

АВТОИМУННИ ЧЕРНОДРОБНИ БОЛЕСТИ

Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус)

В групата на автоимунните чернодробни болести се включват автоимунният хепатит, първичната билиарна цироза, първичният склерозиращ холангит и вариантите им форми. Клиничните прояви и естественият ход на болестта варират значително и затрудняват поставянето на диагнозата и лечението.

Етиологията на автоимунните чернодробни болести не е уточнена. По тази причина класификацията им се основава по-скоро на консенсусни схващания, отколкото на твърди факти. Освен това, клиничните наблюдения показват, че част от пациентите имат белези на повече от една автоимунна чернодробна болест, което създава условия за противоречия при дефинирането на диагностичните критерии и определянето на терапевтичния подход. Различията в клиничния ход на болестта при отделните пациенти създават трудности и при оценката на ефективността от лечението.

Предимното засягане на пациенти в активна възраст, склонността на автоимунните болести към прогресия до цироза, чернодробна недостатъчност и смърт, трудното повлияване от сега съществуващото лечение и необходимостта от чернодробна трансплантация определят голямата социална значимост на тези заболявания.

I. Автоимунен хепатит

Автоимунният хепатит (АИХ) е възпалително заболяване на черния дроб с неизвестна етиология. Характерно за него е наличието на interface-хепатит, портална плазмоцитна инфилтрация, хипергамаглобулинемия и автоантитела.

Честота и ход на заболяването:

Честотата на АИХ е 1.9-16.9/100 000. Жените боледуват по-често. Заболяването е с бърза прогресия - 40 % от нелекуваните случаи с тежък АИХ умират в първите 6 месеца след поставяне на диагнозата, а над 40 % от останалите развиват цироза. В първите 2 години след формирането на цироза, при повече от половината от пациентите се установяват варици на хранопровода и 20% от тях загиват от хеморагия.

Трайното повишение на аминотрансферазите над 10 пъти над горната референтна стойност (ГРС) или повишението им над 5 пъти над ГРС в съчетание с повишение на гамаглобулините над 2 пъти над ГРС, са предсказващ фактор за ранна смъртност. Наличието на bridging-некрози или мултиацинарни некрози при хистологичното изследване определя развитие на цироза за 5 години в над 80% от случаите при смъртност 45%. При по-леки лабораторни и хистологични промени цироза се развива за 15 г. при половината от пациентите при смъртност от чернодробна недостатъчност в 15% от случаите.

Често началото на болестта е остро, възможно е и фулминантно протичане с остра чернодробна недостатъчност.

Диагностични критерии:

За поставяне на диагнозата е необходимо да се установят характерните за болестта клинични, лабораторни и хистологични промени, и да се изключат други състояния, които наподобяват АИХ. Основно значение имат изследването на серумните аминотрансферази и гама-глобулини, наличието на АНА и/или АГМА (ако са негативни – на анти-LKM1), и извършването на чернодробна биопсия.

Хистологичното изследване е задължително за поставяне на диагнозата, определяне на тежестта на заболяването и показанията за лечение. Нивото на серумните аминотрансферази и гама-глобулини не отразява хистологичното увреждане и присъствието или липсата на цироза. Характерни белези на АИХ са наличието на interface-хепатит и портален плазмоцитен инфилтрат. Хистологичните промени не са строго специфични. Важно е да се изключат някои херeditарни (болест на Wilson, алфа-1-антитрипсинов дефицит, хемохроматоза), инфекциозни (хепатит А, В, С) и лекарствено-индуцирани (minocycline, nitrofurantoin, isoniazid, propylthiouracil, alfa-methyldopa) състояния, които могат да наподобят описаните промени. При сигурни инструментални данни за сформирана цироза и при декомпенсирано заболяване с асцит, иктер или енцефалопатия не се извършва перкутанна чернодробна биопсия.

Необходимо условие за диагнозата е и наличие на конвенционални за заболяването автоантитела –АНА, АГМА, анти-LKM1, анти-SLA/LP. Субкласификацията на АИХ включва 3 типа според вида на автоантителата в серума: I тип (най-чест) – с наличие на АНА и/или АГМА; II тип – с наличие на анти-LKM1. Разновидност на

II тип представлява съчетанието му със синдрома на автоимунна полиендокринопатия-кандидоза-ектодермална дистрофия (APCED); III тип – с наличие на анти-SLA/LP.

Счита се, че етиологията на трите типа АИХ е единна. Отговорът им към лечение е сходен и по тази причина на субкласификацията не се придава съществено клинично значение. Изключение представлява съчетанието на АИХ II тип с APCED, което има особено агресивен ход и не отговаря добре на стандартните имunosупресивни режими.

Диагностичните критерии за АИХ дават възможност за преценка на сигурността на диагнозата и са обект на постоянно актуализиране (табл. 1). Различията между вероятната и сигурната диагноза се основават предимно на стойността на серумните гама-глобулини и IgG, титъра на автоантителата и експозицията на други хепатотоксични фактори. Няма изискване за определена продължителност на заболяването, за да се приеме, че е хронично. Наличието на клинични, лабораторни или хистологични промени от холестатичен характер са против диагнозата АИХ. Възможно е съчетание с първичен склерозиращ холангит, с първична билиарна цироза или с автоимунен холангит в рамките на т.нар. overlap-синдром.

Табл. 1. Диагностични критерии за АИХ.

Изисквания	Сигурен АИХ	Вероятен АИХ
Липса на генетично заболяване	Нормален фенотип на алфа-1-антитрипсин	Частичен дефицит на алфа-1-антитрипсин
Липса на активна вирусна инфекция	Няма маркер за настояща инфекция с вируси на хепатит А, В, С	Няма маркер за настояща инфекция с вируси на хепатит А, В, С
Липса на токсично увреждане	Дневна консумация на алкохол <25 g и няма скорошна употреба на хепатотоксични медикаменти	Дневна консумация на алкохол <50 g и няма скорошна употреба на хепатотоксични медикаменти
Лабораторни изследвания	Предимно увеличение на аминотрансферазите Увеличение на гама-глобулините или IgG поне 1.5 пъти над ГРС	Предимно увеличение на аминотрансферазите Всякакво повишение на гама-глобулините
Автоантитела	Стойност на АНА, АГМА или анти-LKM1 поне 1:80 (при деца поне 1:20) Липса на AMA	Стойност на АНА, АГМА или анти-LKM1 поне 1:40 или наличие на други автоантитела (pANCA, анти-ASGPR, анти-SLA/LP, анти-LC1)
Хистологични промени	Interface-хепатит Липсват увреждане на жлъчните канали, грануломи или отчетливи промени, характерни за друго заболяване.	Interface-хепатит Липсват увреждане на жлъчните канали, грануломи или отчетливи промени, характерни за друго заболяване.

Приета е и скорова система за оценка на степента на сигурност на диагнозата, която също се актуализира (табл. 2). Чувствителността ѝ за поставяне на диагнозата АИХ е 97-100% и основното ѝ предимство е при случаите с вариантни или атипични синдроми.

Табл. 2. Диагностична скорова система за атипичен АИХ при възрастни.

Категория	Фактор	Скор
Пол	Жени	+2
Съотношение AP/AsT (AIT)	>3	-2
	<1.5	+2
	>2.0	+3
	1.5-2.0	+2
	1.0-1.5	+1
Повишение на гама-глобулините или IgG (в пъти спрямо ГРС)	<1.0	0
	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
Титър на АНА, АГМА или анти-LKM1		
АМА	Позитивни АМА	-4
Маркери на активна вирусна инфекция	Позитивни	-3
	Негативни	+3
Хепатотоксични медикаменти	Да	-4
	Не	+1
Алкохол	<25 g/ден	+2
	>60 g/ден	-2
Съпътстващи имунни заболявания	Всякакво извънчернодробно заболяване с имунна генеза	+2
Други автоантитела	Анти-SLA/LP, анти-actin, анти-LC1, pANCA	+2
Хистологични промени	Interface-хепатит	+3
	Плазмоцити	+1
	Розетки	+1
	Нито едно от горните три	-5
	Промени в жлъчните канали*	-3
	Атипични промени**	-3
HLA	DR3 или DR4	+1
Отговор към лечение	Ремисия	+2
	Ремисия с последващ релапс	+3
Общ скор преди лечение	Сигурна диагноза	>15
	Вероятна диагноза	10-15
Общ скор след лечение	Сигурна диагноза	>17
	Вероятна диагноза	12-17

* Включва деструктивен холангит, недеструктивен холангит, дуктопения.

** Включва стеатоза, съдържание на желязо както при генетична хемохроматоза, алкохолен хепатит, белези на вирусно заболяване или включвания както при CMV или HSV.

Съобщения при поставяне на диагнозата:

При клинични и лабораторни основания за наличие на АИХ, здравноосигурителната система трябва да гарантира хоспитализация на пациента в Гастроентерологична клиника. Цел на болничния престой е осъществяването на чернодробна биопсия, Doppler-ово изследване на порталната система, горна ендоскопия за диагноза на варици на хранопровода, стомаха и портална хипертензивна гастропатия. Извършва се комплексна клинична, ехографска, хистологична и лабораторна оценка на тежестта на заболяването, наличието и степента на чернодробна недостатъчност, диагностицират се съпътстващите заболявания. Определят се показанията за провеждане на лечение и видът му.

Показания за лечение

При всички случаи с тежък АИХ е доказана ползата от кортикостероидна терапия. Пациентите с цироза и тежък АИХ отговарят на лечение както пациентите без цироза. Показанията за провеждане на лечение са абсолютни и относителни (табл. 3). Пациентите, при които не са изпълнени абсолютните критерии за лечение, се преценяват индивидуално. Лечение може да не се прилага при неактивна цироза, наличие само на interface-хепатит в отсъствие на bridging-некрози и мултиацинарни некрози, при сериозни съпътстващи заболявания или непоносимост към прилаганите медикаменти.

Табл. 3. Показания за лечение.

Абсолютни показания	Относителни показания
Повишение на AsT поне 10 пъти над ГРС	Наличие на симптоми (слабост, артралгии, иктер)
Повишение на AsT поне 5 пъти над ГРС в съчетание с повишение на гама-глобулините поне 2 пъти над ГРС	Стойност на AsT и/или гама-глобулините под нивото на абсолютните критерии
Bridging-некрози или мултиацинарни некрози	Interface-хепатит

Лечение на АИХ

Конвенционалното лечение се провежда с Dehydrocortison самостоятелно или в комбинация с Azathioprin (табл. 4).

Таблица 4. Конвенционални режими на лечение на АИХ.

	Самостоятелно Prednisone (mg/ден)	Комбинирано лечение Prednison +Azathioprine (mg/ден)	
Седмица 1	60	30	50
Седмица 2	40	20	50
Седмица 3	30	15	50
Седмица 4	30	15	50
Поддържаща доза	20	10	50
Предпочита се при:	Цитопения Бременност Малигнено заболяване Кратък курс (<6 месеца) Дефицит на Thiopurine - метилтрансфераза	Постменопаузално Остеопороза Лабилен диабет Затлъстяване Акне Емоционална лабилност Артериална хипертония	

Страничните действия на Dehydrocortison включват козметични промени, затлъстяване, остеопороза, вертебрална компресия, диабет, катаракта, хипертония и психози. Обичайно се развиват при лечение над 18 месеца при поддържаща доза над 10 mg. Прекъсване се налага при по-малко от 15% от случаите. Комбинираният режим е с по-малко стероид-индуцирани странични действия.

Страничните действия при лечение с Azathioprin включват холестатичен хепатит, венооклузивна болест, панкреатит, гадене, повръщане, обриви и потискане на костномозъчната функция. Наблюдават се при 15% от пациентите, лекувани с доза 50 mg и отзвучават след намаляване на дозата или спиране на медикамента. Теоретичният онкогенетичен риск при имunosупресивното лечение на АИХ спрямо нормалната популация е 1.4.

Конвенционалното лечение продължава, докато се отчете една от следните четири възможности (endpoints): постигане на ремисия, неуспех от лечението, непълен отговор или лекарствена токсичност (табл. 5). Не съществува фиксирана минимална или максимална продължителност на лечение. Ремисията рядко настъпва пред първите 12 месеца. 80% от пациентите влизат в ремисия в рамките на 3-годишно лечение. Хистологичното подобрене се отчита 3-6 месеца след клиничното и биохимичното, и настъпването му определя навлизането в ремисия и спирането на лечението. След преустановяване на лечението клиничният и лабораторен контрол се осъществяват всеки месец през първите 3 месеца и на всеки 3 месеца през първата година с оглед установяване на релапс.

Релапсът е реактивиране на заболяването след постигане на ремисия и спиране на лечението. Проявява се със слабост, артралгии и повишение на AsT над 3 пъти спрямо ГРС. В зависимост от хистологичната находка при спиране на лечението, при 20-100% от случаите с АИХ настъпва релапс. Първият релапс се третира с конвенционален режим на лечение. При пациентите с повече от един релапс се прилага постоянна поддържаща терапия с Dehydrocortison и/или Azathioprin с цел контрол над активността на заболяването, което е възможно в 70-90% от случаите.

10- и 20-годишната преживяемост на лекуваните пациенти с тежък АИХ надвишава 80%.

Таблица 5. Възможни резултати от конвенционалното лечение на АИХ и последващ подход.

Резултат	Критерии	Поведение
Ремисия	Липса на симптоми Нормални стойности на билирубина и гама-глобулините Нормални стойности на аминотрансферазите или повишение до 2 пъти над ГРС Нормална хистологична находка или минимално възпаление без interface-хепатит	Постепенно спиране на Prednisone в рамките на 6 седмици Спиране на Azathioprine Редовно мониториране за настъпване на релапс
Неуспех от лечението	Клинично, лабораторно и хистологично влошаване на фона на стриктно провеждано лечение Повишение на аминотрансферазите с 67% Поява на иктер, асцит или чернодробна енцефалопатия	Prednisone 60 mg дневно или Prednisone 30 mg дневно в комбинация с Azathioprine 150 mg дневно в продължение на поне 1 месец. При подобрене - редукция на дозата веднъж месечно до достигане на стандартната поддържаща доза.
Непълен отговор	Лекостепенно или липсващо подобрене на клиничните, лабораторните и хистологичните промени по време на лечение. Невъзможност за постигане на ремисия след 3-годишно лечение Няма влошаване на състоянието.	Редукция на дозата на медикаментите до най-малката възможна доза, с цел предотвратяване на влошаване. Непрекъснато лечение
Лекарствена токсичност	Тежки козметични промени, симптомно-проявена остеопения, емоционална нестабилност, недобър контрол над хипертонията, лабилен диабет, прогресираща цитопения	Намаляване на дозата или спиране на медикамента в зависимост от тежестта на страничното действие. Продължаване на лечението с медикамента, който се понася.

Поведение при неуспех от лечението

При неуспех от конвенционалното лечение се обсъжда приложение на Cyclosporin, Tacrolimus, Budesonide, Deflazacort, 6-mercaptopurine, Methotrexate, Cyclophosphamide, Mycophenolate mofetil или Урicodeоксихолева киселина (УДХК).

Пациентите с влошаване по време или след кортикостероидното лечение се лекуват ефективно с чернодробна трансплантация (ЧТ). Петгодишната преживяемост след ЧТ по повод на АИХ надвишава 90%, а 10-годишната е 75%. При пациентите с чернодробна декомпенсация, преди да бъдат предложени за трансплантация, се провежда опит за лечение с кортикостероиди. При част от пациентите с авансирало заболяване, асцит и/или енцефалопатия се постига подобрене и отсрочване на ЧТ. Острата чернодробна

недостатъчност, причинена от АИХ, се лекува с кортикостероиди и при неуспех се извършва ЧТ.

При около 3% от пациентите след ЧТ се наблюдава de novo АИХ, който обикновено е лек и се подава на имуносупресия.

Съображения при провеждане на лечение на на АИХ

При поставена диагноза АИХ и определена тежест на заболяването, здравноосигурителната система следва да гарантира необходимото конвенционално лечение на пациентите и клиничното, лабораторно и инструментално проследяване по време на лечението. Необходимо е осигуряването на достъп и до съответните специалисти за профилактика и лечение на усложненията от лечението (ендокринолог, кардиолог, офталмолог, хематолог, дерматолог, психиатър и др.). При необходимост от лечение на нежелани ефекти от терапията, следва чрез здравноосигурителната система да се обезпечат нужните медикаменти. Посочените съображения трябва да се имат предвид и при непълен отговор към лечението.

Здравноосигурителната система следва да гарантира хоспитализацията на пациента за доказване на настъпилата ремисия и извършването на необходимите изследвания за тази цел. Приемане на пациента в гастроентерологична клиника трябва да се осигури и при всяко влошаване в хода на лечението или при релапс.

При неуспех от лечението здравноосигурителната система следва да обезпечи възможност за провеждане на лечение с алтернативните средства за имуносупресия, както и мониторирането на отговора към лечение.

При неуспех от медикаментозното лечение единствена възможност за запазване на живота на пациента остава чернодробната трансплантация и извършването ѝ при пациентите с АИХ следва да бъде приоритет на здравноосигурителната система.

II. Първична билиарна цироза

Първичната билиарна цироза (ПБЦ) е заболяване на черния дроб с автоимунна генеза, което засяга предимно жени на средна възраст. Започва като грануломатозна деструкция на интерлобуларните жлъчни канали, която причинява дуктопения. Това води до прогресираща холестаза, фиброза, цироза и чернодробна недостатъчност.

Честота и клиничен ход

Честотата на ПБЦ е 2-15/100 000. В някои области достига до 42/100 000. 95% от пациентите са жени. Времето на прогресия до чернодробна недостатъчност варира значително при отделните случаи. Понастоящем 50-60% от пациентите са без симптоми при поставяне на диагнозата и заболяването най-често се открива при случайно установена холестаза и наличие на антимитохондриални антитела (АМА) или при изследване по повод на друго заболяване. Средната преживяемост след поставяне на диагнозата е 16 г. за безсимптомните пациенти и 7.5 г. за симптомнопроявените случаи.

Характерни за ПБЦ са следните прояви: умора, сърбеж, портална хипертония, метаболитна костна болест, ксантоми, малабсорбция на мастноразтворими витамини, уроинфекции, както и развитие на неоплазия. В над 80% от случаите с ПБЦ се открива съпътстваща автоимунна болест (табл.1).

Таблица 1. Съпътстващи автоимунни заболявания при ПБЦ

Тиреоидна дисфункция	Глутинова ентеропатия
Системна склероза	Улцерозен колит
Ревматоиден артрит	Трансверзален миелит
Синдром на Sjogren	Сирингомиелия
Синдром на Raynaud	Автоимунна хемолитична анемия
CREST-синдром	Артериит на Takayasu

Създадени са различни прогностични модели на ПБЦ (табл. 2). Основен прогностичен фактор е нивото на серумния билирубин, значение имат и наличието на цироза, възрастта и нивото на албумина. Серумният билирубин може да се използва като индикатор за извършване на трансплантация.

Таблица 2. Прогностични модели на ПБЦ.

Модел	Възраст	Кървене от варици	Асцит	Билирубин	ПИ	Хепато-мегалия	Фиброза/ Цироза	Холестаза	ХМ	Албумин
Европа	+			+			+	+		+
Mayo	+		(+)	+	+					+
Yale	+			+		+	+			
Australia	+			+						+
Glasgow	+	+	+	+			+	+	+	
Oslo		+		+						
Royal Free	+		+	+						+

(+) – оток, ПИ – протромбинов индекс, ХМ - Хиалин на Mallory

При рязко повишение на билирубина, освен прогресия на ПБЦ, следва да се имат предвид и други причини – синдром на Gilbert, сепсис, бременност, прием на орални контрацептиви, хормонална заместителна терапия, холедохолитиаза, нелекувано заболяване на щитовидната жлеза, хемолиза и токсично чернодробно увреждане. При поява на асцит, чернодробна енцефалопатия и некоригирума с вит. К коагулопатия, последващата прогресия на заболяването е бърза.

Диагноза на ПБЦ
Основава се на доказването на интрахепатална холестаза в съчетание със специфичните за заболяването АМА и характерна хистологична картина.

Използва се следният диагностичен алгоритъм: При налично повишение на АФ и ГГТ се извършва ултразвуково изследване на черния дроб. Ако не се установи билиарна обструкция, се изследват АМА в серума. Изследването е позитивно при титър поне 1:40. Чувствителността и специфичността на АМА са над 95%. Допълнителна характерна находка е повишението на IgM в серума. При наличие на типични симптоми, интрахепатална холестаза и позитивни АМА, не е задължително да се извършва чернодробна биопсия, за да се постави диагноза. Хистологичното изследване обаче определя стадия на заболяването, прогнозата и вида на лечението. Съществуват 4 хистологични стадия (табл. 3):

Таблица 3. Хистологични стадии на ПБЦ.

I стадий	Представлява портален хепатит с грануломатозна деструкция на жлъчните каналчета. Налице са вакуолизация и пикноза на епителните клетки, като често некротичните каналчета са разположени в центъра на големи грануломоподобни лезии, състоящи се от хистиоцити, лимфоцити, плазмоцити, еозинофили и понякога гигантски клетки. Това са т.нар. флоридни дуктусови лезии при ПБЦ. Инфилтратът не нарушава граничната ламела.
II стадий	Представлява перипортален хепатит и пролиферация на жлъчните каналчета. Част от порталните пространства фиброзира. Възпалителният инфилтрат навлиза в перипорталния паренхим, в порталните пространства не се наблюдават нормални жлъчни каналчета, а само атипични нагънати жлъчни структури без отчетлив лумен. Перипорталните хепатоцити са вакуолизирани и обградени от пенести макрофаги – формират се т.нар. билиарни picse-meal некрози.
III стадий	Наличие на bridging-некрози и фиброзни септи, свързващи отделните портални пространства.
IV стадий	Цироза.

При биопсичното изследване е възможно да се установят едновременно промени, характерни за различни стадии. Значение има най-тежкият. Терминът дуктопения означава липса на интерлобуларни жлъчни канали в поне 50% от порталните пространства.

Пациентите в I и II стадий са по-висока преживяемост, отколкото пациентите в III и IV стадий. Освен това пациентите в I и II стадий са с доказана полза от лечение с УДХК.

При малка част от пациентите с типични за болестта клинични, биохимични и хистологични прояви, в серума не се установяват АМА и тази форма на болестта се определя като АМА-негативна ПБЦ (автоимунен холангит). При АМА-негативната ПБЦ може да се позитивират АНА и АГМА в серума, по-често се наблюдава повишение на IgG и по-рядко на IgM. АМА-негативната ПБЦ не се различава по начин на протичане, прогноза и повлияване от лечението от класическата ПБЦ.

Рядко се наблюдава наличие на АМА в серума при липса на повишение на АФ. С течение на времето тези пациенти също развиват холестаза и симптоми. Подобни случаи изискват своевременна хистологична оценка и проследяване на биохимичните показатели поне веднъж годишно.

Съображения при поставяне на диагнозата и определяне на стадия на заболяването:

Здравноосигурителната система следва да гарантира хоспитализацията на пациентите в гастроентерологичните клиники за осъществяване на специализираните лабораторни и имунологични изследвания, извършване на чернодробна биопсия, Doppler-ехографска оценка на порталната система, горноендоскопско изследване за установяване на варици на хранопровода, стомаха и портална хипертензивна гастропатия. При липса на варици се извършва горна ендоскопия на интервали, не по-дълги от 3 години. Здравноосигурителната система следва да обезпечи специализираната диагностика на усложненията на ПБЦ – метаболитна костна болест, малабсорбция на мастноразтворими витамини, уроинфекции, хепатоцелуларен карцином (НСС), хепатопулмонален синдром, както и на специализираната консултативна и методична диагностика на съпътстващите заболявания.

Лечение на ПБЦ

1. Специфично лечение.

Лечението с УДХК увеличава транспорта на вътреклетъчните жлъчни киселини (ЖК) в каналикулите, редуцира вътреклетъчното съдържание на хидрофобни ЖК и може да има цитопротективен ефект върху клетъчните мембрани при ПБЦ и първичен склерозиращ холангит (ПСХ). Възможно е и имуномодулаторно действие. Лечението с УДХК при ПБЦ води до подобрене на биохимичните показатели на холестазата – билирубин, АФ, ГГТ, холестерол. Може да повлияе сърбежа и развитието на варици на хранопровода. Забавя хода на заболяването при пациентите в I и II стадий на ПБЦ. Ефектът при напредналите стадии не е сигурен. Прилага се в доза 13-15 mg/kg/24 ч. в един или няколко приема. Влиянието върху преживяемостта и нуждата от трансплантация е отчетлива при продължително лечение (поне 4 години). Поносимостта на УДХК е много добра. Не всички пациенти се повлияват от лечението. Приложението ѝ през третия триместър на бременността е безопасно. Няма достатъчно данни за безопасността ѝ през първия триместър. При резистентност към лечение с УДХК възможни причини са нередовен прием на медикамента, overlap-синдром АИХ-ПБЦ, както и формиране на артериопортална фистула след чернодробна биопсия.

При неповлияване от монотерапия с УДХК, в съображение влиза комбинирането ѝ с Colchicin, Methotrexate, кортикостероиди, Azathioprin, Cyclosporin, както и лечение с Tamoxifen. На този етап няма достатъчно данни, за да се препоръча имunosупресивна терапия при ПБЦ.

Чернодробната трансплантация представлява единствената терапевтична възможност при неповлияване от УДХК. 5-годишната преживяемост след ЧТ по повод на ПБЦ надвишава 80%. При повишение на билирубина над 80 mcmol/l, развитие на усложнения на чернодробното заболяване или значително влошаване на качеството на живот, пациентите следва да бъдат включени в листа на чакащите за ЧТ (табл. 4 и 5).

Таблица 4. Показания за извършване на трансплантация при хронично паренхимно заболяване на черния дроб

Серумен билирубин > 180 mcmol/l за повече от 6 месеца при холестатично чернодробно заболяване (> 50 mcmol/l при нехолестатично чернодробно заболяване)
Серумен албумин 30 g/l
Резистентен асцит
Спонтанен бактериален перитонит
Чернодробна енцефалопатия
Прогресираща мускулна слабост
Рецидивираща хеморагия от варици
Развитие на хепатоцелуларен карцином
Неовладяем сърбеж
Прогресираща остеопения
Хепатопулмонален синдром
MELD* score >15

*MELD = [0.957 log_e (creatinine mg/dl) + 0.378 log_e (billirubin mg/dl) + 1.120 log_e (INR) + 0.643] x10

Таблица 5. Противопоказания за ЧТ

Екстензивна портална и мезентериална тромбоза
Активна бактериална, гъбична или вирусна инфекция
Извънчернодробна първична неоплазма
Екстериоризирал първичен чернодробен карцином
Холангиокарцином*
Сериозно извънчернодробно заболяване (сърдечно, белодробно, неврологично), възпрепятстващо успешната ЧТ или рехабилитацията

*Възможно е комбинирано лечение с химиотерапия, лъчелечение и ЧТ

2. Лечение на усложненията:

Сърбежът се овладява с Cholestyramine 4-16 g/24 ч, приети преди и след закуска. Алтернатива е Rifampicin 2-3x150 mg/24 ч. Допълнителни възможности са прием на Naltrexone, ултравиолетово облъчване, плазмафереза, екстракорпорална албуминова диализа. При неовладяем сърбеж е показана ЧТ.

Sicca-синдромът изисква третиране на ксерофталмията и ксеростомията, улесняване на преглъщането и лубрикация при диспареуния.

Синдромът на Raynaud се третира с калциеви антагонисти.

Остеопорозата се оценява чрез изследване на минералната костна плътност при поставяне на диагнозата ПБЦ и след това на 2-годишни интервали. Необходим е прием на 1500 mg калций и 1000 UI вит. D дневно, увеличаване на двигателната активност и излагането на слънце. При жени с ПБЦ в менопауза се прилага трансдермална хормонална заместителна терапия. По-тежките форми са индикация за лечение с бифосфонати. Тежко проявената остеопороза е индикация за ЧТ, дори и при липса на чернодробна недостатъчност.

Корекция на дефицита на мастноразтворими витамини се извършва при хипербилирубинемия. При коагулопатия в резултат на дефицит на вит. K, се прилага парентерално вит. K 10 mg ежесечно.

Радикалното лечение на НСС включва трансплантация, резекция и локална аблация.

Съображения при лечението на ПБЦ

Здравноосигурителната система следва да обезпечи специфичното лечение на заболяването, както и лечението на усложненията и асоциираните заболявания. Контролът на лечението на заболяването, усложненията и съпътстващите заболявания следва да се осъществява според програмата на НЗОК за лечение на автоимунни заболявания на черния дроб.

При нужда от промяна на терапевтичния подход, при белези на декомпенсация на чернодробното заболяване или настъпване на други усложнения пациентът се хоспитализира в гастроентерологична клиника. При установяване на НСС следва да се проведе радикално лечение на пациента, ако то е възможно или палиативно лечение при некурабилните случаи.

При наличие на показания за ЧТ, здравноосигурителната система следва да приеме това лечение като приоритетно и да го обезпечи, тъй като ЧТ остава единствена възможност за запазване на живота на пациента.

III. Първичен склерозиращ холангит

Първичният склерозиращ холангит (ПСХ) е хронично холестатично заболяване с неизвестна етиология, характеризиращо се с възпаление на интра- и екстрахепаталните жлъчни пътища, което води до фиброза. Терминът “първичен” има за цел да отличи ПСХ от случаите с известна причина, означавани като вторичен склерозиращ холангит (табл. 1). Терминът “склерозиращ” отразява индурацията на жлъчните пътища, възникнала в резултат на възпалението и фиброзата. Терминът “холангит” подчертава патологичния субстрат на възпалителни промени на жлъчните пътища, а в клиничен аспект обозначава епизодите на иктер, коремна болка и фебрилитет. Заболяването може да ангажира екстра- и интрахепаталните жлъчни пътища (класически ПСХ), само малките вътречернодробни жлъчни канали (перихолангит) или само големите интрахепатални и екстрахепатални канали.

Таблица 1. Причини за вторичен склерозиращ холангит.

Холедохолитиаза
Травма
Ишемия
Интраартериална химиотерапия
Инфекции
Вродени аномалии

Честота и естествен ход

Честотата на заболяването е 6-13/100 000. Мъжете заболяват 3 пъти по-често, средната възраст на болелите е 30-40 г.

ПСХ прогресира към билиарна цироза, портална хипертония, чернодробна недостатъчност и смърт, ако не се осъществи чернодробна трансплантация. Средната продължителност на живота е 9-12 г. след поставяне на диагнозата. Създадени са прогностични модели на заболяването, като прогностични фактори с най-голямо значение са възрастта, нивото на серумния билирубин, хистологичният стадий и наличието на спленомегалия (табл. 2).

Табл. 2. Прогностични модели при ПСХ.

Модел	Възраст	БР	ВЧЗ	Хепатомегалия	Спленомегалия	АФ	Хистология (стадий)	Нб
Mayo	+	+	+				+	+
King's	+			+	+	+	+	
Многоцентров	+	+			+		+	

БР – билирубин, ВЧЗ – възпалително чревно заболяване, АФ - алкална фосфатаза, Нб - хемоглобин

Около половината от болните нямат симптоми при диагностицирането (табл. 3). В над 70% от случаите има асоциирано възпалително чревно заболяване. Улцерозният колит (УК) при ПСХ често протича атенюирано в сравнение със случаите без ПСХ и това може да забави диагнозата му. При всички пациенти с ПСХ следва да се провежда колоноскопия и биопсии. Счита се, че ПСХ повишава риска от колонна дисплазия и карцином при пациенти с УК, особено в десния колон.

При 6-27% от пациентите с ПСХ се развива холангиокарцином, след което преживяемостта е до 6 месеца.

Таблица 3. Възможни клинични проявления на ПСХ.

1. Безсимптомно, с лабораторни отклонения
2. Хронична холестаза
3. Рекурентен холангит
4. Усложнения на хронично чернодробно заболяване
5. Случайна диагноза при лапаротомия
6. Неясно температурно състояние
7. Хеморагия от перистомални варици след проктоколектомия по повод на улцерозен колит
8. Стеаторея и отслабване на телло поради панкреасна екзокринна недостатъчност или глутенова ентеропатия
9. Съчетание на улцерозен колит с автоимунен хепатит, който не отговаря на конвенционално лечение

Диагноза

Основава се на клинични (табл. 3, 4), биохимични (табл. 5) и рентгенологични критерии. Необходимо е да се изключи вторичен склерозиращ холангит. В диференциалната диагноза влизат още и ПБЦ, АИХ, overlap ПСХ/АИХ и идиопатичната адулторна дуктопения. С голяма стойност е установяването на възпалително чревно заболяване.

Табл. 4. Симптоми при ПСХ.

Умора	Хепатомегалия
Сърбеж	Спленомегалия
Иктер	Хиперпигментация
Отслабване на телло	Ксантоми
Фебрилитет	

Таблица 5. Лабораторни промени при ПСХ

Изследване	Честота на абнормен резултат (%)
АФ в серума	99
Аминотрансферази в серума	95
Билирубин в серума	65
Албумин в серума	20
Протромбинов индекс	10
Мед в серума	50
Церулоплазмин в серума	75
Мед в урината	65
ANCA	70

Дефинитивната диагноза изисква провеждане на ендоскопска ретроградна холангиография (ЕРХ) или магнитнорезонансна холангиография (МРХ). Възможни са следните находки: 1. Дифузно пръснати множествени ануларни стриктури на жлъчните пътища, между които каналите са нормални или леко разширени. 2. Къси стриктури, наподобяващи пристягане на жлъчния канал в определен участък. 3. Дивертикулоподобни разширения. Доминантните стриктури представляват стенози, чийто лумен не надвишава 1.5 mm за общия жлъчен

канал и 1.0 mm за десния и левия d. hepaticus. Развиват се при 15-20% от пациентите. В 15% от случаите се наблюдават промени и в панкреасния канал, възможно е засягане на жлъчния мехур и d. cysticus.

Основните хистологични промени при ПСХ са: перидуктална фиброза и възпаление; редуване на участъци с пролиферация на жлъчните канали и участъци с облитерация на каналите; дуктопения. При наличие на фибрознооблитериращ холангит диагнозата е сигурна. Поради нехомогенното засягане на паренхимата, за да бъде надеждна хистологичната диагноза, се изисква биопсията да включва 10 портални пространства. Съветва се да се биопсират и двата чернодробни дяла. При сигурна диагноза от рентгенологичното изследване не е задължително да се извършва биопсия. Заболяването има 4 хистологични стадия, които имат значение за определяне на прогнозата:

I стадий - разширение на порталните пространства с перипортален хепатит и/или промени в жлъчните каналчета. Възможно е наличие на фиброза, непреминаваща граничната ламела.

II стадий – перипортална фиброза със или без възпаление, преминаващо граничната ламела, съпроводено от piece-meal некрози;

III стадий – септална фиброза и/или bridging-некроза

IV стадий – билиарна цироза

Съображения при поставяне на диагнозата на ПСХ

Здравноосигурителната система следва да обезпечи поставянето на диагнозата при пациентите с ПСХ в стационарни условия на специализираните Гастроентерологични клиники чрез споменатите лабораторни, имунологични, образни, ендоскопски и хистологични методи.

Необходимо е да се осигурят съответните консултации и изследвания за диагноза на усложненията на ПСХ (табл. 6), съпътстващите заболявания (улцерозен колит, саркоидоза, глутенова ентеропатия) и техните усложнения. В стадирането на заболяването се включват и Doppler-ова оценка на порталната система, горна ендоскопия за установяване на варици на хранопровода, стомаха и портална хипертензивна гастропатия, brush-цитология и/или тънкоиглена биопсия от достъпните доминантни стриктури, позитронемисионна томография и изследване на СА 19-9 за скрининг на холангиокарцином.

Таблица 6. Усложнения на ПСХ.

Общи усложнения	Специфични усложнения
Чернодробна недостатъчност Портална хипертония Чернодробна остеодистрофия Стеаторея, малабсорбция на мастно-разтворими витамини	Доминантни стриктури Холе/холедохолитиаза Перистомални варици Холангиокарцином

Лечение на ПСХ

1. Лечение на заболяването

Към настоящия момент не съществува ефективно лечение на ПСХ. Опитите за имunosupресия с Methotrexate, Azathioprin, Cyclosporin, както и лечението с Colchicine и кортикостероиди, вкл. и локално приложени, не водят до отчетлив ефект. Ролята на Tacrolimus не е установена. Ниските дози УДХК са неефективни.

Има данни, че високи дози УДХК (20-25 mg/kg/24 ч.) подобряват биохимичните промени и може да редуцират холангиографската находка и фиброзата. Освен това, има съобщения, че лечението с УДХК намалява честотата на колонната дисплазия и рака на колона при съпътстващия улцерозен колит. Комбинираното лечение на доминантните стриктури с балонна дилатация и УДХК може да подобри преживяемостта. Лечението с УДХК 500-750 mg/24 ч. в комбинация с Prednisolon 1 mg/kg дневно и Azathioprin 1-1.5 mg/kg дневно може да повлияе благоприятно биохимичните промени и хистологичната находка.

Чернодробната трансплантация е с много добри резултати при ПСХ - петгодишната преживяемост е около 80%. Показанията за ЧТ са посочени в раздела за ПБЦ. Негативно влияние върху преживяемостта оказват наличието на УК, предшестващи коремни операции, наличието на асцит, повишеният креатинин и наличието на холангиокарцином. Случаите, усложнени с клинично проявен холангиокарцином, имат 33% едногодишна и 0% 5-годишна преживяемост. При клинично не проявен холангиокарцином, открит случайно при ЧТ, петгодишната преживяемост е както при случаите без холангиокарцином. Преживяемостта при холангиокарцином може да се увеличи при комбиниране на ЧТ с химиотерапия и лъчелечение.

Проктоколектемията, индицирана от протичането на улцерозния колит, не повлиява хода на ПСХ.

2. Лечение на усложненията.

Доминантните стриктури се третират с ендоскопска балонна дилатация или временно ендоскопско протезиране в центрове с достатъчно голям опит. Алтернатива са назобилиарният дренаж и трансхепаталната дилатация.

Случаите с рекурентен холангит без доминантни стриктури изискват антибиотично лечение, а при чести рецидиви е индицирана антибактериална профилактика. Асцендиращият бактериален холангит е рядък, ако не са извършвани хирургични намеси върху жлъчната система.

Съпътстващата холедохолитиаза се третира ендоскопски.

Лечението на сърбежа, стеатореята, дефицита на мастноразтворими витамини и на остеопеничната костна болест се провежда както при другите хронични холестатични състояния.

Съображения при провеждането на лечение на ПСХ

Здравноосигурителната система следва да обезпечи медикаментозно лечение на ПСХ с УДХК, кортикостероиди и Azathioprin, както и на всеки медикамент, за който се установи, че е ефективен при ПСХ. Също така е необходимо да се осигури лечението и проследяването на усложненията на ПСХ и съпътстващите заболявания. Следва да се осигури болнично лечение при всички прояви на декомпенсация и усложнения, провеждането на ендоскопско или перкутанно лечение на доминантните стриктури, както и антибактериалната профилактика на асцендиращия холангит. Посочените форми на лечение следва да се провеждат във високоспециализираните Гастроентерологични клиники.

Последствията на хроничната холестаза следва да бъдат лекувани с обезпечени от здравноосигурителната система медикаментозни и други средства.

Необходимо е да се осигури амбулаторно проследяване на хода на заболяването и резултатите от лечението в специализираните гастроентерологични кабинети.

При наличието на показания за чернодробна трансплантация, здравноосигурителната система следва приоритетно да бъде ангажирана с осъществяването ѝ, тъй като ЧТ е единственото лечение, което може да запази живота на пациента.

IV. Вариантни синдроми на автоимунните чернодробни болести

Съществуват вариантни форми на основните автоимунни чернодробни болести, които имат смесен (хепатитен и холестатичен) биохимичен и хистологичен профил. Те могат да съчетават белези на АИХ с ПБЦ (вкл. и АМА-негативна) и на АИХ с ПСХ, и се обозначават като overlap-синдроми. Около 10% от пациентите с автоимунни чернодробни болести имат overlap-синдром. Без лечение тези случаи обикновено прогресират към цироза и чернодробна недостатъчност. Понастоящем все още не е постигнато стандартизиране на диагностичните критерии на overlap-синдромите. Няма единно становище и дали състоянието, съчетаващо белези на АИХ с хроничен С хепатит, също представлява overlap-синдром.

Освен описаното едновременно присъствие на белези на две автоимунни заболявания, при част от пациентите с автоимунна чернодробна болест може да се наблюдава и преход от едно заболяване към друго. Тези състояния се означават като “променяща се диагноза”.

Съществува и неклаифицирано възпалително заболяване на черния дроб, което се обозначава като криптогенен хроничен хепатит.

A. Overlap-синдроми

1.АИХ/ПБЦ overlap-синдром.

Наблюдава се при 8-10% от пациентите с АИХ и при 9-10% от пациентите с ПБЦ. Съществува в 2 варианта – с преобладаване на хистологичните критерии за АИХ и с преобладаване на хистологичните критерии за ПБЦ. Характерната констелация при този синдром е повишение на серумните аминотрансферази, наличие на холестаза, повишение на IgG и IgM, позитивни АМА-M2 и хистологична картина, съвместима с АИХ, която включва умерен или тежък interface-хепатит. Предлага се диагнозата да се поставя при наличие на 2 от 3 критерия за ПБЦ в съчетание с 2 от 3 критерия за АИХ (табл. 1).

Таблица 1. Диагностични критерии за АИХ/ПБЦ overlap-синдром.

Критерии за ПБЦ	Критерии за АИХ
1.АФ >2х ГРС или ГГТ >5х ГРС 2.Позитивни АМА 3.Флоридни дуктусови лезии	1.АЛТ > 5х ГРС 2.IgG >2х ГРС или позитивни АГМА* 3.Портално и перипортално лимфоцитно възпаление и умерено или силно изразени перипортални лимфоцитни piece-meal некрози, еквивалентни на interface-хепатит

*АНА се установяват често в серума на болни с ПБЦ и не са маркер за Overlap-синдром.

Лечението на синдрома може да започне с УДХК (табл. 2). При липса на адекватен биохимичен отговор, се добавя Dehydrocortison. При нужда от дълготрайна имunosупресия може да се включи Azathioprin. При контраиндикации за лечение с кортикостероиди (тежка остеопороза, лабилен диабет, артериална хипертония, глаукома), УДХК се комбинира само с Azathioprin. При значително преобладаваща хепатитна компонента лечението може да започне с Dehydrocortison за 3-6 месеца и при липса на отговор да се смени с УДХК или да се комбинира с УДХК.

Таблица 2. Медикаментозно лечение при АИХ/ПБЦ - overlap.

Монотерапия с УДХК 13-15 mg/kg дневно
Монотерапия с Prednison 20 mg дневно за 3-6 месеца
УДХК + Prednison 10-15 mg дневно
УДХК + Prednison + Azathioprin 50-100 mg дневно
УДХК + Azathioprin

При резистентни случаи е възможно добро повлияване от Cyclosporine.
При крайния стадий на чернодробното заболяване средство на избор е чернодробната трансплантация.
Разновидност на АИХ/ПБЦ overlap-синдрома представлява съчетанието на АИХ с АМА-негативна ПБЦ (автоимунен холангит). В част от случаите се касае за променяща се диагноза. Лечебният подход при този вариант е начална монотерапия с УДХК и при непълен отговор – комбиниране с кортикостероиди.

2. АИХ/ПСХ overlap-синдром

Синдромът обхваща 2-6% от всички случаи с автоимунно чернодробно заболяване. Наблюдава се в 6-7% от случаите с АИХ и при 2-8% от случаите с ПСХ. Засегнати са предимно деца и млади хора, при които се установяват клинични, биохимични, имунологични и хистологични белези на АИХ паралелно с холангиографски (ЕРХ, МРХ) и хистологични белези на ПСХ (табл. 3). Хронологичната дисоциация между биохимичната находка от една страна и радиологичната и хистологичната от друга страна, не е рядкост.

Таблица 3. Критерии за АИХ/ПСХ overlap-синдром.

Критерий	Честота (%)
ЕРХ и МРХ белези, съответстващи на ПСХ	35-80% 60% АНА и АГМА (+) в общо 22% При 50% от децата АФ е нормална
Хистология на ПСХ и (по-рядко) на АИХ	
Съчетание с възпалително чревно заболяване	
Повишение на IgG	
Позитивни АНА, АГМА, рANCA	
Повишение на АФ, ГГТ, АсТ и/или АлТ	

Като синоним на синдрома е предложен терминът автоимунен склерозиращ холангит. Пациентите с този синдром по-често имат възпалително чревно заболяване и позитивни ANCA в серума в сравнение с пациентите с АИХ.

Няма утвърдено лечение за АИХ/ПСХ. Използва се УДХК в доза 15-20 mg/kg дневно. Възможна е комбинация на УДХК с имunosупресия. Кортикостероидите са подходящи като начална монотерапия само при част от болните и при липса на ефект се заменят с УДХК. Независимо от провежданото лечение, при повече от 30% от пациентите се достига до трансплантация или леталитет от чернодробна недостатъчност.

3. Съчетание между АИХ и хроничен С хепатит.

При пациентите с хроничен С хепатит в 65% от случаите се откриват АНА, АГМА и антитиреоидни антитела и в 7% анти-LKM1 в нисък титър. От друга страна, при пациентите с АИХ и хипергаммаглобулинемия в много случаи е налице фалшиво-позитивна реакция за анти-HCV и негативна HCV-РНК в серума при изследване с PCR.

Пациентите с АИХ и фалшиво-позитивни анти-HCV се лекуват с конвенционалните режими при АИХ.
Пациентите с позитивна HCV-РНК и автоантитела в нисък титър провеждат антивирусно лечение. Необходим е стриктен клиничен и лабораторен контрол на лечението, тъй като интерферонът може да изостри автоимунния хепатит или да активира извънчернодробна автоимунна болест.

При случаите със съчетание на хроничен С хепатит и отчетливи белези на АИХ (млади жени, висок титър на АНА, АГМА или анти-LKM1 поне 1:320, хипергаммаглобулинемия, анамнеза за извънчернодробна автоимунна болест и хистологична картина на автоимунен хепатит) в съображение влиза имunosупресивна терапия. Необходим е строг клиничен и лабораторен контрол поради риска от активиране на вирусната репликация.

Б. Променяща се диагноза

В редки случаи, след дълготрайно протичане на една автоимунна чернодробна болест, е възможно в рамките на няколко месеца тя да придобие белезите на друго автоимунно заболяване. Касае се за преход на ПБЦ в АИХ или за преминаване на АИХ към ПСХ. С оглед на тази възможност е необходимо пациентите с автоимунна чернодробна болест да се проследяват на кратки интервали за установяване на подобен преход и своевременна промяна на лечението.

В. Кriptoгeнeн хроничeн хeпатит

Терминът отразява невъзможността с наличните методи да се открие серологичен маркер на заболяването. Този вид хепатит има клинични, лабораторни и хистологични белези на АИХ, но не се откриват автоантитела. Пациентите с криптогенен хепатит навлизат в ремисия чрез кортикостероидно лечение и релапсират след прекратяването му също както и пациентите с АИХ.

Лечението при пациентите с криптогенен хепатит се провежда аналогично на АИХ. Решение за започването му се взема при наличие на биохимични (аминотрансфери, гамаглобулини, билирубин) и хистологични белези за изразено възпаление.

Следва да се прави разграничение между криптогенен хроничен хепатит и криптогенна цироза, която се лекува симптоматично или чрез трансплантация.

Съображения при поставяне на диагнозата и провеждане на лечението на вариантните синдроми на автоимунните чернодробни болести

Здравноосигурителната система следва да гарантира хоспитализацията на пациентите в специализираните гастроентерологични клиники. След поставяне на диагнозата с методите, споменати в разделите за АИХ, ПБЦ и ПСХ, следва да се осигурят необходимите медикаменти за лечение на болестта и усложнената ѝ, и да се обезпечат необходимите периодични висококвалифицирани прегледи за контрол на състоянието и анализ на ефекта от лечението. При прогресия на болестта и поява на показания за чернодробна трансплантация, здравноосигурителната система следва да способства за осъществяването ѝ.