к его регрессу [3]. Однако у половины пациентов АИГ прогрессирует несмотря на лечение.

Аутоиммунные заболевания нарушают качество жизни и обуславливают высокую стоимость медицинских затрат. Международная классификация причин смерти, основанная на патогенетических механизмах, системе органов или этиологии, не учитывает аутоиммунные нарушения. Поэтому значение этой патологии в показателях смертности оказывается скрытым. Так, в Англии и Уэльсе при анализе свидетельств о смерти у 3,2% женщин аутоиммунные заболевания оказались на 6–7-м месте среди причин смерти в группе умерших в возрасте 15–54 лет и на 12-м месте – старше 75 лет [8, 9]. Аутоиммунные болезни, включая АЗП, являются ведущей причиной смерти женщин молодого и среднего возраста [10, 11] и фактором риска развития гепатобилиарного рака [12, 13].

Таким образом, пациенты с хроническими прогрессирующими АЗП требуют постоянного длительного наблюдения. Для клинико-эпидемиологического анализа течения этих заболеваний целесообразно создание регистра больных и максимальным объемом информации о состоянии пациентов и динамике болезни. Регистр, в котором накапливаются, хранятся и обрабатываются данные о пациентах с аутоиммунными заболеваниями, позволяет оценивать факторы риска развития болезни, ее естественное течение и эффективность лечения, объем связанных с этой патологией затрат и ресурсов здравоохранения и др.

Целью настоящей работы было оценить клинические и социодемографические особенности АЗП по данным регионального регистра.

В Республике Татарстан с 2008 г. ведется регистр пациентов с АЗП, проживающих в городах и районах Республики. В регистр в настоящее время проспективно включены 138 пациентов: 52 (39%) – с АИГ, 27 (20%) – с ПБЦ, 51 (39%) – с синдромом перекреста и 2 (2%) – с ПСХ. Женщины составили 95%, мужчины – 5%.

Диагноз был поставлен на основании комплексных диагностических критериев, включающих, наряду с клиническими, анамнестическими, лабораторными данными, и гистологические параметры. Так, диагноз АИГ устанавливали согласно рекомендациям IАИHG [13], ПБЦ – по EASL

(2009) и AASLD (2009, 2010) [14], АИГ/ПБЦ – по критериям O. Chazouillieres и соавт. (1998).

При включении в исследование был использован специализированный опросник АЗП, который позволил учитывать жалобы пациентов, анамнез заболевания, анамнез жизни, данные объективного осмотра, результаты лабораторно-инструментальных методов исследования. Всем пациентам проводили полное клиническое и лабораторное обследование, дававшее представление об особенностях дебюта заболевания и его течения, эффективности терапии. Проводили лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови, запись иммунограммы, протеинограммы, определение АНА, АМА и антител к гладкой мускулатуре (АГМА). Осуществлена также морфологическая верификация диагноза.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc, 2007). Данные приведены в виде описательной статистики – средние арифметические значения с учетом стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил  $47,5 \pm 12,7$  года, в том числе при АИГ –  $44,3 \pm 15,8$  года, при ПБЦ –  $50,0 \pm 9,7$  года, при синдроме перекреста –  $48,2 \pm 10,6$  года, при ПСХ –  $50,5 \pm 1,5$  года. Максимальный пик заболеваемости АЗП приходился на возрастную группу 45–60 лет.

Анализировали период от появления первых симптомов поражения печени до постановки диагноза; у 43,7% этот срок составил более 1 года, (максимально – до 10 лет). Наиболее частыми клиническими проявлениями при АЗП были: слабость (71,7%), кожный зуд (50%), желтуха (37%), ощущение тяжести в правом подреберье (35,5%).

При рассмотрении клинической симптоматики в зависимости от нозологии оказалось, что частота жалоб была примерно одинаковой при всех заболеваниях. Так, при АИГ в 55,7% случаев жалобы появлялись в течение 1 года до постановки диагноза, при ПБЦ – в 59,3%, при синдроме перекреста – в 53%, однако при АИГ клиническая картина была наиболее манифестной: в 29% случаев симптомы развивались за 1 мес до установки диагноза (при ПБЦ – в 7,4%, при синдроме перекреста – в 5,8% случаев).

При АИГ слабость наблюдалась у 69%, тяжесть в правом подреберье – у 18%, кожный зуд и желтуха – у 29% пациентов. При ПБЦ основными были жалобы на слабость и кожный зуд (у 74%), при синдроме перекреста – на кожный зуд (67%) и на слабость (82%) (см. таблицу).

Установлено, что у 46 (33%) пациентов АЗП сочетались с другими аутоиммунными заболеваниями. Так, у 38 (27,5%) выявлен аутоиммунный тиреозит, у 2 (1,44%) – узловатая эритема, у 1 (0,72%) – язвенный колит, у 5 (3,62%) – бронхиальная астма, у 1 (0,72%) – витилиго.

У 46 (33,3%) пациентов при первичном обращении диагноз был установлен на стадии цирроза печени, несмотря на то, что жалобы у большинства возникли за несколько месяцев до обращения к врачу. Наиболее часто цирроз печени наблюдался у пациентов с ПБЦ – у 18 (62%), при АИГ – у 16 (31%) пациентов, при синдроме пере-

Частота клинических симптомов при АЗП; n (%)

Симптомы	АИГ	ПБЦ	Синдром перекреста	ПСХ
Слабость	36 (69)	20 (74)	42 (82)	1 (50)
Кожный зуд	14 (27)	20 (74)	34 (67)	1 (50)
Желтуха	15 (29)	13 (48)	22 (43)	1 (50)
Тяжесть в правом подреберье	18 (35)	11 (41)	13 (25)	1 (50)

креста – у 12 (23,5%) пациентов. Гепатоцеллюлярная карцинома диагностирована у 3 пациентов.

У 126 (91,6%) больных диагноз подтвержден наличием аутоантител. При АИГ аутоантитела определены в 43 (85,7%) случаях: положительные АНА – у 34 (79,0%), в том числе у 17 (39,5%) – в сочетании с АМА. При ПБЦ аутоантитела определены у 27 (100%) пациентов: положительные АМА – у 21 (77,8%), в том числе у 6 (22,2%) – в сочетании с АНА. При синдроме перекреста аутоантитела выявлены в 48 (94,4%) случаях: АМА + АНА – у 33 (70,6%), АМА – у 9 (17,7%), АНА – у 6 (11,7%). У 2 пациентов аутоантитела были отрицательными; диагноз установлен гистологически.

Все больные АИГ получали терапию стероидами (преднизолон, метипред, буденофальк), 4 пациента – азатиоприном.

В качестве альтернативы преднизолону применяется будесонид (Буденофальк) – современный глюкокортикостероидный (ГКС) препарат; около 90% его метаболизируется в печени при «первом прохождении», что обуславливает низкую частоту побочных эффектов. Особенностью препарата является высокая аффинность к ГКС-рецепторам.

Эффективность препарата продемонстрирована в проспективном рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании [15]. Согласно инструкции к препарату, Буденофальк может применяться при АИГ без гистологических признаков цирроза печени (у пациентов старше 18 лет) в дозе 9 мг/сут (в 3 приема) при активном процессе в течение 6–12 мес и 6 мг/сут (в 2 приема) – до 24 мес при поддерживающей терапии.

При ПБЦ и ПСХ используется урсодезоксихолевая кислота – УДХК (Урсофальк), у пациентов с синдромом перекреста – ГКС + Урсофальк, при лечении АИГ и синдроме перекреста – чаще (58,2%) Урсофальк + ГКС, а при ПБЦ – монотерапия препаратом Урсофальк (в 77,7% случаев). Плазмаферез назначали при выраженном кожном зуде. При применении Урсофалька авторами [16, 17] биохимический ответ отмечен чаще, чем при назначении других препаратов УДХК. В 2 случаях проведена трансплантация печени (у одного пациента был ПБЦ, у другого – синдром перекреста).

АЗП встречаются преимущественно у пациентов работоспособного возраста, причем в 95% случаев – у женщин. Максимальный пик заболеваемости АЗП приходится на возрастную группу 45–60 лет. У 57,3% больных от появления жалоб до постановки диагноза АЗП проходило до 1 года, в остальных случаях – более длительный период. У 33% пациентов АЗП сочетались с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, узловатая эритема, язвенный колит, бронхиальная астма, витилиго). У 46 (33,3%) пациентов при первичном обращении диагноз был установлен на стадии цирроза печени.

## Литература

1. Eaton W., Pedersen M., Atladóttir H. et al. The prevalence of 30 ICD-10 autoimmune diseases in Denmark // *Immunol. Res.* – 2010; 47 (1–3): 228–31.
2. Primo J., Merino C., Fernandez J. et al. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the area of the hospital de Saguto (Spain) // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2004; 27 (4): 239–43.
3. Rust Ch., Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases // *World J. Gastroenterol.* – 2008; 14 (21): 3368–73.
4. Abdollahi M., Somi M., Faraji E. Role of international criteria in the diagnosis of autoimmune hepatitis // *World J. Gastroenterol.* – 2013; 19 (23): 3629–33.
5. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблемах системных проявлений воспалительных заболеваний печени // *Фарматека.* – 2011; 15.



*Направленная топическая терапия первой линии при воспалительных заболеваниях кишечника и печени*

- Топический кортикостероид для эффективной терапии воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунных заболеваний печени
- Эффективность, равная традиционным кортикостероидам, без системных побочных эффектов
- Альтернатива системным стероидам при болезни Крона, язвенном колите, микроскопическом колите и аутоиммунном гепатите



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

Представительство компании  
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия  
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 933-9904  
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

6. Eaton J., Talwalkar J., Lazaridis K. et al. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management // *Gastroenterology*. – 2013; 145 (3): doi:10.1053/j.gastro.2013.06.052.
7. Liberal R., Mieli-Vergani G., Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis // *J. Autoimmun.* – 2013; 46: 17–24.
8. Thomas S., Griffiths C., Smeeth L. et al. Burden of mortality associated with autoimmune diseases among females in the United Kingdom // *Am. J. Public Health*. – 2010; 100 (11): 2279–87.
9. Sardu C., Cocco E., Mereu A. et al. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity // *PLoS One*. 2012; 7 (3): 32487.
10. Walsh S., Rau L. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States // *J. Public Health*. – 2000; 90: 1463–6.
11. Grunbak L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A national registry-based cohort study // *J. Hepatol.* – 2013; Pii: S0168-8278(13)00745-9.
12. Castro F., Lui X., Forsti A. et al. Increased risk of hepatobiliary cancers after hospitalization for autoimmune disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013; pii: S1542-3565(13)01744-8.
13. Alvarez F., Berg P., Bianchi F. and the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* – 1999; 31: 929–38.
14. Ильченко Л.Ю., Решетняк В.И. Клинико-лабораторные критерии диагностики первичного билиарного цирроза и современная терапия // *РЖГГК*. – 2011; 21 (5): 41–51.
15. Manns M. et al. Budesonide Induces Remission More Effectively Than Prednisone in a Controlled Trial of Patients With Autoimmune Hepatitis // *Gastroenterology*. – 2010; 139: 1198–206.
16. Хлынов И., Чикунова М. Первичный билиарный цирроз: критерии диагностики и собственный опыт терапии // *Врач*. – 2015; 1: 44–6.
17. Лопаткина Т., Лин Е., Танащук Е. и др. Варианты течения перекрестной формы аутоиммунный гепатит – первичный билиарный цирроз // *Врач*. – 2014; 1: 2–8.

---

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF AUTOIMMUNE LIVER DISEASES

**D. Akberova<sup>1</sup>, A. Odintsova<sup>2</sup>, D. Abdulganieva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

*Autoimmune liver diseases rank fourth in the structure of liver diseases. The study of the clinical and epidemiological characteristics of these diseases makes it possible to improve their timely diagnosis and to evaluate the efficiency of therapeutic approaches. The data from the register of the Republic of Tatarstan are given in the investigation.*

**Key words:** autoimmune liver diseases, clinical and epidemiological characteristics, budesonide, Budenofalk, ursodeoxycholic acid, Ursosfalk.