



УДК 616.36-002/004:02+07+08

DOI: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154146

Степанов Ю.М.^{1,2}, Косинська С.В.²

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Лікування автоімунного гепатиту на основі національних, міжнародних рекомендацій та власного досвіду

For cite: Gastroenterologia. 2018;52(4):254-261. doi: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154146

Резюме. Автоімунний гепатит (АІГ) — рідка патологія печінки, проте останнім часом кількість хворих збільшується. Немає однозначного визначення та чітких патогномічних критеріїв АІГ, відмінними рисами є наявність автоантитіл, значна гіпергаммаглобулінемія, характерні морфологічні зміни та наявна відповідь на імуносупресивну терапію. Імуносупресивна терапія при АІГ спрямована на купірування автоімунного процесу, ліквідацію запального синдрому, зменшення прогресування фіброзу, гальмування розвитку цирозу. Препаратами першої лінії є кортикостероїди та азатиоприн, ефективність яких значно перевищує плацебо. Преднізолон призначають у середньому 40–60 мг/добу, у дозі 0,5–1 мг/кг/добу. Чим вища активність цитолізу, тим більша доза преднізолону потрібна. При зменшенні цитолізу, за даними печінкових проб, відповідно зменшується доза преднізолону. У практиці частіше застосовують метилпреднізолон. Азатиоприн призначають або відразу, або через 2 тижні прийому преднізолону в дозі 50 мг/добу із можливим підвищенням до 100 мг/добу, в індивідуальному дозуванні — 1–2 мг/кг/добу. Сьогодні перевагу віддають комбінованій терапії преднізолоном та азатиоприном. Оцінка ефективності лікування АІГ передбачає контроль рівня амінотрансфераз (насамперед аланінтрансферази) та IgG, бажана їх повна нормалізація. Для оцінки динаміки фіброзу застосовується еластографія печінки. На жаль, лікування фактично призначається довічно. До препаратів другої лінії належать мікофенолату мофетил, циклоспорин, такролімус, сиролімус, еверолімус та інші. З них найбільш вивченим вважається мікофенолату мофетил. Продовжуються пошуки ефективної терапії АІГ, розробляються методи клітинної, антицитокінової, антифібротичної терапії. Наведено клінічні приклади з власного досвіду. **Висновки.** Лікування АІГ є складним процесом. У вирішенні даної проблеми значно допомагають останні сучасні рекомендації, дані проведених досліджень та накопичений досвід. Вибір терапії потребує індивідуального підходу з урахуванням особливостей клінічного перебігу та відповіді на терапію.

Ключові слова: автоімунний гепатит; лікування; рекомендації; практичний досвід

Автоімунний гепатит (АІГ) є відносно рідкою патологією печінки, проте останнім часом кількість таких хворих збільшується, тому необхідно вирізняти цей окремих, досить специфічний вид гепатиту серед інших. Немає однозначного визначення цього захворювання, розуміння його причин та чітких патогномічних критеріїв. АІГ — агресивне, запальне захворювання печінки автоімунноопосередкованого характеру, частіше хронічного перебігу, рідше — гострого. Голо-

вними відмінними рисами його є наявність автоантитіл у сироватці крові, значна гіпергаммаглобулінемія, у морфологічних даних — межучотний гепатит, плазмоклітинна інфільтрація, перипортальне або значно поширене запалення, а також наявна відповідь на імуносупресивну терапію [1–3]. Характерні виражена активність процесу, високі цифри печінкових проб із переважанням синдрому цитолізу над холестаазом (крім пізніх стадій та перехресних синдромів). Важливими

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Косинська Світлана Валеріївна, кандидат медичних наук, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: kosinskay@gmail.com; конт. тел.: +38 (097) 543 08 93

For correspondence: S. Kosynska, PhD, Department of therapy, cardiology and family medicine of faculty of postgraduate education, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: kosinskay@gmail.com; phone: +38 (097) 543 08 93

ознаками є відсутність вірусних та алкогольних уражень, уражень біліарної протокової системи. За думкою багатьох дослідників, АІГ — це діагноз виключення інших захворювань печінки за наявності печінкових автоантитіл [1, 4].

Ще в 1999 р. були сформульовані діагностичні критерії Міжнародної групи з вивчення АІГ (за бальною системою). Проте через надмірність та складність вони не виявились адекватними з практичної точки зору, тому у 2008 р. з'явилися спрощені діагностичні критерії, що включають такі критерії АІГ, як тільки наявність автоантитіл, підвищення гамма-глобулінів, гістологічні ознаки та відсутність вірусного ураження печінки [1, 4, 5]. За відсутності даних біопсії, що спостерігається в рутинній практиці, застосування критеріїв обмежується.

Для підтвердження діагнозу АІГ є важливим виявлення автоімунних маркерів, проте їх спектр дуже широкий. Основними доступними в Україні є антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до мікросом печінки і нирок (анти-LKM), гладком'язових клітин (SMA), розчинних печінкових (SLA) і печінково-панкреатичних (LP) антигенів, цитозольного антигена печінки типу 1 (анти-LC1) та асіалоглікопротеїнових рецепторів (Anti-ASGPR) [1, 2, 6, 7]. Необхідно враховувати, що для АІГ є характерним поєднання з іншими автоімунними захворюваннями, які мають загальні з АІГ автоімунні маркери, що може стати причиною помилкового діагнозу [8, 9].

Прийнято виділяти залежно від спектра автоантитіл підтипи АІГ: деякі виділяють I та II підтипи, інші — ще й III підтип [4, 6, 10]. Проте є точка зору, що розподілення АІГ на підтипи є недоречним, тому що вони не мають відмінностей за клінічними, біохімічними, гістологічними та генетичними ознаками [11]. Ця думка є доцільною з практичної точки зору, оскільки в конкретного хворого виділення типу АІГ не буде впливати на вибір терапії, а мати значення будуть індивідуальні дані.

Діагностика АІГ ускладнюється тим, що є декілька клінічних форм захворювання, що може проявлятися гострим гепатитом, навіть у формі фульмінантної печінково-клітинної недостатності, хронічним гепатитом або цирозом печінки [5, 6]. Хворий звертається до лікаря на будь-якій стадії, багато років захворювання може перебігати безсимптомно, у 25 % хворих АІГ діагностується на стадії цирозу печінки [4, 12]. Причому цироз відразу може проявитися ускладненням — кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу, набряково-асцитичним синдромом, печінковою енцефалопатією. У більшості хворих АІГ прогресує до цирозу після декілька років терапії на фоні імуносупресорів та рецидивів захворювання [1, 9, 12].

Також спостерігають перехресні синдроми АІГ з іншими захворюваннями печінки імунного та автоімунного характеру, а саме АІГ + первинний біліарний холангіт (ПБХ), АІГ + первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) [13, 14], що також ускладнює діагностику та вибір терапії.

Лікування АІГ

Як і при інших автоімунних захворюваннях, до основних принципів лікування АІГ належить імуносупресивна терапія. Вона спрямована на купірування автоімунного процесу, ліквідацію запального синдрому, зменшення прогресування фіброзу, гальмування розвитку цирозу, що є кінцевою стадією АІГ. Лікування таких хворих регулюється основними документами: національними рекомендаціями (Наказ МОЗ № 826 від 2014 р.), останніми європейськими рекомендаціями EASL з ведення АІГ 2015 р., американськими рекомендаціями AASLD 2010 р. Залежно від клінічної форми АІГ за потреби застосовують протоколи лікування цирозу печінки та гострої печінкової недостатності.

При загостренні, як правило, призначається додаткова патогенетична та посиндромна терапія, що, на жаль, як і при інших захворюваннях печінки, мало-стандартизована.

Базисна імуносупресивна терапія проводиться кортикостероїдами та азатиоприном, які є препаратами першої лінії лікування АІГ [2, 3, 5–7, 10]. Їх ефективність доведена в ранніх дослідженнях, і вона значно перевищує плацебо в індукції ремісії та покращенні виживання хворих на АІГ [2]. Преднізолон призначають, залежно від активності процесу, у середньому 40–60 мг/добу, згідно з останніми рекомендаціями EASL — в дозі 0,5–1 мг/кг/добу [2, 3, 5, 6, 10, 15]. Чим вища активність цитолізу, тим, вважають, потрібна більша доза преднізолону. Малі дози (менше 30 мг) преднізолону, адекватні для інших автоімунних захворювань, при АІГ не застосовують. При гострих формах можлива внутрішньовенна пульс-терапія високими дозами гормонів із розрахунку ≥ 1 мг/кг/добу [10, 16], хоча даних доказової медицини з даної проблеми недостатньо. Проте є негативні дані про відсутність покращання виживання та навіть збільшення інфекційних ускладнень при гострій печінковій недостатності на фоні високих доз гормонів, що має дозозалежний ефект [17–19].

Під час лікування АІГ при зменшенні цитолізу, за даними печінкових проб, відповідно зменшується доза преднізолону. Класична схема передбачає зниження преднізолону на 5 мг/тиж до підтримуючої дози 5–10 мг/добу. Призначають преднізолон зранку після їжі, можливо розподілення на 2 прийоми. Побічні ефекти системних стероїдів добре відомі, включають кушингоїд, ожиріння, акне, діабет, порушення в обміні полових гормонів, гірсутизм, гіпертензію, при тривалому прийомі — остеопороз, катаракту [1, 5, 10, 15]. Через постійну імуносупресію банальні інфекції можуть перебігати більш агресивно в таких хворих, що потребує вчасної корекції. У практиці з пероральних форм частіше застосовують метилпреднізолон, щоб зменшити частоту побічних ефектів, хоча даних із застосування його в багатоцентрових дослідженнях при АІГ немає.

Азатиоприн призначають або відразу, або через 2 тижні прийому преднізолону в дозі 50 мг/добу із можливим її підвищенням до 100 мг/добу, в індивідуально-

му дозуванні, за рекомендаціями EASL, 1–2 мг/кг/добу [10]. Проте описана і менша ефективна доза азатіоприну — 25 мг/добу [20] через бажання запобігти побічним ефектам.

Адже терапія азатіоприном пов'язана з можливою медикаментозною токсичністю, в тому числі гепатотоксичністю. Азатіоприн має складний метаболізм, під час якого утворюються 6-меркаптопурин та його метаболіти, концентрації яких залежать від генетичних поліморфізмів у метаболізуючих ферментах. Одним з основних ферментів є тіопурин-S-метилтрансфераза (ТМТ), що перетворює 6-меркаптопурин на метаболіти, такі як 6-тіогуаніннуклеотид (6-TGN), 6-тіосечова кислота та 6-метилмеркаптопурин [10, 21]. 6-TGN вважаються переважними активними метаболітами тіопуринів, з ними ж пов'язана протизапальна ефективність лікування, але й водночас токсичність. Якщо концентрації 6-TGN низькі, то це свідчить про порушений метаболізм тіопуринів і недостатність ТМТ, що асоціюється з низькою ефективністю, якщо високі — з високою частотою побічних ефектів, насамперед мієлотоксичністю [15, 21, 22]. За відношенням метаболітів можна оцінити причини неефективності лікування азатіоприном, що більше досліджено у хворих із хронічними запальними захворюваннями кишечника [23]. Якщо є можливість, рекомендується визначення ТМТ [10] та продовжуються пошуки інших маркерів [24] для прогнозування дії тіопуринів.

Якщо раніше акцент при веденні хворих на АІГ робився на монотерапії преднізолоном, а азатіоприн призначався при неефективності гормонотерапії для посилення ефекту, то зараз перевагу віддають комбінованій терапії преднізолоном та азатіоприном. Надалі бажані повна відміна або заміна системних гормонів на топічні стероїди (будесонід), які є альтернативною першою лінією, та підтримуюча терапія азатіоприном (рис. 1). Це пов'язано з тим, що при комбінованій терапії гормонами та азатіоприном менша частота побічних ефектів, особливо інфекційних, ніж при монотерапії

гормонами. Монотерапія азатіоприном, як правило, не застосовується [2, 10].

Оцінка ефективності лікування АІГ передбачає контроль рівня амінотрансфераз (насамперед аланінтрансферази (АлТ)) та IgG. Метою є їх повна нормалізація, оскільки неефективне лікування асоціюється з прогресуванням фіброзу, некрозом гепатоцитів, розвитком цирозу та необхідністю трансплантації [1, 2, 6, 10]. Залежно від нормалізації АлТ та IgG виділяють хворих із повною відповіддю, неповною відповіддю та відсутністю відповіді [1, 2, 3, 5].

Складним питанням є тривалість лікування хворих на АІГ. Це перше питання, що хвилює хворих на АІГ. Офіційно в рекомендаціях EASL (2015) прописано, що лікування АІГ має бути тривалістю мінімум 3 роки і мінімум 2 роки після нормалізації амінотрансфераз і IgG при загостренні або першому епізоді. З іншого боку, впродовж 12 міс. після відміни (відмови) від ліків у 50–90 % випадків виникає рецидив захворювання [10]. Отже, на жаль, лікування фактично призначається довічно.

З урахуванням обмеженої кількості осіб, які хворіють на АІГ, неможливо проведення багатоосязних клінічних досліджень для значимої статистичної інформації, як при інших захворюваннях. Тому вважається, що оскільки дані доказової медицини при АІГ лімітовані, то у веденні цих хворих має перевагу думка лікаря-експерта [25]. Тобто при призначенні терапії власний досвід лікаря є переважним у веденні таких хворих.

У 2017 р. проведено дослідження [25] шляхом опитування гепатологів, які працюють із цими хворими, реальної картини лікування хворих на АІГ. В ньому брали участь 37 респондентів із 18 країн на 5 континентах, більшість лікарів мали досвід курації хворих на АІГ більше 200 осіб. 68 % гепатологів були зі стажем роботи більше 20 років, та 65 % працювали в трансплантаційних центрах. Вивчали особливості ініціальної та підтримуючої терапії АІГ, дозування, прихильність

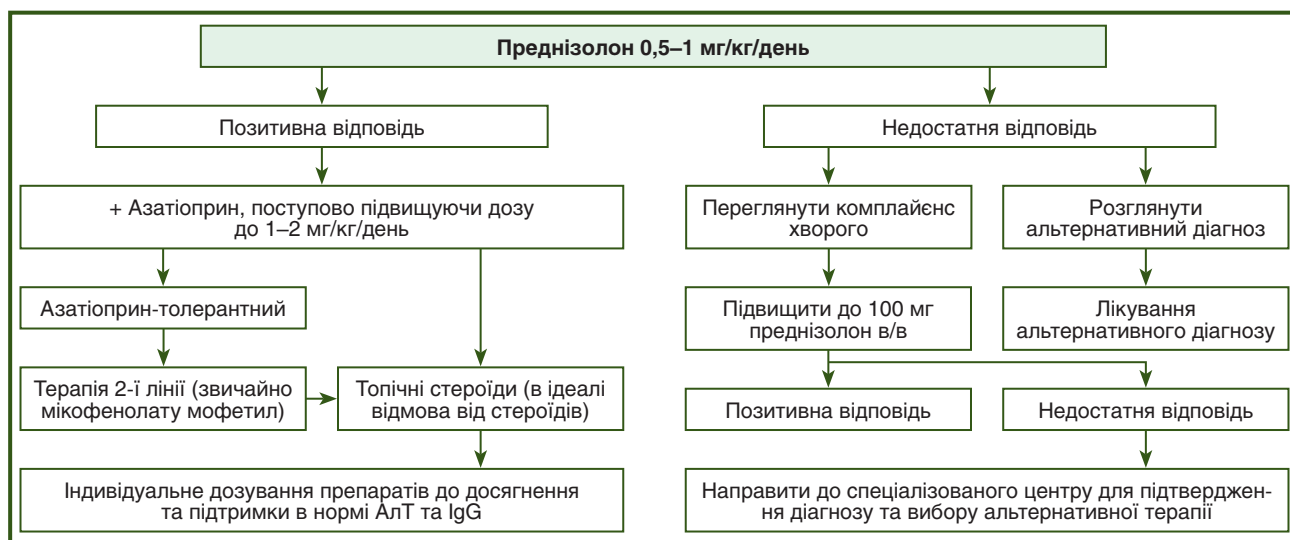


Рисунок 1 — Алгоритм лікування автоімунного гепатиту (EASL, 2015)

лікарів до тих чи інших схем у реальній клінічній практиці. Установлено, що 89,2 % гепатологів призначали індукційну терапію АІГ препаратами преднізолону в монотерапії. Проте доза суттєво відрізнялась: у перерахунку на преднізолон лікування розпочинали з дози 20 мг — 2,7 %, 30 мг — 2,7 %, 40 мг — 40,5 %, 60 мг — 32,4 %, 75 мг — 8,1 % та 100 мг — 2,7 % спеціалістів. Тобто більшість розпочинали терапію зі стандартної дози 40–60 мг. Решта (8,1 % респондентів) — з комбінованої терапії преднізолоном 30 мг та азатіоприном у дозі 1 мг/кг/добу, та 2,7 % — з комбінованої терапії преднізолоном та мікофенолату мофетилем (ММФ).

Упродовж наступних 3 місяців зменшували дозу преднізолону до мінімальної, починаючи зниження в проміжку між 2 та 10 тижнями після початку індукційної терапії, та вводили азатіоприн для підтримуючої терапії. Тільки 14 % респондентів визначали ТМТ до початку терапії тіопурином, а 35 % — контролювали вимірюваннями рівня 6-тіогуанінуклєотидів [25].

Таким чином, можна скласти уявлення, яка лікувальна тактика у світі на практиці застосовується у хворих на АІГ.

Перша лінія лікування АІГ здебільшого (80 %) ефективна, але в деяких випадках може не підходити хворому [1, 15]. За даними літератури, у 10 % хворих спостерігається медикаментозна непереносимість, у 15 % — неповна відповідь на препарати, та в 9 % — неефективність лікування [15]. Як альтернативу системним гормонам призначають будесонід — топічний стероїд. За даними порівняльного ретроспективного аналізу, ефективність лікування комбінацією «будесонід + азатіоприн» становила 89,4 %, преднізолоном — 69,1 %, комбінацією «преднізон + азатіоприн» — 63,2 %, плацебо — 7,8 %. Таким чином, комбінація «будесонід + азатіоприн» може бути найбільш підходящою для лікування АІГ [26]. З 2011 року будесонід одобрений для лікування хворих на АІГ без цирозу. Разом із тим відмічається, що як препарат першої лінії будесонід потребує більш значущих досліджень та тривалого гістологічного спостереження [6, 26].

При відмові від першої лінії лікування АІГ застосовують терапію другої лінії. До препаратів другої лінії належать ММФ, циклоспорин, такролімус, сиролімус, еверолімус та інші [2, 15]. З них найбільш вивченим вважається мікофенолату мофетил. Наводять різні цифри ефективності ММФ (39–84 %) [20]. Так, в одному з останніх досліджень при неефективності першої лінії лікування АІГ призначали всім хворим ММФ у дозі 20 мг/кг/добу та збільшували дозу до 3 г/добу. У результаті кожен другий мав відповідь на лікування, а з респондерів у 2/3 випадків була непереносимість тіопуринів [27]. В деяких дослідженнях наводять ще кращі цифри [15]. Підкреслюється, що для ММФ немає даних щодо тривалого виживання хворих та прогнозу. Добова доза також коливалась від 1,5 до 3 грамів у різних дослідженнях [15].

Згідно з останнім метааналізом (2018 р.) результатів лікування другої лінії терапії АІГ, за узагальненими даними декількох відібраних досліджень, у хворих,

яких лікували комбінацією ММФ та гормонів, середня частота гістологічної ремісії становила 88,6 %, смертність — 7,2 %, а трансплантації печінки потребували 11,4 % хворих [28].

Якщо порівняти ефективність інших препаратів, то згідно з тим же оглядом зниження амінотрансфераз спостерігалось у 94,3 % хворих на фоні поєднання такролімусу з преднізолоном, у 91,3 % — циклоспорину з преднізолоном, у 85,5 % — при прийомі будесоніду та в 78,7 % — ММФ із преднізолоном. Разом із тим відмічається, що відсутні рандомізовані контрольовані та проспективні дослідження щодо такої терапії, що обмежує їх застосованість на практиці [28].

Згідно з даними іншого метааналізу (2017 р.), проведеного в дітей, було показано також дещо вищу ефективність циклоспорину, такролімусу, ніж ММФ, але частота побічних ефектів була значно вищою на них, особливо на циклоспорин (до 78 %). Тому також ММФ вказується як і ефективний, і безпечний препарат другої лінії лікування АІГ [29].

В іншому ретроспективному порівняльному дослідженні ММФ та такролімусу показано, що в групі пацієнтів, яким призначали другу лінію ММФ та такролімусом через побічні ефекти першої лінії, їх ефективність була однаковою, повна відповідь досягалась приблизно в 70 % випадків. Тоді як у групі хворих, які отримували терапію другої лінії через неефективність першої лінії, ефективність такролімусу була вищою, повна відповідь досягнута в 56,5 % випадків на фоні такролімусу та в 34 % — на фоні ММФ. Рівень побічних ефектів при цьому був однаковим [30]. Тому пошук адекватного препарату другої лінії для лікування АІГ триває.

Ще одним напрямком лікування АІГ, як і при інших автоімунних захворюваннях, є застосування антицитокінової терапії, терапії моноклональними антитілами. Існують тільки поодинокі дослідження із застосування антагоністу TNF- α інфліксимабу й антагоністу CD20 ритуксимабу. Результати суперечливі, препарати мають серйозні побічні ефекти, тому експерти радять їх застосовувати лише в спеціалізованих центрах [2, 6, 25].

Продовжуються пошуки ефективної терапії АІГ. Наголошується на тому, що при АІГ розвивається каскад імунорегуляторних порушень зі зниженням імунорегуляції Т-регуляторними клітинами. Проте існуюча терапія не нормалізує ці порушення імунної регуляції, а усуває негативні наслідки цих порушень та запобігає поглибленню запалення, ще й призначається пожиттєво, підкреслюючи паліативність терапії. Тому перспективними є дослідження і пошук усунення цих порушень, відновлення імунологічної толерантності печінки з нормалізацією імунної відповіді. Відповідно, розробляються методи клітинної терапії, спрямованої на нормалізацію роботи Т-ефекторних та Т-регуляторних клітин [31]. До них належить і так звана персоналізована терапія регуляторними Т-клітинами [7]. Також просувають методи антицитокінової терапії, що впливають на ключові цитокіни запального патологічного внутрішньопечінкового каскаду [1, 31].

Ще одним напрямком лікування АІГ, що потребує активних досліджень, є антифібротична терапія. На жаль, незважаючи на ефективну протизапальну терапію, фібротичні процеси в печінці можуть розвиватись самостійно. Навіть якщо досягнута повна біохімічна ремісія за лабораторними даними, залишається можливість того, що розвиваються фібротичні процеси. Так, встановлено, що навіть при повній біохімічній ремісії з нормальними печінковими пробами в 46 % випадків відмічалось активне запалення навіть при нормальних печінкових пробах. Звертає на себе увагу те, що хоча й в рамках норми, але більші цифри АлТ та АсТ супроводжувались вищою гістологічною активністю, ніж без неї [32]. Такі результати простежуються і в практиці, особливо в тих випадках, коли немає повної нормалізації амінотрансфераз.

Через це застосування антифібротичних препаратів є вельми обнадійливим. На жаль, препаратів із доведеною ефективністю щодо зменшення фіброзу не існує, тому продовжуються їх пошук та розробка. З цією метою вважають перспективними інгібітори нікотинаміддинуклеотидфосфатоксидази, трансформуючого фактора росту бета, індукцибельної NO-синтази, лізилоксидази, С-С-хемокінових рецепторів типу 2 та 5 [33].

Якщо хворий звернувся вже на стадії цирозу, на жаль, проводиться лікування посиндромно. Власно базисна імуносупресивна терапія, хоча і може зменшити цитоліз, запалення, та якщо значна частина паренхіми загинула, мало впливає на поточний статус хворого. Причому побічні ефекти можуть перевищувати основний [2, 5].

При розвитку АІГ за типом гострої печінково-клітинної недостатності лікування проводиться за принципами інтенсивної терапії згідно з рекомендаціями EASL [17].

При неефективності лікування розглядається необхідність трансплантації печінки. Трансплантація показана при фульмінантній печінковій недостатності, декомпенсації печінково-клітинної недостатності, оцінці за моделлю MELD > 16 балів, виявленні раку печінки. Хоча у світі на долю трансплантацій печінки, пов'язаних з АІГ, припадає лише 4 % випадків [6]. Остаточне показання, строки, післяопераційне ведення потребують подальших досліджень. Виділяють такі протипоказання: абсолютні — зловживання алкоголем, неконтрольовані системні інфекції, позапечінкові пухлини, неконтрольовані інші тяжкі захворювання серця, легень, нирок; відносні — психосоціальні умови, похилий вік, тяжкі гепатопульмональний або гепаторенальний синдроми, тяжке ожиріння або кахексія [34].

При перехресних синдромах АІГ із холестатичними захворюваннями печінки до терапії АІГ додаються препарати урсоеоксихолевої кислоти (УДХК). У 2017 р. вперше за багато років вийшли рекомендації EASL із ведення хворих на ПБХ [35]. Пріоритетним препаратом для лікування ПБХ та ПСХ є УДХК. Доцільно її додавання як універсального гепатопротектора в більшості випадків АІГ.

На підставі власного досвіду, завдяки впровадженню скринінгових методів діагностики пацієнти частіше стали приходити на зовсім ранніх стадіях, коли власно немає гепатиту, а є значна кількість маркерів. Виникає питання в багатьох випадках: чи лікувати активно хворих на ранній стадії АІГ? У попередніх керівництвах відмічалось, що пацієнтів із відсутністю активності або мінімальною активністю можна вести без гормонотерапії [1, 2]. Тактика може залежати від того, наскільки ушкоджена печінка, що можна визначити найбільш адекватно біопсією печінки. За її відсутності — за аналізами та сучасними візуалізуючими методиками — еластографією. На жаль, немає алгоритму або чітких показників, коли від спостереження таких хворих переходити до активного лікування.

Оскільки здебільшого біопсія малодоступна, найчастіше відштовхуємось від 2 складників — це активність печінкових проб — синдром цитолізу, холестази та оцінка IgG. Останнім часом з'явилась можливість неінвазивної, еластографічної оцінки фіброзу [8], що важливо для оцінки необхідності й ефективності лікування, щоб запобігти розвитку цирозу.

Клінічні приклади

Хвора, 33 роки, маса тіла — 54 кг, надійшла з високими цифрами рівня АлТ, АсТ — вищий від норми в 10 разів, гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП) — у 2 рази від норми, з нормальними рівнями лужної фосфатази (ЛФ), білірубину та фракцій, альбуміну, коагулограмою. Скарги були на періодичні тяжкість у правому підребер'ї, нудоту, підвищену температуру, незначне схуднення, слабкість, що особливо посилились за останні 2 місяці. Температура стала сягати 38,0–38,5 °С. З анамнезу виявлено, що зміни печінкових проб зафіксовано упродовж приблизно 2 років, 4 роки тому були треті фізіологічні пологи. Прийом медикаментів, алкоголю заперечує, супутніх захворювань, алергії, гемотрансфузій, вірусних гепатитів, в тому числі хвороби Боткіна, не було. Маркери вірусних гепатитів були негативними. Виявлено титр антитіл ANA 1 : 360, інші — SMA, LKM, AMA — були негативними, відмічався підвищений рівень IgG — 22,6 г/л (норма — 7,0–16,0 г/л). Феритин знижений до 11 нг/мл, що супроводжувалось анемією II ступеня. Церулоплазмін — у нормі. При проведенні ультразвукового дослідження виявили гепатомегалію, спленомегалію, портальну гіпертензію I ступеня (воротна вена — 13 мм, судини звивисті), ознаки хронічного холециститу, панкреатиту. На комп'ютерній томографії органів черевної порожнини — дифузні зміни печінки, спленомегалія, ознак портальної гіпертензії не виявлено. При проведенні езофагогастроуденоскопії ознак варикозно розширених вен не виявлено. На еластограмі жорсткість печінки становила в середньому 9,94 кПа, що відповідає фіброзу F3 за шкалою METAVIR, тобто процес був вже довгий.

Ураховуючи типову клінічну картину, установили діагноз АІГ. Призначено перорально метилпреднізолон із розрахунку щодо преднізолону в дозі 40 мг. В контрольних аналізах відмічена швидка позитивна динаміка на кортикостероїди, що також підтверджує наявність АІГ. За 2 тижні показники печінкових проб повністю нормалізувались. Побічних ефектів не було, хоча відмічалось посилення висипу за типом поодиноких папул на верхній частині тулуба, включаючи кінцівки, що при зниженні дози зникли. Метилпреднізолон знижено за схемою 4 мг/тиж до 4 мг/добу. В контрольному аналізі рівень IgG через 1 та 3 місяці був у нормі. Ефект утримався упродовж більше 6 місяців.

Інша хвора, 28 років, 96 кг, звернулась самостійно у зв'язку з підвищеними рівнями АлТ, АсТ, ЛФ, ГГТП у 3–5 разів від норми з переважанням цитолізу при нормальних рівнях білірубину, альбуміну, коагулограмі, що виявлено під час обстеження з приводу безпліддя. Скарги на періодичні болі в правому підребер'ї, після їжі. Вірусні маркери негативні, показники міді, церулоплазміну, феритину, альфа-фетопротеїну в нормі. Виявлено високі титри ANA, SMA, негативні AMA, LKM. Для оцінки ефективності терапії визначений рівень IgG (був підвищений) та IgM (був нормальний). При проведенні ультразвукового дослідження — гепатомегалія, ознаки хронічного холециститу, панкреатиту. На еластограмі — жорсткість печінки відповідала F2–3, стеатоз S2 (хвора страждала від ожиріння I ст.). Від проведення біопсії хвора відмовилась. Базисна терапія почата з 40 мг преднізолону зі зниженням по 5 мг/тиж, ефективна, нормалізувались всі показники. Азатиоприн не призначався, оскільки монотерапія преднізолоном була ефективною, а також через можливість вагітності. Через 1 рік при контрольному дослідженні знов незначне підвищення рівня АлТ, АсТ, проте курсова терапія гепатопротекторами без ефекту. Збільшився показник IgG, що супроводжувалось поступовим збільшенням знов цитолізу, холестаза, до 3 норм. Збільшення дози преднізолону неефективне, додано азатиоприн із поступовим збільшенням дози до 100 мг, залишили преднізолон у дозі 5 мг. Нормалізувався рівень IgG, знизилась показники АлТ, АсТ, ЛФ, ГГТП до норми, хоча є періодичні коливання трохи більше норми. При регулярному контролі спостерігаються хвилеподібні зміни показників, характерні для АІГ. При контрольній еластограмі через 3 роки жорсткість печінки зменшилась, відповідала F2.

Отже, лікування автоімунних захворювань печінки є складним процесом. У вирішенні цієї проблеми значно допомагають останні сучасні рекомендації з ведення хворих на АІГ, дані проведених досліджень та накопичений досвід. Вибір терапії потребує індивідуального підходу з урахуванням особливостей клінічно-го перебігу та відповіді на терапію.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Czaja AJ. *Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions*. *Gut Liver*. 2016 Mar;10(2):177-203. doi: 10.5009/gnl15352.
2. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. *Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments*. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep;23(33):6030-6048. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6030.
3. Liwinski T, Schramm C. *Autoimmune hepatitis - update on clinical management in 2017*. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017 Dec;41(6):617-625. doi: 10.1016/j.clinre.2017.07.002.
4. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. *Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics*. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan; 21(1):60-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.60.
5. Van Gerven NM, de Boer YS, Mulder CJ, et al. *Autoimmune hepatitis*. *World J Gastroenterol*. 2016 May;22(19):4651-61. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4651.
6. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. *Autoimmune hepatitis--Update 2015*. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S100-11. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.005.
7. Than NN, Jeffery HC, Oo YH. *Autoimmune Hepatitis: Progress from Global Immunosuppression to Personalised Regulatory T Cell Therapy*. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:7181685. doi: 10.1155/2016/7181685.
8. Stepanov YuM, Kosynska SV, Pavlenko OV. *Management of patients with autoimmune liver diseases on the basis of the latest EASL recommendations and our own experience (lecture to a practical doctor)*. *Pathologia*. 2018;(1):101-108. doi: 10.14739/2310-1237.2018.1.127703. (in Ukrainian).
9. Baven-Pronk MA, Biewenga M, van Silfhout JJ, et al. *Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis*. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Jul;9(6):165. doi: 10.1038/s41424-018-0028-1.
10. *European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis*. *J Hepatol*. 2015 Oct;63(4):971-1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
11. Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Cassani F, Lenzi M, Muratori L. *Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(12):1281-7. doi: 10.1111/apt.13210.
12. Danielsson Borssen A, Marschall HU, Bergquist A, et al. *Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis*. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Sep;52(9):1022-1028. doi: 10.1080/00365521.2017.1335772.
13. To U, Silveira M. *Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis*. *Clin Liver Dis*. 2018 Aug;22(3):603-611. doi: 10.1016/j.cld.2018.03.010.
14. Vierling JM. *Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndromes: Diagnosis and Management*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;13(12):2088-108. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.012.
15. Lammert C, Loy VM, Oshima K, Gawrieh S. *Management of Difficult Cases of Autoimmune Hepatitis*. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Feb;18(2):9. doi: 10.1007/s11894-015-0484-7.
16. Zachou K, Arvaniti P, Azariadis K, et al. *Prompt initiation of high-dose i.v. corticosteroids seems to prevent progression to liver failure in patients with original acute severe autoimmune hepatitis*. *Hepatol Res*. 2018 Sep 24. doi: 10.1111/

hepr.13252.

17. European Association for the Study of the Liver, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1047-1081. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.

18. Ichai P, Duclos-Vallée J-C, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2007 Jul;13(7):996-1003. doi: 10.1002/lt.21036.

19. Miśkiewicz P, Jankowska A, Brodzińska K, Milczarek-Banach J, Ambroziak U. Influence of Methylprednisolone Pulse Therapy on Liver Function in Patients with Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2018 Oct 21; 2018:1978590. doi: 10.1155/2018/1978590.

20. Park SW, Um SH, Lee HA, et al. Mycophenolate mofetil as an alternative treatment for autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2016 Jun;22(2):281-5. doi: 10.3350/cmh.2015.0040.

21. van den Brand FF, van Nieuwkerk CMJ, Verwer BJ, et al. Biochemical efficacy of tioguanine in autoimmune hepatitis: a retrospective review of practice in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Oct;48(7):761-767. doi: 10.1111/apt.14939.

22. Bolia R, Rajanayagam J, Hardikar W. Lower 6-MMP/6-TG Ratio May Be a Therapeutic Target in Pediatric Autoimmune Hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Dec;67(6):695-700. doi: 10.1097/MPG.0000000000002146.

23. Simsek M, Meijer B, Mulder CJJ, van Bodegraven AA, de Boer NKH. Analytical Pitfalls of Therapeutic Drug Monitoring of Thiopurines in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Ther Drug Monit.* 2017 Dec;39(6):584-588. doi: 10.1097/FTD.0000000000000455.

24. Lim SZ, Chua EW. Revisiting the Role of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease Through Pharmacogenomics and Use of Novel Methods for Therapeutic Drug Monitoring. *Front Pharmacol.* 2018 Oct 8;9:1107. doi: 10.3389/fphar.2018.01107.

25. Liberal R, de Boer YS, Andrade RJ, et al. Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar;45(5):723-732. doi: 10.1111/apt.13907.

26. Lu FB, Hu ED, Xu LM, et al. Comparative efficacy and tolerability of treatments for adult autoimmune hepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2018 Jun;15(6):4838-4850. doi: 10.3892/etm.2018.6063.

27. Giannakopoulos G, Verbaan H, Friis-Liby IL, et al. Mycophenolate mofetil treatment in patients with autoimmune hepatitis failing standard therapy with prednisolone and azathioprine. *Dig Liver Dis.* 2018 Oct 12. pii: S1590-8658(18)31178-2. doi: 10.1016/j.dld.2018.10.004.

28. De Lemos-Bonotto M, Valle-Tovo C, Costabeber AM, et al. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;30(2):212-216. doi: 10.1097/MEG.0000000000001019.

29. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, Kamath BM. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jul;65(1):6-15. doi: 10.1097/MPG.0000000000001530.

30. Efe C, Hagström H, Ytting H, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy or Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec;15(12):1950-1956.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.001.

31. Taubert R, Hupa-Breier KL, Jaeckel E, Manns MP. Novel therapeutic targets in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2018 Nov 3. pii: S0896-8411(18)30601-2. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.022.

32. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2015 Jul;110(7):993-9. doi: 10.1038/ajg.2015.139.

33. Montano-Loza AJ, Thandassery RB, Czaja AJ. Targeting Hepatic Fibrosis in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2016 Nov;61(11):3118-3139.

34. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 May 1;4(5). pii: a015602. doi: 10.1101/cshperspect.a015602.

35. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.

Отримано 12.10.2018 ■

Степанов Ю.М.^{1,2}, Косинская С.В.²

¹ ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

² ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Лечение аутоиммунного гепатита на основе национальных, международных рекомендаций и собственного опыта

Резюме. Аутоиммунный гепатит (АИГ) — редкая патология печени, но в последние годы количество больных увеличивается. Нет однозначного определения и четких патогномоничных критериев АИГ, отличительными признаками являются наличие аутоантител, значительная гипергаммаглобулинемия, характерные морфологические изменения и хороший ответ на иммуносупрессивную терапию. Иммуносупрессивная терапия при АИГ направлена на купирование аутоиммунного процесса, ликвидацию воспалитель-

ного синдрома, уменьшение прогрессирования фиброза, торможение развития цирроза. Препаратами первой линии являются кортикостероиды и азатиоприн, эффективность которых значительно превышает плацебо. Преднизолон назначают в среднем 40–60 мг/сут, в дозе 0,5–1 мг/кг/сут. Чем выше активность цитолиза, тем большая доза преднизолона необходима. При уменьшении цитолиза, по данным печеночных проб, соответственно уменьшается доза преднизолона. В практике чаще используется метилпреднизолон.

Азатиоприн назначают или сразу, или через 2 недели приема преднизолона в дозе 50 мг/сут с возможным повышением до 100 мг/сут, в индивидуальной дозе — 1–2 мг/кг/сут. В настоящее время преимущество отдают комбинированной терапии преднизолоном и азатиоприном. Оценка эффективности лечения АИГ предусматривает контроль уровня aminotransferases (прежде всего аланин-трансаминазы) и IgG, желательна их полная нормализация. Для оценки фиброза применяется эластография печени. К сожалению, лечение фактически назначается пожизненно. К препаратам второй линии относятся микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус и другие. Из них наиболее

изученным считается микофенолата мофетил. Продолжаются поиски эффективной терапии АИГ, разрабатываются методы клеточной, антицитокиновой, антифибротической терапии. Приведены клинические примеры из собственного опыта. **Выводы.** Лечение АИГ является сложным процессом. В решении данной проблемы значительно помогают современные рекомендации, данные проведенных исследований и накопленный опыт. Выбор терапии требует индивидуального подхода с учетом особенностей клинического течения и ответа на терапию.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит; лечение; рекомендации; практический опыт

Yu. M. Stepanov^{1,2}, S. V. Kosynska²

¹ State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Treatment of autoimmune hepatitis according to the national, international recommendations and own experience

Abstract. Autoimmune hepatitis (AIH) is rare liver pathology, but there is the increase in the number of patients over the last years. There is no unambiguous determination or clear pathognomonic criteria of AIH. A presence of autoantibodies, hypergammaglobulinemia, characteristic morphological changes and response to immunosuppressive therapy are inherent for AIH. Immunosuppressive therapy must provide the control of autoimmune process, elimination of inflammatory syndrome, fibrosis reduction, slowing down the development of cirrhosis. The first-line drugs in AIH are corticosteroids and azathioprine, more effective than placebo. Prednisolone is prescribed at a dose of 40–60 mg/day, individual dose is 0.5–1 mg/kg/day. The higher the activity of cytolysis, the larger the required dose of prednisolone. When cytolysis is reduced according to hepatic tests, the dose of prednisolone is decreased. Methylprednisolone is used more often in practice. Azathioprine is administered either immediately or 2 weeks after prednisolone at a dose 50 mg/day with a possible increase to 100 mg/day, indi-

vidual dose is 1–2 mg/kg/day. Now preference is given to combination therapy with prednisolone and azathioprine. Assessment of the effectiveness of AIH treatment involves monitoring the level of aminotransferases and immunoglobulin G, their complete normalization is desirable. To evaluate fibrosis, we used liver elastography. Treatment is actually life long. The second-line drugs are mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus and other. The mycophenolate mofetil is considered most studied. The search for effective AIG therapy continues, methods of cellular, anticytokine, antifibrotic therapies are being developed. Clinical examples from own experience are presented. Treatment of AIH is a difficult process. Modern recommendations, data from the studies and accumulated experience help considerably. The choice of therapy requires individual approach, taking into account the features of clinical course and response to therapy.

Keywords: autoimmune hepatitis; treatment; recommendations; practical experience