

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
10 ноября 2016 г.
Протокол № 5

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

НЕРСЕСОВ А.В., КАЛИАСКАРОВА К.С., ДЖУМАБАЕВА А.Е., КОНЫСБЕКОВА А.А., МАЖИТОВ Т.М.

1. СОДЕРЖАНИЕ

Коды МКБ	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	3
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	6
Показания для госпитализации	25
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	26
Диагностика и лечение на стационарном уровне	27
Хирургическое лечение	32
Сокращения, используемые в протоколе	35
Список разработчиков протокола	38
Конфликта интересов	38
Список рецензентов	39
Список использованной литературы	39

2. СООТНОШЕНИЕ КОДОВ МКБ-10 И МКБ-9 ПРЕДСТАВЛЕНО В ТАБЛИЦЕ 1

Таблица 1 – Коды МКБ

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
K76	Другие болезни печени		

3. ДАТА РАЗРАБОТКИ ПРОТОКОЛА: 2016

4. ПОЛЬЗОВАТЕЛИ ПРОТОКОЛА: ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИ, ТЕРАПЕВТЫ, ВРАЧИ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

5. КАТЕГОРИЯ ПАЦИЕНТОВ: ВЗРОСЛЫЕ

6. ШКАЛА УРОВНЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ (оценка степени доказательности приводимых рекомендаций) представлена в таблице 2

Таблица 2 – Шкала уровня доказательности

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай–контроль, или высококачественное (++) когортное или исследований случай–контроль с очень низким риском систематической ошибки, или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки
C	Когортное или исследование случай–контроль, или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+)
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

7. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аутоиммунный гепатит - хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, склонное к прогрессированию и характеризующееся повышением активности АСТ, АЛТ, гипергамма-глобулинемией, наличием

аутоантител, пограничным гепатитом и портальной плазматочной инфильтрацией (гистологически), системными проявлениями и отчетливым ответом на иммуносупрессивную терапию. Частота АИГ: 1,9 случая на 100 000 населения в год.

8. КЛАССИФИКАЦИЯ

АИГ классифицируется на 1, 2 и 3 типы в зависимости от выявляемых специфических аутоантител (таблица 3).

При формулировке диагноза, помимо типа АИГ, не-

обходимо также указывать активность (гистологическую и/или биохимическую), стадию заболевания, осложнения и внепеченочные проявления.

Таблица 3 – Классификация АИГ

Аутоантитела	Типы АИГ		
	1	2	3
Диагностически значимые ауто-АТ	ASMA, ANA, AAA	anti-LKM-1, anti-LC-1	anti-SLA, anti-SLA/LP
Ауто-АТ, имеющие вспомогательное значение	anti-SLA-1, anti-SLA/LP, pANCA		

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

9.1.1. Жалобы и анамнез:

Жалобы варьируют в зависимости от тяжести заболевания – от полного их отсутствия до проявлений терминального заболевания печени.

Наиболее частыми общими симптомами являются:

- Слабость, повышенная утомляемость;
- Тошнота/рвота, анорексия;
- Абдоминалгия;
- Аменорея, гирсутизм, алопеция;
- Кушингоид;
- Артралгия, миалгия;
- Кожный зуд, сыпь, акне;
- Отеки.

В продвинутых стадиях заболевания возможны специфические симптомы заболевания печени – проявления

портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

9.1.2. Физикальное обследование позволяет выявить такие признаки, как:

- Гепатомегалия (83%);
- Желтуха (69%);
- Спленомегалия (32%);
- Телеангиоэктазии (58%);
- Асцит (20%);
- Энцефалопатия (14%).

При сборе жалоб, анамнеза и последующем обследовании пациента необходимо учитывать возможные сочетания АИГ с другими аутоиммунными / иммуно-опосредованными заболеваниями (таблица 4).

В исходе (на фоне) АИГ могут развиваться следующие осложнения:

Таблица 4 – Ассоциированные с АИГ заболевания

Гастроэнтерологические	- ВЗК (6%, в случае НЯК необходимо исключить ПСХ) - Целиакия спру (до 10%)
Гематологические	- Гиперспленизм - АИГА - Сoombs-позитивная гемолитическая анемия - Пернициозная анемия - Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура - Эозинофилия
Эндокринные	- АИТ (12%) - Базедова болезнь (6%) - Сахарный диабет 1 типа - Полигландулярный аутоиммунный синдром 1 типа (у детей с АИГ 2 типа) - Первичная надпочечниковая недостаточность
Ревматологические	- РА, синдром Felty - СКВ - Полимиозит - Смешанное ЗСТ - Синдром Sjogren - ССД - Узловатая эритема - Лейкоцитокластический васкулит (манифестирует язвами в области голеней) - Болезнь Behcet
Другие	- Фиброзирующий альвеолит - Плеврит - Пролиферативный гломерулонефрит - Фебрильный паникулит - Болезни кожи (отрубевидный лишай, КПЛ, пузырчатка, витилиго, пигментная крапивница, синдром Sweet) - Перикардит, миокардит - Увеит - Несахарный диабет

- Печеночная недостаточность
- ЦП и его осложнения
- ГЦК (реже, чем при других гепатитах, и строго ассоциируется с ЦП)

- Внепеченочная онкопатология (у 5%)
- Осложнения ИСТ (у 25% пациентов).

9.1.3. Лабораторные исследования

9.1.3.1. Основные (обязательные) лабораторные обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК с определением уровня тромбоцитов;
- ОАМ;
- Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, альбумин, общий холестерин, креатинин, мочевины, глюкоза, натрий, калий, ферритин, церулоплазмин);
- Коагулограмма (МНО или ПВ);
- Гамма-глобулин
- Иммуноглобулин G
- ANA; ASMA; LKM; SLA
- Альфа-фетопротеин (АФП);
- Маркеры гепатитов В (HBsAg), С (anti-HCV), D (anti-HDV).

9.1.3.2. Дополнительные лабораторные обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Средний объем эритроцитов (с целью дифференциальной диагностики алкогольного поражения печени);
- Среднее содержание гемоглобина в эритроците (с целью дифференциальной диагностики анемий);
- Биохимический анализ крови (общий белок, ОЖСС, сывороточное железо, аммиак крови);
- Коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, Д-димер);
- Маркеры гепатитов А (anti-HAV IgM, IgG), В (HBeAg, anti-HBcore IgM, anti-HBcore IgG, anti-HBs, anti-HBe) E (anti-HEV IgM, IgG);
- Альфа-1-антитрипсин;
- Иммуноглобулин А, иммуноглобулин М, иммуноглобулин Е;
- ANCA
- Антитела к двуспиральной ДНК;
- Гормоны щитовидной железы: Т4 свободный, ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе;
- Кальций, эргокальциферол
- Калий, натрий
- Кортизол
- При выявлении маркеров ВГ: соответствующие вирусологические исследования: ПЦР: HCV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – качественный анализ; HDV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – определение вирусной

нагрузки; HCV-RНК – определение вирусной нагрузки; определение генотипа HCV; HDV-RНК – определение вирусной нагрузки;

- Маркер ВИЧ;
- Определение группы крови;
- Определение резус-фактора;
- Определение тиопуриновой метилтрансферазы.

9.1.4. Инструментальные исследования

9.1.4.1. Основные (обязательные) инструментальные обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- УЗ-исследование органов брюшной полости;
- ЭГДС;
- Непрямая эластография печени (Fibroscan)

9.1.4.2. Дополнительные инструментальные обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Допплерографическое исследование сосудов печени и селезенки;
- КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением;
- УЗИ органов малого таза;
- ЭхоКГ;
- ЭКГ;
- R-денситометрия трубчатых костей, позвоночника;
- Офтальмоскопия.

9.2. Диагностический алгоритм АИГ

В диагностике АИГ учитывают следующие положения:

- АИГ должен быть заподозрен у любого пациента с острым и хроническим заболеванием печени с гипергаммаглобулинемией
- Повышение IgG, особенно при отсутствии ЦП, а также изолированное повышение IgG при нормальных IgA IgM характерно для АИГ
- Острые формы могут быть вследствие активации ранее недиагностированного АИГ или манифестации вновь возникшего АИГ
- У 1/3 взрослых пациентов с АИГ и 1/2 детей АИГ впервые проявляется на стадии ЦП
- Непрямая иммунофлуоресценция – тест выбора для определения ANA, SMA, LKM, LC-1; ИФА (ELISA/Western blotting), тест выбора для определения SLA/LP
- Гистологическое исследование желательно для диагностики АИГ
- Не существует патогномоничных гистологических критериев АИГ. Характерными считают пограничный гепатит, перипортальный некроз, розеткообразование, эмбриополез; необходимо также оценить ИГА и стадию заболевания.

У отдельных категорий пациентов имеются особенности манифестации АИГ (таблица 5).

Таблица 5 – Особенности манифестации АИГ у отдельных категорий пациентов

Категории пациентов	Особенности АИГ
АИГ с чертами с ПБХ (перехлестные с ПБХ или варианты формы)	• 8–10% • По крайней мере 2 из 3 «Парижских» критериев для каждого из заболеваний – Для ПБХ: • $\uparrow$ ЩФ $\geq$ 2 ВГН или ГГТ $\geq$ 5 ВГН • Наличие АМА • LBx: поражение желчных протоков – Для АИГ: • $\uparrow$ АЛТ $\geq$ 5 ВГН • $\uparrow$ IgG $\geq$ 2 ВГН или наличие SMA • LBx: тяжелый перипортальный или перисептальный лимфоцитарный ступенчатый некроз
АИГ с чертами с ПСХ (перехлестные с ПСХ или варианты формы)	• 7–14% • Поражение крупных желчных протоков диагностируется с помощью ХПГ; МРХПГ может давать ложноположительные результаты • Дифференцировать от склерозирования внутрипеченочных желчных протоков при заболеваниях печени с обширным фиброзом, узловой регенерацией и ЦП) • Может быть показана ИСТ
АИГ у беременных	• Редко манифестирует во время беременности, чаще – в послеродовом периоде • Во время и после беременности АИГ должен быть заподозрен при поражении печени, сопровождающемся гипергаммаглобулинемией с изолированным повышением IgG • Прогноз, как правило, благоприятный • У пациенток с ранее установленным АИГ во время беременности наступает ремиссия и заболевание активизируется после родов
АИГ после ТП	• Возможен рецидив ранее существовавшего АИГ • Вновь возникший (de novo) АИГ: – У реципиентов трансплантата печени (после ТП по поводу других причин) – Строго говоря, не является истинным АИГ – Другие названия: посттрансплантационный иммунный гепатит, АИГ-подобная дисфункция графта, посттрансплантационный плазмноклеточный гепатит – Своевременная диагностика позволяет избежать потери графта – Тактика: усиление ИСТ, включая КС и AZA

Продолжение таблицы 5

Категории пациентов	Особенности АИГ
Манифестация АИГ после вирусных инфекций	• Возможна связь с вирусами гепатита А, Epstein-Barr, герпеса человека 6, кори
Манифестация АИГ после приема ЛС	• Чаще после приема нитрофуранов, миноциклина, биологических препаратов: anti-TNF, интерферона), БАДов, трав • Необходимо дифференцировать лекарственно-индуцированное повреждение печени от лекарственно-индуцированного АИГ
АИГ на фоне других аутоиммунных заболеваний	• Тиреоидит Hashimoto, Базедова болезнь, витилиго алопеция, РА, СД1, ВЗК, псориаз, СКВ, синдром Sjogren, целиакия, панникулит, мононеврит, пигментная крапивница, синдром Sweet, диопатическая тромбоцитопеническая пурпура, полимиозит, гемолитическая анемия, увеит • У пациента или родственников 1 линии

В диагностике АИГ следует учитывать также особенности клинического течения и ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями (таблицы 6, 7).

Таблица 6 – Клинические особенности различных типов АИГ

Клинические особенности	Типы АИГ		
	1	2	3
Возраст	10 лет - взрослые	Дети (2-14 лет)	Взрослые (30-50 лет)
Женщины (%)	78	89	90
Сопутствующие аутоиммунные заболевания (%)	41	34	58
↑ γ-глобулинов	+++	+	++
HLA-ассоциации	B8, DR3, DR4	B14, Dr3, C4AQO	Не установлены
Ответ на КС	+++	++	+++
Прогрессирование до ЦП (%)	45	82	75

Таблица 7 – Внепеченочные проявления в зависимости от типа АИГ

АИГ 1 типа	АИГ 2 типа
• Тиреоидит • Базедова болезнь • НЯК • Увеит, целиакия, пернициозная анемия, с-м Sjogren, смешанное ЗСТ, CREST-синдром	• Сахарный диабет 1 типа • Аутоиммунный тиреоидит • Витилиго • Синдром витилиго + дистрофия ногтей + алопеция, ПГАИС 1 типа

С целью стандартизации диагностики АИГ используются упрощенная и оригинальная балльные системы оценки Международной группы по аутоиммунному гепатиту (IAIHG, International Autoimmune Hepatitis Group 1999 г.) (таблицы 8, 9).

Таблица 8 – Упрощенная система оценки АИГ

Критерии / Баллы	1 балл	2 балла
Антитела	ANA и/или ASMA $\geq 1:40$	ANA и/или ASMA $\geq 1:80$
	LKM $\geq 1:40$	SLA (+)
Ig G	> верхней границы нормы	> в 1,1 раза верхней границы нормы
Гистология	Соотноится (признаки хронического гепатита с лимфоцитарной инфильтрацией)	Типичная (наличие пограничного гепатита, лимфоцитарной / лимфоплазмочитарной инфильтрации портальных трактов с распространением в дольки, формирование розеток из гепатоцитов)
Наличие ВГ		Отсутствуют

Интерпретация: Сумма ≥ 6 : вероятный АИГ, сумма ≥ 7 : определенный АИГ.

Таблица 9 – Оригинальная система оценки АИГ

Категория	Фактор	Баллы
Пол	Женский	+2
ЩФ/АСТ (АЛТ) (количество норм)	>3	-2
	$<1,5$	+2
γ -глобулин или IgG (количество норм)	$>2,0$	+3
	1,0-2,0	+2
	1,0-1,5	+1
	$<1,0$	0
Титры ANA, SMA или LKM-1	$>1:80$	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	$<1:40$	0
АМА	+	-4
Маркеры активной инфекции ВГ	+	-3
	-	+3
Прием гепатотоксичных ЛС	+	-4
	-	+1
Прием алкоголя	<25 г/сутки	+2
	>60 г/сутки	-2
Сопутствующие АИЗ	Любое внепеченочное АИЗ	+2
Другие ауто-АТ	Anti-SLA/LP, AAA, pANCA	+2
Гистологические особенности	Пограничный гепатит	+3
	Плазматические клетки	+1
	Розетки	+1
	Ничего из указанного	-5
	Билиарные изменения	-3
	Атипичные изменения	-3
HLA	DR3 или DR4	+1
Ответ на терапию	Ремиссия	+2
	Ремиссия с рецидивом	+3

Интерпретация:

	Оценка перед лечением, баллы	Оценка после лечения, баллы
Диагноз точен	>15	>17
Диагноз вероятен	10-15	12-17

9.3. Дифференциальный диагноз АИГ и обоснование дополнительных исследований представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Дифференциальный диагноз АИГ

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
ПБХ	Общие клиническо-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТП, АМА, АМА2, IgM, липидограмма, в сложных случаях LBx	Отсутствие синдрома холестаза, дислипидемии, отрицательные результаты АМА, АМА2, нормальный уровень IgM

Продолжение таблицы 10

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
ПСХ	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТПб рАНСА, ЭРХПГ, МР-холангиография, в сложных случаях LBx	Отсутствие синдрома холестаза, отсутствие изменений желчных протоков на холангиограммах
ОВГ	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HDV IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM, ПЦР (HCV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты молекулярных тестов
ХГС, ХГВ	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	HBsAg, anti-HDV, anti-HCV, ПЦР (HCV РНК, HBV ДНК, HDV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты молекулярных тестов
НАСГ	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	Физикальный осмотр, ФПП, липидограмма, глюкоза крови, инсулин, HbA1c, УЗИ органов брюшной полости, в сложных случаях LBx	Отсутствие признаков метаболического синдрома (в т.ч. ожирения, АГ, инсулинорезистентности, СД 2, дислипидемии), признаков стеатоза печени при УЗИ и LBx
Гемохроматоз и симптомы перегрузки железом	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	Железо, ферритин в сыворотке крови, генетические исследования, в сложных случаях LBx	Отсутствие клиничко-лабораторных признаков перегрузки железом, отрицательные результаты генетических исследований, отсутствие сидероза печени
Лекарственное повреждение печени	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	Анамнез, ФПП, IgE, тест повреждения нейтрофилов, генетические исследования, в сложных случаях LBx	Отсутствие связи с приемом причинного препарата, отрицательные результаты аллерготестов и генетических исследований

9.4. Тактика лечения

9.4.1. Цель лечения

- Достижение полной ремиссии заболевания
- Предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и развития осложнений.

9.4.2. Немедикаментозное лечение и общие мероприятия включают:

- Режимные мероприятия: при высокой активности и декомпенсации цирроза - полупостельный режим;
- Рекомендации по питанию в рамках диеты № 5:
 - Исключение алкоголя;
 - Ограничение животного жира;
 - При асците - ограничение поваренной соли с сохранением достаточной калорийности и потреблением белка не менее 1,3 г/кг/сутки;

– У пациентов с избыточным весом – гипокалорийная диета;

– У пациентов, получающих КС, – саплементация витамином D, адекватное потребление кальция (молоко и молочные продукты, содержащие кальций добавки к пище);

- Физические упражнения;
- Вакцинация против гепатитов А, В и ежегодная вакцинация против гриппа;
- Защита от УФО у пациентов, находящихся на ИСТ.

9.4.3. Медикаментозное лечение включает иммуносупрессивную терапию, а также терапию осложнений в случае продвинутого заболевания печени.

Показания к назначению иммуносупрессивной терапии представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Показания к назначению иммуносупрессивной терапии

Показания к ИСТ	Критерии
Абсолютные	• АСТ >10 ВГН* • АСТ >5 ВГН + γ-глобулины >2 ВГН* • Мостовидный или мультицинарный некроз (гистологически)* • АЛТ >3 ВГН или ИГА >4 ВГН при тяжелом фиброзе / ЦП#
Относительные	• Наличие симптомов (слабость, артралгия, желтуха)** • АСТ и/или γ-глобулины ниже пороговых значений** • Пограничный гепатит (при отсутствии других гистологических признаков АИГ)*

Показания к ИСТ	Критерии
Нет показаний или имеются противопоказания	• Бессимптомные формы с нормальными или почти нормальными показателями • АСТ и/или γ-глобулинов** • Неактивный ЦП или минимальное портальное воспаление* • Тяжелая цитопения (Лейк. $<2,9 \times 10^9/\text{л}$ или Тц. $<50 \times 10^9/\text{л}$) или известный дефицит ТРМТ (для AZA)* • Компрессионные переломы позвоночника, психоз, тяжелый СД, неконтролируемая АГ, известная непереносимость преднизолона, AZA*

*Рекомендации AASLD 2010

#Рекомендации EASL 2015

При проведении ИСТ учитывают следующие положения:

- ИСТ назначается по строгим показаниям
- Режимы ИСТ включают монотерапию преднизолоном или его комбинацию с азатиоприном или другими препаратами
- Комбинированная терапия (преднизолон с одновременным или последующим добавлением AZA) рекомендуется в качестве первой линии
- Начальная доза преднизолона составляет 0,5-1 кг/сутки; более высокие дозы могут быстрее индуцировать ремиссию

• AZA назначается при уровне билирубина ниже 100 мкмоль/л в начальной дозе 50 мг/сутки, которая может повышаться до 1-2 мг/кг

• Лечение зависит от ответа и может быть индивидуализировано

• Индукцию ИСТ предпочтительно начинать в стационаре

• Режимы ИСТ, рекомендуемые различными международными сообществами, могут отличаться. Ниже приводятся рекомендации AASLD 2010 (таблица 12).

Исходы ИСТ при АИГ и тактика при них приведены в таблице 13.

Таблица 12 – Режимы ИСТ

	Монотерапия	Комбинированная терапия	
	Преднизолон, мг/сутки	Преднизолон, мг/сутки	Азатиоприн, мг/сутки
1 неделя	60	30	50
2 неделя	40	20	50
3 неделя	30	15	50
4 неделя	30	15	50
Далее	20	10	50
Основания для выбора	• Цитопения • Дефицит ТРМТ • Беременность • Онкопатология • Предполагаемый короткий или пробный курс (менее 6 мес.)	• Постменопауза • Остеопороз • Лабильный диабет • Ожирение • Акне • Эмоциональная лабильность • Гипертензия	

Таблица 13 – Исходы ИСТ

Исход	Критерии	Тактика
Полный ответ (ремиссия)	• Исчезновение симптомов • Нормализация трансаминаз или $\uparrow$ не $>2\text{N}$ • Нормальные уровни БИЛ и глобулинов • Нормальная гистология или минимальное воспаление без пограничного гепатита (запаздывает на 3-6 месяцев)	• ИСТ должна быть продолжена не менее 3 лет в общей сложности и не менее 2 лет после полной нормализации активности трансаминаз и уровня IgG • У пациентов с биохимической ремиссией свыше 2 лет перед отменой терапии показана LBx, и в случае наличия гистологической активности (HAI >3) лечение не должно прекращаться ↓ дозы преднизолона в течение 6 недель (2,5 мг/нед;) с последующей отменой AZA • Мониторинг рецидивов

Продолжение таблицы 13

Исход	Критерии	Тактика
Частичный ответ	- Незначительное / отсутствие улучшения клинических, лабораторных, гистологических данных во время ИСТ - Отсутствие ремиссии в течение 3 лет ИСТ	- При подтверждении АИГ и приверженности дозы преднизолона, AZA должны быть повышены или использованы альтернативные режимы терапии - У пациентов с частичным ответом на комбинированный режим AZA+ преднизолон возможно увеличение дозы AZA до 2 мг/сутки совместно с преднизолоном 5-10 мг/сутки с повторной биопсией в течение следующих 12-18 месяцев - У пациентов с частичным ответом на будесонид-содержащий режим показана замена будесонида на преднизолон (>20 мг/сутки) - В целом, ИСТ неопределенной длительности с подбором минимальных поддерживающих доз, предотвращающих ухудшение - Мониторинг декомпенсации
Неудачи терапии	Ухудшение клинических, лабораторных, гистологических показателей, несмотря на приверженность к терапии Развитие желтухи, асцита, ПЭ	- Повод для оценки диагноза и приверженности к лечению - Преднизолон 60 мг/сутки или Преднизон 30 мг/сутки + AZA 150 мг/сутки не <1 мес, ↓ доз Преднизолона на 10 мг и AZA на 50 мг ежемесячно при улучшении до стандартных поддерживающих - Альтернативные режимы ИСТ
Рецидив	Появление симптомов после отмены ИСТ	- Возобновление ИСТ, чаще в индукционном режиме - В ряде случаев ранняя диагностика рецидива позволяет обойтись меньшими дозами ИСТ - Пациенты с рецидивом после отмены адекватной ИСТ или с активацией АИГ во время поддерживающей ИСТ нуждаются в ИСТ неопределенной длительности

В ряде случаев ИСТ сопровождается развитием побочных явлений и осложнений, требующих ее модификации (таблица 14).

Таблица 14 – Наиболее частые побочные явления стандартной ИСТ

Побочные явления	Проявления	Тактика
Общие для преднизолона и AZA	- Непереносимость, противопоказания (≈10%) - Инфекции	↓ дозы или отмена причинного препарата - Прием переносимого препарата в подобранной дозе - Назначение антибактериальных и противовирусных препаратов
Для преднизолона	- Стероидозависимость - Кушингоид (у 80% в течение 2 лет ИСТ) - Остеопороз с компрессионными переломами позвоночника - СД - Катаракта - Эмоциональная лабильность - Акне - Ульцерогенный эффект	- Отмена у пациентов с развившимся тяжелым ожирением, косметическими дефектами или остеопорозом - У пациентов без ЦП при нежелательности приема преднизолона в качестве индукционной терапии может быть использована комбинация будесонид + AZA. Данных по длительному применению будесонида недостаточно - Назначение антисекреторных препаратов - Препараты кальция, витамин Д3, бисфосфонаты

Продолжение таблицы 14

Побочные явления	Проявления	Тактика
Для AZA	- Побочные явления минимальны при используемых поддерживающих дозах (50 мг/сутки) - Холестаз, тошнота, рвота, высыпания, цитопения (лейкопения), панкреатит, тератогенность (требует уточнения), онкогематологические заболевания (требует уточнения)	- Отмена у пациентов с развившимися побочными явлениями - У пациентов с непереносимостью AZA, препаратом выбора второй линии терапии является ММФ (эффективность и длительность при длительном применении требуют изучения). Альтернативной опцией является 6-МР - Использование AZA во время беременности только в случаях, когда риск превышает пользу

Помимо стандартных режимов в случаях их неэффективности и/или развития побочных эффектов, указанных в таблицах 13, 14, возможны альтернативные режимы терапии, представленные в таблице 15.

Таблица 15 – Альтернативные режимы ИСТ

Препарат	Режим	Комментарии
Будесонид	• 3 мг 3 раза в сутки со снижением дозы по достижении ответа	• В комбинации с AZA (1-2 мг/кг/сутки) у пациентов без ЦП
Мофетила микофенолат (ММФ)	• 1 г 2 раза в сутки, поддерживающие дозы – 500 мгх2/сутки	- У сложных пациентов, при непереносимости AZA - В комбинации с преднизолоном - Противопоказан при беременности

Кроме того, изучаются режимы терапии на основе циклоспорина А, такролимуса, инфликсимаба, метотрексата, циклофосфида, однако вследствие недостаточного числа данных по эффективности и безопасности их проведение возможно в рамках клинических исследований и только в специализированных центрах.

Существуют особые случаи АИГ, которые требуют дифференцированного подхода (таблица 16).

Таблица 16 – Особые случаи АИГ

Особые случаи	Тактика
Острое начало / Выраженная активация / Тяжелый АИГ	- Диагноз при остром начале сложен [ANA (-), низкий IgG] - Риск острой печёночной недостаточности при отсутствии лечения - Начало лечения возможно с пульс-терапии (Метилпреднизолон 1000 мг/сутки – 3 дня) - Должны быть назначены высокие дозы КС в/в (≥ 1 мг/кг) как можно раньше. При отсутствии эффекта в течение 7 дней пациент рассматривается в качестве кандидата для экстренной ТП
Фулминантный гепатит	- Высокие дозы иммуносупрессоров - ТП (5-летняя выживаемость – до 90%)
Мягкий АИГ (с низкой активностью трансаминаз)	- Наблюдение в динамике, биопсия печени каждые 2 года - УДХК 500-1000 мг/сутки
ЦП в исходе АИГ	- Адекватная ИСТ - При неактивном ЦП ИСТ не показана - Скрининг ГЦК (опухолевые маркеры + УЗИ) - При конечной стадии – ТП
АИГ в сочетании с ПБХ (синдром «перехлеста», АИГ-ПБХ вариантный синдром)	- Показана комбинация УДХК с ИСТ, а также патогенетическая терапия ПБХ согласно соответствующему протоколу (препараты кальция и/или бисфосфонаты, жирорастворимые витамины, противозудные препараты) - У пациентов с превалирующими чертами АИГ альтернативным подходом является начало лечения с ИСТ и добавление УДХК при недостаточной эффективности в отношении ПБХ

Продолжение таблицы 16

Особые случаи	Тактика
АИГ в сочетании с ХГС	• Первоочередное лечение АИГ • Высокие дозы ИСТ могут вызвать активацию ВГС • Применение интерферона противопоказано • При использовании безинтерфероновых режимов учитываются лекарственные взаимодействия
АИГ после ТП (рецидив или <i>de novo</i>)	• Лечится согласно стандартным подходам при АИГ
АИГ и беременность	• Контролируемый АИГ не является противопоказанием для беременности и грудного вскармливания • Согласно рекомендациям AASLD (2010), BSG (2011), EASL (2015), поддерживающая терапия AZA±преднизолон должна быть продолжена • Активация возможна в 1 триместре и особенно после родов, что может потребовать интенсификации ИСТ • ММФ противопоказан при беременности

В случае наличия осложнений цирроза печени или печеночной недостаточности, помимо ИСТ, назначается их лечение согласно соответствующим протоколам.

9.4.4. Перечень основных лекарственных средств представлен в таблице 17.

Таблица 17 – Перечень основных лекарственных средств

МНН	Фармакотерапевтическая группа
Преднизолон	Глюкокортикостероиды Код АТС А01АС54
Азатиоприн	Иммунодепрессанты Код АТС L04АХ01
Урсодезоксихолевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС А05АА02

9.4.5. Перечень дополнительных лекарственных средств представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Перечень дополнительных лекарственных средств

МНН	Фармакотерапевтическая группа
Будесонид	Глюкокортикостероиды Код АТС R03BA02
Мофетил микофенолат	Иммунодепрессанты селективные Код АТС L04AA06
Цефотаксим	Цефалоспорины III поколения Код АТС J01D D01
Цефтриаксон	Цефалоспорины III поколения Код АТС J01D D04
Ципрофлоксацин	Фторхинолоны Код АТС J01MA02
Офлоксацин	Фторхинолоны Код АТС J01MA01
Ацикловир	Противовирусный препарат Код АТС D06BB03
Ганцикловир	Противовирусный препарат Код АТС S01AD09
Пантопразол	Ингибитор протонной помпы Код АТС A02BC02
Эзомепразол	Ингибитор протонной помпы Код АТС A02BC05
Рабепразол	Ингибитор протонной помпы Код АТС A02BC04
Ранитидин	H2-гистаминоблокатор Код АТС A02BA02
Кальцитриол	Витамин D и его аналоги Код АТС D05AX02
Кальций Д3	Препараты кальция. Код АТС A12AA20
Альфакальцидол	Витамин D и его аналоги Код АТС A11CC03
Кальция карбонат + колекальциферол	Препараты кальция. Код АТС A12AA20
Кальция карбонат + кальция лактоглоконат	Препараты кальция. Код АТС A12AA20
Алендронат	Бисфосфонаты Код АТС M05BA04
Ибандроновая кислота	Бисфосфонаты M05BA06

9.5. Показания для консультации специалистов:

• При сочетании АИГ с другими аутоиммунными заболеваниями, а также при развитии побочных эффектов ИСТ может потребоваться консультация ревматолога, гематолога, дерматолога, офтальмолога, эндокринолога, инфекциониста;

• На стадии цирроза показана консультация хирурга-трансплантолога.

9.6. Профилактические мероприятия:

Не разработаны.

9.7. Мониторинг состояния пациента представлен в таблице 19.

Таблица 19 – Мониторинг состояния пациента

Клинические ситуации	Объем обследования
Все пациенты	• ФПП (как минимум АЛТ, АСТ, БИЛ, МНО, альбумин, общие глобулины или γ-глобулин) еженедельно в первые 6-8 недель ИСТ, далее – каждые 2-3 месяца • Биопсия печени (верификация заболевания, его активности и тяжести; спустя 1 год после нормализации трансаминаз - гистологической ремиссии) • дерматологический мониторинг не-меланомного рака кожи у пациентов на длительной ИСТ
ЦП	АФП + УЗИ каждые 6 месяцев (скрининг ГЦК)
Лечение КС	• Денситометрия позвоночника и бедренных костей перед началом терапии и далее ежегодно • Офтальмологический осмотр (на предмет катаракты, глаукомы) периодически • ОАК, глюкоза крови – периодически
Лечение AZA	• ОАК ежемесячно в период ИСТ • Функциональные пробы почек – ежемесячно • При возможности – определение ТРМТ

9.8. Индикаторы эффективности лечения

- Нормализация ФПП
- Отсутствие прогрессирования/ регрессия заболевания печени.

9.9. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**:

9.9.1. Показания для плановой госпитализации:

- Тяжелые формы АИГ:
- Фульминантный гепатит

- Цирроз печени с осложнениями
- Аутоиммунный гепатит у беременных
- Биопсия печени
- Неэффективность терапии и токсичность препаратов на амбулаторном уровне

9.9.2. Показания для экстренной госпитализации:

- Фульминантный гепатит/тяжелые, молниеносные формы гепатита
- Цирроз печени с осложнениями.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ**:

Не проводится.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ**:

12.1. Диагностические критерии на стационарном уровне**:

Соответствуют таковым на амбулаторном уровне.

12.2. Диагностический алгоритм:

Соответствует таковым на амбулаторном уровне.

12.3. Перечень основных диагностических мероприятий:

Соответствует таковому на амбулаторном уровне.

12.4. Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

Кроме диагностических мероприятий, указанных для амбулаторного уровня, включает биопсию печени.

12.5. Тактика лечения**:

Соответствует таковой на амбулаторном уровне.

12.6. Перечень основных лекарственных средств:

Соответствует таковому на амбулаторном уровне.

12.7. Перечень дополнительных лекарственных средств:

Соответствует таковому на амбулаторном уровне.

12.8. Таблица сравнения препаратов****;

12.9. Хирургическое вмешательство с указанием показаний для оперативного вмешательства, согласно приложению 1 к настоящему КП;

Жизнеугрожающие осложнения ЦП (варикозное расширение вен пищевода и желудка, резистентный асцит) служат показанием к выполнению хирургических вмешательств, таких как:

- Склерозирование или лигирование варикозных вен;
- Наложение портокавальных анастомозов;
- Трансъюгулярное портокавальное шунтирование;
- Трансплантация печени.

12.10. Показания для консультации специалистов:

Соответствуют таковым на амбулаторном уровне, см. пункт 9.11.

12.11. Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- Острая печеночная недостаточность.

12.12. Индикаторы эффективности лечения.

- Нормализация функциональных проб.
- Отсутствие прогрессирования/ регрессия заболевания печени.

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ СОГЛАСНО ПРИЛОЖЕНИЮ 3 К НАСТОЯЩЕМУ КП.

15. СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЗУЕМЫЕ В ПРОТОКОЛЕ

АГ – артериальная гипертония	Тц – тромбоциты
АИГ – аутоиммунный гепатит	ТЦП – тромбоцитопения
АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия	ТЦПП – тромбоцитопеническая пурпура
АИЗ – аутоиммунное заболевание	УДХК – урсодезоксихолевая кислота
АЛТ – аланинаминотрансфераза	УЗДГ – ультразвуковая доплерография
Анти-ТГ – антитела к тиреоглобулину	УЗИ – ультразвуковое исследование
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ФПП – функциональные пробы печени
Ауто-АТ – ауто-антитела	ХВГ – хронический вирусный гепатит
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	ХГ – хронический гастрит
БАК – биохимический анализ крови	ЦП – цирроз печени
БИЛ – билирубин	ЩФ – щелочная фосфатаза
ВГН – верхняя граница нормы	ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза	ЭКГ – электрокардиограмма
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома	ЭхоКГ – эхокардиография
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ААА - антиактиновые антитела
ЗСТ – заболевания соединительной ткани	AASLD – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
ИГА – индекс гистологической активности	АМА/АМА-M2 – антимитохондриальные антитела
ИПП – ингибитор протонной помпы	АНА– антинуклеарные антитела
ИСТ – иммуносупрессивная терапия	АНСА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ИФН-терапия – интерфероновая терапия	anti-LC-1 - антитела к цитозольному антигену печени 1 типа
КС - кортикостероиды	anti-LKM-1 - аутоантитела к микросомам печени и почеч 1 типа
КТ – компьютерная томография	anti-SLA – антитела к растворимому антигену печени
МНО – международное нормализованное отношение	anti-SLA/LP - антитела к растворимому антигену печени/антитела против антигена печени и поджелудочной железы
МРТ – магнитно-резонансная томография	Anti-HAV IgM – антитела класса IgM к вирусу гепатита А
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит	Anti-HCV - антитела к антигенам вируса гепатита С
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты	Anti-HEV Ig M – антитела класса IgM к вирусу гепатита Е
НЯК – неспецифический язвенный колит	ASMA – антитела к гладкой мускулатуре
ОАК – общий анализ крови	AZA – азатиоприн
ОАМ – общий анализ мочи	BSG – Британское общество гастроэнтерологов
ОБП – органы брюшной полости	HBsAg - поверхностный антиген вируса гепатита В
ОВГ – острый вирусный гепатит	HCV RNA – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки	HBV DNA – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
ПБЦ(Х) – первичный билиарный цирроз (холангит)	IAIHG – международная группа по изучению аутоиммунного гепатита
ПВ – протромбиновое время	LBx – биопсия печени
ПСХ – первичный склерозирующий холангит	LKM – антитела к микросомам печени
ПТИ – протромбиновый индекс	MMF – мофетила микофенолат
ПЦР – полимеразная цепная реакция	6-MP – 6-меркаптопурин
СД – сахарный диабет	pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
СКВ – системная красная волчанка	TPMT – тиопуриновая метилтрансфераза
СРБ – С-реактивный белок	
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	
Т4 –тироксин	
ТП – трансплантация печени	
ТТГ – тиреотропный гормон	

16. СПИСОК РАЗРАБОТЧИКОВ ПРОТОКОЛА С УКАЗАНИЕМ КВАЛИФИКАЦИОННЫХ ДАННЫХ:

- Нерсесов А.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, председатель Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, AASLD, APASL, Комитета экспертов ВОЗ, Алматы, Казахстан;
- Калиаскарова К.С. – д.м.н., руководитель Центра гепатологии АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», главный внештатный гастроэнтеролог

гепатолог МЗ РК, заместитель председателя Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, г. Астана, Казахстан;

3. Джумабаева А.Е. – магистр медицины, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, г. Алматы, Казахстан;

4. Конысбекова А.А. – ведущий специалист Республиканского координационного центра гепатологии и гастроэнтерологии КФ «УМС»;

5. Мажитов Т.М. – д.м.н., профессор АО «Медицинский университет Астана», профессор кафедры клинической фармакологии и интернатуры, клинический фармаколог.

17. УКАЗАНИЕ НА ОТСУТСТВИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ: ОТСУТСТВУЮТ

18. СПИСОК РЕЦЕНЗЕНТОВ:

1. Маевская М.В. – д.м.н., профессор, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, вице-президент Российского общества по изучению печени, член EASL, г. Москва, Россия;

2. Жанкалова З.М. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан.

19. УСЛОВИЯ ПЕРЕСМОТРА

Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при на-

личии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

20. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193-213

2 Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011; iLiver: <http://www.iliver.eu/>

3 Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company; 1998. P. 1265-74

4 Wolf DC, Raghuraman UV, Anand BS, Baldassano R, et al. Autoimmune Hepatitis. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/172356-clinical>;

5 Caprai S, Vajro P, Ventura A, et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):803-6

6 Wiegand C, Schramm C, Lohse AW. *Semin Liver Dis*. Aug 2009;29(3):254-61.

7 Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1198-206

8 Manns MP1, Strassburg CP. Therapeutic strategies for autoimmune hepatitis.

9 *Dig Dis*. 2011;29(4):411-5. doi: 10.1159/000329805. Epub 2011 Aug 30; iLiver: <http://www.iliver.eu/>;

10 Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Gershwin E. *Semin Liver Dis*. 2007;27(2):214-226

11 Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H et al. *Hepatol Int*. 2009;3:556-562

12 Manns MP1, Strassburg CP. *Dig Dis*. 2011;29(4):411-5. doi: 10.1159/000329805;

13 Strassburg CP, Manns MP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:673-687

14 Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol*. 2006;44(2):400-6. [Medline]

15 Tripathi D, Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. *Semin Liver Dis*. 2009;29(3):286-96. [Medline]

16 Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):693-700. [Medline];

17 Duclos-Vallee JC, Sebag M, Rifai K, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut*. 2003;52(6):893-7. [Medline]

18 Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, Bastiampillai RJ, Bain VG, Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1254-1261. [Medline];

19 Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut*. 1980;21:78-83

20 Czaja AJ, Freese DK. American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36:479-4972

21 Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorham, Edward L. Krawitt, Giordina Mieli-Vergani, Diego Vergani, and John M. Vierling. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis 2010 (AASLD);

22 EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2015;63:971-1004

23 Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. Albert J. Czaja. *Gut Liver*. 2016;10(2):177-203

24 Autoimmune Hepatitis (Updated: Feb 18, 2016). David C Wolf. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/172356-overview/>.