



АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Еремина Е. Ю.
ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

AUTOIMMUNE HEPATITIS AND PREGNANCY

Eremina E. Yu.
Ogarev Mordovia State University

Еремина Елена Юрьевна
Eremina Elena Yu.
eeu61@mail.ru

Резюме

Представлены современные данные об аутоиммунном гепатите, вариантах его клинической симптоматики и течения. Особое внимание уделено течению заболевания во время беременности и в послеродовом периоде. Представлены современные российские и международные рекомендации по ведению беременных с аутоиммунным гепатитом, возможности базовой и альтернативной медикаментозной терапии заболевания во время беременности. Приведены собственные клинические наблюдения автора за течением беременности у пациенток с аутоиммунным гепатитом.

Ключевые слова: печень, беременность, аутоиммунный гепатит, диагностика, лечение

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 141 (5): 48–56

Summary

Presents recent data on autoimmune hepatitis, variants of its clinical symptoms and course. Special attention is paid to the disease during pregnancy and in the postpartum period. Presents current local and international guidelines on the management of pregnant women with autoimmune hepatitis, the possible basic and alternative drug treatment of the disease during pregnancy. The authors present their clinical observations of the author over the course of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis.

Keywords: liver, pregnancy, autoimmune hepatitis, diagnosis, treatment

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 141 (5): 48–56

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся значительной гетерогенностью клинических, лабораторных и гистологических проявлений, из которых наиболее значимыми для рутинной практики являются гипергаммаглобулинемия и появление в сыворотке крови аутоантител (ANA, SMA, анти-LKM1, анти-SLA/LP, анти-LC 1, анти-LKM3). По версии Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2015), об АИГ следует думать при обследовании любого пациента с острым или хроническим поражением печени, особенно при наличии гипергаммаглобулинемии [1]. Выделяют 2 типа АИГ [2]. АИГ 1-го типа ассоциируется с высокими титрами ANA и SMA, АИГ 2-го типа — с наличием антител

LKM-1, острым началом в детском возрасте, множественным внепеченочным проявлениям и более быстрым прогрессированием до стадии цирроза печени. Клинические проявления АИГ разнообразны — от бессимптомного или малосимптомного до тяжелой формы гепатита с фульминантной печеночной недостаточностью. Чаще всего АИГ дебютирует неспецифическими симптомами — слабостью, утомляемостью, анорексией, снижением работоспособности. Развернутая клиника АИГ характеризуется, наряду с астеническим синдромом, лихорадкой, желтухой, гепатоспленомегалией, артралгиями, миалгиями, тяжестью в правом подреберье, геморрагической сыпью, оставляющей после себя коричневатую-бурую пигментацию, волчаночной или узловой эритемой, очаговой склеродермией,

«сосудистыми звездочками». У трети пациентов клиника АИГ описывается лишь несколькими неспецифическими симптомами. Исследованиями последних лет установлено, что для пациентов с АИГ характерен высокий риск развития тревожно-депрессивных расстройств [3].

Описаны 3 клинических варианта течения АИГ [4,5]:

1. малосимптомный или бессимптомный, при котором повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) выявляется случайно;
2. острое начало болезни с тяжелым течением вплоть до фульминантной печеночной недостаточности;
3. АИГ с доминированием внепеченочных проявлений (артралгии, лихорадки, лимфаденопатии, миокардита, гломерулонефрита, гемолитической анемии, тромбоцитопении, васкулита, аутоиммунного тиреоидита и др.) или под «маской» системной красной волчанки.

У одних больных наблюдается чередование периодов обострения и ремиссии гепатита, у других заболевание постепенно прогрессирует до стадии цирроза печени. Дебют АИГ нередко расценивается как острый гепатит не уточненной природы или обострение ранее не диагностированного/неправильно диагностированного заболевания [6]. При этом диагностика истинно острого АИГ представляет определенные трудности в тех случаях, когда аутоантитела в начале заболевания отсутствуют, появляясь лишь спустя несколько месяцев от начала заболевания. У некоторых больных уровень иммуноглобулина G (IgG) в дебюте болезни также может быть нормальным [7]. Сложности диагностики АИГ могут быть обусловлены его одновременным или последовательным сочетанием с другими заболеваниями печени — первичным билиарным циррозом печени, первичным склерозирующим холангитом, лекарственным поражением печени, алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом, а также с вирусными гепатитами. Последовательное развитие перечисленных заболеваний у пациента с диагностированным АИГ и наоборот в настоящее время трактуется как «наслаивающиеся синдромы» [1]. Подобные сочетания представляют собой не только диагностическую, но и серьезную лечебную проблему, поскольку иммуносупрессивная терапия АИГ способна вызвать обострение и прогрессирование конкурентной патологии, прежде всего, вирусного гепатита и заболеваний печени, протекающих с синдромом холестаза [8,9].

Расширение диагностических возможностей при заболеваниях печени, в частности, внедрение в рутинную практику методов обнаружения аутоантител, свойственных АИГ, привело к увеличению зарегистрированных случаев заболевания не только в мегаполисах с развитой системой высокотехнологичных лечебно-диагностических технологий, но и в регионах. Одновременно пришло понимание того, что улучшение диагностики — не единственная причина наблюдаемого повсеместного роста заболеваемости АИГ, причем в любых популяциях, возрастных группах и не только среди женщин, но у мужчин [1]. Значительная роль

в этом принадлежит ухудшающейся экологической ситуации, многочисленным иммунологическим и генетическим «поломкам», а также воздействию многокомпонентной лекарственной терапии, приравненной к «медикаментозной агрессии». Согласно данным EASL (2015), распространенность АИГ в Европе составляет 15–25 случаев на 100 000 населения, но особенно часто заболевание встречается среди женщин — 35 на 100 000 [1,10].

Этиология АИГ окончательно неизвестна. Предполагается участие генетических, гормональных, иммунологических факторов, а также неблагоприятных факторов окружающей среды и лекарственных препаратов. Данные факторы влияют на восприимчивость к АИГ, клинические проявления, ответ на лечение и прогноз [11]. По мнению М.Р. Manns и соавт. (2015), у пациентов с имеющейся генетической предрасположенностью к АИГ развитию заболевания может способствовать так называемая молекулярная мимикрия. Она характеризуется иммунным ответом на экзогенные патогены, вызывающие перекрестную реакцию со структурно похожими аутоантигенами печени [11]. Исследователи из Детского центра имени Дж. Хопкинса в эксперименте выявили синергичное влияние эстрогенов, интерлейкина-6 и регуляторных Т-клеток в развитии АИГ. Было установлено, что эстроген-индуцированная иммунная реакция, развивающаяся под воздействием гаптенов, приводит к повышению уровня интерлейкина-6, а это, в свою очередь, снижает активность регуляторных Т-клеток, контролирующих иммунные воспалительные процессы [12]. Установлено, что АИГ с более высокой частотой встречается у кровных родственников первой степени [1]. В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение за больной К., 1965 г.р., которая наблюдается в течение 18-ти лет с диагнозом (на 2016 год): Цирроз печени (кл. В по Чайлду-Пью) в исходе АИГ с умеренной активностью. Портальная гипертензия 2 ст. Асцит. Печеночная энцефалопатия 2 ст. Аутоиммунный тиреоидит. Синдром Шегрена. Бронхиальная астма. При первом обращении предъявляла жалобы на слабость, периодические ноющие неинтенсивные боли в правом подреберье, связанные с погрешностями питания, физической нагрузкой, вздутие живота. В последнее время присоединились симптомы нарушения концентрации внимания, снижение памяти, сонливость в дневное время, заторможенность. Первые симптомы заболевания (зуд кожи, слабость) появились во время 1-й беременности, в 1991 году. В последующем периодически отмечала немотивированную прогрессирующую слабость, артралгии, субфебрилитет. Диагноз АИГ 1 типа умеренной активности в сочетании с синдромом Шегрена был выставлен лишь в 1997 году по результатам комплексного обследования, включающего в себя спектр сывороточных аутоантител и биопсию печени. С этого же времени начата иммуносупрессивная терапия преднизолоном, а в последующем — комбинацией преднизолона с азатиоприном. Однако терапия проводилась нерегулярно. В 2014 г диагностирован цирроз печени с портальной гипертензией, печеночно-клеточной недостаточностью и печеночной энцефалопатией,

а также остеопороз. В начале 2016 года была консультирована трансплантологом и рекомендовано проведение ортотопической трансплантации печени. При детальном обследовании дочери 23 лет (считающей себя здоровой), давшей согласие на донорство части органа, было выявлено прогрессирующее витилиго, периодически возникающие слабость, вечерний субфебрилитет, мышечные и суставные боли по ночам. Данные симптомы появились у дочери пациентки около года назад после посещений солярия и на фоне приема пероральных контрацептивов. Проведено углубленное обследование, по результатам которого был диагностирован АИГ 1-го типа с минимальной активностью. В настоящее время пациентка находится в листе ожидания на трансплантацию печени. Дочь пациентки взята под наблюдение. От проведения иммуносупрессивной терапии временно отказывается, планирует беременность.

Детальное изучение личного и семейного анамнеза помогает выявить и редкие варианты АИГ, связанные с аутосомно-рецессивными генетическими aberrациями. К ним относится, например, синдром аутоиммунной полиэндокринопатии, вызванный мутациями гена аутоиммунной регуляции и характеризующийся хроническим слизистко-кожным кандидозом, эктодермальной дистрофией и аутоиммунной деструкцией эндокринных органов, приводящей к гипопаратиреозу, недостаточности коры надпочечников и половых желез у женщин [1,13]. При анализе клинической симптоматики следует принимать во внимание возможность наличия у пациенток с АИГ разнообразных внепеченочных проявлений заболевания, а также симптомов ассоциированных аутоиммунных заболеваний широкого спектра, которые в ряде случаев могут длительно маскировать заболевание печени. Ассоциированными с АИГ заболеваниями могут быть аутоиммунный тиреоидит, тиреотоксикоз, синдром Шегрена, синовит, полимиозит, увеит, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона, сахарный диабет I типа, витилиго, псориаз, мононеврит, пигментная крапивница, а также ревматоидный артрит, системная красная волчанка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитическая анемия [1,14–16]. Описаны варианты АИГ с преобладанием внепеченочных проявлений [17]. Для женщин репродуктивного возраста с АИГ обследование на другие аутоиммунные заболевания, особенно на аутоиммунный тиреоидит, необходимо как на этапе установления диагноза, так и в период последующего наблюдения с целью оптимизации медикаментозной терапии.

Своевременная диагностика АИГ и эффективная иммуносупрессия позволяет наступить беременности даже у тех женщин с АИГ, у которых наблюдалась аменорея до начала лечения [1]. Это значит, что вопросы зачатия и беременности у пациенток с АИГ будут возникать на практике все более часто. В этой связи важным представляется вопрос стратификации риска для беременной с АИГ, для течения беременности и состояния плода. К сожалению, однозначной позиции по этим вопросам пока не существует в связи с ограниченностью наблюдений. Британские исследователи

М.А. Heneghan и соавт. приводят наблюдение за 18 пациентками с АИГ, у которых за 1983–1998 годы было зарегистрировано 35 беременностей, 31 беременность закончилась рождением живых младенцев, из которых у 2 зарегистрированы пороки развития, обострение АИГ во время беременности отмечалось в 4 случаях и еще в 4 — в течение 3 месяцев после родов [18]. В исследованиях С. Schramm и соавт. (2006) и М. Werner (2007) установлено, что потери плода у беременных с АИГ встречаются чаще, чем у здоровых женщин, но не более чем у женщин с другими хроническими заболеваниями. [19,20]. R.H. Westbrook и соавт. (2012) описывают 81 беременность у 53 женщин с АИГ, причем у 41 % беременных был цирроз печени в исходе АИГ [21]. На момент зачатия 75 % женщин принимали терапию по поводу АИГ: монотерапию преднизолоном (2,5–40 мг/сут), монотерапию азатиоприном (1–2 мг/кг/сут), комбинированную терапию азатиоприном (диапазон 1–2 мг/кг/сут) и преднизолоном (2,5–20 мг/сут) и одна пациентка получала такролимус (2 мг/сут) в сочетании с преднизолоном. Доля живорождений составила 73 %, но в 20 % случаев роды состоялись преждевременно, а 11 % новорожденных нуждались в интенсивном лечении. Общая частота осложнений беременности в анализируемой группе составила 38 %, а обострение АИГ — в 33 % случаев. Среди беременных с циррозом печени в исходе АИГ частота живорождений была ниже, а нуждаемость новорожденных в интенсивном лечении — выше [21]. Женщины с циррозом класса В и С по Чайлду-Пью, особенно с варикозно расширенными пищеводными и геморроидальными венами, подвержены высокому риску кровотечения во время беременности, в родах и в послеродовом периоде [14,22]. У беременных с предшествующим варикозным расширением вен пищевода риск кровотечения во время беременности составляет 25 %. Вероятность кровотечения особенно высока во II и начале III триместра беременности. Именно в этот период портальная гипертензия достигает максимума вследствие увеличения объема циркулирующей крови и сдавления нижней полой вены [23]. В половине случаев кровотечение приводит к летальному исходу [2,24]. Развитие кровотечений у беременных с АИГ может быть связано и с нарушением синтетической функции печени, проявляющейся снижением продукции факторов свертывающей системы крови и геморрагическим синдромом. Таким образом, пациенток с циррозом печени в исходе АИГ, особенно класса В и С по Чайлду-Пью следует рассматривать как группу высокого риска осложнений в период беременности, заблаговременно информировать о возможных неблагоприятных явлениях в связи с беременностью и рекомендовать эффективную и безопасную контрацепцию [22]. При развитии беременности таким пациенткам должно быть предложено ее прерывание на ранних сроках (до 12 недель). Беременность может быть сохранена при настойчивом желании женщины, если цирроз печени не сопровождается признаками декомпенсации и выраженной портальной гипертензией.

Отношение к развитию беременности у женщин с АИГ без исхода в цирроз печени не во всех

случаях решается однозначно. Считается, что во время беременности активность АИГ снижается, поэтому у пациенток с ранее диагностированным АИГ возможны улучшение или даже спонтанная ремиссия. Тем не менее, вероятность обострения АИГ во время беременности все-таки существует, особенно в I триместре, а также в раннем послеродовом периоде на фоне восстановления измененных во время беременности функций иммунной системы [1, 21, 25–28]. По данным R.H. Westbrook и соавт. (2016), обострение аутоиммунного гепатита во время беременности отмечается в 7–12 % случаев, а в послеродовом периоде в 11–81 % [29]. Не исключается и дебют АИГ во время беременности [1, 26, 30], хотя диагностируется он очень редко. Тем не менее, АИГ следует рассматривать как возможный диагноз при дифференциальной диагностике невирусной патологии печени, впервые выявленной во время беременности, особенно при сочетании повышенных уровней сывороточных трансаминаз с гипергаммаглобулинемией. Данная категория женщин, на наш взгляд, нуждается в динамичном наблюдении после родов на предмет АИГ. В последнее десятилетие значительно участились случаи выявления повышенной активности сывороточных трансаминаз у беременных, не связанные с вирусными гепатитами, но ассоциированные с поликомпонентной медикаментозной терапией, широко и не всегда обоснованно назначаемой беременным. В этой связи особого внимания заслуживает проблема лекарственного гепатита во время беременности, все чаще регистрируемого у данной категории пациентов [31] и его дифференциальная диагностика с АИГ [1, 32], что представляется важным для определения стратегии наблюдения за женщиной после завершения беременности. К сожалению, отдаленные наблюдения за пациентками, перенесшими во время беременности лекарственный гепатит, пока отсутствуют, а отмечаемые особенности гепатита во время беременности, трактуемого как «лекарственный» не могут не настораживать в отношении возможности его трансформации в АИГ в последующем [33, 34].

Между лекарственным и аутоиммунным поражением печени существует довольно сложная связь. Теоретически представляются возможными несколько вариантов [35, 36]: 1) Лекарственные препараты с сильным иммуноаллергическим компонентом имитируют развитие АИГ. Данный вариант патологии по своей сути соответствует аутоиммунному варианту лекарственного гепатита. 2) АИГ имитирует лекарственное поражение печени, особенно если пациентка в течение предшествующих последних дней или недель получала медикаментозную терапию, после отмены которой произошло спонтанное улучшение. 3) Сочетание аутоиммунного и лекарственного поражения печени, когда у пациентки с имеющимся АИГ формируется лекарственное поражение печени в виде конкурентной самостоятельной нозологии. 4) АИГ спровоцирован медикаментозной терапией (медикаментозно-индуцированный дебют/манифестация АИГ).

В качестве примера приводим более чем 10-летнюю (с 2006 года по настоящее время) историю

наблюдения за пациенткой С., 1980 г.р. с аутоиммунным гепатитом 1-го типа с умеренной активностью процесса. Первые симптомы заболевания (слабость, субфебрилитет, тяжесть в правом подреберье, умеренная гепатомегалия, субиктеричность склер, повышение уровня трансаминаз в пределах 5 N, умеренная гипергаммаглобулинемия, отсутствие АИГ-специфичных антител в крови) у нее появились в 2006 году на фоне приема пероральных гормональных контрацептивов. Заболевание было расценено как лекарственный гепатит. Вирусная природа гепатита была исключена. Больная лечилась стационарно, затем амбулаторно без заметного результата. С 3-го месяца отмечено появление антинуклеарных антител (ANA) в сыворотке крови в диагностически значимом титре, заподозрен аутоиммунный гепатит, в связи с чем было назначено лечение преднизолоном 30 мг/сут. Уровень трансаминаз нормализовался через 2 недели терапии, после чего доза преднизолона постепенно уменьшалась до поддерживающей 10 мг/сут. Полная отмена преднизолона произошла через 6 месяцев, однако активность трансаминаз через некоторое время вновь возросла до 1,5-кратной нормы. С целью уточнения диагноза пациентке была проведена пункционная биопсия печени, подтвердившая диагноз аутоиммунного гепатита. От повторного назначения преднизолона пациентка категорически отказалась в связи с планируемой беременностью. Через 6 месяцев у пациентки развилась желаемая беременность, но на сроке 12 недель развился острый гангренозный аппендицит, по поводу которого она была прооперирована лапароскопически и назначалась антибактериальная терапия. С конца I триместра появились признаки обострения аутоиммунного гепатита (гепатомегалия +2 см, астения, повышение трансаминаз до 3N). Назначена терапия преднизолоном (с 20 мг в сутки), которая продолжалась до окончания беременности (начиная с III триместра — 10 мг/сут.). На фоне лечения активность трансаминаз снизилась и сохранялась стабильно нормальной в течение всей беременности. Родоразрешение произошло на 3 недели раньше планируемого срока, естественным путем. Родился здоровый ребенок. Послеродовый период протекал без осложнений, но с кратковременным повышением активности АЛТ до 2 N. В течение 2 недель продолжалась терапия преднизолоном в дозе 10, затем 5 мг/сут. Через месяц пациентка прекратила прием преднизолона и начала кормить ребенка грудью (до 4 мес). Однако спустя 4 месяца вновь зарегистрирована тенденция к повышению активности АЛТ и АСТ, в связи с чем кормление грудью было прекращено и возобновился прием преднизолона с 30 мг/сут. Попытки отказаться от приема поддерживающей преднизолона приводили к возрастанию активности сывороточных аминотрансфераз до 2–4 N. В этой связи последние годы пациентка получает постоянную поддерживающую терапию преднизолоном в дозе 5–10 мг/сут, систематически наблюдается, контролируя показатели сывороточных АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина, ПТИ и протеинограммы.

По-видимому, в описанном случае имел место индуцированный пероральными контрацептивами

дебют АИГ (по сути — острая форма заболевания), поскольку антитела в крови (ANA) появились позднее клинко-биохимической манифестации, а в начальном периоде отсутствовали. Поскольку и иммуноаллергический тип лекарственного поражения печени, и АИГ опосредованы специфическими иммунными реакциями на аутоантигены гепатоцитов, данные состояния могут характеризоваться однотипными клинко-биохимическими, иммунологическими и гистологическими проявлениями. Иногда только динамическое наблюдение позволяет дифференцировать АИГ и аутоиммунный вариант лекарственного поражения печени. В неопределенных случаях рекомендуется назначить пробное лечение преднизолоном и наблюдать за состоянием пациента при снижении дозы и их отмене [1]. После отмены кортикостероида лекарственный гепатит не рецидивирует, тогда как АИГ рецидивирует практически всегда в течение нескольких месяцев. Принципиальное значение дифференциальной диагностики медикаментозно-индуцированного АИГ и аутоиммунного варианта лекарственного гепатита заключается и в тактике ведения пациента. Иммуносупрессивная терапия аутоиммунного варианта лекарственного гепатита ограничена по времени и спектру используемых препаратов (преднизолон, метилпреднизолон). Воспаление и повреждение печени при аутоиммунном варианте лекарственного гепатита могут регрессировать и самостоятельно после отмены «виновного» лекарства, без необходимости проведения длительной иммуносупрессивной терапии [37]. Тем не менее, после завершения терапии кортикостероидом у пациента с аутоиммунным вариантом лекарственного гепатита целесообразно провести контрольное определение основных «печеночных показателей» и свойственных АИГ аутоантител через 3–6 месяцев [37]. Лечение больных с АИГ изначально должно быть ориентировано на длительный период, с учетом того, что биохимическая ремиссия не является достоверным критерием ликвидации гистологической активности иммунно-воспалительного процесса в печени. При этом, наряду с монотерапией кортикостероидом, может быть использован азатиоприн в монотерапии или в комбинации с кортикостероидом. Согласно рекомендациям EASL (2015), иммуносупрессивная терапия при АИГ назначается на 3 года или, по меньшей мере, 2 года после полной нормализации лабораторных показателей [1]. Лечение может быть пожизненным, поскольку лишь в небольшом проценте случаев удается достичь безмедикаментозного сохранения ремиссии. В любом случае возможность отмены иммуносупрессоров должна рассматриваться у пациента с АИГ не ранее чем через 6 месяцев после достижения полной клинической, биохимической и иммунологической ремиссии [38]. Учитывая высокую частоту рецидива заболевания, динамическое наблюдение за пациентом с исследованием биохимических показателей (АЛТ, АСТ) проводится не реже чем 1 раз в 3 месяца, иммунологических показателей (γ -глобулинов, IgG) — 1 раз в 6 месяцев [38]. В отдельных случаях перед отменой медикаментозной терапии целесообразно выполнение биопсии печени для констатации отсутствия некровоспалительных изменений [38].

Чрезвычайно важным представляется вопрос об иммуносупрессивной терапии во время беременности, поскольку у пациенток, не получавших адекватную терапию до наступления беременности, либо имевших обострение в течение года перед наступлением беременности имеется вероятность обострения АИГ во время беременности [21], которое в отдельных случаях может приводить к тяжелой печеночной недостаточности, гибели женщины и/или плода [18,19]. Оптимальной считается ситуация, когда беременность развивается у женщины с купированной гистологической активностью АИГ. К сожалению, надежных клинко-биохимических и иммунологических критериев купирования активности гепатита в настоящее время не существует. Поэтому целью лечения должна быть минимально возможная биохимическая активность при минимуме побочных эффектов. Поскольку активность АИГ может снизиться во время беременности, рядом авторов допускается возможность снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии [25]. Однако к этому следует подходить чрезвычайно осторожно. Наблюдение E. Buchel и соавт. (2002) за 14 пациенткам с АИГ, у которых во время беременности была ослаблена иммуносупрессия, установило развитие обострения АИГ у 12 женщин [25]. Обострение АИГ во время беременности чаще связано с нераспознанным до ее развития активным печеночным процессом [19] и ассоциируется с повышенным риском декомпенсации функций печени [21]. В этой связи большинство исследователей и клиницистов считают, что иммуносупрессия должна продолжаться при наступлении беременности и после родов в ранее принимаемых дозах, т.к. ее ослабление может ухудшить течение АИГ [39]. При этом различные неблагоприятные исходы регистрируются в 26 % случаев, перинатальная смертность — в 4 %, а материнская смертность — в 3 % случаев [20,40]. Тем более, к сегодняшнему дню накоплен значительный материал, свидетельствующий о том, что назначаемая по поводу АИГ базовая терапия преднизолоном или/и азатиоприном не оказывает статистически значимого влияния на частоту живорождений, срок родоразрешения, невынашивание или продолжительность гестационного периода [21]. Работами L. Candia и соавт. (2005) и C. Schramm и соавт. (2006) установлено, что осложнения беременности при АИГ ассоциируются с материнскими антителами SLA/LP и экстрагируемыми ядерными антигенами Ro/SSA [19,40]. Обострения АИГ во время беременности у таких женщин наблюдались в 21 % случаев, а в течение 6 месяцев после родов — в 52 % [19].

Результаты наблюдений, посвященных иммуносупрессивной терапии АИГ у беременных, обобщены в рекомендациях EASL 2015 года [1], согласно которым во время беременности иммуносупрессию почти всегда необходимо поддерживать, что обычно позволяет обеспечить благополучное завершение беременности. При этом терапия должна быть индивидуально скорректирована в зависимости от наблюдаемой эффективности и переносимости. Окончательное решение модифицировать иммуносупрессию либо до наступления беременности,

либо во время нее должно быть основано на оценке риска для пациентки и ее беременности. Данные крупных исследований подтверждают стратегию минимальной коррекции стандартной иммуносупрессии (преднизолон или преднизолон+азатиоприн) во время беременности так, чтобы риск обострения был минимальным и во время беременности, и в послеродовой период.

Принципы лечения АИГ у беременных такие же, как и в популяции. Преднизолон и азатиоприн в монотерапии или в комбинации считаются безопасными для лечения АИГ во время беременности. Именно эти препараты целесообразно использовать и в качестве базисной терапии у женщин репродуктивного возраста. Монотерапия преднизолоном и комбинация преднизолон + азатиоприн считаются одинаково эффективными [41]. Вопрос о лечении пациенток, не соответствующих полностью современным критериям АИГ, с умеренной активностью заболевания и слабо прогрессирующим течением должен решаться индивидуально в зависимости от клинической картины [1,17,42]. Особенно это касается пациенток с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, сопутствующим вирусным гепатитом, артериальной гипертензией и эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта, а также с признаками остеопороза на момент начала заболевания. Побочные эффекты монотерапии преднизолоном отмечаются почти у 50 % пациентов, в т.ч. сахарный диабет — у 15–20 % [43,44], повышается риск перелома [45]. Пациентам, получающим длительную кортикостероидную терапию, рекомендуется принимать витамин D и препараты кальция [1]. Тяжелые осложнения кортикостероидной терапии редки, но если они возникают, то как правило, после монотерапии, продолжающейся свыше 18 месяцев в дозе 20 мг/сут и более [46]. При отсутствии необходимости использовать высокодозовый режим для контроля активности АИГ во время беременности чаще всего используется монотерапия преднизолоном [47]. Данные по целесообразности применения антисекреторных препаратов в период кортикостероидной терапии у беременных, а также и в целом в популяции, в современных российских и международных рекомендациях (EASL, 2015; AASLD, 2010; PGA, 2013) отсутствуют. Вместе с тем, в каждом конкретном случае целесообразно оценить степень риска осложнений кортикостероидной терапии со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно при наличии у пациентки варикозно-расширенных вен пищевода или портальной гастропатии. Для лечения и профилактики стероидных эрозий и язв целесообразно использование ингибиторов протонной помпы с минимальным печеночным метаболизмом и межлекарственными взаимодействиями в стандартной суточной дозе. Длительность антисекреторной терапии определяется индивидуально. При комбинации преднизолона с азатиоприном, позволяющей уменьшить риск стероид-ассоциированных осложнений, побочные эффекты развиваются лишь в 5 % случаев [43,44]. Комбинация «преднизолон + азатиоприн» отдается предпочтение у пациенток с эмоциональная нестабильностью, остеопорозом, сахарным диабетом,

артериальной гипертензией и ожирением. При необходимости длительной высокодозовой терапии преднизолоном следует своевременно оценивать комплаентность молодых женщин, которые могут самостоятельно изменять режим терапии из-за озабоченности по поводу увеличения массы тела и появления косметических дефектов.

Несмотря на тот факт, что азатиоприн относится к препаратам категории D по классификации FDA, продемонстрирована его относительная безопасность при беременности у пациенток с воспалительными заболеваниями кишечника. При этом у детей, рожденных от получавших азатиоприн матерей, встречалась лимфопения, гипогаммаглобулинемия и гипоплазия тимуса, но вскоре после рождения все эти нарушения регрессировали и отдаленных неблагоприятных последствий не имели [48–50]. Согласно рекомендациям ASLD (2010), пациенток следует проинформировать о неопределенном риске азатиоприна во время беременности, и прекратить прием азатиоприна, если это возможно, до наступления беременности [14]. В рекомендациях EASL по АИГ (2015), азатиоприн у беременных рекомендуется применять осмотрительно, индивидуально оценивая соотношение риска и пользы [1]. R.H. Westbrook и соавт. (2016) считают, что во избежание обострения АИГ можно продолжать ранее начатую постоянную иммуносупрессию азатиоприном без уменьшения дозы на протяжении всей беременности [29]. В плане снижения риска стероид-опосредованных побочных эффектов рядом исследователей рассматривается возможность замены преднизолона будесонидом, однако результаты относительно частоты достижения ремиссии АИГ при использовании будесонида не однозначны [51,52], а долгосрочные данные по безопасности и эффективности будесонида при АИГ отсутствуют. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по АИГ (2013) отмечено, что основное преимущество будесонида перед преднизолоном, помимо меньшей частоты побочных эффектов, заключается в возможности длительной поддерживающей терапии у больных на доцирротической стадии с рано проявляющимся побочным действием системных стероидов [38, 41]. Согласно рекомендациям EASL (2015), у пациенток с АИГ без цирроза в качестве индукционной терапии допустимо использовать будесонид (9 мг/день) в сочетании с азатиоприном у ранее нелеченных пациенток на ранних стадиях заболевания, у которых ожидаются побочные эффекты от преднизолона. Эта же комбинация рекомендуется пациентам с сопутствующими заболеваниями, которые могут обостриться на фоне лечения преднизолоном [1]. Ограничение применения будесонида при циррозе печени связано с тем, что, во-первых, наличие портосистемных шунтов увеличивает системную концентрацию препарата, а, во-вторых, растет риск тромбозов в портальной системе [53,54].

Необходимость назначения альтернативной иммуносупрессивной терапии АИГ во время беременности маловероятна. Однако возможно наступление беременности у пациентки с АИГ, уже получающей альтернативные иммуносупрессоры (чаще в связи с непереносимостью азатиоприна или

после трансплантации печени). К альтернативным иммуносупрессорам для лечения АИГ относятся 6-меркаптопурин, циклоспорин, такролимус и микофенолата мофетил. Микофенолата мофетил имеет большой риск тератогенности, поэтому противопоказан при беременности и должен быть отменен перед планируемой беременностью [1]. В этой связи у пациенток фертильного возраста к назначению микофенолата мофетила в качестве резервного иммуносупрессанта следует относиться с чрезвычайной осторожностью [1]. То же следует сказать и о небезопасности применения во время беременности ингибиторов кальциневрина — циклоспорина или такролимуса, являющихся, наряду с микофенолата мофетилем, альтернативными лекарственными средствами при рефрактерном АИГ. Данные, касающиеся безопасности применения данных препаратов беременными, приводятся лишь в работах, посвященных трансплантации [25,26,55]. Несмотря на то, что применение циклоспорина может вызвать такие побочные эффекты, как артериальная гипертензия и нефропатия, у пациенток, перенесших трансплантацию, во время беременности он не отменяется. В нашей практике имеются 2 клинических наблюдения (2 и 10 лет), включающих период беременности и послеродовой период у пациенток, перенесших трансплантацию печени (по поводу фульминантной печеночной недостаточности на фоне АИГ и болезни Вильсона-Коновалова) и получающих циклоспорин. В обоих случаях коррекции иммуносупрессивной терапии во время беременности не проводилось. Беременность и послеродовой период протекали без осложнений. Грудное вскармливание не проводилось. Каких-либо аномалий в развитии детей до настоящего времени не отмечено.

Существующая высокая вероятность обострения АИГ после родов (а также после искусственного прерывания беременности) [25, 56,57] требует еженедельного мониторинга активности сывороточных трансаминаз не менее 3-х месяцев после родов [14]. Вероятность обострения АИГ

в послеродовом периоде, наблюдаемого в 12–86 % случаев [25], обосновывает необходимость продолжения или даже временного усиления иммуносупрессии. Кратковременный рост активности сывороточных трансаминаз отмечается и у тех женщин, у которых во время беременности был диагностирован лекарственный гепатит, однако в течение 3 недель показатели нормализуются без дополнительного лечения [56]. Крайне непросто решается вопрос о грудном вскармливании женщинами с АИГ, получающими иммуносупрессивную терапию [58]. Данные относительно безопасности иммуносупрессивных препаратов, принимаемых матерью, для грудного вскармливания чрезвычайно скудные и касаются в основном пациенток с воспалительными заболеваниями кишечника и ревматологической патологией. Грудное вскармливание во время лечения базисными и альтернативными иммуносупрессорами обычно не рекомендуется, хотя считается, что преднизолон, азатиоприн и 6-меркаптопурин относительно безопасны для детей при грудном вскармливании, несмотря на то, что небольшие количества метаболитов могут попадать в грудное молоко [50,59].

В заключение следует отметить, что за последние годы в диагностике и лечении АИГ достигнуты заметные успехи. У пациентов, получающих адекватную медикаментозную терапию, обычно наблюдается хороший прогноз как в отношении продолжительности жизни, так и ее качества. Эффективная терапия приводит к значительному увеличению выживаемости больных АИГ даже на стадии цирроза печени, поэтому женщины способны иметь беременность и роды (нередко повторные) на протяжении заболевания, в т.ч. после перенесенной трансплантации печени [56,60]. Это требует систематизации накопленного опыта и составления научно обоснованных и практически значимых рекомендаций по гендерным особенностям АИГ, лечению женщин репродуктивного возраста с АИГ, тактике ведения пациенток во время беременности и по грудному вскармливанию.

Литература

1. Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита. *J. Hepatol.*, 2015, vol. 63, pp. 971–1004.
2. Longhi M. S., Ma Y., Mieli-Vergani G., Vergani D. Aetio-pathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.*, 2009, vol. 17, no. 9, pp.186–189.
3. Schramm C., Wahl I., Weiler-Normann C. et al. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.*, 2014, vol. 60, pp. 618–624.
4. Wolf D. C., Raghuraman U. V. Autoimmune Hepatitis. New York Medical College, St John Medical Center. 2011. [Medline].
5. Czaja A. J. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis.*, 2009, vol. 29, no. 3, pp. 315–330.
6. Takahashi H., Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res.*, 2011, vol. 41, pp. 498–504.
7. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G. K. et al. Review article: autoimmune hepatitis — Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2013, vol. 38, pp. 887–913.
8. Czaja A. J., Lindor K. D. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*, 2000, vol. 119, pp. 1312–1316.
9. Czaja A. J. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A-Steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2012, vol. 6, pp. 603–615.
10. Gronbæk L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol.*, 2014, vol. 60, pp. 612–617.
11. Manns M. P., Lohse A. W., Vergani D. «Autoimmune hepatitis — Update 2015». *Journal of Hepatology*, 2015, vol. 62, no. 1, S100–S111.
12. Sex Bias in Experimental Immune-Mediated, Drug-Induced Liver Injury in BALB/c Mice: Suggested Roles for Tregs, Estrogen, and IL-6 — PLoS One, doi:10.1371/journal.pone.0061186, April 2013
13. Obermayer-Straub P., Perheentupa J., Braun S. et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology*, 2001, vol. 121, pp. 668–677.
14. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010.
15. Rigopoulou E. I., Dalekos G., Bogdanos D. P. How common are connective tissue disorders in patients with autoimmune hepatitis? *Semin Arthritis Rheum.*, 2007, vol. 36, p.332.
16. Teufel A., Weinmann A., Kahaly G. J. et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.*, 2010, vol. 44, pp. 208–213.
17. Ивашкин В. Т., Морозова М. А., Маевская М. В., Буеверов А. О. Современные терапевтические схемы лечения аутоиммунного гепатита. *РЖГТК*, 2009, № 4, с. 4–12.
18. Heneghan M. A., Norris S. M., O'Grady J. G. et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*, 2001, vol. 48, pp. 97–102.
19. Schramm C., Herkel J., Beuers U. et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol.*, 2006, vol. 101, pp. 556–560.
20. Werner M., Bjornsson E., Prytz H. et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol.*, 2007, vol. 42, pp. 986–991.
21. Westbrook R. H., Yeoman A. D., Kriese S., Heneghan M. A. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.*, 2012, vol. 38, J239–244.
22. Varma R. R., Michelson N. H., Borkowf H. I., Lewis J. D. Pregnancy in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Obstetrics and Gynecology*, 1977, vol. 50, no. 2, pp. 217–222.
23. Sandhu B. S., Sanyal A. J. Pregnancy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2003, vol. 32, pp. 407–436.
24. Schreyer P., Caspi E., El-Hindi J. M., Eshchar J. Cirrhosis–pregnancy and delivery: a review. *Obstet Gynecol Surv.*, 1982, vol. 37, pp. 304–312.
25. Buchel E., Van Steenberghe W., Nevens F., Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol.*, 2002, vol. 97, pp. 3160–3165.
26. Samuel D., Riordan S., Strasser S. et al. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2004, vol. 2, pp. 622–624.
27. Muratori P., Loffreda S., Muratori L. et al. Spontaneous remission of autoimmune hepatitis during pregnancy. *Dig Liver Dis.*, 2002, vol. 34, pp. 608–609.
28. Terrabuo D. R., Abrantes-Lemos C. P., Carrilho F. J., Cancado E. L. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol.*, 2009, vol. 43, pp. 350–356.
29. Westbrook R. H., Dusheiko G., Williamson A. Болезни печени у беременных. *Journal of Hepatology*, 2016, vol. 64, pp. 993–945 (Русское издание, Т. 2, № 3)
30. Adamowicz R., Trzeciak-Supel E., Smolarczyk R. et al. Subsequent pregnancy (twin) in woman with autoimmune hepatitis. *Ginekolog Pol.*, 2005, vol. 76, pp. 742–746.
31. Еремина Е. Ю. Лекарственный гепатит у беременных. *Врач*, 2015, № 8, с. 11–13.
32. Gatselis N. K., Zachou K., Papamichalis P. et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis*, 2010, vol. 42, pp. 807–812.
33. Еремина Е. Ю. Лекарственный гепатит у беременных. *Проблемы женского здоровья*, 2011, № 4, Т. 6, с. 46–55.
34. Еремина Е. Ю. Аутоиммунные заболевания печени и беременность. *Практическая медицина*, 2011, № 6, Т. 54, с. 12–18.
35. Castiella A., Zapata E., Lucena M. I., Andrade R. J. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol.*, 2014, vol. 6, pp. 160–168.
36. Weiler-Normann C., Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol.*, 2011, vol. 55, pp. 747–749.
37. Bjornsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S. et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*, 2010, vol. 51, pp. 2040–2048.
38. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О., Маевская М. В., Абдулганиева Д. И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. М., 2013.
39. Ashima M., Kymberly D., Vaidehi R. Autoimmune Hepatitis: A Review of Current Diagnosis and Treatment Hepatitis Research and Treatment. 2011, Article ID 390916, 11 pages doi:10.1155/2011/390916

40. Candia L., Marquez J., Espinoza L. R. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum.*, 2005, vol. 35, no. 1, pp. 49–56.
41. Manns M. P., Czaja A. J., Gorham J. D. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2010, vol. 51, pp. 2193–2213.
42. Czaja A. J., Freese D. K. AASLD practice guidelines. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2002, vol. 36, no. 2, pp. 479–497.
43. Murray-Lyon I. M., Stern R. B., Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet*, 1973, vol. 1, pp. 735–737.
44. Summerskill W. H., Korman M. G., Ammon H. V., Baggenstoss A. H. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut*, 1975, vol. 16, pp. 876–883.
45. De Vries F., Bracke M., Leufkens H. G. et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.*, 2007, vol. 56, pp. 208–214.
46. Czaja A. J. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Safety*, 2008, vol. 7, pp. 319–333.
47. Chambers C. D., Tutuncu Z. N., Johnson D. et al. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther.*, 2006, vol. 8, p. 215.
48. Francella A., Dyan A., Bodian C., et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology*, 2003, vol. 124, pp. 9–17.
49. Casanova M. J., Chaparro M., Domenech E. et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.*, 2013, vol. 108, pp. 433–440.
50. Angelberger S., Reinisch W., Messerschmidt A. et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis*, 2011, vol. 5, pp. 95–100.
51. Manns M. P., Woynarowski M., Kreisel W. et al. European AIH-BUC Study Group: budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterol.*, 2010, vol. 139, no. 4, pp. 1198–1206.
52. Woynarowski M., Nemeth A., Baruch Y. et al. European AIH-BUC Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J. Pediatr.*, 2013, vol. 163, no. 5, pp. 1347–1353.
53. Hempfling W., Grunhage F., Dilger K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2003, vol. 38, no. 1, pp. 196–202.
54. Mederacke I., Helfritz F., Puls F. et al. Budd-Chiari syndrome after treatment with budesonide in a cirrhotic patient with autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol.*, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 143–144.
55. Christopher V., Al-Chalabi T., Richardson P. D. et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl.*, 2006, vol. 12, pp. 1138–1143.
56. Еремина Е. Ю., Машарова А. А. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. Саранск, 2009. 200 с.
57. Еремина Е. Ю. Аутоиммунные заболевания печени и беременность: информация для практического врача. *Медицинский альманах*, 2011, № 6, Т. 19, с. 82–87.
58. Marten W., Einar B., Hanne P. et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol.*, 2007, vol. 42, no. 8, pp. 986–991.
59. Christensen L. A., Dahlerup J. F., Nielsen M. J. et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2008, vol. 28, pp. 1209–1213.
60. Tripathi D., Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. *Semin Liver Dis.*, 2009, vol. 29, No. 3, pp. 286–96.