

В.І. Янченко, В.М. Богомаз

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ЛІКУВАННЯ СКЛАДНОГО КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ АУТОІМУННОГО ГЕПАТИТУ

Резюме

У роботі проаналізовано досвід лікування складного клінічного випадку аутоімунного гепатиту першого типу в дорослого чоловіка. Діагноз встановлено згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення захворювань печінки. Схема стартової терапії хворого відповідала міжнародним протоколам лікування аутоімунного гепатиту, проте потребувала корекції внаслідок неефективності та розвитку побічних дій цитостатику. За згодою пацієнта була використана альтернативна терапія, яка виявилась успішною, проте потребує подальшого дослідження стосовно її ефективності та безпеки.

Ключові слова

Аутоімунний гепатит, діагностика, лікування, мікофенолат мофетилу.

Аутоімунний гепатит (АІГ) є аутоімунним запальним захворюванням печінки невідомої етіології, що відноситься до рідкісних захворювань, не має патогномонічної симптоматики, швидко прогресує в цироз печінки з розвитком його ускладнень та стає причиною зниження якості життя, порушення працездатності та інвалідизації хворих. Надійних епідеміологічних даних щодо поширеності та захворюваності на АІГ у світі та в Україні немає [1]. АІГ має характерні імунологічні та патоморфологічні особливості, які важливі для встановлення діагнозу. Типовими проявами АІГ є зміни лабораторних показників: гіпербілірубінемія, висока активність печінкових ензимів, специфічна гістологічна картина, гіпергаммаглобулінемія і наявність антитіл [1, 2, 3]. Втрата імунологічної толерантності вважається основним поясненням етіології захворювання [4, 5]. Жінки, незалежно від віку, частіше страждають на АІГ. Середній вік хворих на АІГ чоловіків становить 40 років, а жінок – 50 років [6]. Відомо, що в Західній Європі та Північній Америці та на Кавказі поширеність захворювання становить від 50 до 200 випадків на 1 000 000 населення [7]; щорічна захворюваність у північних європейців – 1,9 випадки на 100 000 осіб на рік [2, 3, 7]. Гостра маніфестація захворювання спостерігається у 25% пацієнтів. Блискавичний варіант перебігу трапляється рідко, але АІГ є можливим чинником гострої печінкової недостатності [5]. За нашими спостереженнями, на прогноз захворювання впливає вік (молоді пацієнти мають вищий ризик), наявність цирозу, від-

повідь на лікування (зниження активності запалення), кількість загострень після ремісії. Найчастішими симптомами АІГ є втома, млявість, жовтяниця, підвищена активність печінкових ензимів та біль у верхньому квадранті живота. Ускладнення хвороби (портальна гіпертензія, асцит, варикозне розширення вен стравоходу, гіперспленізм, енцефалопатія) можуть настати дуже швидко при природному перебігу захворювання. Діагноз АІГ розглядається в усіх пацієнтів із гострим або хронічним гепатитом невизначеної етіології, включаючи пацієнтів із гострим важким гепатитом [1].

Близько 25% пацієнтів хворих на АІГ мають позапечінкові імуноопосередковані симптоми, найчастішим з яких є біль у суглобах [5]. Діагностичні критерії були розроблені в 1993 році і допомагають встановити діагноз, тому що досі ні один клінічний і біохімічний тест не може автономно підтвердити АІГ [9, 10]. Ці критерії включають у себе гіпергаммаглобулінемію, наявність аутоантитіл (антиядерні антитіла (ANA), антитіла до гладких м'язів (SMA) або анти-LKM1), типові гістологічні зміни; виключення інших причин гепатиту (віруси, токсини), виключення інших захворювань з аналогічними симптомами [9, 11]. Профіль аутоантитіл допомагає класифікувати АІГ за двома типами: типу 1 – SMA- і ANA-позитивні; тип 2 – анти-LKM1-антитіла-позитивні. Тип 1 АІГ описаний у дорослих і дітей, у той час як тип 2 є характерним для дітей і підлітків [12]. Запропонована система підрахунку балів для АІГ має чутливість від 97% до 100%. При наявності у хворих хронічного гепатиту С, специфічність для виключення АІГ знаходиться між 66% і 92% [8, 11].

Висока активність запалення (як прояв хвороби) і цироз печінки (як її наслідок) є основними чинниками, що визначають природний перебіг та прогноз АІГ. Без лікування смертність хворих протягом 10 років сягає 90%. За результатами біопсії печінки, у 17% пацієнтів із перипортальним запаленням і 82% пацієнтів із мостоподібним некрозом або множинними лобулярними некрозами цироз печінки формується протягом 5 років після встановлення діагнозу АІГ [3]. Є повідомлення, згідно з якими до 58% хворих вмирають протягом 5 років після виявлення АІГ [3, 5]. Діагностичні критерії потребують конкретизації для різних етнічних груп, тому що гетерогенні клінічні фенотипи та результати лікування в різних груп можуть відрізнятися [13-15]. Це може бути зумовлено антигенним впливом, різними варіантами імунної відповіді, генетичною схильністю, культурними, соціальними та економічними чинниками [15]. На думку А.І. Сзаїа, у складних випадках діагноз може бути відкладено до лікування хворого кортикостероїдами [15]. Профіль людського лейкоцитарного антигену (HLA-профіль) визначає клінічний перебіг АІГ: HLA DR3 пов'язаний із більш важким захворюванням; HLA DR4 – з дебютом хвороби в більш пізньому віці і більш м'яким виходом з АІГ [5]. HLA-DRB1-локус, особливо, алелі HLA DR3 (DRB1 * 0301) і DR4 (DRB1 * 0401) пов'язані з АІГ першого типу, що характерно для європейської та північноамериканської популяцій та відповідають найсильнішій генетичній асоціації з АІГ. Вони включені в діагностичну систему скринінгу, запропоновану IAHG (Міжнародна група з вивчення аутоімунного гепатиту) [16]. Є повідомлення, що генетичний профіль визначає відповідь на лікування: хворі, які не дали клінічної відповіді на кортикостероїдну терапію, зазвичай мають алелі DRB1 * 0301 [17]. АІГ, залишений без лікування, може призвести до цирозу, печінкової недостатності та смерті [17]. Смертність зменшується при застосуванні імуносупресивної терапії. Преднізолон у монотерапії або в асоціації з азатиоприном курсом від 6 до 12 місяців є першим засобом у зменшенні клінічної симптоматики, лабораторної та гістологічної маніфестації у хворих на АІГ [1, 5, 17, 18]. Стандартна терапія призводить до повної біохімічної відповіді в 77% хворих при тривалості курсу до 6 місяців [19], зменшує частоту печінкового фіброзу [20] і продовжує тривалість життя хворих з АІГ на 20 років у 80% випадків [21]. Рання діагностика хвороби і своєчасно призначене лікування АІГ, тривалість терапії до повного регресу запалення, запобігання ускладнень та їх правильне лікування може поліпшити результати сучасної терапії АІГ [22]. Згідно з роботою А.І. Сзаїа, основним прогностичним чинником є відповідь на кортикостероїдну терапію, а швидке прогресування захворювання виникає тоді, коли лікування не проводиться або відкладене [18]. Між пацієнтами з неефективним лікуванням (загалом – 22% хворих) поділ відбувся таким чином: у 5%

випадків лікування було відкладене за рахунок токсичності останнього, у 7% – мала місце рефрактерність захворювання, у 10% – недостатня відповідь на лікування [3]. Рецидиви після відміни препарату виникають досить часто (50-86%) [3, 23]. Для лікування АІГ використовують кортикостероїди в різних дозуваннях залежно від тяжкості захворювання [1, 3, 17], при виникненні побічних явищ і рефрактерності найчастіше застосовують мікофенолат мофетилу [24-31] та буденосонід [32].

Залишається актуальним пошук інших препаратів і схем лікування АІГ. Повна біохімічна ремісія визначає результат лікування, оптимізація терапії впливає на прогноз та якість життя пацієнта [1, 3, 17]. У розвинених країнах трансплантація печінки замінює емпіричну лікарську терапію в декомпенсованих пацієнтів [22].

Матеріали та методи

Пацієнт був обстежений на інфікованість вірусними гепатитами А, В, С, D та вірусом імунодефіциту людини (HIV) згідно з міжнародними протоколами [33-35]. Клініко-лабораторні показники пацієнта були оцінені за бальною системою за протоколом Міжнародної групи з вивчення АІГ [36] та згідно з останніми рекомендаціями Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) [3]. У шкалу оцінки входять показники біопсії печінки, але в даному випадку було неможливо виконати біопсію печінки безпечно. Стан хворого при госпіталізації був важкий і ускладнений ДВЗ-синдромом, що є протипоказанням для проведення біопсії печінки. Тому для оцінки активності гепатиту вирішено було використати неінвазивний клініко-лабораторний тест. Враховуючи гострий початок і тривалість захворювання, загальновідомі «Acti-Test» та «Fibro-Test» не використовувались, оскільки гостре захворювання печінки автори вважають протипоказанням для його використання [37]. Оцінка активності АІГ здійснювалась комп'ютерною програмою «MorphoBioTest» [38] у версії «AktiLiv». Активність гепатиту оцінювалась за шкалою Knodell у модифікації Desmet: ІГА (індекс гістологічної активності) 1-3 – мінімальна клінічна активність; ІГА – 4-8 – низька клінічна активність; ІГА – 9-12 – помірна клінічна активність; ІГА – 13-18 – висока клінічна активність [39, 40]. Для гострого АІГ характерна висока гістологічна активність [2, 3], тобто при АІГ ІГА повинен бути більшим 13 балів. Дослідження сироватки крові на аутоантитіла виконувалось у лабораторії Medizinische Diagnostische Institute (м. Берлін, Німеччина).

Клінічний випадок

Пацієнт Р., 35 років, мешканець України, чоловік, був госпіталізований вперше 4.04.2014 р. з підозрою на тяжкий перебіг гострого вірусного гепатиту. Хворий скаржився на виражену загальну слабкість, жовтяницю, ахолічний стілець, тяжкість у

правому підребер'ї, знижений апетит, підвищення температури тіла, кровотечі з носу, поодинокі крововиливи під шкіру. З анамнезу відомо, що пацієнт вважав себе хворим із лютого 2014 р., коли вперше звернувся до лікаря-інфекціоніста за місцем проживання. При зверненні він скаржився на загальну слабкість і швидку стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, зміну кольору сечі, іктеричність склер. Його було госпіталізовано в місцеве інфекційне відділення, де в нього було виключено гепатит В (HbsAg у сироватці крові негативний) та гепатит С (сумарні анти-HCV антитіла в сироватці крові негативні). Хворому протягом 10 днів була проведена дезінтоксикаційна терапія, терапія глюкокортикоїдами, які не дали бажаного результату. Хворого було виписано з місцевого стаціонару з рекомендаціями подальшого обстеження і лікування в Києві. На момент виписки у хворого були такі біохімічні показники: 17.03.2014 р.: білірубін загальний – 155,0 мкмоль/л, прямий білірубін – 76,7 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза (АлАТ) – 1146,0 од/л (норма – до 41,0), аспартатамінотрансфераза (АсАТ) – 922,0 од/л (норма – до 37,0). Згідно з висновком ультразвукового дослідження від 15.03.2014 р.: «Розміри печінки в межах норми, паренхіма печінки середньої ехогенності, гомогенна. Ворітна вена, загальна жовчна протока, нижня порожниста вена – не розширені. Розширення внутрішньопечінкових жовчних проток, спленомегалія – 139,0x57,0 мм, потовщення стінки жовчного міхура як ознака некалькульозного холециститу».

З анамнезу пацієнта відомо про наявність системного червоного вовчачка в матері. Вживання алкоголю, гепатотоксичних речовин та професійної інтоксикації хворий заперечував.

При фізикальному дослідженні в день госпіталізації було виявлено нормальні розміри печінки, незначне збільшення селезінки (на 1,0 см від нижнього краю реберної дуги) при дуже вираженій жовтяниці шафранового відтінку. Зі сторони інших органів і систем патологічних змін знайдено не було. Хворому було зроблено ультразвукове дослідження, при якому було виключено механічну жовтяницю та органічну патологію жовчовивідних шляхів і підшлункової залози. Загальноклінічний аналіз крові не мав особливостей. За результатами вірусологічних маркерів повторно виключено гепатит В (анти-HBcor Ig сумарні), гепатит С (анти-HCV Ig сумарні -), гепатит А (анти-HAV Ig M). Результати визначення аутоімунних антитіл за 01.04.2014 р.: ANA – висота титру 1:5120, при нормі < 1:80. Біохімічні показники крові від 04.04.2014 р.: білірубін загальний – 515,0 мкмоль/л, прямий білірубін – 402,0 мкмоль/л, АлАТ – 1347,0 од/л (норма – до 41), АсАТ – 986,0 од/л (норма – до 37,0), γ -глутамілтранспептидаза – 165,0 од/л (норма – до 61,0), лужна фосфатаза – 76 од/л (норма – до 129,0), сечовина – 5,5 ммоль/л (норма – до 8,0), креати-

нін – 63,9 мкмоль/л (норма – до 106,0), глюкоза – 5,0 ммоль/л (норма – до 6,6). Розрахований ІГА становив 18 балів (висока активність процесу), що характерно для гострого АІГ. За розрахунком за протоколом Міжнародної групи з вивчення АІГ отримали 16 балів, що підтверджувало остаточний діагноз АІГ (>15 балів) згідно з рекомендаціями AASLD. Також у хворого були наявні зміни коагулограми, що було розцінено як ДВЗ-синдром: протромбіновий час (ПЧ) – 15,3 с (норма – 9,8-12,1), протромбіновий індекс (ПТІ) – 50% (норма – 70,0-130,0%), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) – 1,4 (норма – до 1,0), активований частковий тромбoplastичний час (АЧТЧ) – 27 с (норма – 22,7-31,8), тромбіновий час (ТЧ) – 22,3 (норма – 14,0-21,0), фібриноген – 1,1 г/л (норма – 1,8-3,5), кількість тромбоцитів була 210×10^9 /л. Перераховане вище потребувало негайної медикаментозної корекції. Згідно з протоколом, кортикостероїдна терапія має бути розпочата в пацієнтів із рівнями сироваткових АсАТ або АлАТ більше, ніж 10 норм, як мінімум 5 норм поєднано з рівнем сироваткових γ -глобулінів у 2 рази вище за норму та/або гістологічними показниками мостоподібних або мультилобулярних некрозів [1]. Призначення схеми терапії ускладнювалось невдалим початком кортикостероїдної терапії у невідомих дозах (достовірно не можна було встановити на момент прибуття хворого). Тому було прийнято рішення про початок терапії з 04.04.2014 р. метилпреднізолоном у дозі 1000,0 мг внутрішньовенно краплинно протягом трьох днів, потім – 500,0 мг протягом трьох днів, потім – 375 мг протягом трьох днів, потім – 250 мг протягом 3 днів, потім – 125 мг протягом 3 днів. Враховуючи позитивну динаміку зниження показників активності гепатиту і порушень білірубінзв'язуючої функції печінки (табл.), з 16.04.2014 р. хворого перевели на стандартну схему «преднізолон + азатіоприм» для лікування тяжкого перебігу АІГ. Таким чином, хворий приймав пероральний преднізолон у дозі 30,0 мг та 50,0 мг азатіоприму на добу протягом тижня із запланованим поступовим зменшенням дози преднізолону на 10 мг на другому, третьому та четвертому тижнях та прийомом на п'ятому 20,0 мг преднізолону з 50,0 мг азатіоприму, на шостому – 10 мг + 50,0 мг азатіоприму. Проте у хворого з 29.04.2014 р. ми бачимо зупинку зниження АлАТ та підвищення загального білірубіну (табл.). Крім того, у хворого протягом останнього тижня лікування за обраною схемою була наявна нудота та блювота, що було розцінено як несприятлива дія азатіоприму. Згідно з міжнародними рекомендаціями, при відсутності відповіді на лікування мікофенолат мофетилу або циклоспорин були найбільш частіше емпірично використані як альтернативне лікування. Мікофенолат мофетилу (2 г на день перорально) є найбільш перспективним поточним препаратом (клас ІІа, рівень С) [3, 41].

Рішенням консилиуму азатіоприм було замінено на мікофенолат мофетилу в дозі 150,0 мг, із поступовим зниженням дози преднізолону на 5,0 мг на тиждень, але зі збереженням дози 150,0 мг мікофенолату мофетилу. У хворого отримана попередня згода на застосування мікофенолату мофетилу з урахуванням світового досвіду його використання при вказаній патології. Етичний комітет медичного закладу не заперечував застосування даного препарату у хворого. Додатково до зазначеної схеми пацієнт отримував у стаціонарі патогенетичну терапію: альбумін 10% – 100,0 мл №3, рефортан 10% – 500,0 мл, реосорбілакт – 500,0 мл, глутаргін 40% – 10,0 мл – все внутрішньовенно краплинно. Протягом лікування у хворого було ускладнення імуносупресорної терапії – правобічний підшкірний парапроктит, який під прикриттям антибіотиків (цефтриаксон 1,0 г 2 рази на добу протягом 10 днів) та флюконазолу (100,0 мг через день протягом 10 днів) та після хірургічного лікування завершився одужанням.

Хворого зі значним покращанням загального стану, відсутністю скарг на слабкість, кровотечу та зі значним зменшенням жовтяниці та покращанням клініко-лабораторних показників (див. табл., показники 05.05.2014 р.) було виписано зі стаціонару. Діагноз при виписці: «Гострий АІГ першого типу (ANA-позитивний) (K73.2), високої активності за наявності цитолітичного синдрому, спленомегалії, жовтяниці». Ускладнення: «ДВЗ-синдром. Диспротеїнемічний синдром. Астенічний синдром». Супутні хвороби: «Хронічний гастрит. Правосторонній парапроктит». Рекомендовано амбулаторно поступове зниження преднізолону під контролем біохімічних показників із збереженням 150,0 мг мікофенолату мофетилу.

При повній нормалізації біохімічних показників, не маючи скарг на здоров'я, пацієнт із власної ініціативи відмінив собі терапію в червні, що призвело до загострення хвороби: загальний білірубін зріс до 102,2 мкмоль/л, прямий білірубін – 82,1 мкмоль/л, АлАТ – 322 од/л (норма – до 41), АсАТ – 224 од/л (норма – до 37). Хворому було призначено схему з будесонідом 9,0 мг на день та 150,0 мг мікофенолату мофетилу. Лише через півтора місяця нам вдалося знову нормалізувати показники біохімічної активності запального процесу. Врахо-

вуючи перебіг хвороби, ми поступово відмінили будесонід, але подовжили прийом 150,0 мг мікофенолату мофетилу. Лікування триває до цього часу під контролем біохімічних показників раз на 2-3 тижні. Первинна мета лікування АІГ, а саме – клінічна ремісія симптомів із повним біохімічним усуненням запалення, досягнута. Кінцевою метою є стійка ремісія без необхідності в медикаментозній терапії. Ремісія вважається досягнутою при усуненні симптомів, нормалізації рівнів сироваткових амінотрансфераз, білірубину, γ -глобуліну/IgG та поліпшенні гістології печінки до нормалізації або до легкого портального гепатиту [1].

Висновки

Наведене клінічне спостереження дозволяє нам зробити ряд висновків та рекомендацій:

1. Лікування АІГ повинно призначатись залежно від тяжкості захворювання, анамнезу хвороби та фармакотерапевтичного анамнезу, що потребує ретельного ведення медичної документації для забезпечення наступності надання медичної допомоги.
2. Лікування АІГ, яке призначається згідно з міжнародними клінічними настановами, повинно систематично оцінюватись лікарем із точки зору клініко-лабораторної ефективності, ускладнень та побічних явищ.
3. Враховуючи агресивний характер ураження печінки при АІГ, для забезпечення безперервності терапії необхідно докласти зусиль для збереження повної прихильності хворого до терапії.
4. Використана альтернативна терапія ускладненого АІГ з високою активністю була успішною і потребує подальшого дослідження стосовно її ефективності та безпеки.

Наш досвід свідчить, що більшість пацієнтів з АІГ мають сприятливу відповідь на лікування преднізолоном і азатіоприном, хоча в деяких пацієнтів із рефрактерним АІГ або агресивним перебігом хвороби доводиться застосовувати альтернативні варіанти імуносупресивної терапії. Тривають експериментальні дослідження нових препаратів, які потенційно покращують шанси пацієнтів на ремісію АІГ. Вважаємо за необхідне провести подальші спостереження з даного питання.

Таблиця. Динаміка зміни біохімічних показників хворого з оцінкою ІГА за R. Knodell

Дата	Білірубін загальний (мкмоль/л)	Білірубін прямий (мкмоль/л)	Загальний білок (г/л)	Альбумін (%)	АлАТ (од/л)	ПТІ (%)	Еритроцити ($\times 10^{12}/л$)	Нь (г/л)	Лейкоцити ($\times 10^9/л$)	Л-ф %	ІГА (бали)
01.04.2014 р.	515,0	402,0	59,1	35,0	1352,0	50	4,1	118	8,0	8,0	18,0
07.04.2014 р.	383,8	339,2	60,9	37,6	823,	63	4,4	133	12,3	8,0	12,0
10.04.2014 р.	288,1	234,8	56,1	35,2	358,0	71	4,2	127	10,5	8,0	10,0
15.04.2014 р.	165,1	130,7	50,3	32,9	224,0	71	3,9	121	13,7	6,0	8,0
19.04.2014 р.	148,7	116,7	53,2	36,4	153,0	90	3,9	122	14,1	5,0	6,0
23.04.2014 р.	149,7	112,2	53,0	37,0	135,0	103	3,7	118	11,0	5,0	6,0
29.04.2014 р.	163,2	106,1	61,0	43,0	135,0	105	3,9	126	9,4	9,0	5,0
05.05.2014 р.	101,0	74,9	57,4	37,0	94,0	105	3,8	121	9,9	3,0	5,0

Список використаної літератури

1. Аутоімунний гепатит: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_ag.pdf
2. Czaja A.J. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation / A.J. Czaja // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – Vol. 57. – P. 2248-2266.
3. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis / M.P. Manns, A.J. Czaja, J.D. Gorham [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 2193-2213.
4. Pathogenesis of autoimmune hepatitis / R. Liberal, M.S. Longhi, G. Mieli-Vergani, D. Vergani // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 653-664.
5. Manns M.P. Therapeutic strategies for autoimmune hepatitis / M.P. Manns, C.P. Strassburg // *Dig. Dis.* – 2011. – Vol. 29. – P. 411-415.
6. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis / T. Al-Chalabi, J.A. Underhill, B.C. Portmann [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 140-147.
7. Strassburg C.P. Therapy of autoimmune hepatitis / C.P. Strassburg, M.P. Manns // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 673-687.
8. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials / M.M. Lamers, M.G. van Oijen, M. Pronk, J.P. Drenth // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 191-198.
9. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis / E.M. Hennes, M. Zeniya, A.J. Czaja [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 169-176.
10. Krawitt E.L. Clinical features and management of autoimmune hepatitis / E.L. Krawitt // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 3301-3305.
11. Teufel A. Update on autoimmune hepatitis / A. Teufel, P.R. Galle, S. Kanzler // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1035-1041.
12. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults – a comprehensive review / A. Floreani, R. Liberal, D. Vergani, G. Mieli-Vergani // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 46. – P. 7-16.
13. Czaja A.J. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines / A.J. Czaja // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38. – P. 343-364.
14. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey / M. Abe, T. Mashiba, M. Zeniya [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 1136-1141.
15. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions / A.J. Czaja // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 7. – P. 365-385.
16. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review / R. Liberal, C.R. Grant, G. Mieli-Vergani, D. Vergani // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 41. – P. 126-139.
17. Gleeson D. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis / D. Gleeson, M.A. Heneghan // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 1611-1629.
18. Czaja A.J. Advances in the diagnosis, pathogenesis and management of autoimmune hepatitis / A.J. Czaja, M.P. Manns // *Gastroenterology* – 2010. – Vol. 139. – P. 58-72.
19. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis / C. Schramm, C. Weiler-Normann, C. Wiegand [et al.] // *Hepatology* – 2010. – Vol. 52. – P. 2247-2248.
20. Czaja A.J. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis / A.J. Czaja, H.A. Carpenter // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 646-652.
21. Roberts S.K. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis / S.K. Roberts, T.M. Therneau, A.J. Czaja // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110. – P. 848-857.
22. Czaja A.J. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis / A.J. Czaja // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 934-947.
23. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis: focusing on treatments other than steroids / A.J. Czaja // *Can. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 615-620.
24. Richardson P.D. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine / P.D. Richardson, P.D. James, S.D. Ryder // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 371-375.
25. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy / S.M. Devlin, M.G. Swain, S.J. Urbanski, K.W. Burak // *Can. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 321-326.
26. Brunt E.M. Histological changes after the use of mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis / E.M. Brunt, A.M. Bisceglie // *Hum. Pathol.* – 2004. – Vol. 35. – P. 509-512.
27. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian association for the study of liver (CASL) experience with mycophenolate mofetil and tacrolimus / N. Chatur, A. Ramji, V.G. Bain [et al.] // *Liver Int.* – 2005. – Vol. 25. – P. 723-727.
28. Czaja A.J. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease / A.J. Czaja, H.A. Carpenter // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 819-825.
29. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy / Yu.I. Inductivo, A. Adams, R.G. Gish [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 799-802.
30. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? / Y.H. Hennes, C. Schramm, U. Denzer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 3063-3070.
31. Mycophenolate mofetil for autoimmune hepatitis: a single practice experience / D.C. Wolf, L. Bojito, M. Facciuto, E. Lebovics // *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2519-2522.
32. Danielsson A. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis / A. Danielsson, H. Prytz // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1994. – Vol. 8. – P. 585-590.
33. Giret M.T.M. GBV-C: state of the art and future prospects / M.T.M. Giret, E.G. Kallas // *Current HIV/AIDS Reports*. – 2012. – Vol. 9. – P. 26-33.
34. In the practice guideline «Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update» // *Hepatology* – 2009. – Vol. 49. – P. 1335-1374.
35. The EASL jury: EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (Short version) // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 533-540.
36. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis / F. Alvarez, P.A. Berg, F.B. Bianchi [et al.] // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 31. – P. 929-938.
37. Poynard T. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease / T. Poynard // *Comp. Hep.* – 2002. – Vol. 22. – P. 3-7.
38. А.с. Україна. Комп'ютерна програма «MorphoBioTest (індекс гістологічної активності)» / І.В. Гомоляко, В.І. Янченко, І.О. Швадчин – №39901/11; заявл. 30.06.2011 р.; опубл. 01.09.2011 р., Оф. Бюл. №26. – С. 27.
39. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V.G. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle [et al.] // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 19. – P. 1513-1519.
40. Sheuer F.J. Histopathological aspects of viral hepatitis / F.J. Sheuer, S.E. Davis, A.P. Dhillan // *J. Viral. Hepatitis*. – 1996. – Vol. 3. – P. 277-283.
41. Аутоімунний гепатит: Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_AKN_AIG.doc

Надійшла до редакції 23.02.2015

TREATMENT OF COMPLICATED MEDICAL CASE OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

V.I. Yanchenko, V.M. Bogomaz

Summary

This paper analyzes the experience of treatment of complex clinical case of autoimmune hepatitis of the first type in the adult male. The diagnosis was established according to guidelines of American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). The scheme of starting therapy sorted well with international protocols of treatment of autoimmune hepatitis, but later was corrected due to the ineffectiveness and side effects of cytostatics. Although alternative therapy was successful, it requires further study of its safety and efficacy.

Keywords: autoimmune hepatitis, diagnosis, treatment, mycophenolate mofetil.