

УДК 616.36-002.28-07

**БАЗОВІ СХЕМИ  
ТА НОВІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ АВТОІМУННОГО ГЕПАТИТУ**  
*(Дані літератури та власні спостереження)*

О.Б. Ворожбит, Р.Ю. Грицко, О.Б. Герасун

Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна.

У статті представлені сучасні базові схеми та нові підходи до лікування автоімунного гепатиту, оскільки своєчасне встановлення діагнозу автоімунного гепатиту і раннє призначення імуносупресивної терапії з корекцією способу життя хворого, позитивно впливає на перебіг захворювання та запобігає виникненню ускладнень. До нових методів лікування належить імунізація власними неінактивованими лейкоцитами, що вводяться внутрішньошкірно – наведені результати лікування 12 хворих з автоімунним гепатитом, у яких базова терапія була протипоказаною або виявилась неефективною.

**Ключові слова:** автоімунний гепатит, лікування, ускладнення.

**БАЗОВЫЕ СХЕМЫ  
И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА**  
*(Данные литературы и собственные наблюдения)*

О.Б. Ворожбыт, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун

Львовский Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

В статье представлены современные базовые схемы и новые подходы к лечению аутоиммунного гепатита, поскольку своевременное установление диагноза аутоиммунного гепатита и раннее назначение иммуносупрессивной терапии с коррекцией образа жизни больного, положительно влияет на течение заболевания и предотвращает возникновение осложнений. К новым методам лечения относится иммунизация собственными неинактивированными лейкоцитами, вводят их внутривенно. Приведены результаты лечения 12 больных с аутоиммунным гепатитом, для которых базовая терапия была противопоказанной или оказалась неэффективной.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, лечение, осложнения.

**BASIC SCHEMES AND NEW APPROACHES TO THE TREATMENT  
OF AUTOIMMUNE HEPATITIS**  
*(literature data and own observations)*

O.B. Vorozhbit, R.Yu Hrytsko, O.B. Herasun

Lviv National Medical University named Danylo Galician, Lviv, Ukraine.

Three randomized, controlled trials have demonstrated that patients with serum AST levels of at least 10-fold the upper limit of the normal range (ULN) or more than five-fold ULN in conjunction with a serum g-globulin level more than two-fold ULN have a high mortality (60% at 6 month) if untreated. Furthermore, histological findings of bridging necrosis or multilobular necrosis at presentation progress to cirrhosis in 82% of untreated patients and are associated with a 5-year mortality of 45% [12]. In the article the modern basic schemes and new approaches to the treatment of autoimmune hepatitis are presented. Standard treatment is implemented with predniso(lo)ne alone or in combination with azathioprine independent of the clinically- or immunoserologically-defined type of AIH. Therapy is usually administered over the course of 2 years. The decision between monotherapy and combination therapy is guided principally by side effects. Long-term steroid therapy leads to cushingoid side effects and also to serious complications such as steroid diabetes, osteopenia, aseptic bone necrosis, psychiatric symptoms, hypertension and cataract formation. Side effects are found in 44% of patients after 12 months and in 80% of patients after 24 months of treatment. Azathioprine, on the other hand, leads to a decreased dose of prednisone. It bears a theoretical risk of teratogenicity. In addition, abdominal discomfort, nausea, cholestatic hepatitis, rashes and leukopenia can be encountered. Cosmetic side effects decrease patient compliance considerably.

Considering the bad prognosis in untreated patients with AIH, a large number of contraindications and adverse events of immunosuppressive therapy, a significant incidence of recurrence, clinical practice requires new safe and effective methods of treatments. In our clinic we apply a new method of intradermal immunization of noninactivated leukocytes developed under the leadership of professor BA Herasun. This method belongs to a personalized cell therapy without contraindications.

Proved that immunization of non-inactivated leukocytes positively affects on the various autoimmune processes, including inhibits synthesis of the cryoglobulins and antibodies to the thyroid gland; reduces antinuclear antibodies, antibodies to sperm normalizes of ratio pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, in particular, leads to inhibition of excessively high levels necrosis factor alpha tumors in patients with psoriasis. This method we used to the treatment of 12 patients with AIH, for which basic therapy has been contraindicated or not effective.

As a result of treatment by this method in 3 patients occurred complete remission, in 4 patients occurred prolonged remission. However, all patients showed improvement of emotional status and quality of life.

**Key words:** autoimmune hepatitis, treatment, complications.

У статті продовжуємо розглядати надзвичайно важливу тему автоімунного гепатиту (АІГ), яка була розпочата у попередньому номері журналу «Гепатологія» (№ 1 (27), 2015), де були наведені сучасні підходи до діагностики АІГ [1]. У статті наведені сучасні базові схеми терапії та розглянуті можливі альтернативні варіанти лікування АІГ, оскільки своєчасне встановлення діагнозу автоімунного гепатиту і раннє призначення імуносупресивної терапії з корекцією способу життя хворого, позитивно впливає на перебіг захворювання та запобігає виникненню ускладнень.

Хоча тактика терапії автоімунного гепатиту розроблена на даний час достатньо добре, проте низка запитань залишається відкритими. Зокрема, це стосується впливу етнічних та генетичних факторів на особливості та ефективність лікування дітей і дорослих, тактики лікування автоімунного гепатиту при трансплантації печінки, а також пошуку нових методів терапії для пацієнтів, які не відповідають на базові схеми лікування. Основна проблема полягає в тому, що результати досліджень, які підтверджують ефективність стероїдів у хворих на АІГ, отримані майже три десятиліття тому, і з того часу жодне багаточентрове рандомізоване дослідження лікування хворих АІГ не проводилося. Усі успішні альтернативні стратегії лі-

кування вивчалися на невеликих групах пацієнтів, і особливо актуальною є необхідність дослідження стратегії лікування для пацієнтів з важкими формами АІГ [2–5].

*Початкова терапія.* Оскільки будь-яка імуносупресивна терапія супроводжується побічними ефектами, перед початком лікування необхідно ретельно оцінити доцільність призначення препаратів та потенційний ризик їх застосування.

*Абсолютні показання до лікування.* Три рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували, що у пацієнтів з підвищенням рівня трансаміназ вище норми у 10 разів або ж п'ятикратним підвищенням рівня трансаміназ у поєднанні з дворазовим підвищенням рівня  $\gamma$ -глобулінів, при відсутності адекватного лікування, смертність досягає 60% протягом 6 місяців. Наявність у дебюті гістологічних ознак у вигляді мостовидних некрозів або мультилобулярних некрозів призводить до прогресування хвороби у цироз печінки у 82% нелікованих пацієнтів і асоціюється з 45%-ною смертністю впродовж 5 років. Дані лабораторні та гістологічні ознаки активності хвороби в дебюті служать абсолютним показанням для початку лікування глюкокортикостероїдами (ГКС). Системні прояви АІГ, такі як виражена слабкість і артралгія, також є абсолютним показанням до лі-

кування, незалежно від інших показників (Рівень А)[6,7]. Оскільки хворі із сформованим цирозом печінки теж добре відповідають на імуносупресивну терапію, повинні отримувати лікування за наявності ознак активного запалення. Імуносупресивні препарати в окремих випадках можуть бути призначені навіть хворим з ранніми ознаками декомпенсації цирозу печінки або ж після кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу.

*Відносні показання до лікування.* Нажаль, природний перебіг АІГ у пацієнтів із слабо вираженими симптомами та з незначними лабораторними і гістологічними змінами не є достатньо вивченим. Проспективні рандомізовані клінічні дослідження серед цієї категорії хворих не проводилися, тому показання до лікування чітко не визначені й розглядаються у кожному випадку окремо (Рівень С) [6, 7]. У хворих з неактивним цирозом без наявних симптомів спостерігається високий рівень виживання і без призначення імуносупресорів. Також у пацієнтів з неактивним гепатитом без цирозу печінки 10-річне виживання без лікування становить 80%. Не існує рекомендацій, за якими можна було б визначити цю групу пацієнтів з «безпечним перебігом» хвороби, яким не потрібна терапія. У групі безсимптомних пацієнтів з низькою активністю захворювання можлива спонтанна ремісія, проте вона відзначається набагато рідше (12% і 63%, відповідно), і розвивається більш повільно в порівнянні з пацієнтами, які отримують лікування. Більше того, у пацієнтів з низькою активністю

захворювання та без симптомів, які не отримують імуносупресивну терапію, 10-річне виживання нижче, ніж у аналогічних пацієнтів на тлі лікування (67% і 98%, відповідно). Тому при вирішенні питання про призначення терапії необхідно брати до уваги побічні ефекти, пов'язані з прийомом імуносупресорів. Таким чином, враховуючи, що у безсимптомних хворих з легким перебігом АІГ може спостерігатися прогресування захворювання, призначення імуносупресорів є обґрунтованим. У першу чергу це стосується до молодих пацієнтів, які добре переносять лікування. Більш стримана тактика доцільна стосовно хворих з неактивним цирозом, постменопаузальною остеопенією, вираженою емоційною лабільністю або психічними розладами, погано контрольованою артеріальною гіпертензією та декомпенсованим діабетом [6,7].

Отже, доцільність імуносупресивної терапії у хворих з незначною активністю захворювання та його повільним прогресуванням (у розрахунку на поліпшення прогнозу і підвищення очікуваної тривалості життя) ще чітко не визначена. Разом з тим, імуносупресивні препарати, що призначаються у малих дозах, можуть поліпшити загальне самопочуття таких пацієнтів і якість їхнього життя.

*Протипокази до лікування.* Імуносупресивна терапія ефективна тільки у хворих з клінічними, лабораторними або гістологічними ознаками активного запалення у печінці. У пацієнтів з неактивним цирозом ефект від терапії сумнівний (Рівень С)[6,7]. При цьому у них

є підвищений ризик розвитку побічних ефектів: гіпоальбумінемія і портосистемне шунтування крові можуть вплинути на зв'язування преднізолону з білками крові і розподіл вільного преднізолону. Для пацієнтів з декомпенсованим цукровим діабетом, остеопенією, психічними розладами або вираженим остеопорозом слід ретельно обґрунтувати необхідність призначення ГКС. Азатиоприн не слід призначати хворим з вираженою цитопенією (лейкоцити нижче  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцити нижче  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) або з відомою непереносимістю препарату (таблиця 1)[3, 6-9].

**Схеми лікування**

*Базова терапія.* Препаратами вибору служать: преднізолон або метилпреднізолон; застосування останнього характеризується меншими побіч-

ними ефектами у зв'язку з практично відсутньою мінералокортикоїдною активністю. З метою підвищення ефективності імуносупресії та зменшення дози і, відповідно, побічної дії кортикостероїдів до терапії часто додається азатиоприн, який є похідним 6-меркаптопурину і володіє антипроліферативною активністю. У разі недостатньої ефективності стандартних схем імуносупресії можливе підвищення дози азатиоприну до 150 мг на добу, що не супроводжується істотним збільшенням частоти побічних ефектів.

Схема базового лікування складається з декількох етапів, на кожному з яких очікується певний клінічний ефект. Кінцевою метою базової терапії є досягнення стійкої ремісії без необхідності у медикаментозній терапії (табл. 2).

Таблиця 1.

**Показання та протипоказання для проведення імуносупресивної терапії [3]**

Абсолютні покази до лікування	Відносні покази до лікування	Покази до лікування відсутні, або лікування протипоказане
Підвищення у сироватці АСТ $\geq 10$ норм	Симптоми (слабкість, артралгія, жовтяниця)	Асимптомні пацієнти з нормальними або близькими до нормальних значеннями сироваткового АСТ і рівнем $\gamma$ -глобулінів
Підвищення у сироватці АСТ $\geq 5$ норм та рівні $\gamma$ -глобулінів $\geq 2$ норм	Значення АСТ та/або $\gamma$ -глобуліни менші, ніж абсолютні критерії	Неактивний цироз або легка форма портального запалення (портальний гепатит)
Мостоподібні некрози або мультиацинарні некрози при гістологічному дослідженні	Перипортальний гепатит	Важка цитопенія (лейкоцити $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$ , або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ), або відомий повний дефіцит ТПМТ-активності виключає терапію азатиоприном
Важкий загальний стан хворого	Остеопенія, емоційна нестабільність, гіпертензія, діабет або цитопенія (лейкоцити $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$ , або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$ )	Вертебральна компресія, психози, декомпенсований діабет, неконтрольована гіпертензія, відома непереносимість преднізолону, або азатиоприну

## Етапи лікування[3]

Етапи лікування автоімунного гепатиту	Кінцева мета лікування
1. Первинний етап: нормалізація АЛТ, АСТ	Досягнення стійкої ремісії без необхідності у медикаментозній терапії, підтримання печінкового резерву
2. Вторинний етап: нормалізація рівня $\gamma$ -глобуліну та імуноглобуліну G	
3. Третій етап: нормалізація гістологічної активності	
4. Четвертий етап: розрішення фіброзу	

Ефективність преднізону і преднізолону практично однакова. Лікування автоімунного гепатиту починається з призначення преднізону (преднізолону) у дозі 60 мг на добу перорально протягом одного тижня з подальшим поступовим зниженням дози на 10 мг до 30 мг на добу.

Далі триває щотижневе поступове зниження добової дози на 5 мг. Приблизно через 6 тижнів хворі можуть бути переведені на прийом підтримуючої дози 8-10 мг на добу. В окремих випадках доза переднізона може бути знижена до 5 мг на добу і навіть нижче без розвитку рецидиву. Зниження дози повинно проводитися під контролем основних лабораторних параметрів і коректуватися при їх зміні. Якщо у хворих підвищення рівня трансаміназ зберігається до досягнення підтримуючих доз, то можна повернутися до попередньої більш високої дози кортикостероїдів або ж призначити комбінацію кортикостероїдів з азатіоприном в добовій дозі 1 мг/кг маси тіла. Комбінація з азатіоприном може бути застосована і при ранньому виникненні побічних стероїдних ефектів. Комбінована терапія преднізоном і азатіоприном може проводитися вже з самого початку, оскільки вона дозво-

ляє знизити початкову дозу преднізону і зменшити, таким чином, ризик виникнення побічних ефектів. Ці два імуносупресивних препарати потенціюють дію один одного.

Початкова доза азатіоприну у дорослих становить близько 50 мг і може бути збільшена до 100 мг або навіть 150 мг на добу (1-1,5 мг/кг маси) (табл. 3).

*Підтримуюча терапія.* Після досягнення ремісії лікування повинно бути продовжено, щонайменше, протягом 12 місяців, оскільки, в іншому випадку у 80-90% хворих, протягом року після передчасного припинення лікування, розвивається рецидив захворювання. Незалежно від обраного препарату, підтримуюча терапія повинна проводитися більш низькими дозами. З цією метою найкраще підходить комбінація преднізону (преднізолону) і азатіоприну, оскільки вона більш ефективна у підтримці ремісії, ніж монотерапія преднізоном. Результати одного з досліджень показали, що при проведенні комбінованої терапії у 90% пацієнтів через 18 місяців зберігалася ремісія, тоді як при монотерапії кортикостероїдами ремісія зберігалася лише у 60% хворих. У дослідженні,

проведеному у Великобританії, після підвищення дози азатиоприну до 2 мг/кг маси тіла стала можливою навіть повна відміна кортикостероїдів. Підтримуюча терапія азатиоприном повинна продовжуватися протягом 2-4 років, хоча рецидиви АІГ можуть спостерігатися і значно пізніше (через 5 років і більше) (таблиця 4).

Після того як тривалість ремісії досягне, щонайменше, двох років, можна поступово відійти від застосування кортикостероїдів, знижуючи їх дозу по міліграмах. Якщо виникає рецидив, то повертаються до призначення первісної дози. При повторному виникненні рецидивів проводять тривалу терапію можливо меншими дозами.

Таблиця 3.

### Початкова терапія автоімунного гепатиту [3,7]

Монотерапія преднізоном	
1-й тиждень	60 мг на добу
2-й тиждень	40 мг на добу
3-й тиждень	30 мг на добу
4-й тиждень	25 мг на добу
5-й тиждень	20 мг на добу
6-й тиждень	15 мг на добу
Підтримуюча доза через 6 тижнів	8-10 мг на добу
або комбінація з азатиоприном	
1-й тиждень	Преднізон 30 мг на добу + азатиоприн 50 мг на добу
2-й тиждень	Преднізон 20 мг на добу + азатиоприн 50 мг на добу
3-й тиждень	Преднізон 15 мг на добу + азатиоприн 50 мг на добу
Через 4 тижні	Підтримуюча терапія преднізоном в дозі ≤ 10 мг на добу + азатиоприн 50-100 мг на добу

Таблиця 4.

### Підтримуюча терапія у пацієнтів з АІГ у фазі ремісії і її результати [3,6,7]

Преднізон:	≤ 10 мг + азатиоприн 50-100 мг на добу
Продовження терапії:	принаймні, протягом 2-4 років
Повна ремісія:	
через 1 рік	25%
через 2 роки	55%
через 3 роки	70%
через 4 роки	80-90%
Лікування рецидивів	Преднізон в дозі 20 мг + азатиоприн у дозі 150 мг на добу або повернення до початкової дози
Профілактика рецидивів	Монотерапія азатиоприном в дозі 150 мг на добу

Базова терапія, зазвичай, триває протягом 2 років. Рішення про призначення монотерапії чи комбінованої терапії, головним чином, базується на можливості виникнення побічних ефектів, хоча більшість хворих добре переносять лікування кортикостероїдами і азатиоприном. Проте у 10-20% пацієнтів з розвиненими портосистемними шунтами доводиться зменшувати дози препаратів через зниження печінкового кліренсу і підвищеного ризику ускладнень. Це стосується, зокрема, і топічних кортикостероїдів, які, хоча і мають дуже високу афінність до кортикостероїдних рецепто-

рів (у 50 разів вище, ніж у традиційних кортикостероїдів), а також виражений ефектом першого проходження через печінку (80-90%), все ж таки проникають через портосистемні шунти у системний кровообіг і потенційно можуть викликати побічні ефекти. Побічні ефекти зустрічаються у 44% пацієнтів через 12 місяців і в 80% пацієнтів після 24 місяців лікування. Найбільш значні побічні ефекти кортикостероїдів і азатиоприну наведено в таблиці 5. Приблизно у 15% дорослих відзначається генетично детерміноване зниження метаболізму азатиоприну в печінці. Застосування азатиоприну у

Таблиця 5.

**Побічні ефекти терапії кортикостероїдами та азатиоприном [3, 6, 7]**

<i>Побічні ефекти терапії кортикостероїдами</i>	Збільшення маси тіла
	Набряки нижніх кінцівок і області крижів
	Синдром Кушинга
	Стероїдні акне
	Гирсутизм
	Стрії на животі
	Стероїдний діабет
	Затримка росту у дітей
<i>Побічні ефекти терапії азатиоприном</i>	Остеопенія і остеопороз
	Пригнічення кістково мозкового кровотворення: Нейтропенія Тромбоцитопенія (набагато рідше) Збільшення середнього об'єму еритроцитів
	Алергічні реакції: Панкреатит Діарея, нудота, блювання Шкірний висип
	Злоякісні пухлини Неходжкінських лімфом (не підтверджено)
	Пороки розвитку у новонароджених (не підтверджено)
	Інфекційні ускладнення: - Оперізуючий герпес - Бактеріальні та грибкові інфекції



таких хворих може дуже швидко призвести до підвищення його концентрації в сироватці до токсичного рівня. У пацієнтів, які отримують азатіопрін і алопуринол, спостерігається підвищений ризик пригнічення кровотворення у кістковому мозку, оскільки алопуринол інгібує метаболізм азатіоприну до тіосечової кислоти. У таких хворих необхідно профілактично знизити дозу азатіоприну на 25% або ж взагалі не починати лікування цим препаратом. Хоча виражена лейкопенія може розвинутися на тлі терапії азатіоприном у будь-який час, в перші три місяці лікування слід повторювати клінічний аналіз крові кожні 14 днів, а в наступні місяці - кожні 4 тижні.

Рівень формених елементів крові у вагітних з АІГ аналогічний їх рівню у плода, тому припинення прийому азатіоприну покращує картину крові, як у матері так і у плода. Дані про потенційну канцерогенну дію азатіоприну є неповними і суперечливими. Необхідно звертати увагу і на можливість розвитку неходжкінської лімфоми, хоча в опублікованих дослідженнях хворі отримували азатіопрін не в якості монотерапії, а в комбінації з кортикостероїдами та CsA. Є дані, що

при лікуванні азатіоприном відзначається більша частота інших злоякісних пухлин [11-13].

Обидві схеми лікування продемонстрували однакову ефективність: 5- і 10-річне виживання хворих на тлі адекватної імуносупресивної терапії, що становить 94% і 90% відповідно (Manns 2010) (Рівень В)[6,7]. Повне зникнення біохімічних, серологічних і гістологічних ознак захворювання, що дозволяє ставити питання про скасування препаратів, спостерігається лише у 31%. Морфологічна ремісія АІГ запізнюється на 3-6 міс. по відношенню до біохімічної, тому перед відміною імуносупресивних препаратів обов'язково слід виконати біопсію печінки з метою підтвердження зникнення гістологічних ознак активності АІГ.

Існують групи хворих, які мають підвищений ризик виникнення ускладнень при тривалій терапії преднізоном (преднізолоном) або азатіоприном. У таких випадках необхідно спробувати зберегти ремісію за допомогою застосування лише одного з двох препаратів (табл. 6.).

*Терапія при вагітності:* особливої уваги вимагає проблема лікування АІГ у вагітних жінок. При лікуванні

Таблиця 6.

**Показання до монотерапії при автоімунному гепатиті [3]**

Кортикостероїди	У молодих жінок, що бажають мати дітей
	При вагітності
Азатіопрін	У хворих з інсулінозалежним цукровим діабетом
	У хворих з тяжкою артеріальною гіпертензією
	У хворих з глаукомою
	У хворих з вираженим остеопорозом і підвищеним ризиком переломів

АІГ під час вагітності в даний час додержуються наступних рекомендацій. Якщо пацієнтка планує вагітність, вона отримує тільки кортикостероїди, оскільки відсутність ембріотоксичності при прийомі преднізону і преднізолону вважається доведеною. Якщо схема лікування, що застосовувалася до вагітності, включала комбінацію з азатіоприном, то останній доцільно відмінити, оскільки в експериментальних досліджах, проведених на тваринах, описані поодинокі випадки порушень внутрішньоутробного розвитку плода. Однак, якщо вагітність наступила на тлі поточного проведення комбінованої терапії, то цю терапію доцільно продовжити, оскільки перехід на монотерапію може викликати погіршення перебігу АІГ у вагітної жінки. У цьому випадку ризик виникнення порушень внутрішньоутробного розвитку плода буде нижчим, ніж ризик загострення захворювання у матері при переході на монотерапію [14,15].

*Результати стандартної імуносупресивної терапії.* В результаті проведеної імуносупресивної терапії можливі 4 варіанти: ремісія, рецидив, резистентність і стабілізація.

*Ремісія* – повна нормалізація усіх показників, що відображають активність гепатиту, включаючи гістологічні. У зв'язку з неможливістю урахування патогенетичних особливостей даної хвороби, для досягнення повного одужання від АІГ, даний результат є оптимальним, незалежно від режиму терапії, і асоційований з найкращим віддаленим прогнозом. Через 24 місяці лікування ремісія настає у 65-75% хворих.

*Неповна ремісія* – іноді в літературі зустрічається термін «стабілізація», зупинка прогресування хвороби без досягнення повної ремісії. Хоча у 90% таких хворих вдається досягти ремісії протягом 3 років стандартної терапії, такий варіант відповіді повинен спричинити можливий перегляд лікувальної тактики, а також пошук додаткових причин ураження печінки, зокрема таких як перехресні автоімунні синдроми.

*Рецидив* – підвищення активності амінотрансфераз, з клінічною симптоматикою або без неї; під час лікування; у період зниження доз імуносупресорів або на тлі повної відміни препаратів. За даними літератури, рецидив спостерігається у 50% пацієнтів протягом 6 місяців після припинення терапії і у 80% – через 3 роки. Він асоційований з формуванням цирозу у 38% хворих і розвитком печінкової недостатності у 14%. Рецидив нерідко вимагає повернення до початкових доз преднізолону і азатіоприну, або принаймні, їх підвищення у порівнянні з вихідними дозами.

*Резистентність* – прогресування клінічних, біохімічних і гістологічних проявів хвороби на тлі адекватної імуносупресивної терапії. Даний варіант спостерігається у 10% хворих і вимагає ретельного аналізу початкового діагнозу, що передбачає виключення інших причин прояву гострого або хронічного гепатиту. Якщо діагноз АІГ підтверджується, такий пацієнт розглядається як кандидат на альтернативні методи терапії, або, у разі неухильного прогресування, на трансплантацію печінки.

*Інші імуносупресанти.* Приблизно у 10% хворих АІГ терапія зі застосуванням звичайних імуносупресивних препаратів викликає погіршення перебігу захворювання, а ще у 10-15% пацієнтів вона недостатньо ефективна. Для таких хворих може обговорюватися доцільність призначення інших імуносупресантів, застосовуваних у трансплантології (табл.7).

*Будесонід (Буденофальк®)* застосовується у хворих АІГ, як в якості терапії «першої лінії» (у раніше нелікованих пацієнтів), так і в якості терапії «другої лінії» у пацієнтів з непереносимістю преднізолону або азатиоприну, або ж резистентних до системних кортикостероїдів. Терапія Буденофальком® в дозі 9 мг викликала повну (клінічну і біохімічну) ремісію у переважної більшості (83%) пацієнтів з АІГ, побічні ефекти зустрічалися рідко і були слабо вираженими. Також було показано, що будесонід може індукувати не тільки біохімічну а й гістологічну ремісію при АІГ.

*Циклоспорин А (CsA)* застосовувався у невеликого числа пацієнтів з АІГ 1 типу у дозі 3-6 мг / кг маси тіла 2

рази на день. Ремісія досягалася через 10 тижнів. В іншому дослідженні також був описаний позитивний ефект застосування препарату. У деяких випадках CsA комбінувався з преднізоном і азатиоприном. Застосування CsA являє собою можливу терапевтичну альтернативу при автоімунному гепатиті, резистентному до інших препаратів. Призначення циклоспорину може розглядатися і в тих випадках, коли мова йде про попередження затримки росту у дітей і підлітків.

*Такролімус (FK506).* Імуносупресивний ефект такролімусу (FK506) виявився в 10-200 разів більш вираженим, ніж ефект CsA. Повідомляється про дослідження, в якому застосування такролімусу в дозі 3 мг 2 рази на день протягом 12 місяців у 21 пацієнта з АІГ призвело до швидкої і стійкої ремісії.

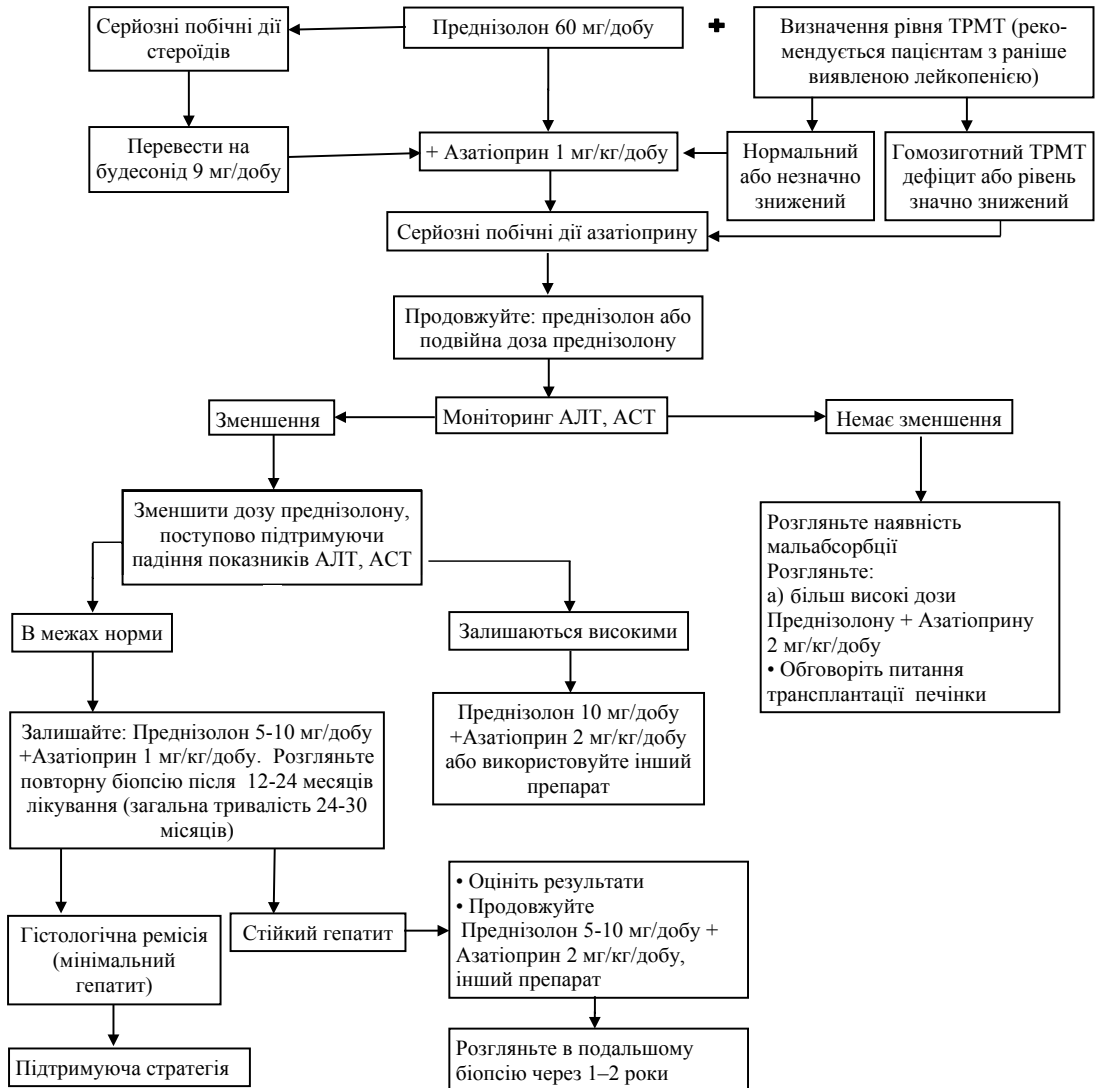
*Мікофенолат мофетил (ММФ).* Застосування мікофенолату мофетилу (ММФ) у хворих на АІГ, резистентних до звичайної терапії, також дало позитивні результати. Крім того, в лікуванні хворих на АІГ використовувалися циклофосфамід, флударабин і хлорамбуцін.

Таблиця 7.

### Інші імуносупресивні препарати для лікування АІГ [6,7]

1. Будесонід (Буденофальк®)	Застосовувався при АІГ 1 типу та overlap-синдромі (у дозі 6-9 мг на добу протягом 6-24 тижнів), а також при ПБЦ (6-9 мг на добу + УДХК в дозі 10-15 мг / кг маси тіла на добу)
2. Циклоспорин А (CsA)	Застосовувався при АІГ 1 типу (у дозі 3-6 мг / кг маси тіла × 2 рази на добу протягом 10 тижнів), а також при ПБЦ і ПСХ (24 місяці)
3. Такролімус (FK506)	Застосовувався при АІГ 1 типу (у дозі 2-3 мг / кг маси тіла × 2 рази на добу протягом 12 місяців), а також при ПСХ (0,03-0,75 мг / кг маси тіла на добу протягом 12-27 місяців)
4. Мікофенолат мофетил (ММФ)	Застосовувався при АІГ 1 типу (у дозі 250-1000 мг × 2 рази на добу протягом 46 місяців), а також при ПБЦ (2 г на добу + УДХК у дозі 1 г на добу)

## Алгоритм лікування автоімунного гепатиту[3].



**Циклофосфамід (Cyclophosphamide).** Надходили повідомлення стосовно індукції ремісії при застосуванні 1-1,5 мг на кг маси тіла на день циклофосфаміду у поєднанні зі стероїдами. Однак серйозні гематологічні побічні ефекти роблять цей варіант лікування вельми експериментальним (Канцлер 1996).

**Anti-TNF- $\alpha$  антитіла.** Існує декілька свідчень того, що Anti-TNF- $\alpha$

здатні індукувати ремісії у хворих на АІГ, для яких стандартні або альтернативні варіанти лікування є неефективними (Efe 2010, Umekita 2011). Проте, розвиток АІГ спостерігається і під час лікування з анти-TNF антитілами (Ramos-Casals 2008). Отже майбутні дослідження повинні визначити роль цієї терапії у лікуванні важких випадків АІГ [6,7,11,17].

Прогноз при АІГ залежить від своєчасності встановлення діагнозу. Факторами ризику несприятливого перебігу є пізня діагностика, висока активність запалення, пізній початок лікування, молодий вік, а також генотип HLA-DR3. Прогнозування значно покращилося після впровадження в клінічну практику імуносупресивної терапії. Показники 10-річного виживання у 1993 р. досягли 90%, хоча у 48% хворих у вказаному дослідженні була прециротична стадія захворювання або вже сформувався цироз печінки. Менш сприятливий прогноз у хворих з АІГ 2 типу, особливо у пацієнтів дитячого та підліткового віку. У них захворювання прогресує набагато швидше, а ефективність імуносупресивної терапії значно нижча.

Ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) протягом 5 років після встановлення діагнозу цирозу печінки, за даними літератури, становить 4-7%. Таким чином, цей ризик нижчий, ніж ризик розвитку холангіокарциноми у хворих на первинний склерозуючий холангіт, і приблизно відповідає ризику розвитку ГЦК при первинному біліарному цирозі.

**Трансплантація печінки.** Показами до трансплантації печінки є відсутність ефекту від імуносупресивної терапії і значно меншою мірою — стадія захворювання, оскільки навіть пацієнти з декомпенованим цирозом печінки досить добре реагують на імуносупресивну терапію. Якщо на тлі консервативного лікування, проведеного протягом 3-4 років, не вдається досягнути ремісії, необхідно вирішу-

вати питання про трансплантацію печінки, оскільки шанси на досягнення ремісії у даному випадку мінімальні.

Приблизно для 20% хворих з автоімунним гепатитом трансплантація печінки залишається останньою можливістю лікування. Ця група включає пацієнтів, у яких консервативна терапія була неефективною, а також хворих на термінальній стадії захворювання: у пацієнтів з АІГ з гострою печінковою недостатністю, декомпенованим цирозом з показниками шкали MELD 15 та більше, або у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, що відповідають критеріям для трансплантації. Показники 5-річного виживання хворих на автоімунний гепатит після трансплантації печінки становлять 80% і відповідають таким показникам у пацієнтів з первинним біліарним цирозом [5,6,7].

Рецидив автоімунного гепатиту в трансплантаті спостерігається у 26-42% хворих (у дітей – частіше, ніж у дорослих). Більшість рецидивів виникає в перші 5 років після трансплантації. І навіть адекватна імуносупресивна терапія, що проводиться після операції, не завжди дозволяє запобігти їх розвитку. Виявлення у хворих автоантитіл після операції ще не означає рецидив захворювання. Приблизно у 50% пацієнтів, у яких після операції виявляються автоантитіла, ознаки рецидиву автоімунного гепатиту відсутні [9, 13, 16].

**Альтернативне лікування.** Беручи до уваги не дуже вдалий прогноз перебігу АІГ у нелікованих хворих, велику кількість протипоказів та побічних проявів імуносупресивної терапії,

значну частоту виникнення рецидивів, клінічна практика потребує нових безпечних та ефективних методів лікування. У нашій клініці застосовується розроблений під керівництвом професора Б.А. Герасуна метод внутрішньошкірної імунізації неінактивованими автолейкоцитами. Цей метод можна віднести до персоналізованої клітинної терапії, що не має протипоказів.

Доведено, що імунізація неінактивованими автолейкоцитами позитивно впливає на різні автоімунні процеси, зокрема, пригнічує синтез кріоглобулінів та антитіл до щитовидної залози; сприяє зменшенню антинуклеарних антитіл; антитіл до сперма-

тозоїдів; нормалізує співвідношення прозапальних та протизапальних цитокинів; призводить до пригнічення надмірно високого рівня фактору некрозу пухлин альфа у хворих на псоріаз [18–23].

Цей метод ми випробували для лікування 12 пацієнтів з АІГ, у яких базова терапія була протипоказаною або неефективною. У результаті застосування даного методу стан 10 пацієнтів наблизився до задовільного і значно покращилися лабораторні показники, з них у 3 пацієнтів наступила повна ремісія, у 4 – тривала ремісія. У двох пацієнтів ремісія не наступила. Проте, у всіх пацієнтів спостерігалось покращення

#### Лабораторні дані:

##### Загальний аналіз крові:

	Ер 10 <sup>12</sup> /л	Нв Г/л	Лейк. 10 <sup>9</sup> /л	Е %	Ю %	П %	С %	Л %	М %	ШОЕ Мм/год	Тромб. 10 <sup>9</sup> /л
10.04.12	3,2	110	2,3	0	0	15	41	39	5	28	52

*Загальний аналіз сечі: жовчні пігменти (+), епітелій 5-8 в п/з, решта – б/о.*

##### Біохімічні аналізи крові:

	Білірубін, мкмоль/л			АЛТ, ммоль/л	АСТ, ммоль/л
	загальний	прямий	непрямий		
10.04.12.	146,6	96,1	50,5	8,0	5,2

ЛФ – 3,1 мккот/л. Цукор крові 5,0 ммоль/л. Сечовина 3,2 ммоль/л, креатинін 0,15 ммоль/л.

##### Протеїнограма:

	Заг. білок	Альбуміни	Глобуліни	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$
10.04.12	78,5	38,1	60,9	4,0	8,2	7,8	40

Альфа-фетопротеїн – 3,1 нг/мл.

##### Маркери вірусних гепатитів 10.04.12

HBsAg	anti-HBcor	HBV DNA	anti-HCV	anti-HCV IgM	HCV RNA	anti-HGV IgG	anti-HEV
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Маркери автоімунного гепатиту 14.04.12: ANA--:1200; SMA –1:800

У хворі підтверджений діагноз: «Автоімунний гепатит 1 типу».

психоемоційного стану та поліпшення якості життя. Для ілюстрації наводимо наступний клінічний випадок

*Хвора В, 1965 р.н., проживає у Львівській області. Захворіла у квітні 2012 р., коли з'явилась загальна слабкість, біль у правому підребер'ї, періодично нудота, зниження апетиту. Стан хворої поступово погіршувався: почались болі у суглобах, гарячка, порушення сну, виражена депресія. Гепатотоксичні препарати та алкоголь пацієнтка не вживала.*

*Скарги при поступленні: на болі в суглобах, відсутність апетиту, безсоння, загальну слабкість. пожовтіння склер.*

*Дані огляду: загальний стан середньої важкості; хвора емоційно нестабільна, шкірні покриви жовтяничні; на шкірі повік плоскі жовтуваті, дещо виступаючі плями (ксантоми), язик обкладений білим нальотом; лімфатичні вузли не збільшені; живіт м'який, невеликий при глибокій пальпації; печінка +3см, край щільний, рівний; селезінка не збільшена; кишка з ознаками метеоризму; суглоби зовні не змінені; в легенях – нормальне везикулярне дихання; серцеві тони ритмічні, чисті, Ps-68/хв, АТ-160/90 мм. рт. ст.; діурез збережений, сеча темна; стілець 1 раз на день, без патологічних домішок, ахолічний, звичайної консистенції.*

*УЗД: печінка +3см з-під краю реберної дуги, паренхіма помірно дифузно неоднорідна; воротна вена – 1,2 см; парапортально кілька л/в 1×1 см; жовчний міхур невеликих розмірів, стінки потовщені, без конкрементів; підшлункова залоза не змінена, селезінка збільшена до 13,0 ×6,5 см; нирки*

*нормальних розмірів без патологічних змін, ЧМС не розширені.*

*Лікування: Беручи до уваги наявність у пацієнтки таких абсолютних протипоказів як важка цитопенія (лейкоцити -  $2,3 \times 10^9$ /л, тромбоцити -  $52 \times 10^9$ /л) та відносних протипоказів: емоційної нестабільності та гіпертензії було прийнято рішення не застосовувати базової терапії стероїдами та азатіоприном, а для зменшення інтенсивності автоімунного процесу хворій з лікувальною метою провести внутрішньошкірну імунізацію автолейкоцитами за методом Б.А. Герасуна і співавт.[18-23]. У результаті лікування стан пацієнтки наблизився до задовільного, значно покращилися лабораторні показники. Хвора була виписана додому у задовільному стані.*

*У подальшому, при збільшенні вмісту автоантитіл, хворій повторювали імунізацію автолейкоцитами і останні три роки при спостереженні стан хворої задовільний.*

*Даний приклад ілюструє ефективність застосування методу внутрішньошкірної імунізації неінактивованими автолейкоцитами у хворих на АІГ. Безумовно, що даний метод заслуговує подальшого детального вивчення [18-23].*

**Диспансерне спостереження.** Досягнення та підтримка тривалої ремісії АІГ вимагає від лікаря постійного ретельного спостереження, регулярного контролю за виконанням пацієнтом рекомендацій стосовно дотримання режиму прийому призначених імуносупресивних засобів, а також корекції терапії, залежно від ефективності, безпеки та переносимості лікування. Диспансерне спосте-

реження проводиться лікарем-гастроентерологом за усіма хворими на АПГ.

1. При продовженні імуносупресивної терапії планові візити хворого до лікаря для оцінки переносимості, ефективності та безпеки лікування, а також контролю за виконанням отриманих рекомендацій, проводяться з інтервалом у 2-3 тижні до досягнення ремісії.
2. Після досягнення ремісії на фоні терапії, що проводиться, подальші візити для пацієнтів рекомендуються з інтервалом у 3 місяці.
3. Для хворих з високим і дуже високим ризиком; для пацієнтів, яким призначено лише немедикаментозне лікування, та для осіб з низькою чутливістю до лікування інтервали між візитами не повинні перевищувати 1 місяць.
4. Пацієнти з мінімальною або відсутньою активністю, неактивним цирозом мають спостерігатись кожні 3-6 місяців.
5. Сироваткові АСТ, АЛТ, загальний білірубін,  $\gamma$ -глобуліни, та тимолову пробу визначають із 3-тижневим інтервалом впродовж 3-х місяців під час лікування та 3-х місяців після закінчення.
6. Шестимісячний скринінг гепатоцелюлярної карциноми із визначенням альфа-фетопротейну та УЗД печінки має проводитись у пацієнтів з довготривалим АПГ та цирозом (як у чоловіків, так і у жінок).
7. В подальшому, лабораторний контр-

оль кожні 6 місяців щонайменше 1 рік та надалі – щороку усе життя.

8. Пацієнти на довготривалому лікуванні кортикостероїдами повинні проходити обстеження на наявність захворювань кісток на початку терапії та потім щорічно.
9. У випадку ускладнень, пацієнти скеровуються на додаткові обстеження. Отже, на жаль, на сьогодні патогенетичні механізми розвитку автоімунного гепатиту вивчені не до кінця. Коли дані механізми будуть ретельно вивчені, то за допомогою лікарських засобів можна буде цілеспрямовано впливати на основні ланки патогенезу і регулювати відповідну реакцію організму і прояви захворювання. Нові лікарські препарати повинні володіти потенційною здатністю впливу на активність НІА-антитіл, активацію лімфоцитів, вироблення антитіл, проліферацію ефекторних клітин, дію цитокінів, молекулярну адгезію і відкладення фібрину. Тому вивчення нових методів лікування є надзвичайно важливою і актуальною темою клінічних та наукових досліджень. Впровадженню їх у клінічну практику жодною мірою не повинна завадити загально прийнята думка, яка переважає серед практичних лікарів, що кортикостероїдні гормони незамінні. Проте всі нові способи лікування, перш ніж вони будуть рекомендовані для широкого застосування, повинні пройти ретельну перевірку в контрольованих клінічних дослідженнях.

### Література

1. О.Б. Ворожбит, Р.Ю. Грицко, О.Б. Герасун. Автоімунний гепатит: сучасні підходи до діагностики. // Гепатологія. – 2015. – № 1 (27). – С. 6-20.



2. Ш.Шерлок, Дж. Джули. Заболевания печени и желчных путей. Геотар, Медицина, Москва 1999.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) Медичної допомоги. Автоімунний гепатит. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року № 826.
4. Клиническая иммунология и алергология / Под. редакцией Г. Лолора-младшего, Т.Фишер, Д.Адельмана. Практика, Москва 2000. 806 с.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология. 2010. – ТОВ «Поліграф плюс» 552с.
6. Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorham, Edward L. Krawitt, Giordina Mieli-Vergani, Diego Vergani, John M. Vierling AASLD practice guidelines Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. HEPATOLOGY, June 2010 P 1-30.
7. Stefan Mauss, Thomas Berg, Jürgen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer. Hepatology 2015, Clinical Textbook, P 655
8. Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит – современное состояние вопроса // РМВ. – 2012. – №2. – С.37-41.
9. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. 2011. – ООО «Издательский дом «М-Вести»: 112 с.
10. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatology 1999; 31: 929-38.
11. Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. J Hepatol 1999; 30: 222-7.
12. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51(6):2193-213.
13. Долмагамбетова Е.С., Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Клиническая картина и особенности течения аутоиммунного гепатита с разными вариантами дебюта // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – №1. – С. 3–12.
14. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: новый взгляд и новые возможности лечения // Клин. гепатол. – 2010. – №3. – С. 32–40.
15. Angulo P, El-Amin O, Carpenter HA, Lindor KD. Development of autoimmune hepatitis in the setting of long-standing primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2001; 96(10): 3021-7.
16. Manns MP, Bahr MJ. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation – when non-self becomes self. Hepatology 2000;32(4):868-70.
17. Angulo P, Smith C, Jorgensen RA. Budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with suboptimal response to ursodeoxycholic acid. Hepatology 2000; 20: 471-90.
18. Ворожбит О.Б. Особливості діагностики та перебігу хронічного гепатиту С з позапечінковими ураженнями. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, Львів – 2006, с.162.
19. Герасун Б.А., Чопьяк В.В, Ворожбит О.Б. Лечение аутоиммунных нарушений при хронических гепатитах В и С с помощью иммунизации аутолейкоцитами // Мир вирусных гепатитов. – Москва, 2006. – № 1. – С. 13–18.
20. Gerasun B. A., Holubovska O. A., Hrytsko R. Y., Zinchuk O. N., Shkurba A.V. Reduction of Hyperproduction of Thyroid Autoantibodies in Patients without Disturbance of the Thyroid Function: New Patents // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery 2014, Vol. 8, No. 2. – P. 140-145.
21. Герасун Б. А., Андрейчин М. А., Грицко Р.Ю., Ворожбит О.Б., Копець Р.А., Герасун О.Б. Застосування лейкоцитів у клітинній терапії // Гепатологія. – 2012. – № 2 (16). – С. 4-17.
22. Gerasun B, Kopets R, Hrytsko R, Gerasun O.: Correction of fertility disorders in patients with cryoglobulinemia. Central European Journal of urology 2013, Vol. 66 No.3 – P. 316-319.
23. Патент на корисну модель № 97493. Застосування способу вакцинації аутолейкоцитами як способу пригнічення синтезу прозапального цитокіну фактору некрозу пухлин альфа у хворих на псоріаз / Герасун Б.А.; Україна, опубліковано 10.03.2015.