

РЕКОМЕНДАЦІЇ БРИТАНСЬКОГО ТОВАРИСТВА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АВТОІМУННОГО ГЕПАТИТУ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

ОЦІНЮВАННЯ ПРОЯВІВ І ТЯЖКОСТІ ХВОРОБИ

1. Енцефалопатію в пацієнта з гострим тяжким автоімунним гепатитом (АІГ) рекомендовано розцінювати як гостру печінкову недостатність (ГПН), зумовлену АІГ. Цей діагноз має стати підставою для розгляду питання про термінову трансплантацію печінки.
2. Рекомендовано відрізнити ГПН, яка виникла на тлі хронічної, від декомпенсованого цирозу, оскільки цей вид ГПН дає змогу виявити підгрупу пацієнтів, які можуть потребувати прискореної трансплантації печінки.

ДІАГНОСТИКА

3. Пацієнтам з підозрою на АІГ рекомендовано пройти ретельне неінвазивне скринінгове обстеження печінки, включно з візуалізацією печінки для виключення біліарної обструкції, обстеження на вірусні гепатити В та С, вірус імунodefіциту людини (в усіх випадках), а також на гепатити А, Е, цитомегаловірус і вірус Епштейна – Барр (у разі гострої або жовтяничної форми).
4. Рекомендовано рутинно проводити біопсію печінки до початку імуносупресивної терапії (ІСТ), якщо тільки ризики біопсії не перевищують користь від установлення точного діагнозу.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ

5. Після виключення вірусного гепатиту й біліарної обструкції в пацієнтів з підозрою на АІГ рекомендовано виключити такі стани:
 - а) при гострих проявах: медикаментозне ураження печінки, хворобу Вільсона, застійні явища, ішемічне ураження печінки та камені жовчних проток ± гострий холангіт;
 - б) при млявому перебігу: метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки, первинний біліарний холангіт (ПБХ), первинний склерозивний холангіт (ПСХ) та застійні явища. Деякі з цих станів можуть поєднуватися з АІГ.
6. У разі діагностичної невизначеності рекомендовано використовувати діагностичні шкали. Спрошені критерії 2008 р. мають високу специфічність, але нижчу чутливість, ніж критерії 1999 р., які можна застосовувати, якщо спрощені критерії не виконуються. Слід також розглянути можливість консультації з лікарем, який має відповідний досвід.
7. Оскільки немає жодної патогномонічної гістологічної ознаки АІГ, рекомендовано, щоб гістопатологічна оцінка проводилася в поєднанні з оцінкою клінічної картини та біохімічних, імунологічних, вірусологічних і візуалізаційних даних.

ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ

8. Більшості пацієнтів з АІГ незалежно від наявності симптомів рекомендовано призначення ІСТ.
9. У пацієнтів з легким перебігом АІГ (наявні всі такі критерії: вміст аланінамінотрансферази (АЛТ) <50 Од/л, некрозапальний індекс Ішака <6 і стадія фіброзу <2) рішення про призначення лікування має ґрунтуватися на співвідношенні користі та ризику.
10. Перед початком лікування АІГ рекомендовано:
 - а) перевірити актуальність вакцинацій проти коронавірусної хвороби (COVID-19), пневмокока, грипу, оперізувального герпесу, гепатитів А та В (якщо відсутні маркери HBV), а також вірусу папіломи людини (для всіх осіб віком до 25 років і для чоловіків, які мають статеві стосунки з чоловіками, віком до 45 років);

- б) забезпечити профілактичну нуклеотидну терапію, якщо в пацієнта позитивні антитіла до поверхневого антигена HBV (HBsAg) або якщо позитивні антитіла до ядерного антигена та планується терапія ритуксимабом;
- в) забезпечити моніторинг реактивації вірусного гепатиту В, якщо в пацієнта позитивні антитіла до ядерного антигена та призначено інші види лікування.
11. Рекомендованою стартовою терапією першої лінії є глюкокортикостероїд (ГКС) у поєднанні з азатіоприном.
 12. Хоча будесонід рутинно не рекомендований замість преднізолону, цей препарат у початковій дозі 9 мг/добу слід розглядати в дорослих без цирозу, якщо є суттєві побоювання щодо косметичних побічних ефектів ГКС. Будесонід не рекомендований як терапія першої лінії в дітей.
 13. Рекомендовано, щоб початкова доза преднізолону становила приблизно 0,5 мг/кг/добу й зазвичай не перевищувала 40 мг/добу у вигляді однієї ранкової дози або до 2 мг/кг у дітей з максимальною дозою 40 мг.
 14. Якщо це дослідження доступно, рекомендовано визначати активність ферменту тіопуринметилтрансферази (TPMT) перед початком приймання азатіоприну для виключення гомозиготного дефіциту TPMT.
 15. Рекомендовано, щоби стандартна початкова доза азатіоприну становила 1 мг/кг/добу (2,0-2,5 мг/кг у дітей). Що стосується гетерозиготних пацієнтів з помірно зниженою активністю TPMT, то для них наразі недостатньо доказів для рутинного зниження початкової дози азатіоприну.
 16. У пацієнтів, гомозиготних за дефіцитом TPMT, азатіоприн рекомендовано замінювати на мікофенолату мофетил (з обов'язковими рекомендаціями щодо запобігання вагітності). Ширше використання мікофенолату мофетилу як препарату першої лінії потребує подальшого вивчення оцінки.
 17. Монотерапію ГКС (преднізолон 0,5 мг/кг/добу або максимум 40 мг/добу, якщо добре переноситься) рекомендовано розглядати в пацієнтів з декомпенсованим цирозом, наявною чи анамнестичною злоякісною пухлиною, непевним діагнозом АІГ або підозрюваним тригером АІГ, у разі очікуваного короткотривалого лікування.
 18. Для пацієнтів, які отримують ГКС та/або тіопурини, рекомендовано проводити моніторинг на вторинній або первинній ланці медичної допомоги. Азатіоприн слід негайно скасовувати (чи знижувати дозу) в разі значного пригнічення кісткового мозку та скасовувати за інших тяжких побічних ефектів (наприклад, панкреатиту).
 19. У більшості пацієнтів рекомендовано поступово знижувати дозу преднізолону протягом 1-3 місяців до 5-10 мг/добу (а будесоніду – до 6 мг/добу), орієнтуючись на зниження рівнів сироваткових трансаміназ.
 20. Паралельно зі зниженням дози ГКС рекомендовано поступово збільшувати дозу азатіоприну від 1 до 2 мг/кг/добу з відповідним контролем показників крові.
 21. Рутинне визначення метаболітів азатіоприну не рекомендоване, проте воно може бути доцільним за лейкопенії або підозри на недотримання режиму лікування. Також це визначення може бути доцільним для пацієнтів з недостатнім зниженням АЛТ у сироватці крові для вирішення питання про підвищення дози.
 22. Рекомендовано рутинне призначення вітаміну D й оптимізацію надходження кальцію з їжею в пацієнтів, які отримують бісфосфонати, а також у осіб з низьким споживанням кальцію та/або факторами ризику дефіциту вітаміну D.
 23. У дорослих пацієнтів перед початком терапії ГКС рекомендовано оцінювати ризик переломів за шкалою FRAX. У літніх пацієнтів з високим ризиком переломів слід розглянути можливість призначення бісфосфонатів якнайшвидше, не чекаючи на результати денситометрії (DEXA), які надалі можуть змінити ризик і потребу в терапії.
 24. Пацієнтам з гострою тяжкою формою АІГ (міжнародне нормалізоване відношення [MNV] >1,5; енцефалопатія відсутня) рекомендовано монотерапію преднізолоном у дозі 40 мг/добу, якщо MNV <2,5 і виключено сепсис. Ведення таких пацієнтів має відбуватися в тісній співпраці з трансплантаційним центром, оскільки приблизно в 35% випадків (незважаючи на терапію) буде потрібна рання трансплантація печінки.
 25. Пацієнтів з АІГ і ГПН, включно з енцефалопатією, рекомендовано терміново направляти до трансплантаційного центру.
 26. У пацієнтів з АІГ і декомпенсованим цирозом, а також у пацієнтів із жовтяницею, але з оцінкою за шкалою MELD <27, рекомендовано розпочинати лікування преднізолоном (після виключення сепсису). Якщо показник MELD прогресивно не знижується, лікування пацієнта слід обговорити з трансплантаційним центром.

АДЕКВАТНА ТА НЕАДЕКВАТНА ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ

27. Метою лікування має бути підтверджена нормалізація рівнів АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ) й IgG у сироватці крові.
28. Відповідь на лікування слід оцінювати через 1 і 6 місяців. Неадекватною варто вважати відповідь, якщо через 1 місяць зниження АЛТ й АСТ становить <50%, а через 6 місяців відсутня нормалізація АЛТ, АСТ, IgG.
29. У пацієнтів з неадекватною відповіддю рекомендовано переглянути діагноз і оцінити прихильність до лікування, а також розглянути зміну схеми терапії ГКС і лікування азатіоприном з метою досягнення терапевтичного рівня тіогуанінових нуклеотидів.
30. Біопсія печінки для підтвердження гістологічної ремісії в пацієнтів з повною біохімічною ремісією не є рутинно необхідною, хоча іноді може бути корисною.

ПРЕПАРАТИ ДРУГОЇ ТА ТРЕТЬОЇ ЛІНІЙ

31. Для дорослих пацієнтів без цирозу печінки з вираженими побічними ефектами преднізолону як варіант рекомендовано розглядати будесонід.
32. У пацієнтів з непереносимістю азатіоприну як варіант рекомендовано розглядати мікофенолату мофетил (за умови активних заходів щодо запобігання вагітності).
33. У пацієнтів з недостатньою відповіддю на азатіоприн, незважаючи на оптимізацію терапії, як ефективніший варіант терапії порятунку рекомендовано розглядати такролімус. Проте мікофенолату мофетил також можна розглядати з огляду на кращий профіль побічних ефектів.
34. Препарати другої та третьої ліній, окрім мікофенолату мофетилу й такролімусу, рекомендовано застосовувати лише за участю фахівців, які мають відповідний досвід.

ДОВГОСТРОКОВЕ ВЕДЕННЯ

35. Рекомендується тривале спостереження, оскільки АІГ зазвичай є хронічним захворюванням.
36. Рекомендується раз на 2-3 роки проводити неінвазивне оцінювання ступеня фіброзу за допомогою візуалізаційних методів.
37. У дорослих, які досягли повної біохімічної відповіді через 6 місяців лікування, після повторного аналізу через 2-4 тижні рекомендовано поступово скасовувати ГКС. Цей процес може тривати до 3 місяців. У дітей варто продовжити низькі дози ГКС і припиняти лише після консультації з профільним центром.
38. Рекомендується розглянути перевірку функції кори надниркових шляхом визначення ранкового рівня кортизолу. При низьких значеннях показано короткий синактеновий тест і консультацію ендокринолога.
39. Рекомендується розглядати можливість скасування азатіоприну (або іншого стероїдозберігального засобу) в пацієнтів, які досягли стабільної повної біохімічної відповіді тривалістю 3-4 роки. Скасування може проводитися одноетапно, з подальшим моніторингом щодо рецидиву та прогресування фіброзу. Рутинну біопсію печінки перед скасуванням терапії в дорослих не рекомендується проводити, хоча іноді вона може бути доцільною.
40. Рецидив АІГ зазвичай проявляється підвищенням рівнів АЛТ/АСТ у сироватці крові з варіабельним підвищенням IgG. У таких випадках рекомендовано виключити інші можливі причини (включно з вірусними інфекціями), але проведення біопсії печінки зазвичай не потрібне.
41. Рецидив рекомендовано лікувати шляхом повторного призначення преднізолону. Якщо цироз відсутній, потенційною альтернативою може бути будесонід. Якщо пацієнт не отримує азатіоприн (або інший стероїдозберігальний препарат), його також варто призначити знову.
42. Після досягнення та підтвердження повної біохімічної відповіді після рецидиву преднізолон рекомендовано скасовувати поступово. Водночас існують вагомі підстави для продовження тривалої підтримувальної терапії в поєднанні зі стероїдозберігальним агентом.
43. Жінкам, які отримують тривалу ІСТ, рекомендовано регулярно проходити цитологічне обстеження шийки матки згідно з національними рекомендаціями та вакцинуватися проти вірусу папіломи людини (у віці до 25 років). Також цим пацієнткам слід мінімізувати перебування на сонці та бути уважними до появи нових або стійких уражень шкіри, своєчасно звертаючись до лікаря.

РЕКОМЕНДАЦІЇ. ОБГОВОРЮЄМО

44. Деяких пацієнтів, наприклад з декомпенсованим цирозом або недостатньою відповіддю на терапію, рекомендовано інформувати (якщо вони є потенційними кандидатами), що існує певна невелика ймовірність необхідності трансплантації печінки в майбутньому.
45. Усім пацієнтам рекомендовано дотримуватися здорового способу життя (повноцінне харчування, відмова від куріння, помірне або низьке споживання алкоголю, фізична активність, підтримання належного індексу маси тіла).
46. Пацієнтам із цирозом рекомендовано регулярно проводити моніторинг щодо ускладнень, зокрема гепатоцелюлярної карциноми та портальної гіпертензії, згідно із загальними рекомендаціями з ведення цирозу.
47. Для пацієнтів з термінальною стадією хвороби печінки, які не підлягають трансплантологічному лікуванню, рекомендовано індивідуалізований паліативний догляд.

ДОВГОСТРОКОВИЙ ПРОГНОЗ

49. У всіх пацієнтів з АІГ і цирозом, окрім осіб зі старечою астеною або значною коморбідністю, рекомендовано що 6 місяців проводити контроль щодо гепатоцелюлярної карциноми за допомогою ультразвукового дослідження.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПЕЧІНКИ

50. Пацієнтам з АІГ і цирозом, які мають стійке порушення синтетичної функції печінки (подовжене зсідання крові, низький рівень альбуміну в сироватці або симптоми декомпенсації [асцит, спонтанний бактерійний перитоніт, кровотеча з варикозно розширених вен, енцефалопатія, жовтяниця]) рекомендовано раннє скерування до центру трансплантації печінки.
51. Рекомендовано раннє обговорення з центром трансплантації печінки тих пацієнтів, у яких спостерігається гострий тяжкий АІГ (жовтяниця та порушення зсідання крові) або гострий тяжкий АІГ з ГПН (у тому числі печінковою енцефалопатією).

ПІДХІД ДО ПАЦІЄНТІВ

52. Рекомендовано більше уваги приділяти якості життя, пов'язаній зі здоров'ям; цілісно підходити до питань дотримання режиму лікування; розглядати можливість формального моніторингу якості життя та побічних ефектів медикаментів.

ВАГІТНІСТЬ

53. Під час і протягом усієї вагітності рекомендовано продовжувати лікування АІГ за допомогою ГКС (преднізолон/будесонід) з тіопуринами або без них. Для пацієнток із вперше діагнованим захворюванням лікування має проводитися так само, як і для невагітних жінок (окрім виключення мікофенолату). Лікування пов'язане з кращими результатами як для матері, так і для плода.
54. Хоча вагітність у жінок з АІГ зазвичай не асоціюється зі втратою ремісії, це можливо після пологів. Тому рекомендовано продовжувати ІСТ та ретельно спостерігати пацієнток протягом 3 місяців після пологів і надалі.
55. Пацієнток з АІГ, які завагітніли, рекомендовано поінформувати про можливе підвищення ризику гестаційного діабету, гіпертензивних розладів вагітності, передчасних пологів і затримки внутрішньоутробного розвитку плода, у зв'язку з чим необхідно ретельне акушерське спостереження та розгляд призначення аспіріну (100 мг/добу починаючи з першого триместру для профілактики прееклампсії). Грудне вигодовування в пацієнток з АІГ не обмежується.

ВАРІАНТНІ СИНДРОМИ Й ОВЕРЛАП-СИНДРОМИ

56. За підозри на оверлап-синдром після неінвазивного обстеження (включно з магнітно-резонансною холангіопанкреатографією) рекомендовано проведення біопсії печінки (якщо вона не протипоказана).
57. Обов'язковою умовою для встановлення діагнозу оверлап-синдрому ПБХ/АІГ рекомендовано вважати наявність помірного або тяжкого перипортального гепатиту при біопсії печінки.

58. Рекомендуємо розглядати варіантний синдром і виконувати біопсію (за можливості) в пацієнтів із клінічними ознаками ПБХ або ПСХ з вираженим підвищенням рівнів трансаміназ чи IgG та/або серологічними даними, які відповідають АІГ.
59. У пацієнтів з холестатичним свербжем, холестатичними змінами в печінкових пробах та/або наявністю відповідних автоантитіл на тлі типової трансаміназемії при АІГ рекомендовано розглядати ймовірність супутнього ПБХ.
60. Рекомендовано розглядати ймовірність варіантного синдрому ПСХ/АІГ і виконувати магнітно-резонансну холангіопанкреатографію в усіх дітей і дорослих з типовим перебігом АІГ, які мають холангіографічні зміни при біопсії, холестатичні зміни в печінкових пробах, свербіж, субоптимальну відповідь на ІСТ, запальні хвороби кишківника чи поступовий розвиток цих станів.
61. Рекомендовано не використовувати переглянуті або спрощені критерії Міжнародної групи з вивчення АІГ (IAIHG) для діагностики варіантних синдромів. Можуть бути застосовані Паризькі критерії, однак вони не охоплюють усіх пацієнтів.
62. При одночасній маніфестації двох компонентів варіантного синдрому з переважанням одного з них рекомендовано насамперед лікувати домінуючий компонент: наприклад, застосовувати урсодезоксихолову кислоту (УДХК) при переважанні холестатичних проявів.
63. Комбінація УДХК й ІСТ (преднізолон і азатіоприн, як за класичного АІГ) може забезпечити найкращі показники біохімічної відповіді та повільніше прогресування фіброзу.
64. Якщо в пацієнтів з оверлап-синдромом при біопсії печінки виявляється тяжкий перипортальний гепатит та/або мостоподібні некрози, рекомендовано призначати ІСТ одразу при встановленні діагнозу.
65. Якщо проводиться пробна ІСТ, рекомендовано забезпечити раннє оцінювання клінічної відповіді, щоб уникнути непотрібного довготривалого лікування, та регулярне повторне оцінювання, оскільки фенотип хвороби може змінюватися з часом.

МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНІЙ АВТОІМУНОПОДІБНИЙ ГЕПАТИТ (МІ-АІПГ)

66. Рекомендовано рутинно розглядати ймовірність МІ-АІПГ та негайно припиняти приймання підозрюваного препарату.
67. Якщо ушкодження печінки не зникає невдовзі після припинення приймання підозрюваного препарату, рекомендовано проводити біопсію печінки.
68. У разі МІ-АІПГ рекомендовано починати лікування преднізолоном (0,5 мг/кг/добу або до 40 мг/добу, як при ідіопатичному АІГ), якщо є хоча б один з таких критеріїв: а) жовтяниця; б) виражений фіброз за даними біопсії печінки; в) відсутність значного зниження рівнів трансаміназ протягом тижня після припинення приймання підозрюваного препарату. Пацієнтів з печінковою недостатністю слід обговорювати з трансплантаційним центром.
69. Дозу преднізолону рекомендовано знижувати поступово, як і при звичайному АІГ, до нормалізації рівнів трансаміназ (та IgG, якщо вони були підвищені), після чого поступово припиняти приймання препарату. Надалі слід контролювати стан пацієнта за рівнями трансаміназ у сироватці. У разі рецидиву гепатиту подальше лікування проводиться за стандартною схемою для АІГ (преднізолон + стероїдозберігальний препарат).
70. Ознаки хронізації (наприклад, виражений фіброз за даними біопсії) свідчать про те, що препарат, імовірно, не є єдиною причиною хвороби. Таких пацієнтів рекомендовано лікувати за стандартним протоколом для АІГ. Завжди розглядайте можливість консультації вузького спеціаліста з цього питання.

COVID-19 й АІГ

71. Якщо пацієнти з АІГ і цирозом та/або ті, що отримують ІСТ, захворіли на COVID-19, рекомендовано розглядати їх як кандидатів для відповідної противірусної терапії.
72. Зазвичай рекомендовано не припиняти стероїдну терапію під час COVID-19. Рішення щодо скасування стероїдозберігальних препаратів має бути індивідуалізованим і залежати від тяжкості інфекції.

Література

Gleeson D., Bornand R., Brownlee A., et al. British Society of Gastroenterology guidelines for diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Gut*. Published Online First: 01 April 2025. doi: 10.1136/gutjnl-2024-333171.