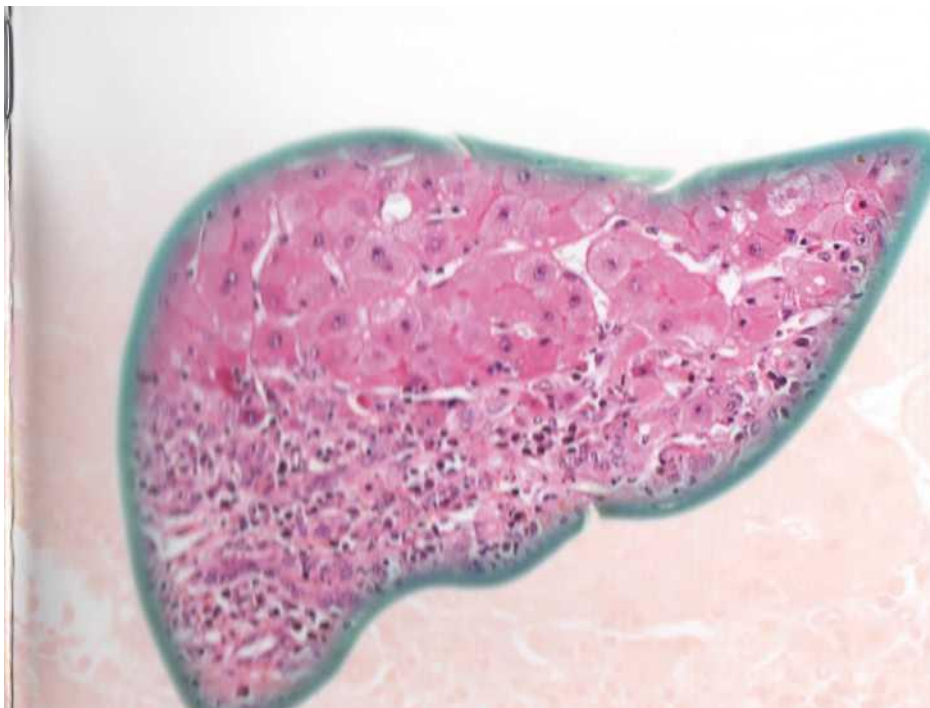


Аутоимунен хепатит



Проф. Д-р. У. Лойшнер
Частна практика по гастроентерология и
вътрешни болести, Франкфурт на Майн (Германия)

Ревизирано издание 2012 г.



10 Чернодробна трансплантация	37
11 Синдроми на припокриване	38
11.1 Определение	38
11.2 Терапия на синдроми на припокриване	39
12 Резюме	41
13 Препоръчителна литература	42
13.1 Литература за Vudenofalk® 3mg	42
13.2 Литература, продължение	43

1 Въведение

Има три категории автоимунни заболявания на черния дроб. Те включват хепатитни заболявания, холестатични или първични хепатобилиарни заболявания, и накрая, така наречените синдроми на припокриване .

Сред заболяванията от хепатитния вид са тип-1 и тип-2-автоимунен хепатит (АИХ) и автоимунния хепатит разглеждан като част от автоимунния полиендокринен синдром тип 1 (АПС-1-АИХ).

Първичните жлъчни автоимунни заболявания на черния дроб включват първична билиарна цироза (ПБЦ) и първичен склерозиращ холангит (ПСХ). Дали ПСХ всъщност представлява автоимунно заболяване, остава спорен въпрос, но в момента ПСХ все още се определя като автоимунно заболяване. Синдромите на припокриване са състояния, при които едновременно възникват две различни заболявания в черния дроб, като например, съвместното съществуване на автоимунен хепатит и на първична билиарна цироза или на АИХ с първичен склерозиращ холангит. В допълнение, т.нар автоимунен холангит, известен също като антимиохондриална антителна първична билиарна цироза, може да се класифицира като синдром на припокриване.

2 Автоимунен хепатит

2.1 Определение

Автоимунният хепатит е хронично възпалително заболяване на черния дроб, което се характеризира с наличието на авто-антитела, повишени нива на гамаглобулин и отговор на имunosупресивна терапия. Диагнозата на автоимунен хепатит, обаче, може да бъде направена само след изключване на вирусен хепатит, холестатично автоимунно заболявания, болест на Уилсън, хемохроматоза, дефицит на алфа1-антитрипсин, неалкохолен стеатохепатит (NASH) и предизвикани от алкохол и наркотици токсични форми на хепатит. Съществуват два вида на АИХ съществуват: тип-1-АИН при възрастни и тип-2-АИХ срещан при деца и юноши. Те се различават по отношение на спектъра на автоантитела и клиничното протичане. Наричаният преди тип-3-АИХ в днешно време е включен към тип-1-АИХ (виж глава 2.3). Следователно, автоимунния хепатит представлява диагноза на изключване.

2.2 Етиология и епидемиология

Хепатотропни вируси, бактерии, лекарства и други токсини са използвани по различно време в патогенезата на автоимунния хепатит (Таблица 1). Към днешна дата, обаче, не е установена причинно-следствена връзка между тях и АИХ. Имуногенетичните разследвания са разглеждали предимно HLA гени, разположени на късото рамо на комплекса за хистосъвместимост (MHC) на хромозома 6. HLA-3 и HLA-4 характеризират тип-1-АИХ (виж глава 2.3). АИХ е заболяване на черния дроб със загуба на толерантност срещу хепатоцити, последвано от увреждане на чернодробните клетки.

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Хепатит А, В, С, D вируси • Херпес симплекс вирус, тип 1 • Епщайн-Бар вирус (EBV) • Цитомегаловирус • Варицела вируси • Терапия с интерферон (при хепатит В и С) • Бактерии • Салмонела антигени • Маи • Токсини | <ul style="list-style-type: none"> • Лекарства Оксифенисатин Аторвастатин α-метилдопа Нитрофурантоин Миноциклин Кетоконазол Диклофенак Дантролен Клометацин Пропилтиоурацил Тикранафен Изониацид Интерферон и .т.н. |
|---|--|

Таблица 1:

Етиологията на автоимунен хепатит: фактори обсъждани, но не установени, като потенциални причинители

Автоимунният хепатит е рядко заболяване, и все пак най-добре изученото от всички автоимунни заболявания на черния дроб. Сред европейските популации, честотата му варира между 0.1 и 1.9 на 100 000 жители на година; разпространението е доста променливо и се оценява на между 5 и 20 случая на 100 000 души. Неговата поява в Япония е много по-ниска, отколкото в Европа, съобщава се само за 0.01-0.08 на 100 000 души годишно.

Автоимунният хепатит може да се появи във всяка възраст. АИХ присъства във всички етнически групи, но фенотипно може да бъде доста по-различно. В 20% от хората, той възниква след 60-ата година от живота. Това че при по-възрастни ново диагностицирани пациенти, фиброза, цироза и асцит се откриват в повече от 30% означава, че при тази група хода на заболяването вероятно е по-агресивен, въпреки че е забавен. Както и при повечето други автоимунни заболявания сред европейците, то засяга предимно жени на възраст 10-30 и 50-70 години. Съотношението на жени-мъже е 4: 1 в Европа, макар и да е 4,7:1 в Южна Америка и 10:1 в Япония.

Заболяването се наблюдава и при деца, възрастова група, в която ПБЦ (също автоимунно заболяване) е рядкост. АИХ е бил диагностициран при деца на възраст от 6-10 години. Заболяването често се представя в остра форма при деца и едва по-късно преминава към хроничната си форма. Тъй като децата също са обект на мълниеносно протичане, разбира се, по-ранната и правилна диагноза е от съществено значение. При около една трета от децата се изисква трансплантация по време на детството.

2.3 Подтипове на автоимунен хепатит

Tun-1-АИХ

Тип-1-АИХ е класическата форма. Преди е бил определян като лупоиден хепатит. Наблюдава се най-вече при млади жени, като характеризира с наличието на ANA, SMA и други автоантитела както и хипергамаглобулинемия, и се повлиява добре от имunosупресори. Имуногенно той се характеризира с фактори на предиспозиция HLA DR3 и DR4.

Tun-2-АИХ

Тип-2-АИХ се характеризира с LKM-1 антитела (LKM-2, -3). Често може да има и тироидни автоантитела и автоантитела, насочени срещу стомашните париетални клетки (СПК). Заболяването често започва в детството и има втори пик във възрастта между 35 и 65 години. Момичетата представляват само 60% от пациентите. В сравнение с тип-1-АИХ, делът на пациентите от мъжки пол е малко по-висок. Клиничното протичане е по-остро и прогресира по-бързо до цироза. В действителност, цирозата вече присъства в момента на първата диагноза при 40-70% от пациентите с тип-2-АИХ. Така прогнозата на тип-2 заболяване е по-малко благоприятна от това за тип 1.

Tun-3-АИХ

Заболяването описвано по-рано като тип-3-АИХ (SLA-позитивен АИХ) вече не се счита подтип на автоимунния

хепатит. Антителата, насочени към разтворими чернодробни антигени (SLA) днес се смятат за друг специфичен маркер за тип-1-АИХ. Тези антитела са идентични на LP-антитялото, антитяло, насочено срещу чернодробния-панкреас антиген (SLA/LP-позитивен АИХ).

Днес клиничното значение на тази система на определяне на подтипа е незначително и това е наистина само от академичен интерес. От една страна, тези антитела изглежда не играят никаква роля в патогенезата на болестта и не предоставят никакви доказателства за различна етиология на въпросния вид. От друга страна, частта от добре характеризирани подтипове между общия брой на случаите на аутоимунен хепатит е малък. И накрая, това определяне на подтипове все още няма никакви терапевтични последици.

Към днешна дата, има подходящо охарактеризиране в имуногенен контекст само по отношение на тип-1-АИХ (ANA / SMA-позитивен АИХ; таблица 2). В популацията на северна Европа, например, има силна генетична връзка с HLA DR3 и DR4. Алелите на податливостта DR3

- **Тип-1-АИХ**

Най-често срещаният тип на АИХ. ANA и SMA-позитивен, хипергамаглобулинемия. Алели на чувствителност: HLA DR3, DR4. DR3: ранна проява на болестта, по-тежко протичане. DR4: късно проявяване, жени > мъже, по-висока честота на екстрахепатални болестни прояви, по-добър отговор на имunosупресията, възможна защита при деца с заболяване тип-1 и тип-2.

- **Тип-2-АИХ**

Често започва в детството; LKM-1, LKM-2, 3-LKM, антитела срещу щитовидната тъкан и стомашни париетални клетки. Протичането на заболяването е по-остро и прогресира по-бързо до цироза. Реагира по-слабо на имunosупресия. По-често се свързва с диабет тип 1, аутоимунен тиреоидит и APS-1. Съотношението жени:мъже е 6: 4.

- **Тип-3-АИХ**

Очевидно идентичен с тип-1-АИХ.

Таблица 2:

Класификация на аутоимунен хепатит (подвидове)

и DR4 изглежда представляват независими рискови фактори, тъй като пациентите с DR4 обикновено са по-възрастни, пациенти от женски пол, показващи повишени концентрации на IgG с по-слабо заболяване, което се повлиява добре от имunosупресори и рецидивира по-рядко, отколкото при пациенти с DR3. DR4-позитивни пациенти по-често проявяват екстра-хепатични прояви, отколкото тези с DR3. Пациенти с DR3 и с DR4 не се различават от тези положителни само за DR4. DR4 изглежда рядко срещан при деца с АИХ.

2.4 Диагноза

2.4.1 Симптоми и констатации

Автоимунният хепатит в повечето случаи започва коварно, в повече от 20% от случаите като остро заболяване. Както при всички хронични чернодробни заболявания, характерните симптоми включват летаргия, умора, миалгия, артралгия в малките стави, нехарактерен интраабдоминален дискомфорт, рецидивираща хрема и по-късно анорексия. В голям процент от случаите, обаче, пациентите накрая търсят медицинска помощ, поради слабост и умора. Само в около една трета от случаите тежестта на симптомите съответства на степента на възпалението. Промяната на активността на заболяването е свързана с променлив курс. В малкото случаи, с фулминантен хепатит се развиват тежка жълтеница и коагулационни нарушения. Автоимунен хепатит може, обаче, да остане без симптоми в около 10% от случаите, а диагнозата се поставя само случайно при рутинен преглед.

При преглед черния дроб може да бъде усетен под долния десен край на ребрата и пациентите могат отрано да проявят телеангиектазия по лицето и зачервяване на дланите.

Други имунологични нарушения, които могат да съпътстват това заболяване са дадени в таблица 3.

<ul style="list-style-type: none"> • Ревматоиден артрит • Хемолитични анемии • Нефропатии • Системен лупус еритематозус (SLE) • Иmunна тироидопатия • Иmunна тромбопения • Ревматичен васкулит • Иридоциклит • Конюнктивит • Улцерозен колит (рядко) • Целиакия (рядко) • Автоимунен полиендокринен синдром тип 1 (рядко) 	<ul style="list-style-type: none"> • Фиброзиращ алвеолит • Болест на Рейно • Бронхиална астма • Витилиго, алопеция, лихен планус • Локализирана склеродермия • Синдром на Съогрен • Синдром на CREST • ПБЦ, ПСХ - синдроми на припокриване • Полимиозит • Фебрилни паникулити • Диабет тип-1
---	---

Таблица 3:

Имунологични разстройства, свързани с автоимунен хепатит

2.4.2 Лабораторни находки

Окончателни лабораторни доказателства за автоимунен хепатит включват повишаване на гамглобулини или на имуноглобулин IgG до 1.5-3 пъти нормалните нива и доказателства за автоантитела в серума. Увеличение на трансаминазите АЛАТ и АСАТ е характерно, по време на фулминантно протичане до 1000 U/l и повече, по-малко от алкална фосфатаза (AP) и билирубина. Когато AP увеличава значително заболявания на екстрахепаталните жлъчни пътища, холестатичния курс на вирусен хепатит, заболявания тип първична билиарна цироза (ПБЦ, ПСХ) или токсичен хепатит трябва да бъдат изключени. Лабораторните данни могат да се променят, когато АИХ прогресира до цироза на черния дроб. Накрая, може да се развива хепатоцелуларен карцином, макар и по-рядко, отколкото в други хронични заболявания на черния дроб.

Автоантитела се откриват в 90% от пациентите. Автоантителата са циркулиращи протеини, насочени към определени клетъчни структури. Автоантителата не са спцифични нито за орган нито за вида и вероятно не са патогенетични.

Ако при повторни прегледи, тези автоантитела се откриват при повишени титри (възрастни > 1:80, деца > 1:40) и ако има повишени концентрации на гамаглобулин и трансаминази, диагнозата на автоимунен хепатит може да се смята за много вероятна. Най-важните автоантителата са антинуклеарни антитела (ANA) и антитела насочени срещу гладки мускулни влакна (SMA: гладкомускулни антитела). SMA се откриват малко по-рядко, отколкото ANA, но в титри от 1:100 и по-високи, се считат за по-специфични за АИХ от ANA. SMA се открива в до 80% от децата с АИХ. SMA са насочени срещу актина на микрофиламентите на мускулните клетки и кръстосано взаимодействат с микрофиламентите на хепатоцитите, съдържащи актин. По-специфично за тип-1-АИХ са анти-актин автоантитела (AAA), които, обаче, могат да бъдат изследвани само в няколко специализирани лаборатории (Таблица 4).

Автоантителата	Целеви антигени
• ANA: Антинуклеарни антитела	• ДНК, ядрени функционални и структурни протеини
• SMA: Гладки мускулни антитела	• Актин съдържащи влакна, тропонин Тропомозион, алфа-актинин
• LKM-1: Чернодробни и бъречни микрозомални антитела	• Цитохром P450 2D6
• SLA/LP: Разтворим чернодробен антиген /черен	• UGA супресор трансфер РНК-свързан протеин
• ASGPR: Асиалогликопротеин рецептор антитяло	• Мембранни рецептори на асиалогликопротеин
• AAA: Анти-актин автоантитела	• Актин
• ANCA, LKM-2, LKM-3, AMA etc.	

Таблица 4:

Типични, но не патогномонични автоантитела при автоимунен хепатит

Антинуклеарни антитела (ANA) са открити при 40-80% от всички пациенти с автоимунен хепатит и представляват най-често откриваните, но най-неспецифични антитела в АИХ. Те възникват при възрастни и деца с тип-1-АИХ, по-рядко в тип-2-АИХ. Съответните антигени са хетерогенна група от структури, като например ядрено ДНК, ядрени структурни и функционални протеини или центромери. ANA също се наблюдават, но при по-ниски концентрации, в други не-чернодробни автоимунни заболявания, както и при вирусен хепатит, предизвикан от лекарства и алкохолен хепатит.

Автоантитела, насочени срещу микростоми на черния дроб и бъбреците (чернодробно-бъбречни микрозомални антитела: LKM-1) се срещат особено при пациенти с тип-2-АИХ. ANA и SMA може да отсъстват при тези пациенти. Деца и юноши са най-често засегнати. Антигенът на антитялото LKM-1 е цитохром P450 2D6 (CYP 2D6), намерен в рибозомите на ендоплазмения ретикулум на хепатоцитите. Интересното е, LKM-1 също се среща при хроничен вирусен хепатит С. LKM-2 антитела, от друга страна, се намират в лекарствено-индуциран тип-2-АИХ, докато LKM-3 антитела са открити в около 13% от пациентите с хепатит D (HDV) инфекции.

LC-1 антитела (анти-черен дроб-цитозол тип 1) са типични за тип-2-АИХ. В 90% LC-1 са свързани с LKM-1 и вероятно характеризират подгрупа от по-млади пациенти с по-доброкачествен ход на заболяването.

SLA/LP антитела (разтворими чернодробни антиген антитела / антитела срещу чернодробен-панкреас-протеин) са много специфични за типа 1-АИХ, но се срещат само в 10-50% от случаите. Те също са били открити при пациенти със синдром на припокриване с ПБЦ или ПСХ. При по-младите пациенти от женски пол, без ANA, SMA или LKM те дават възможност да се направи разграничение между АИХ и вирусен хепатит. SLA/LP могат да бъдат открити главно в жени с наднормено тегло и се характеризират с по-тежко протичане на заболяването.

- Повишение на трансаминази AST и ALT
- Повишение на гамаглобулини и IgG > 1,5-3 пъти нормалните стойности
- Повишените титри на автоантитела: възрастни > 1:80, деца > 1:40
- Вирусен маркер за хепатит В, С и D отсъстват
- Хистология: хроничен активен хепатит, частични некрози,
- свързващи некрози
- Хроничната употреба на алкохол <30-40 г / ден

Таблица 5: Диагностични критерии при автоимунен хепатит

Списък на автоантитела, които могат да бъдат намерени в пациенти с автоимунен хепатит, но чието значение е отчасти неясно, е даден в таблица 4. ANA, SMA и LKM антитела са най-важни, за да се установи диагнозата на АИХ, всички други антитела, изброени в таблица 4 са важни за тези пациенти, при които първите три ги няма. Таблица 5 обобщава важни клинични параметри, които са част от работата по автоимунен хепатит.

2.4.3 Образни методи

Образни методи като ултразвук, компютърна томография (КТ), ядрено-магнитен резонанс (MRI) и други подобни не играят роля в диагнозата на АИХ. Те, обаче, служат за изключване на чернодробни карциноми, които са, обаче, редки при пациентите с АИХ, и може да помогнат да се определи дали автоимунния хепатит е напреднал до цироза на черния дроб. Дали Fibroscan ще бъде от полза за по-точно характеризиране на стадия на АИХ предстои да се установи. Според първите разследвания трябва да сме скептични.

2.4.4 Чернодробна биопсия и хистология

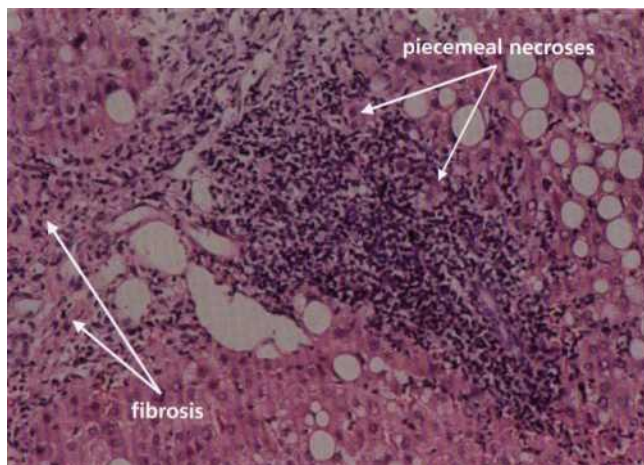
Предварително условие за няколко годишна терапия, която не винаги е свободна от странични ефекти е потвърдена диагноза. Един от най-важните мерки за потвърждаване на диагнозата е чернодробната биопсия с микроскопско изследване на проби от тъкани. Най-важните диференциални диагнози са дадени в таблица 6.

- Болест на Уилсън (особено при деца и юноши)
- α_1 антитрипсин дефицит (особено при деца и юноши)
- Алкохолен хепатит (ASH)
- Не-алкохолен стеатохепатит (NASH)
- Първичен склерозиращ холангит (ПСХ, особено при деца и юноши)
- Хроничен вирусен хепатит В, С, D
- Първична билиарна цироза (ПБЦ)
- Токсичен хепатит (лекарствен хепатит)
- Грануломатозен хепатит
- Заболяване на присадката срещу приемателя
- Синдроми на припокриване

Таблица 6:

Диференциални диагнози на автоимунен хепатит

Няма патогномонични хистологични промени при автоимунен хепатит, но някои функции са типични. В портални пътища са прониква в различна степен, най-вече с Т-лимфоцити и плазматични клетки. В около една трета от случаите, възпалителните инфилтрати атакуват жлъчните пътища, но не и съдовата система. Те могат да нахлуят в чернодробния паренхим, изолирайки и унищожавайки отделни или малки групи от хепатоцити (частични некрози, сега наричат интерфейсен хепатит; Фигура 1). В рамките на лобулитите, има балониране на хепатоцитите с клетъчен оток, образуване на розетка и литични единични клетки и групови некрози.



Фигура 1:

АИХ с гъст кръгло клетъчно проникване в портална област, което на някои места вече е нахлуло в чернодробния лоб и е отрязало няколко хепатоцита (частични некрози). Има начална фиброза в лявата половина на снимката.

Центроглобуларни некрози са най-често наблюдавани при остри, скоротечни случаи. Свързващи некрози са представени от щамове на некроза, които свързват съседни перипортални полета или преминават през центъра на лоб. Фиброзата обикновено е лека, същата като при инфилтрация с мазнини, но объркване с неалкохолен стеатохепатит (NASH) е възможно.

АИХ, следователно, се характеризира с едновременното настъпване на портален, перипортален и лобуларен хепатит. Ако заболяването прогресира до цироза, не само чернодробния паренхим се трансформира напълно, но също така - и това е важно за всеки тип цироза - съдовата и лимфната система са засегнати, както и жлъчния апарат. Депозити на колаген матрица под синусните ендотела води до капиляризация на синусиодите. Благодарение на терапия или когато се АИХ подобрява спонтанно някои хистологични находки напълно изчезват и възпалението може да се концентрира само в портални пътища.

3 Автоимуен хепатит и бременност

Повечето публикации, занимаващи се с бременността и чернодробни заболявания, говорят само за "хронични заболявания на черния дроб," без да се занимават задълбочено с конкретни болести. Хронични заболявания на черния дроб често са свързани с намалена функция на половите жлези и нарушения на метаболизма на хормоните. Това може да доведе до липса на овулация, аменорея и неуспех да забременеете. В ранните етапи на чернодробно заболяване, обаче, засегнатите жени забременяват със същата скорост, както правят здрави техните връстници. Процента на бременност и раждания без усложнения обаче, намалява докато чернодробното заболяване прогресира.

При по-тежък автоимуен хепатит, скоростта на вътрематочна фетална смърт е по-висока, отколкото при здрави жени, аборти, прееклампсия и прекратяване на бременност също са по-чести. Нормално вагинално раждане, обаче, се случва днес при около 80% от жените с чернодробно заболяване, само 20-26% развиват усложнения. В някои от тези бременни пациенти, лабораторните параметри могат действително да се подобрят по време на бременност, само за да се увеличат отново след реждането до нивата преди бременността. Дали бременността може да повлияе негативно на автоимуния хепатит все още не е окончателно определено. Наличните данни са получени предимно от наблюдения на индивидуални случаи и много нормални бременности при жени с чернодробно заболяване не са регистрирани. Наскоро е обсъждано наличието на SLA / LP автоантитела означава отрицателен резултат от бременността. Тъй като чернодробните заболявания в днешно време се диагностицират по-често в ранен етап на болестта и са своевременно лекувани, заболявания на черния дроб и бременност си влияят по-рядко отколкото е било постулирано преди 20 до 30 години. Сътрудничеството на акушер-гинеколог и хепатолог в управлението на бременността на жени с чернодробно заболяване е, обаче, се личи при всеки случай.

4 Автоимунен хепатит при автоимунен полиендокринен синдром (АПС-1-АИХ)

Автоимунен полиендокринен синдром (АПС; наричан също автоимунен полигландуларен синдром) включва АИХ в около 15% от случаите. Тип-1-АПС (АПС-1) се характеризира с появата на различни автоимунни синдроми, водещи до ендокринни и не-ендокринни нарушения (Таблица 7). АИХ наблюдаван при пациенти с АПС-1 прилича на тип-2-АИХ. Той често е остър, скоротечен и реагира по по-неблагоприятно на имunosупресивна терапия,

отколкото АИХ без АПС.

- **Смущения на ендокринната система**

- Хипопаратироидизъм (89%)
- Мукокутанни кандидози (75%)
- Надбъбречна недостатъчност (60%)
- Първичен хипогонадизъм (45%)
- Хипотироидизъм (12%)
- Тип-1 захарен диабет (1%)
- Безвкусен диабет (<1%)

- **Не-ендокринни смущения**

- Малабсорбционен синдром (25%)
- Хроничен активен хепатит (9-20%)

Таблица 7:

Тип-1 Автоимунен полиендокринен синдром

Едновременното настъпването на АПС-1-АИХ с множество автоимунни феномени сочи към генетичен компонент на неговата етиология. Наскоро е доказано, че АПС-1 е свързан с мутация на само един ген, така наречения AIRE или "автоимунен регулаторен ген". Междувременно са документирани около 50 различни мутации в AIRE гена, но остава неясно дали една от тези мутации е отговорена и за развитието на АИХ в АПС-1.

5 Медикаментозно лечение на автоимунен хепатит

Въпреки че стандартно лечение на автоимунен хепатит може да се счита твърдо установено по отношение на процедурата и резултатите, остават отворени въпросите дали етнически или генетични фактори могат да повлияят на отговора към терапията, кога лечението трябва да бъде започнато и кога да завърши, как трябва да се провежда поддържаща терапия при възрастни и деца, как трябва да се третира рецидивиращ АИХ и как трябва да се управляват пациенти с автоимунен хепатит след трансплантация на черен дроб. Въпреки многото препоръки, които са били публикувани, по време на лечението, лекуващия лекар на трябва да се грижи за многото индивидуални курсове на заболяването.

Като автоимунно заболяване, АИХ се лекува с помощта на класическите глюкокортикоиди, преднизон или преднизолон или локалния глюкокортикоид будезонид (виж глава 5.3).

В комбинация с глюкокортикоидите също може да се използва противовъзпалителния, имunosупресивен азатиоприн. Азатиоприн, прекурсора на б-меркаптопурин, също е бил използван като монотерапия за поддържане на ремисия, въпреки че е неефективен като начална монотерапия при остра фаза на заболяване.

Освен опциите на класическата терапия, има нови възможности за лечение с глюкокортикоиди от второ поколение (будезонид, дефлазакорт), с калцинеуринови инхибитори (циклоспорин А, такролимус), mTOR инхибитор рапамицин и антиметаболити (микофенолат мофетил, циклофосфамид, метотрексат). Циклоспорин А (CSA) и такролимус (FK506) са запазени за специални случаи, които не отговарят на класическата терапия и при пациенти с особено рязко и остро заболяване.

Случай, резистентни на терапия и пациенти с краен стадий на болестта могат да бъдат предлагани за чернодробна трансплантация като подходящ вариант. Тъй като АИХ в много случаи се контролира добре с консервативни мерки, трансплантацията на черен дроб вече не играе важна роля в управлението на АИХ, както в миналото и все още при пациенти с други автоимунни или хронични заболявания на черния дроб. Пациенти с АИХ получават само 2,6% от чернодробните трансплантации и само 5,9% в САЩ.

5.1 Първоначална терапия

Целта на всяко лечение е пълна биохимична, хистологична и клинична ремисия.

Тъй като всяка имunosупресивна терапия се свързва с нежелани реакции, съотношението полза-риск трябва да бъдат ясно оценено преди започване на лечението. Единственото абсолютно показание за лечението се наблюдава при пациенти с тежък, прогресивен ход на заболяването, с нива на трансaminaзите десет пъти нормалните стойности, или пет пъти нормалните стойности, като в същото време гамглобулините са два пъти нормалните стойности. Хистологията трябва да показва забележимо възпаление с частични некрози и/или свързващи некрози. В случаите, в които трансaminaзите не корелират с чернодробната хистология, хистологията решава дали лечението трябва да започне или не. При пациенти, при които възпалението се ограничава до порталните трактове, решението за лечение зависи от трансaminaзите, гамаглобулините и симптомите на пациента. В тези случаи съотношението полза-риск, трябва да бъде особено ясно оценено преди началото на лечението.

Тъй като пациентите с пълна цироза също реагират добре на лечението, те се третират в присъствието на червендалесто възпаление*. Имunosупресивна терапия може да се използва дори и при пациенти, които показват ранни признаци на чернодробна декомпенсация или след кръвоизлив от варици на хранопровода.

Ползата от имunosупресивна терапия при пациенти с лека активност на заболяването и бавна прогресия по отношение на тяхната прогноза за бъдещото развитие и продължителността на живота е неясна. Имunosупресивна терапия с ниски дози, обаче, може да подобри общото здравословно състояние на тези пациенти.

Преднизон и преднизолон са в общи линии идентични по отношение на тяхната ефективност. Лечението на автоимунен хепатит започва с ежедневно перорално приемане на преднизон в доза от 60 мг за една седмица, последвано от постепенно намаляване на дозата с 10 мг стъпки до достигане на дневна доза от около 30 мг. По-нататъшни намаления на дозата с 5-мг стъпки продължават и след около шест седмици пациентите достигат поддържащата доза от 8-10 мг на ден.

*) Будезонид е противопоказан при пациенти с цироза на черния дроб.

В отделни случаи дозата на преднизон може да се намали до 5 мг на ден или дори по-малко, без да се причини ефект на обратен ход. Намалването на дозата трябва да се придружава от строго наблюдение на най-важните лабораторни параметри и да се адаптира към промените в тези стойности.

Ако пациентите показват увеличение в нивата на трансминазите преди достигане на поддържаща доза, може или да се увеличи дозата на глюкокортикоидите до следващото най-високо ниво или да се започне комбинирана терапия с азатиоприн в доза 1-1,5 мг / кг телесно тегло на ден. Комбинация с азатиоприн също е полезна в случаите, в които в началото на лечението пациентите показват странични ефекти, характерни за глюкокортикоиди.

Комбинираната терапия с преднизон и азатиоприн може вече да се започне първоначално, тъй като тя позволява да се намали първоначалната доза преднизон, като по този начин намалява риска от странични ефекти. Двата имunosупресанта имат натрупващ се ефект. Началната дневна азатиоприн доза при възрастни е около 50 мг и може да се увеличи до 100 мг или дори 150 мг на ден (1-1,5 мг/кг телесно тегло на ден; Таблица 8). Глюкокортикоида будезонид, е одобрен и за първоначална и за поддържаща терапия при пациенти с АИХ (виж глава 5.3).

Монотерапия с преднизон

Седмица 1	60 мг дневно
Седмица 2	40 мг дневно
Седмица 3	30 мг дневно
Седмица 4	25 мг дневно
Седмица 5	20 мг дневно
Седмица 6	15 мг дневно
Поддържаща доза	
след 6-та седмица	8-10 мг дневно
или	

Седмица 1	Преднизон 30 мг дневно плюс азатиоприн	50 (-150) мг дневно
Седмица 2	Преднизон 20 мг дневно плюс азатиоприн	50 (-150) мг дневно
Седмица 3	Преднизон 15 мг дневно плюс азатиоприн	50 (-150) мг дневно
След 4-та седмица,	поддържаща терапия с преднизон <10 мг дневно плюс азатиоприн	50-100 мг дневно

Таблица 8:

Първоначално лечение на автоимунен хепатит

5.2 Поддържаща терапия

След като бъде постигната ремисия, лечението трябва да продължи най-малко 12 месеца, тъй като 80-90% от пациентите страдат от рецидиви на болестта в рамките на една година, ако лечението се прекрати преждевременно. Тъй като подобряването на чернодробната хистология изостава спрямо биохимичното подобряване втора биопсия е полезна само по това време. Който и агент да е избран, за поддръжка се избира възможно най-ниската доза. Тук, комбинацията на преднизон и азатиоприн (или будезонид и азатиоприн: по-малко странични ефекти) е особено подходяща и е показано, че по-добра за поддържането на ремисия в сравнение с монотерапията с преднизон. Деветдесет процента от пациентите, получаващи комбинирана терапия остават в ремисия след 18 месеца в сравнение със само 60% от пациентите, получаващи монотерапия със стероиди. В британско изследване, дори е възможно дори да се прекратят глюкокортикоиди когато дневната доза азатиоприн

• Преднизон:	<10 мг плюс азатиоприн 50-100 мг дневно	
• Продължителност:	Най-малко	2 (-4) години
• Пълна ремисия:	след 1 година	25%
	след 2 години	55%
	след 3 години	70%
	след 4 години	80-90%
• Терапия на рецидив:	Преднизон 20 мг плюс азатиоприн 150 мг дневно или рестартиране с първоначалната доза	
• Профилактика на рецидив:	Азатиоприн 150 мг дневно, като монотерапия	

Таблица 9:

Поддържаща терапия в ремисия и резултати

се увеличава до 2 мг на килограм телесно тегло. Терапията в ремисия с азатиоприн трябва да продължи две до четири години, въпреки че късен рецидив на болестта след пет и повече години е наблюдаван (таблица 9).

След като ремисията е била поддържана в продължение на най-малко две години стероидите може бавно (милиграм по милиграм) да се прекратят. Ако болестта се повтори, пациентите започват с първоначалната доза. Ако впоследствие отново се прояви повторение, трябва да се разгледа продължително прилагане на възможно най-ниската доза.

В таблица 10 са изброени тези пациентски групи, които могат да бъдат изложени на висок риск при дългосрочна терапия с преднизон или азатиоприн. В тези случаи, трябва да се опита да се контролира заболяването, колкото се може по-добре с един от двата агенти.

• Глюкокортикоиди:	Млади жени, които желаят бременност По време на бременността
• Азатиоприн:	Инсулин-зависим захарен диабет Тежка артериална хипертония Глаукома Значителна остеопороза с повишен риск от фрактура

Таблица 10:

Показания за монотерапия при автоимунен хепатит

В хепатологията, будезонид е използван за първи път успешно при лечението на първична билиарна цироза (ПБЦ)¹. Комбинацията от урсдеооксихолева киселина (UDCA), която е стандартната терапия за ПБЦ, с 3 x 3 мг будезонид / ден, е значително по-добра от монотерапия с UDCA по отношение на биохимични, хистологични и странични ефекти. Поради тази причина се оказва целесъобразно да се използва будезонид и при лечението на аутоимунен хепатит (АИХ).

Будезонид е локално ефективен глюкокортикоид, които се абсорбира почти напълно в червата и има 15-20 пъти по-висок афинитет към глюкокортикоидния рецептор спрямо преднизон или хидрокортизон и има ефект на първо преминаване на 85-90% в черния дроб, т.е. само 10-15% от абсорбираното количество достига системното кръвообращение, където може да предизвика странични ефекти, типични за стероидите.

В допълнение към две малки пилотни проучвания, ефикасността на будезонида при аутоимунен хепатит е подкрепена от данни от най-голямото контролирано мултицентрово проучване на АИХ проведено в света към днешна дата.

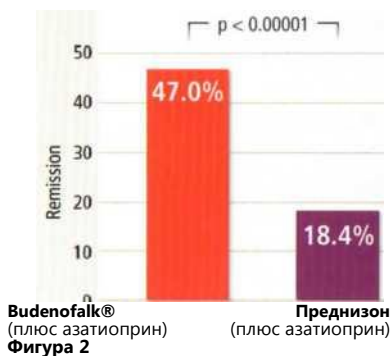
В това мултицентрово проучване над 200 пациенти са били лекувани или с будезонид (9 мг/ден в началото, с намаление до 6 мг/ден при отговор) или с преднизон (40 мг/ден с обичайната последователност на намаляване) и допълнително с азатиоприн (1- 2 мг/кг телесно тегло/ден) в двете групи. Първичната крайна точка е дефинирана като пълна биохимична ремисия (AST и ALT в рамките на нормата), без странични ефекти, типични за стероиди. След 6 месеца 47% от пациентите, лекувани с будезонид и 18,4% от лекуваните с преднизон са постигнали тази крайна точка (фигура 2). В крайната отворена фаза 176 пациенти са получили допълнително лечение с 9 и 6 мг будезонид / ден, в зависимост от отговора, и 1-2 мг азатиоприн / кг телесно тегло / ден.

*) Будезонид не е регистриран за лечение на ПБЦ.

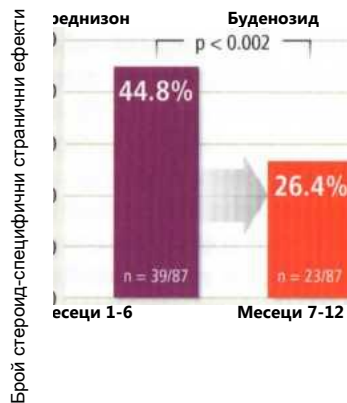
След общо 12 месеца терапия 55% от всички пациенти са показали биохимична ремисия, без да показват признаци на типичните странични ефекти, причинени от стероиди. Сред пациентите, които са получавали преднизон време на острата фаза, скоростта на стероид-специфични странични ефекти спада значително от 44.8% (след шест месеца) на 26,4% (след 12 месеца) след преминаването към будезонид (фигура 2). Пациенти, страдащи от цироза на черния дроб са били изключени от това проучване.

Тези резултати потвърждават високата ефективност на будезонид със значително намален размер на страничните ефекти, подобен на този описан за ПБЦ и както вече беше описано дългосрочно, в терапията на болестта на Крон.

Фиг.1: Биохимична ремисия (ALT и AST в рамките на референтния диапазон) без стероид-специфични странични ефекти след шест месеца



Фиг.2: Намаляване на стероид-специфични странични ефекти след преминаване от преднизон към будезонид



5.4 Терапия в педиатрията

Деца с автоимунен хепатит често проявяват ход на заболяването, който се различава от този, наблюдаван при възрастни. По-агресивния ход на заболяването и факта, че децата могат често да бъдат диагностицирани късно оказва значително влияние върху резултата от лечението. Поради това е, от най-голямо значение, да се комбинират различни методи на изследвания, за да се диагностицира заболяването при децата възможно най-скоро, да се характеризира и да се започне лечение.

Най-важното средство е преднизон, който започва при начална доза от 2 мг на килограм телесно тегло на ден. Дозата може да стигне до 60 мг на ден. След това, не съществува общоприет протокол за монотерапия (Таблица 11). Някои центрове препоръчват ежедневно лечение, докато в други, се практикува прием на стероиди през ден. Децата реагират на глюкокортикоиди точно както правят възрастните. Ако, обаче, възникне остра чернодробна недостатъчност, глюкокортикоиди са ефективни при възрастни, но не и при деца. Децата се насочват за трансплантация на черен дроб.

- Преднизон 2 мг / кг телесно тегло дневно в продължение на не повече от 60 дни, след което поетапно намаляване на дозата до 2.5-5 мг дневно.
- Терапия ежедневно или през ден: мнения се различават
- Ремисия се постига при > 90% от децата
- Време за ремисия: при вид 1-АИХ около 6 месеца
при тип-2-АИХ около 9 месеца
- Циклоспорин (CSA) може да се използва за предотвратяване на забавяне на растежа

Таблица 11:

Имуносупресивна терапия при деца

Междувременно 20 деца и юноши на възраст под 18 години са били лекувани с комбинация от будезонид и азатиоприн или преднизон и азатиоприн. Степените на ремисия с 16% и 15% са били същите и в двете групи. В заключение, степента на ремисия при деца и юноши са същите, както при възрастни, след 6 месеца комбинирана терапия (преднизон плюс азатиоприн) (18%).

5.5 Терапия по време на бременност

Следните препоръки обикновено се правят днес за лечение на АИХ по време на бременност. След като се планира бременност, пациентите се лекуват само с глюкокортикоиди, тъй като няма данни за ембриотоксичност с преднизон или преднизолон. Ако лечението преди бременността включва комбинирана терапия, се препоръчва да се прекрати азатиоприна, тъй като в редки случаи, са докладвани деформации с азатиоприн при опити с животни. Ако, обаче, бременност се получи по време на съществуващо комбинирано лечение, тази терапия се продължава, защото смяна към монотерапия, може да доведе до влошаване на заболяването при майката. Рискът от малформации на плода е по-малък с комбинирана лекарствена терапия, отколкото би било риска вследствие на обостряне на заболяването при майката.

6 Странични ефекти на имunosупресивна терапия

Имуносупресивна терапия с глюкокортикоиди и азатиоприн се понася добре от повечето пациенти. В 10-20% от случаите, наличието на портосистемни шунтове изисква намаляване на дозата поради намален чернодробния клирънс и повишен риск от усложнения. Това е особено вярно за локално активния глюкокортикоид, будезонид, които, въпреки че притежава 50-пъти по-висок афинитет към глюкокортикоидния рецептор, отколкото конвенционалните глюкокортикоиди и е предмет на ефект на първоначално преминаване на 80-90% в черния дроб, той преминава през портосистемните шунтове в системната циркулация, където потенциалните странични ефекти не са достатъчно познати. По този начин, будезонида трябва понастоящем да се използва само при пациенти без цироза на черния дроб.

Най-важните стероидни странични ефекти са дадени в таблица 12, а тези от азатиоприна в таблица 13. Около 10% от възрастните проявяват генетично обусловен намален чернодробен метаболизъм с азатиоприн. При тези пациенти лечението може в някои случаи бързо да доведе до токсични серумни концентрации. Азатиопринът се метаболизира до терапевтично ефективния меркаптопурин от ензима тиопурин метилтрансфераза. Ако съществува дефицит на хомоциготичен генетичен ензим, азатиоприна е токсичен. Ако дефицита е хетероциготичен, токсичния ефект е по-малък. Пациентите, лекувани с азатиоприн и алопуринол са с повишен риск от потискане на костния мозък, тъй като алопуринол инхибира метаболизма на азатиоприн до тиопикочна киселина. При тези пациенти дозата на азатиоприн трябва да се намали до 25% профилактично, или пациенти дори не започват с агента.

- Качване на тегло
- Оток в долната част на краката и сакралната област
- Синдром на Кушинг
- Стероидно акне
- Хирзутизъм
- Striae abdominales rubrae
- Стероиден диабет
- Забавяне на растежа при децата
- Остеопения и остеопороза

Таблица 12:

Странични ефекти на имunosупресивна терапия с глюкокортикоиди

- Депресия на костен мозък
Неутропения
Тромбопения (по-рядко)
Повишен средна еритроцитите обем на еритроцитите
- Алергични реакции Панкреатит
Диария, гадене, повръщане Обрив
- Злокачествени
Неходжкинов лимфом (предполагам)
- Малформации при новородени (предполагаеми)
- Инфекции
Херпес зостер, бактериални инфекции, гъбични
инфекции

Таблица 13:

Важни странични реакции на азатиоприн (други, много рядко наблюдавани нежелани реакции могат да бъдат намерени в кратката характеристика на продукта)

Въпреки че, опасната левкопения може да възникне по всяко време при азатиопринна терапия, на пациентите трябва да се прави кръвна картина на всеки 14 дни за първите три месеца от лечението, а след това веднъж на четири седмици. При бременни пациенти с АИХ, кръвната картина на майката отразява тази на плода. Спирането на азатиоприн подобрява положението в същата степен, както за майката и така и за плода.

Данните за потенциалната канцерогенност на азатиоприн са непълни и противоречиви. Трябва да се обърне внимание на развитието на неходжкинов лимфом, въпреки че пациентите в тези проучвания не са получавали самостоятелно азатиоприн, а са били лекувани с комбинация от глюкокортикоиди, CsA и азатиоприн. Други злокачествени заболявания също са докладвани по-често при пациенти, получаващи азатиоприн. Страничните ефекти на циклоспорин, FK506 и MMF, няма да бъдат разгледани тук. Те могат да бъдат намерени чрез консултация със специализираната литература.

7 Резултати от терапия

Трябва да се отбележи, че пациенти с лека форма на АИХ отговарят по-добре на имunosупресори и противовъзпалително лечение, отколкото пациенти с тежко протичане на заболяването. Възрастни, както и деца с чернодробна цироза и особено деца с тип-2-АИХ реагират само умерено и след първоначалната ремисия, рецидива възниква по-често. Следователно, в някои случаи ще бъде необходимо лечение през целия живот. Пациенти, които са били в ремисия в продължение на много години в случай на повторна поява на заболяването обикновено се нуждаят от по-кратко време на лечение, но трябва да си правят изследвания на кръвта на всеки 2-3 месеца.

Първични не-реагиращи пациенти, са пациенти които изобщо не реагират на имunosупресия.

Резултатите от терапия с глюкокортикоиди и азатиоприн могат да бъдат разделени в четири групи:

1. Цялостен отговор
2. Частичен отговор
3. Без терапевтичен успех
4. Неуспешна терапия

Цялостен отговор, както се разбира днес, представлява пълно нормализиране на лабораторните показатели в рамките на една година, при пациенти на поддържаща терапия. Хистологичните резултати следва също така да са се нормализирали, с изключение на незначителни остатъчни промени. Цялостен отговор, обаче, също така включва и случаи, в които симптомите показват значително подобрение и лабораторните стойности се подобряват с най-малко с 50% през първите месеци от лечението и спадат до не повече от два пъти нормалните

стойности през следващите шест месеца.

Частичен отговор се използва, за да опише случаи, в които симптомите се подобряват и има 50% спад в лабораторните стойности в рамките на първите два месеца, с по-нататъшно подобрене след това, без обаче да се достигат или почти да се достигат нормалните граници в рамките на една година.

Без терапевтичен успех описва ситуацията, в която има по-малко от 50% подобрене в лабораторните стойности през първите четири седмици и няма последващ спад, независимо от това дали симптомите и хистологията са се подобрили.

Неуспешна терапия се характеризира с влошаване на заболяването, дори в случаите, в които има известно подобрене в отделни лабораторни параметри.

Повторна поява означава ново увеличение на лабораторните показатели и симптоми след цялостен отговор. Предходният интервал на ремисия може да продължи месеци или дори години.

Целта на лечението е пълна биохимична, хистологична и клинична ремисия. При 60-70% от пациентите, това може да бъде постигнато в рамките на 3 години. В около 10% болестта се влошава въпреки правилното лечение и добра податливост на пациентите. При 13% от пациентите данните не се подобряват, а 13% са първични не-реагиращи пациенти. При пациенти с ремисия, но при които лабораторните стойности все още не са се нормализирали напълно, в 90% най-вероятно ще се развие цироза. Без всякакво лечение 5-годишната преживяемост е 50%, 10-годишната преживяемост е само 10%. За дългосрочни резултати виж глава 9.

Както вече беше споменато, при някои пациенти с частична ремисия, терапия продължава много години за да се предотврати преминаването към цироза. Тъй като, обаче, лечението при тези пациенти забавя прогресията на болестта (Забележка: не с будезонид), тяхната 10-годишна преживяемост се подобрява от 25% до 60%. Ако пациенти, които са показали пълна цироза по време на започване на терапията, се оставят извън статистическата оценка, степента на 10-годишна преживяемост се увеличава. Тези данни показват, че имunosупресивното, противовъзпалително лечение на АИХ е животоспасяващо.

8 Други възможности за медицинско третиране

Около 10% от пациентите, лекувани с конвенционални АИХ имunosупресори изпитват по-нататъшно влошаване, докато още 10-15% не реагират адекватно. За тези пациенти, могат да се разгледат имunosупресори, разработени за трансплантационната медицина (таблица 14), тъй като те имат по-силен имунопотискащ ефект от конвенционалните лекарства, но по-малко странични ефекти. Но всички данни, публикувани до сега произлизат само от няколко клинични изпитвания с малък брой пациенти.

1. Циклоспорин А:

Използва се в тип-1-АИХ (2 x 3-6 мг/кг телесно тегло на ден в продължение на 10 седмици).

При ПБЦ и ПСХ (24 месеца)

2. Такролимус (FK506):

Използва се в тип-1-АИХ (2 x 2-3 мг дневно в продължение на 12 месеца). *При ПСХ (0.03-0.075 мг/кг телесно тегло на ден, 12-27 месеца)*

3. Микофенолат мофетил (MMF):

Използва се в тип-1-АИХ (2 x 250-1000 мг дневно в продължение на 46 месеца).

При ПБЦ (2 г / ден плюс UDCA 7 г/ден)

4. Буденозид:

Използва се в тип-1-АИХ (6-9 мг/кг дневно в продължение на 12 месеца). При ПБЦ (6-9 мг / ден, плюс UDCA 10-15 мг / кг телесно тегло на ден)

Таблица 14:

Други имunosупресори (към днешна дата, използвани само при малък брой пациенти)

Циклоспорин А (CsA):

Циклоспорин А (CSA) е опитан при няколко пациенти с кортикостероидо-устойчив тип-1-АИХ в доза от 3-6 мг на килограм телесно тегло два пъти дневно. Ремисия е постигната в рамките на 10 седмици. В някои случаи, CsA е комбиниран с преднизон или азатиоприн. CsA терапията изглежда представлява полезна алтернатива в случаите на тежък, устойчив на терапия автоимунен хепатит. CsA също може да се разглежда при деца и юноши за предотвратяване на забавяне на растежа. Ако при деца бъде постигната ремисия, поддържащата терапия може да се извърши с преднизон и азатиоприн.

Такролимус (FK506)

Имуносупресивен ефект на такролимуса е 10-200 пъти по-силен от този на CsA. В проучване с 21 пациенти, получаващи такролимус в доза от 3 мг два пъти на ден в продължение на 12 месеца, лечението индуцира бърза и дълготрайна ремисия. Дали трябва да се даде предимство на FK506 вместо на циклоспорин А е все още под въпрос.

Микофенолат мофетил (MMF)

Микофенолат мофетил (MMF) също изглежда, че води до добри резултати при лечение на нереагиращ на терапия АИХ или при пациенти с нежелани реакции, дължащи се на азатиоприн (или меркаптопурин). Други средства, като циклофосфамид, флударабин и хлорамбуцин също са били използвани, но тяхното значение е неизвестно.

Вече бяха споменати възможностите за лечение с кортикостероиди от второ поколение, с калциневринови инхибитори и не-имуносупресивен рапамицин.

9 Прогноза

Прогнозата на автоимунен хепатит е свързана с времето на първо диагностициране. Рискови фактори за неблагоприятно клинично протичане включват късно диагностициране, силно възпаление, късно започване на лечението, млада възраст и HLA генотип DR3.

Прогнозата се подобри значително след широка достъпност на имunosупресивна терапия. Десетгодишната преживяемост достигна 90% (крайна точка на проучването - смърт или чернодробна трансплантация). Двадесетгодишната преживяемост вероятно е достигнала 80%. Процент на преживяемост е 40%, когато в началото на лечението е присъствала чернодробна цироза. Прогнозата е по-неблагоприятна при пациенти с тип-2-АИХ, предимно деца и юноши. Те реагират по-неблагоприятно за имunosупресивна терапия и прогресията е по-бърз. При пациенти, които са имали няколко ремисии, дългосрочната прогноза е по-неблагоприятна в сравнение с тези, които са останали в ремисия или са имали само една единична ремисия.

Рискът от развитие на хепатоцелуларен карцином (НСС) пет години след установена цироза възлиза на 4-7%. Така, той е по-нисък от риска от развитие на холангиокарцином при първичен склерозиращ холангит и съответства като цяло на риска от развитие на НСС при пациенти с първична билиарна цироза.

10 Чернодробна трансплантация

Показанията за трансплантация на черен дроб се основават на липсата на отговор на имunosупресивна терапия, в по-малка степен от стадия на болестта, защото дори пациенти с декомпенсирана цироза на черния дроб реагират добре на имunosупресивна терапия. Ако след три до четири години лекарствена терапия не е било възможно да се предизвика ремисия, пациентите трябва да бъдат взети под внимание за трансплантация на черен дроб, тъй като шансовете за бъдеща ремисия са незначителни.

За около 10-20% от пациентите с автоимунен хепатит, чернодробна трансплантация представлява крайна терапевтична възможност. Това е група от не-реагиращи и пациенти в краен стадий на заболяването си. 5-годишната преживяемост след трансплантацията възлиза на 80-90% и съответства на тази при първична билиарна цироза, 10-годишната преживяемост е около 75%.

Повторно възникващ автоимунен хепатит в трансплантирания орган се отчита в 26-42% от трансплантираните пациенти. Повторната поява е по-честа при деца, отколкото при възрастни. По-голямата част на рецидивите възникват в рамките на първите пет години след трансплантацията. Въпреки адекватната следоперативна имunosупресия, рецидиви на болестта не винаги могат да бъдат предотвратени. Но също така ново развитие на автоимунен хепатит при пациенти с транспланти поради различно чернодробно заболяване е възможно. Този тип АИХ е наречен "автоимунен хепатит след трансплантация". Но повторната поява на автоантитела след операция не означава непременно, че болестта е в рецидив или се е развил нов АИХ. Около 50% от пациентите развиват автоантитела без да изпитват рецидиви на болестта.

11 Синдроми на припокриване

11.1 Определение

Синдром на припокриване се характеризира с едновременното появяване на констатации за две различни заболявания на черния дроб при един пациент: например, АИХ плюс ПБЦ или АИХ плюс ПСХ. В момента не съществува единно определение на синдромите на припокриване. Във всеки случай, трябва да се говори за синдром на припокриване само когато при внимателна оценка на всички биохимични, серологични, имунологични и хистологични находките сочат и към автоимунен хепатит и едно от другите две заболявания. Ако пациентът с АИХ проявява антимитохондриални антитела (АМА) при относително ниски концентрации или при пациент с ПБЦ показва антинуклеарни антитела (ANA), все още не може да се диагностицира синдром на припокриване: Най-вероятно, това не означава повече от неспецифична реакция.

Синдрома на припокриване при АИХ/ПБЦ се среща при около 10% от всички случаи на хронично автоимунно чернодробно заболяване; синдрома на припокриване при АИХ/ПСХ е по-рядко срещан при 6%. Така наречената антимитохондриална с отрицателни антитела ПБЦ (около 10%), известна също като автоимунен холангит, може да бъде синдром на припокриване тъй като, от една страна, АМА отсъстват, а от друга страна, не е необичайно да се открият ANA или дори SMA и имуногенетичните рискови фактори DR3 и DR4. Синдроми на припокриване между АИХ и криптогенна цироза и с вирусен хепатит С бяха обсъдени. Таблица 15 представя характеристики на най-важните синдроми на припокриване.

11.2 Терапия на синдроми на припокриване

Прогнозата на при синдроми на припокриване е по-малко благоприятна от тази при ПБЦ. В едно проучване с наблюдение в продължение на 6 години при пациенти със синдром на припокриване, портална хипертония, езофагеални варици, стомашно-чревна кървене, асцит и смърт настъпват значително по-често, отколкото при ПБЦ, което оправдава комбинирана терапия с урсодеоксихолева киселина и стероиди.

Синдрома на припокриване на АИХ и ПБЦ се третира с комбинация от преднизон (15 мг/ден) и урсодеоксихолева киселина (UDCA), при доза от 14 ± 2 мг/кг телесно тегло на ден.

Терапията на синдрома на припокриване на АИХ / PSC е по-голямо предизвикателство, тъй като стероидите може действително да доведат до влошаване на холангита. Обсъжда се започване с UDCA в доза от 20 мг/кг телесно тегло на ден, евентуално добавяне азатиоприн при дневна доза от 50-100 мг или ниска доза на стероиди ако отговора на UDCA е недостатъчен. Поради често развитието на значителна стеноза на жлъчните пътища, тези пациенти се нуждаят

- **Синдроми на припокриване**

- 1. АИХ + ПБЦ:** AMA- (ANA-, SMA-) положителен, хистологични данни за ПБЦ и АИХ, IgM > IgG, HLA DR3 и DR4 както при АИХ.

- 2. АИХ + ПБЦ** (= AIC: автоимунен холангит): AMA-отрицателни, ANA, SMA по-чести, хистологично като ПБЦ; HLA DR3, DR4 както при АИХ, DR8 отсъства.

- 3. АИХ + ПСХ:** ANA, SMA, p-ANCA положително, IgG повишени, хистологично ПСХ доминира, по-рядко АИХ, ERC и MRC констатации както при ПСХ; свързан с язвен колит.

- **Не-класифицируеми разстройства**

- Криптогенен хроничен хепатит

- **Променящи се диагнози**

- ПБЦ -> АИХ

- АИХ -> ПСХ:

Таблица 15:

Варианти на автоимунен хепатит: синдроми на припокриване

по-често от проследяване и мониторинг, отколкото при пациенти с ПБЦ, така че проблемите, възникнали по време на комбинираната терапия да могат да бъдат разпознати по-рано и своевременно отстранени. Както и при ПСХ, стеснените жлъчните пътища могат да изискват ендоскопска дилатация.

Що се отнася до лечението на синдроми на припокриване няма много опит, тъй като броят на публикациите и броят на пациентите във всички проучвания е твърде малък и времето за лекуване кратко.

12 Резюме

Автоимунният хепатит (АИХ) е хронично автоимунно заболяване на черния дроб, което ако не се лекува, прогресира до цироза. То се характеризира с повишени серумни трансаминази, формирането на типични (но не болесто- или органо-специфични) автоантитела и повишени нива на гамаглобулин. АИХ реагира много положително на имunosупресори, противовъзпалително лечение. Както при всички хронични чернодробни заболявания, преобладаващите симптоми на АИХ са неспецифични и дори могат да отсъстват. Умората и намалена физическа издръжливост са видни.

Лечението се състои в прилагане на глюкокортикоиди, които могат да бъдат комбинирани с азатиоприн. Страничните ефекти на това лечение са добре разбрани и могат да се намалят допълнително чрез използване на будезонид. Пациенти резистентни на терапията могат да се възползват от съвременните имunosупресори и други съединения, които частично са получени от лекарства за трансплантация. Днес, с последващо лечение, продължителността на живота на пациентите с АИХ съответства на тази на здрави хора. Заради благоприятните резултати от терапията, показанията за трансплантация на черен дроб са сравнително рядко срещани.

Един проблем, който може да обърка и диагностиката и терапията, се отнася до така наречените синдроми на припокриване. Синдроми на припокриване се диагностицират при пациенти имащи симптоми както на АИХ така и на първична билиарна цироза (ПБЦ) или първичен склерозиращ холангит (ПСХ). Тези пациенти се възползват от комбинирана терапия, включваща глюкокортикоиди, азатиоприн и жлъчната киселина, урсодеоксихолева киселина (UDCA). Пациенти, при които синдромите на припокриване съчетават симптоми на АИХ с ПСХ със съответната стеноза на жлъчни пътища, също могат да се възползват от ендоскопска дилатация на жлъчните пътища.

13 Препоръчвана литература

13.1 Литература за **Budenofalk® 3mg2**

Leuschner, M., Maier, K.P., Schlichting, Strahl, S., Herrmann, G., Dahm, H.H., Ackermann, H., Happ, J., Leuschner, U.:

Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial.

Gastroenterology 117: 918-925, 1999

Manns, M.P., Woynarowski, M., Kreisel, W., Lurie, Y., Rust, C.,

Zuckerman, E., Bahr, M.J., Gunther, R., Hultcrantz, R.W., Spengler, U.,

Lohse, A.W., Szalay, F., Farkkila, M., Prols, M., Strassburg, C.P.; European AIH-BUC-Study Group:

Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis.

Gastroenterology 139: 1198-1206, 2010

13.2 Литература, продължение

Alvarez, F., Berg, P.A., Bianchi, F.B. and the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG): International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis.

J. Hepatol. 31: 929-938, 1999

Alvarez, F.:

Treatment of autoimmune hepatitis: Current and future therapies.

Curr. Treat. Options Gastroenterol. 7: 413-420, 2004

Armenti, V.T., Radomski, J.S., Moritz, M.J.:

Parenthood after liver transplantation.

Liver Transplant. Surg. 1 (Suppl. 1): 84-88, 1995

Ayata, G., Gordon, F.D., Lewis, W.D., Pomfret, E., Pomposelli, J.J., Jenkins, R.L., Khettry, U.:

Liver transplantation for autoimmune hepatitis: A long-term pathologic study.

Hepatology 32: 185-192, 2000 Chazouillbres O.:

The variant forms of cholestatic disease involving small bile ducts in adults.

J. Hepatol. 32 (Suppl. 2): 16-18, 2002

Chazouillferes, O., Wendum, D., Serfaty, L., Rosmorduc, O., Poupon, R.: Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome.

J. Hepatol. 44: 400-406, 2006

Czaja, A.J.:

Autoimmune liver disease.

Curr. Opin. Gastroenterol. 15: 240-248, 1999

Czaja, A.J.:

Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis.

J. Hepatol. 30: 394-401, 1999

Czaja, A.J., Manns, M.P., McFarlane, I.G., Hoofnagle, J.H.:

Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. Hepatology 31:

1194-1200, 2000

Czaja, A.J.:

Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: A foray across diagnostic boundaries.

J. Hepatol. 44: 251-252, 2006

Gordon, S.C.:

Diagnostic criteria, clinical manifestations and natural history of autoimmune hepatitis.
In: Krawitt, E.L., Wiesner, R.H., Nishioka, M. (eds.). *Autoimmune Liver Disease*, 2. Auflage.
Elsevier, Amsterdam, 343-360, 1998

Gregorio, G.V., Portmann, B., Reid, F., Donaldson, P.T., Doherty, D.G.,
McCartney, M., Mowat, A.P., Vergani, D., Mieli-Vergani, G.: Autoimmune
hepatitis in childhood: A 20-year experience.
Hepatology 25: 541-547, 1997

Heathcote, J.:

Overlap syndromes, outlier syndromes and changing diagnosis.
In: Leuschner, U., Broome, U., Stiehl, A. (eds.). *Falk Symposium 136:
Cholestatic Liver Diseases: Therapeutic Options and Perspectives*. Kluwer
Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 125-131, 2004

Herkel, J., Heidrich, B., Nieraad, N., Wies, I., Rother, M., Lohse, A.W.: Fine
specificity of autoantibodies to soluble liver antigen and liver/pancreas.
Hepatology 35: 403-408, 2002

Hunt, J.S.:

Immunobiology of pregnancy.
Curr. Opin. Immunol. 4: 591-596, 1992

Krawitt, E.L.:

Autoimmune hepatitis.
N. Engl. J. Med. 354: 54-66, 2006

Leuschner, U.:

Autoimmunkrankheiten der Leber und Overlapsyndrome.
2., vollständig aktualisierte Auflage. UNI-MED Verlag, Bremen, 2005

Manns, M.P., Strassburg, C.P.:

Autoimmune hepatitis: clinical challenges.
Gastroenterology 120: 1502-1517, 2001

Manns, M.P., Vogel, A.:

Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy.
Hepatology 43 (Suppl. 1): S132-S144, 2006

Mieli-Vergani, G., Vergani, D.:

Autoimmune hepatitis in children.
in: Krawitt, E.L., Wiesner, R.H., Nishioka, M. (eds.). *Autoimmune Liver
Disease*. 2. Auflage. Elsevier, Amsterdam, 425-432, 1998

Mieli-Vergani, G., Gregoria, G.V., Portmann, B.C., Karani, J., Harrison, P,
Vergani, D.: Two thirds of patients with sclerosing cholangitis fulfil the

criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis.

Hepatology 32: 174A, Abstract 48, 2000

Miyakawa, H., Kitazawa, E., Abe, K., Kawaguchi, N., Fuzikawa, H., Kikuchi, K., Kato, M., Komatsu, T., Hayashi, N., Kiyosawa, K.:

Chronic hepatitis C associated with anti-liver/kidney microsome-1 antibody is not a subgroup of autoimmune hepatitis.

J. Gastroenterol. 32: 769-776, 1997

Ohba, K., Omagari, K., Kusakari, C., Kadokawa, Y., Hayashida, K., Takeshima, F., Mizuta, Y., Murata, I., Nakanuma, Y., Kohno, S.:

Flare-up of autoimmune hepatitis after delivery in a patient with primary biliary cirrhosis: postpartum overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis.

Dig. Dis. Sci. 50: 201-206, 2005

Omary, J., Rust, C.:

Autoimmunhepatitis.

Arzneimitteltherapie 27: 165-170, 2009

Prados, E., Cuervas-Mons, U., De La Mata, M., Fraga, E., Rimola, A., Prieto, M., Clemente, G., Vicente, E., Casanovas, I., Fabrega, E.: Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. Transplantation 66: 1645-1650, 1998

Roberts, S.K., Therneau, T.M., Czaja, A.J.:

Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis:

Gastroenterology 110: 848-857, 1996

Schuler, A., Manns, M.P.:

Treatment of autoimmune hepatitis.

In: Arroyo, W., Bosch, J., Rodes, J. (eds.). Treatments in Hepatology. Masson, Paris, 375-383, 1995

Silveira, M.G., Talwalkar, J.A., Angulo, R, Lindor, K.D.:

Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes.

Am. J. Gastroenterol. 102: 1244-1250, 2007

Verma, S., Gunuwan, B., Mendler, H., Govindrajan, S., Redeker, A.: Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy.

Am. J. Gastroenterol. 99: 1510-1516, 2004

Wesierska-Gadek, J., Penner, E.:

Nuclear antigens.

In: McFarlane, I.G., Williams, R. (eds.). Molecular basis of autoimmune hepatitis. RG Landes, Austin, Texas, 24-44, 1996

Whitacre, C.C., Reingold, S.C., O'Looney, P.A. and the Task Force on Gender, Multiple Sclerosis and Autoimmunity:

A gender gap in autoimmunity.

Science 283: 1277-1278, 1999

Wies, I., Brunner, S., Henninger, J., Herkel, J., Kanzler, S.,

Meyer zum Buschenfelde, K.-H., Lohse, A.W.:

Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis.

Lancet 355: 1510-1515, 2000

Yokoyama, W.M.:

The mother-child union: The case of missing-self and protection of the fetus.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 5998-6000, 1997