

Салиев К. Г.^{1,2}, Сандлер Ю. Г.¹, Никольская К. А.^{1,2}, Хайменова Т. Ю.^{1,2}, Князев О. В.^{1,2,3}

ВОПРОСЫ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», 111123, Москва, Россия;²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Россия;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123423, Москва, Россия

Аутоиммунный гепатит — это хроническое, иммуноопосредованное заболевание печени, характеризующееся повышенным уровнем иммуноглобулинов G и/или гамма-глобулинов, наличием аутоантител и типичной гистологической картиной. Диагностика аутоиммунного гепатита вызывает трудности в связи с различными вариантами течения, широкой вариабельностью клинической картины, что приводит к появлению большого количества упущенных случаев заболевания. Лечение аутоиммунного гепатита направлено на снижение активности неадекватного ответа иммунной системы против клеток собственного организма и достижение полной ремиссии заболевания. Своевременность начала лечения напрямую связана с прогнозом заболевания. Данные особенности заболевания обуславливают необходимость правильной маршрутизации пациентов и укорочения их пути к специалистам со знаниями и опытом ведения данной категории больных.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит; маршрутизация пациентов с аутоиммунным гепатитом; диагностика аутоиммунного гепатита; лечение аутоиммунного гепатита

Для цитирования: Салиев К. Г., Сандлер Ю. Г., Никольская К. А., Хайменова Т. Ю., Князев О. В. Вопросы маршрутизации пациентов с аутоиммунным гепатитом. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2024;32(спецвыпуск 2):1160—1164. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2024-32-s2-1160-1164>

Для корреспонденции: Никольская Карине Аксельевна; e-mail: k.nikolskaya@mknc.ru

Saliev K. G.^{1,2}, Sandler Yu. G.¹, Nikolskaya K. A.^{1,2}, Khaimenova T. Yu.^{1,2}, Knyazev O. V.^{1,2,3}

ISSUES OF ROUTING PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS

¹A. S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, 111123, Moscow, Russia;²Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Health Department, 115088, Moscow, Russia;³Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, 123423, Moscow, Russia

Autoimmune hepatitis is a chronic, immune-mediated liver disease characterized by an increased level of immunoglobulins G and/or gamma globulins, the presence of autoantibodies and a typical histological picture. Diagnosis of autoimmune hepatitis causes difficulties due to various variants of the course, wide variability of the clinical picture, which leads to a large number of missed cases of the disease. Treatment of autoimmune hepatitis is aimed at reducing the activity of an inadequate response of the immune system against cells of its own body and achieving complete remission of the disease. The timeliness of starting treatment is directly related to the prognosis of the disease. These features of the disease necessitate proper patient routing and shortening their path to specialists with knowledge and experience in managing this category of patients.

Key words: autoimmune hepatitis; routing of patients with autoimmune hepatitis; diagnosis of autoimmune hepatitis; treatment of autoimmune hepatitis

For citation: Saliev K. G., Sandler Yu. G., Nikolskaya K. A., Khaymenova T. Yu., Knyazev O. V. Issues of routing patients with autoimmune hepatitis. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2024;32(Special Issue 2):1160–1164 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2024-32-s2-1160-1164>

For correspondence: Karine A. Nikolskaya; e-mail: k.nikolskaya@mknc.ru

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Received 15.05.2024

Accepted 03.09.2024

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — это хроническое аутоиммунное заболевание печени. Основной характеристикой АИГ является повышение уровня иммуноглобулинов G (IgG) и/или γ-глобулинов, аутоантител (АТ) и также характерной гистологической картиной.

Эпидемиология

АИГ может дебютировать в различном возрасте. Дебют этого заболевания имеет 3 возрастные пика, которые приходятся на ранний педиатрический период, 2-е десятилетие и на период между 4-м и 6-м десятилетиями. Исследование, проведенное Т. Lv и

соавт. в Китае, демонстрирует преобладающее количество пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми [1].

АИГ относится к редким заболеваниям. Заболеваемость АИГ в среднем составляет 1,37 (95% ДИ 0,95—1,80) на 100 тыс. человек, распространенность — 17,44 (95% ДИ 12,01—22,87) на 100 тыс. человек [2, 3]. В Европе и Америке заболеваемость населения составляет 1,37 (95% ДИ 1,10—1,64) и 1,00 (95% ДИ 0,44—1,56) на 100 тыс. человек соответственно. Объединённая распространённость европейского и американского населения составляет 19,44 (95% ДИ 15,63—23,24) и 22,80 (95% ДИ —

13,48—59,07) на 100 тыс. человек соответственно [2, 3]. В странах Азии показатели распространённости более низкие: 12,99 (95% ДИ 2,05—23,92) на 100 тыс. человек, а заболеваемость — 1,31 (95% ДИ 0,42—2,20) на 100 тыс. человек [4]. Более высокие показатели распространённости и заболеваемости АИГ наблюдаются у женщин, чем у мужчин, однако за последние десятилетия отмечается рост заболевания и у мужчин. В России крупных эпидемиологических исследований не проведено, по приблизительным подсчётам, суммарно число больных АИГ составляет 10—20 тыс. человек [5]. Поэтому в настоящее время существует острая необходимость в создании регистра пациентов с АИГ в России для более углублённого понимания заболеваемости, распространённости, возрастного распределения, течения заболевания, ответа на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) и исходов заболевания (цирроз печени, трансплантация печени, гепатоцеллюлярный рак, смерть).

Этиология

Этиология АИГ остаётся неизвестной, однако определён спектр провоцирующих факторов: вирусы и бактерии, лекарственные препараты и биологически активные добавки, курение, неблагоприятная экологическая обстановка. Значительную роль играет генетика, повышающая предрасположенность к заболеванию. Вклад в развитие АИГ также вносит дисбаланс эффекторных и регуляторных клеток адаптивной иммунной системы, молекулярная мимикрия эпитопов инфекционного агента и компонентов клетки. В окружающей среде широко распространены антигены, которые являются эпитопами, инициирующими аутоиммунные процессы. Проникновение их в организм происходит регулярно и вне зависимости от возраста [6].

Генетические предпосылки АИГ на сегодняшний день до конца не изучены. Доказано, что у 80—85% пациентов, страдающих АИГ, имеется сцепленность с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA, обуславливающая высокую вероятность развития болезней аутоиммунной природы.

Клиническая картина

Спектр клинических проявлений АИГ представлен достаточно широко: от бессимптомного или малосимптомного течения — в большинстве случаев преобладают неспецифические симптомы, такие как слабость, повышенная утомляемость, боли в правом подреберье и суставах, до тяжёлого или фатального течения с развитием печёночной недостаточности. При тяжёлом течении и высокой активности заболевания преобладают такие симптомы, как желтуха, потемнение мочи и осветление кала, кожные высыпания, а также симптомы интоксикации: потеря аппетита, тошнота, рвота.

Существует зависимость: чем старше пациент, тем меньше вероятность появления клинической

картины и тем чаще встречается бессимптомное течение АИГ.

Лабораторная картина

Как правило, течение АИГ сопровождается повышенным уровнем печёночных трансаминаз, высота биохимической активности может варьировать от минимальной до очень высокой. Повышение трансаминаз может сочетаться с минимальным синдромом холестаза и гипербилирубинемии. Периоды обострения могут сменяться спонтанными ремиссиями с нормализацией уровня биохимических маркеров, однако чаще воспаление носит персистирующий характер. Повышение IgG и/или γ -глобулинов является характерной чертой иммунологической картины АИГ. В пользу диагноза также служит выявление не органоспецифичных АТ (ANA) и широкого спектра органоспецифичных АТ (ASMA, SLA/LP, LC-1, LKM-1). При этом до 10—15% пациентов могут иметь нормальный уровень IgG и у 1—30% пациентов могут не выявляться АТ, и такие состояния существенно могут затруднять своевременную диагностику [7]. При диагностировании АИГ уже на стадии цирроза печени лабораторная картина приобретает неспецифические изменения, характерные для печёочно-клеточной недостаточности любой этиологии (гипоальбуминемия, гипокоагуляция, иногда с растущей гипербилирубинемией).

Морфологическая картина

Необходимым этапом в верификации диагноза является биопсия печени. Целью данного метода является обнаружение типичных и наиболее вероятных признаков АИГ — пограничный гепатит с распространяющейся в дольку лимфоцитарной или лимфоплазмочитарной инфильтрацией портальных трактов [8, 9]. Кроме того, морфологическое исследование, основанное на определении стадии фиброза печени и степени гистологической активности, позволяет определить тактику лечения и дозы препаратов ИСТ.

Диагностика

При отсутствии своевременной и адекватной ИСТ у пациентов с АИГ риск прогрессирования заболевания до цирроза печени составляет 100%. Скорость прогрессии обычно высокая, однако значительно зависит от активности заболевания.

Точное время начала заболевания современными методами определить невозможно. Диагностика АИГ в силу крайней вариабельности клинической картины вызывает значительные трудности у врачей как амбулаторного, так и стационарного звена. Это особенно важно, т. к. приводит к появлению большого количества упущенных случаев заболевания. В связи с развитием цирроза печени шанс на проведение успешной ИСТ уменьшается, а терапевтические возможности могут быть ограничены появлением противопоказаний и увеличением частоты побочных эффектов.

Лечение

Лечение АИГ направлено на снижение активности неадекватного ответа иммунной системы против клеток собственного организма и достижению полной ремиссии заболевания.

Основными препаратами для лечения АИГ являются глюкокортикостероиды (ГКС) системного действия (преднизолон и метилпреднизолон), для поддержания ремиссии используются комбинации ГКС и цитостатика (как правило, азатиоприна). У пациентов без цирроза печени иногда обосновано использование ГКС топического действия (будесонид), но существуют и некоторые другие схемы ИСТ. Выбор альтернативного терапевтического пути зависит от ряда факторов: активности и резистентности заболевания, наличия сопутствующей патологии и рисков осложнений, доступности препаратов, комплаентности к лечению и многих других индивидуальных особенностей.

Уровень успешного ответа на ИСТ, как правило, высокий и достигает 80% в общей популяции. При завершении терапии возможен рецидив заболевания, и это зачастую является основанием для продолжения крайне длительного приёма препаратов ИСТ в минимальных максимально эффективных дозах и наблюдения этих пациентов в течение всей жизни. Несмотря на наличие стандартных схем ИСТ, подход к лечению пациентов с АИГ отличается высокой персонализированностью, тщательным и регулярным контролем состояния пациента. Все указанные особенности обуславливают необходимость участия в лечении специалистов со знаниями и опытом ведения больных данной категории.

Трансплантация печени у пациентов с АИГ является методом выбора при развитии декомпенсированного цирроза печени, когда все терапевтические мероприятия и методы исчерпаны. Однако в связи с хорошим ответом на терапию при своевременной постановке диагноза и вовремя начатой ИСТ пациенты с АИГ составляют около 2—6% трансплантаций печени. Выживаемость после операции — 83—92% [10]. Рецидив АИГ отмечается приблизительно у 12% пациентов после трансплантации печени [11].

Маршрутизация пациентов

Маршрутизация пациентов с АИГ включает последовательные этапы:

1) При наличии у пациента повышенного уровня аланин- и аспаратаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, признаков печёночной недостаточности, врач амбулаторного звена исключает спектр наиболее частых этиологических факторов (алкоголь, гепатотоксичная терапия, вирусные гепатиты, неалкогольный стеатогепатит). При их наличии врач назначает лечение и при достижении положительного эффекта пациент продолжает наблюдение в условиях амбулатории.

2) При отсутствии очевидного этиологического фактора или при отсутствии ответа на проводимую

терапию пациент направляется для постановки окончательного диагноза и дифференциации патологии с другими заболеваниями в условиях референс-центра ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ).

3) Пациент по направлению из поликлиники по месту прикрепления направляется в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, где по результатам консультации по представленной медицинской документации решается вопрос о стационарном либо амбулаторном обследовании и лечении пациента. При отсутствии противопоказаний проводится биопсия печени. После этого по совокупности полученных данных проводится верификация диагноза АИГ.

4) При наличии показаний и отсутствии противопоказаний назначается терапия.

5) После получения признаков ответа на терапию и отсутствия нежелательных явлений пациент выписывается для продолжения лечения и наблюдения в амбулаторных условиях.

6) После начала ИСТ необходимо проведение регулярного лабораторного и инструментального контроля 1—2 раза в месяц в течение первых 6 мес в условиях поликлиники по месту прикрепления пациента. При остром тяжёлом течении мониторинг проводится 1 раз в 1—2 нед до достижения стабилизации состояния. Затем количество контролей уменьшается до 4 раз в год и далее до 2 раз в год в течение 2—3 лет [12]. Индивидуальный план контроля составляется персонально для каждого пациента и может быть изменён в случае необходимости.

7) Результаты обследования предоставляются на консультацию гастроэнтеролога или гепатолога в ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, где проводится коррекция плана терапии и наблюдения, выявляются нежелательные явления, показания к стационарному лечению, необходимость консультаций смежных специалистов, оценивается стадия заболевания. У пациентов с циррозом печени проводится оценка наличия показаний к трансплантации печени.

8) В случае наличия показаний к трансплантации пациент направляется на консультацию к трансплантологу по месту территориального прикрепления для оценки показаний к постановке в лист ожидания трансплантации печени.

При необходимости врач осуществляет маршрутизацию пациента для оказания экстренной помощи пациентам с декомпенсацией заболевания (рисунк).

Однако остаются и нерешённые проблемы в маршрутизации таких пациентов:

1) Пациенты с АИГ нуждаются в длительной регулярной оценке клинико-лабораторных показателей, в связи с чем возникает необходимость составления таблиц лабораторной динамики с целью упорядочивания данных и упрощения их оценки. Табличные данные, как правило, оцениваются врачом



Маршрутизация пациентов с АИГ.

в электронной переписке с пациентом, что создаёт дополнительную неучтённую нагрузку на врача, что, вероятно, требует введения такой дополнительной опции, как электронный и телефонный мониторинг.

2) В период диагностики заболевания и в процессе лечения возникает необходимость в проведении консилиума с целью ревизии диагноза или оценки этапа терапии. Проведение подобных консилиумов не регламентировано, что создаёт необходимость ведения данной консультативной опции.

3) Пациенты с АИГ, как правило, наблюдаются у врачей гастроэнтерологического профиля, однако врач не всегда обладает достаточным опытом и знаниями о данном заболевании. Помощь врача, специализирующегося на заболеваниях печени, оказывается исключительно в рамках платных медицинских услуг, в связи с отсутствием в регистре медицинских услуг обязательного медицинского страхования специальности «гепатолог», что ограничивает её доступность для пациента.

4) АИГ относится к редким заболеваниям, пациенты с этим заболеванием составляют 4—5% общего количества пациентов с хроническими заболеваниями печени (хотя следует отметить, что заболеваемость АИГ и его перекрёстными формами за последние 2 десятилетия выросла), это, по нашим данным, обуславливает невысокую информированность врачей о заболевании и трудности, возникающие как у пациентов, так и у врачей в процессе динамического наблюдения. В связи с этим для снижения риска развития нежелательных явлений и осложнений, а также прогрессирования заболевания целесообразно, чтобы когорта пациентов с АИГ находилась под особым контролем и могла быть обеспечена доступной высококвалифицированной медицинской помощью в условиях референс-центра.

Пути решения

Создание Московского городского гастроэнтерологического центра на базе ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, что позволит создать чёткие маршруты

для гастроэнтерологических пациентов Москвы, в том числе пациентов с такими редкими заболеваниями, как АИГ. ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ является правопреемником Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, отметившего в 2024 г. свое 50-летие, специалисты которого имеют огромный опыт ведения самых сложных гастроэнтерологических пациентов с редкими патологиями.

Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lv T., Li M., Zeng N. et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 34, N 10. P. 1676—1684. DOI: 10.1111/jgh.14746
2. Czaja A. J. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 7, N 4. P. 365—385. DOI: 10.1586/egh.13.21
3. Rizvi S., Gawrieh S. Autoimmune hepatitis in the elderly: diagnosis and pharmacologic management // *Drugs Aging.* 2018. Vol. 35, N 7. P. 589—602. DOI: 10.1007/s40266-018-0556-0
4. Yang F., Wang Q., Bian Z. et al. Autoimmune hepatitis: East meets West // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 30, N 8. P. 1230—1236. DOI: 10.1111/jgh.12952
5. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О., Маевская М. В., Абдулганиева Д. И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.; 2013.
6. Czaja A. J. Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 1, N 1. P. 113—128. DOI: 10.1586/17474124.1.1.113
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis [published correction appears in *J. Hepatol.* 2015; 63(6):1543-4 // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63, N 4. P. 971—1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
8. Mack C. L., Adams D., Assis D. N. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* 2020. Vol. 72, N 2. P. 671—722. DOI: 10.1002/hep.31065
9. Lohse A. W., Sebode M., Bhatthal P. S. et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology // *Liver Int.* 2022. Vol. 42, N 5. P. 1058—1069. DOI: 10.1111/liv.15217
10. Ratzu V., Samuel D., Sebag M. et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30, N 1. P. 131—141. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80017-8
11. Широкова Е. Н., Ивашкин К. В., Ивашкин В. Т. Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012. № 5. С. 37—45.
12. Диагностика и лечение аутоиммунного гепатита в условиях стационарных и поликлинических учреждений: методические рекомендации / сост. Ю. Г. Сандлер, Е. В. Винницкая, Е. Н. Александрова и др. М.; 2022.

Поступила 15.05.2024
Принята в печать 03.09.2024

REFERENCES

1. Lv T., Li M., Zeng N. et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;34(10):1676—1684. DOI: 10.1111/jgh.14746

2. Czaja A. J. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;7(4):365—385. DOI: 10.1586/egh.13.21
3. Rizvi S., Gawrieh S. Autoimmune hepatitis in the elderly: diagnosis and pharmacologic management. *Drugs Aging.* 2018;35(7):589—602. DOI: 10.1007/s40266-018-0556-0
4. Yang F., Wang Q., Bian Z. et al. Autoimmune hepatitis: East meets West. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;30(8):1230—1236. DOI: 10.1111/jgh.12952
5. Ivashkin V. T., Bueverov A. O., Mayevskaya M. V., Abdulganieva D. I. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. The Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Gastroenterological Association. Moscow; 2013. (In Russ.)
6. Czaja A. J. Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;1(1):113—128. DOI: 10.1586/17474124.1.1.113
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis [published correction appears in *J. Hepatol.* 2015 Dec;63(6):1543-4]. *J. Hepatol.* 2015;63(4):971—1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
8. Mack C. L., Adams D., Assis D. N. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671—722. DOI: 10.1002/hep.31065
9. Lohse A. W., Sebode M., Bhathal P. S. et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int.* 2022;42(5):1058—1069. DOI: 10.1111/liv.15217
10. Ratzu V., Samuel D., Sebah M. et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J. Hepatol.* 1999;30(1):131—141. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80017-8
11. Shirokova E. N., Ivashkin K. V., Ivashkin V. T. Autoimmune hepatitis: new in diagnosis, pathogenesis and treatment. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012;5:37—45.
12. Diagnostika i lechenie autoimmunogo gepatita v usloviyah stacionarnyh i poliklinicheskikh uchrezhdenij: metodicheskie rekomendacii / compiled by: Sandler Yu. G., Vinnitskaya E. V., Alexandrova E. N. et al. Moscow; 2022. (In Russ.)