

«Созылмалы аутоиммунды гепатит:
диагностдық критерийлері, ем
шаралары».



Жоспар



- ◆ **I.Кіріспе**
- ◆ **II.Негізгі бөлім**
 1. **Жіктемесі**
 2. **Диагностика әдістері, тәсілдері**
 3. **Емдеу әдістері**
- ◆ **III.Пайдаланылған әдебиет**

АХЖ	–	Аурулардың халықаралық жіктемесі
АМҚ	–	антимитохондриялды антиденелер
АИГ	–	аутоиммунды гепатит
анти-L С	–	бауырдың цитозольды қарсыгеніне антиденелер
анти-L КМ	–	бауырдың және бүйректердің микросомаларына антиденелер
анти-L Р	–	бауырдың және ұйқы безінің ақуыздарына антиденелер
анти-S LA	–	ерітілмелі бауырдың қарсыгендеріне антиденелер
ANCA	–	нейтрофилдер цитоплазмасына антиденелер
ІҚА	–	Ішектердің қабыну аурулары
ҚД	–	антиденелер
АБХ	–	аутоиммунды беріштенуші холангит
ИК	–	иммунды кешендер
ИФА	–	иммуноферментті анализ
ГБИ	–	гепатиттің белсенділік индексі
АИТ	–	аутоиммунды тиреоидит
БДЗ	–	бауырдың дәрілік зақымдануы
ММФ	–	микофенолатамофетил
АБЦ	–	алғаш билиарлы цирроз
АБХ	–	алғаш беріштенуші холангит
РА	–	ревматоидты артрит
СТЖ	–	сывороткадағы трансаминаздарының

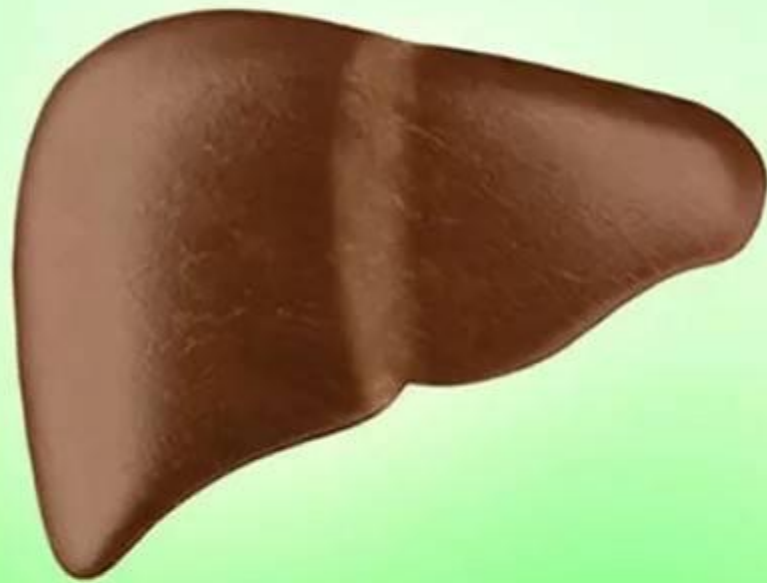
СРБ	–	С-реактивты протеин
УДЗ	–	ультрадыбыстық зерттеу
6-МП	–	6-меркаптопурин
6-ТГН	–	6-тиогуанинды нуклеотидтер
IgA	–	А иммуноглобулиндер
ANA	–	антинуклеарлы антиденелер
dsDN A	–	екіспиральды ДНҚ
IAiHG	–	аутоиммунды гепатиты зерделеу бойынша Халықаралық топ
HLA	–	адамның лейкоцитарлық қарсыгендер
SMA	–	бірыңғай салалы бұлшықеттерге антиденелер
ЖҚЖ	–	жүйелі қызыл жегі

Кіріспе

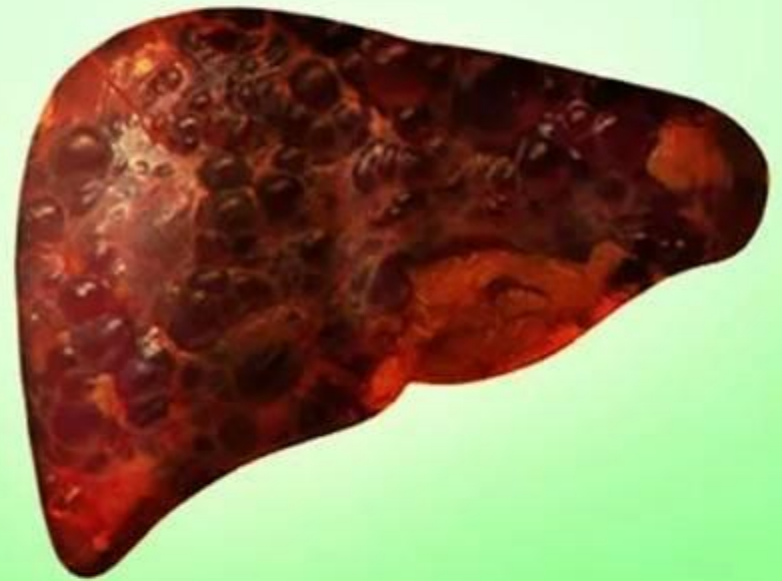
- Аутоиммунды гепатит – белгісіз этиологиялы ұзақ сақталушы (шешілмеген), әсіресе перипортальды гепатитпен немесе айқымдырақ қабыну үдерісімен сипатталатын, гипергаммаглобулинемиямен ілесіп жүретін, сарысуда тіндік аутоантиденелердің барымен сипатталатын және көп жағдайларда иммуносупрессивті терапияға жауап қайтаратын бауырдың қабынуы.

Коды	Атауы
K75.4	Аутоиммунды гепатит

Autoimmune Hepatitis



Healthy Liver



AIH

Жіктемесі

1-ші тип	2-ші тип	3-ші тип
<p>балалардың 1:20 титрінде сарысудағы антинуклеарлы (antinuclearantibodies, ANA) және/немесе бірыңғай салалы бұлшықеттерге қарсы антиденелердің (smoothmuscleantibody, SMA) бар болуымен сипатталады. Аурудың классикалық нұсқасын таныстыратын бұл типтің сыбағасына барлық АИГ жағдайларының 90% кездесіп тұрады 1-типті АИГ кез келген жас мөлшерінде, бірақ ең жиісі 10 нан 20 жасқа дейін немесе 45 тен 70 жасқа дейін кездеседі.</p>	<p>2-ші типті АИГ кезінде сарысуда бауыр жасушаларының микросомаларына және 1 типті (anti-LKM 1) бүйректер шумағы аппаратының эпителиальды жасушаларына антиденелерді анықтайды. 2-ші типті АИГ барлық АИГ жағдайларының шамамен 3-4% құрайды, 2 жастан 14 жасқа дейінгі балалар науқастардың едәуір бөлігін құрайды.</p>	<p>көп мамандар қолдамайды, өйткені ерітілетін бауырлық антигеннің (қарсы-SLA) серологиялық маркері 1-ші типті АИГ кезінде де, сондай-ақ 2-ші типті АИГ кезінде де кездеседі.</p>

Диагностикалық критерийлері

Шағымдар және анамнез:	Физикалық қарап-зерттеу
<ul style="list-style-type: none">· әлсіздік;· эпигастрияда ыңғайсыздық;· терінің жеңіл қышынуы;· тәбетсіздік;· жүрек айну;· миалгия;· іш өту;· кушингоид;· артралгиялар;· акне;· ісінулер;· гирсутизм;· етеккірдің тоқтауы;· плеврит кезіндегі кеудедегі ауырсыну.	<ul style="list-style-type: none">· гепатомегалия;· сарыауру;· спленомегалия;· телеангиоэктазалар;· асцит;· энцефалопатия;· АИГ гематологиялық бұзылушылықтармен манифестациясы мүмкін: гиперспленизм, аутоиммунды гемолитикалық анемия (Кумбс-позитивтік), пернициозды анемия, идиопатикалық тромбоцитопениялық пурпура, эозинофилия.

Зертханалық зерттеулер

жалпы қан анализі: лейкопения, нормохромды анемия, ретикулоцитоз, тромбоцитопения, ЭГЖ жоғарылауы, эозинофилия (сирек);

жалпы зәр анализі: әдеттегідей, ерекшеліктерсіз;

қанның биохимиялық анализі: аминотрасфераз деңгейінің жоғарылауы (1,5-50 есеге); тікелей фракция есебінен, билирубин 2 еседен көпке жоғарылаған; сілтілі фосфатаза деңгейі әдетте қалыпты немесе аздап көтерілген; гаммаглутамилтранспептидазалар (ГГТП) белсенділігі жоғарылауы мүмкін; гипоальбуминемия; ү-глобулиндер немесе IgG құрамы қалыпты деңгейден 2 еседен көп жоғары;

Серологиялық зерттеулер: ANA, SMA, LKM, LC-1 – тікелей емес иммунофлуоресценция әдісімен; SLA/LP – ИФА/Вестерн-иммуноблотинг әдісімен. Балалар популяциясында аутоантиденелер титрлары аурудың белсенділігімен арақатынас орнатады және емдеуге деген жауапты бақылау мақсаттарында пайдаланылуы мүмкін. Қарсы-LKM1 жоғары титрлары болжамдылықтың жоғары үлесімен АИГ диагнозын нақтылайды, бауыр биопсиясының біркелкі емес нәтиже жағдайына қарамастан кейбір пациенттерде аурудың манифестациясынан кейін бірнеше айдан кейін пайда болуы мүмкін;

Коагулограмма – протромбинді индекстің төмендеуі, гипофибриногенемия, тромбинді уақыттың төмендеуі;

Күмбс сынағасы – оң нәтиже;

Аспаптық зерттеулер

- **Бауырдың және көкбауырдың УДЗ:** бауырдың және сирек түрде көкбауырдың ұлғаюын, портальды гипертензия және бауыр циррозы белгілерін анықтауға мүмкіндік береді [5]; ЭКГ жүрек-қантамыр жүйесінің жағдайын зерттеу мақсатында [5,7];
- Эзофагогастродуоденоскопия:** өңеш және асқазанның варикозды кеңейген тамырларының бар болуына тексеру [3,5,6];
- Бауырдың биопсиясы:** қабыну үдерісінің белсенділік кезеңін және аурудың кезеңін анықтайды, сондай-ақ басқа нозологиялық нысандарды жоққа шығарады.
- Перипортальды немесе перисептальды гепатиттың бар болуы тән: лобулярлы компонентпен үйлесімде немесе үйлесімде емес лимфоплазмоцитарлы инфильтрация және портты-портальды немесе портты-портальды сатылы некроздардың, жиі бауыр жасушаларының табакшаларының және түйінді регенерацияның түзілуімен.

Аутоиммундық және созылмалы вирусты гепатиттің дифференциалдық диагностикасы

Көрсеткіштер	Аутоиммундық гепатит	Созылмалы вирусты гепатит
Жынысқа байланысты	Көбіне әйелдерде	Көбіне еркектерде
Жас шамасы	Жиілеу 10-25 жас аралығында	Көбіне 30-дан асқан шақта
Этиологиясы	Белгісіз. Түрткі факторлары: вакцинация, инсоляция, жүктілік.	Гепатотроптық вирустар В,С,Д т.б.
В,С,Д вирустардың серологиялық маркерлері	Болмайды	Болады
Тегіс салалы бұлшықетке, ядроларға, бауырдың еритін антигендеріне аутоантиденелер	Болады. Антидененің түрі аутоиммундық гепатиттің типіне тәуелді	Тән емес
Клиникалық барысы	Үздіксіз өрістейтін, бауыр циррозына тез әкелетін	Баяу, спонтанды ремиссияларға бейім

Бауырдан тыс жүйелік белгілер	Болуы тән	Сирек байқалады
Аминотрансферазалардың деңгейі	Бес есе, одан да аса тұрақты жоғарылайды	Көбіне субнормалықтан жоғары деңгейге дейін
Бауырдың қабыну инфильтрациясының түрі	Басым плазмажасушалық	Басым лимфоидтық
Қанда жегі жасушаларының болуы	Тән	Тән емес
Гипергаммаглобулинемия	Өте биік (20г/л артық)	Әдетте орташа шамада
Интерферонмен емдеу	Жағдайды нашарлатады	Репликация кезінде оң әсер етеді
Глюкокортикоидпен емдеу	Әсер етеді	Әсері әртүрлі

Аутоиммундық гепатит



Гепатитке тән белгілер көбіне аяқ астынан пайда болады. Телеангиоэктазия, пальмарлы эритема, бауыр тығыздалған және ұлғайған, спленомегалия, әйелдерде аминорея, еркектерде гинекомастия, полиартрит. Перипорталды гепатит, гипергаммаглобулинемия, трансаминазаның белсенділігінің жоғарылауы, церулоплазма, мыс және антитрипсин қалыпты мөлшерде, сарысудағы бауырлық антиденелердің болуы. Сонымен қатар, қан сарысуында вирус маркерлері болмайды, өт жолдарының зақымдануы және бауыр мен басқа ағзаларда мыс шөгінділерінің болмауы. Анамнезінде гемотрансфузия мен гепатотоксикалық дәрілерді қолданғаны туралы ақпараттың болмауы. Стероидты қабынуға қарсы препараттарды және иммуносупрессорларды бергенде науқастың жағдайы жақсарады.

Созылмалы вирусты гепатит



Созылмалы гепатитте науқастың жағдайы біршама жақсы болады және симптомдары айқын байқалмайды немесе жасырын түрде өтеді. Бауырдың тұрақты ұлғаюы, оң жақ қабырға астындағы тұйық ауру сезімі, майлы тағамдарды көтере алмаушылық, геморрагиялық синдромдар, сарғаю синдромы, артралгия, ксантелазма, ксантомалар байқалады. СГ ферменттердің белсенділігі шамалы көтеріледі. Гепатомегалия байқалады. Қанның сары суында вирустың маркерлері және Ig G табылады. Қанда шамалы лейкоцитоз бен ЭТЖ-ның жоғарылауы болады. УДЗ-да тек бауыр паренхимасының ұлғайғанын көреміз.

Емдеу тактикасы (стационар)

□ Дәрі-дәрмексіз емдеу:

- цирроздың жоғары белсенділігі және декомпенсация кезінде – жартылай төсек режимі;
- жас мөлшеріне қарай тамақтану, Певзнер бойынша № 5 диета, ісіну немесе асцит бар болған жағдайда – ас тұз мөлшерін және сұйықтық балансын өлшеу арқылы сұйықтықты шектеу; КС алушы пациенттерде – кальцийге бай қосымша азық-түліктер (сүт және сүт өнімдері);
- ЕДМ;
- ИСТ-дағы пациенттерді УФС-ден қорғау;
- Пациентті оқыту: сұйықтық теңгерімін бақылау, диетаны ұстану.

Иммуносупрессивті терапияға көрсетілімдер

Абсолютты	Қатысты	Көрсетілімдер жоқ
АСТ жоғарылауы ≥ 10 рет (ДД – А) АСТ жоғарылауы ≥ 5 рет және гаммаглобулиндер ≥ 2 рет (ДД – А)	Симптомдар (әлсіздік, артралгиялар, сарыауру) Сарысулық АСТ және/немесе абсолютты критерийлерден төмен гаммаглобулинде	Қалыпты АСТ және гаммаглобулиндер қалыпты деңгейі төңірегіндегі асимптоматикалық ағым Белсенді емес цирроз немесе жеңіл қақпалық қабыну (қақпалы гепатит) Ауыр цитопения (лейкоциттер $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$ немесе тромбоциттер $< 50 \times 10^9/\text{л}$) немесе азатиоприноммен емдеу жағдайында белгілі ТПМТ* тапшылығы Омыртқалар компрессиясы, психоз, бақыланбайтын диабет және гипертензия
Мостовидты некроздар немесе гистология бойынша мультициарлы некроздар	Өтпелі гепатит Остеопения, эмоционалды тұрақсыздық, гипертензия, диабет, немесе цитопения (лейкоциттер $\leq 2,5 \times 10^9/\text{л}$ немесе тромбоциттер $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$)	

*ТПМТ – тиопуринметилтрансфераза

- Иммуносупрессивті терапияны өткізу кезінде (ИСТ) келесі жағдайлар есепке алынады [7, 8, 11, 12]:
 - ИСТ қатаң көрсетілімдер бойынша тағайындалады. ИСТ режимдері преднизолонмен/оның азатиопринмен құрамдастырылуын қосады (1–2 мкг/кг/тәу) немесе 6-МП (1,5 мг/кг/тәу) (ДД – А).
 - Құрамдастырылған терапия (бір уақытта/келесіде азиатиоприн қосумен преднизолон) бірінші кезек ретінде ұсынылады (ДД – В);
 - Преднизолонның бастапқы дозасы тәулігіне 0,5-1 мг/кг құрайды; одан жоғарырақ дозалар тезірек ремиссияның болуын ықпалдандыруы мүмкін, алайда кортикостероидтар үшін сипатты жанама әсерлер есебінен;
 - Азатиоприн билирубинның 100 мкмоль/л деңгейі кезінде тәулігінде 0,5 мг/кг дозасында тағайындалады. Оны уыттық көріністер есебімен және қолдаушы дозаға жауапқа дейін жоғарылатады, тәулігіне 100мг көп емес;
 - Емдеу жауапқа байланысты және жекелендірілуі мүмкін. ИСТ ынталандыруын стационарда бастаған дұрысырақ.

Дәрілік топ	ДЗ халықаралық патенттелмеген атауы	Қолдану тәсілі	Дәлелділік деңгейі
Глюкокортикостероидтар	Преднизолон	тәулігіне 1-2 мг/кг-нан (60 мг көп емес) 2-3 қабылауға ауыз арқылы, ұзақтығы – 6 кестені қараңыз.	B
Иммунодепрессанттар	Азатиоприн*	тәулігіне 0,5-1 мг/кг, 2-3 қабылдауға 100 мг-нан көп емес, ремиссияға қолжеткізуге дейінгі ұзақтықта, 6 кесте. (3 ай ішінде жақсарулар болмаса – басқа препараттарға ауыстыру).	B
Бауыр қызметіне әсер ететін препарат	Урсодезоксихол қышқылы	тәулігіне 10 -15 мг/кг 2-3 рет – 30 күн	D

□ Хирургиялық араласу [7, 12]:

1) Бауыр трансплантациясы [7, 12].

Көрсетілімдер:

- өткізіліп жатқан терапияға резистенттілік және аурудың тоқтаусыз ілгерілеуі;
- стероидты және цитостатикалық терапияға айқын жанама әсер;
- цирроз декомпенсациясы белгілерінің пайда болуы;
- өңештің варикозды-кеңейген тамырларынан қан кету.

Қарсы көрсетілімдер:

- жүректің, өкпенің ауыр аурулары;
- белсенді инфекциялық үдеріс;
- местастаздары бар қатерлі өскіндер;
- бас миының ауыр зақымданулары.

Әрі қарай емдеу:

- өмір бойы диспансерлік қарауда болу (бірінші жылы тоқсан сайын – 2 жыл ішінде үдеріс белсенділігінің серологиялық және зертханалық маркерлерін міндетті анықтаумен; әрі қарай – жылына 2 рет);
- стационардан шыққаннан кейін амбулаторлы деңгейде: интеркуррентты аурулардың профилактикасы, жас мөлшеріне қарай диета, әдеттегі режим, дене белсенділігін дозалау;
- ұзақ сақталатын басқа симптомдар (толық ремиссияның жоқтығы) мектепке баруға қарсы көрсетілім болып табылмайды.

Емдеу тиімділігінің индикаторлары:

- бауырдың функционалдық сынамаларының қалыпқа келуі;
- қанда IgG деңгейінің қалыпты болуы;
- бауыр биопсиясының деректері бойынша қабынба белсенділігі жоқ болған жағдайда аутоантиденелердің теріс немесе төмен титрлары;
- интоксикация симптомдарының төмендеуі/ жоғалуы.

Пайдаланылған әдебиеттер

Тізімі:

- Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010; 51: 2193– 2213.
- Гундобина О.С. Диагностика и течение аутоиммунного гепатита у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2001.№6, с. 36-37.
- Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: новый взгляд и новые возможности лечения. *Пособие для врачей*. М., 2014. 34с.
- Тюрина Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В., Ратникова М.А., Полотнянко Е.Ю. Особенности клинического течения и терапии аутоиммунного гепатита у детей. *Вопросы практической педиатрии* 2008; 4: 16-20.