

TVIRTINU

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto
ligoninės Kauno klinikų direktorius
medicinai ir slaugai
prof. habil. dr. Albinas Naudžiūnas

(įgaliojimas generalinio direktoriaus 2015-04-21 įsakymu. Nr. V-398)

Data 20 14 - 04 - 05

**LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETO LIGONINĖS KAUNO KLINIKŲ
DIAGNOSTIKOS, GYDYMO AR SLAUGOS PROTOKOLAS NR. DGP-(1.61)-2**

AUTOIMUNINIO HEPATITO DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

I. PROTOKOLO PASKIRTIS IR TAIKYMO SRITIS

1. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų diagnostikos, slaugos ar gydymo protokolas Autoimuninio hepatito diagnostika ir gydymas skirtas Lietuvos Sveikatos Mokslų Universiteto Ligoninės Kauno Klinikų gydytojams gastroenterologams.

2. Tikslas – remiantis *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology 2015 vol. 63j 971–1004. Albert J. Czaja. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. Gut Liver 2016;10:177-203. Autoimmune hepatitis. www.uptodate.com.* rekomendacijomis užtikrinti, kad pacientai, sergantys reta kepenų liga – autoimuniniu hepatitu (ORPHA 2137), kuri įrašyta į Retų ligų sąrašą, skelbiamą internetiniame tinklapyje adresu <http://www.orpha.net/> greičiau gautų reikiamą gydymą kompensuojamaisiais vaistais pagal gydytojo išrašytus 3 formos receptus.

II. SANTRUMPOS, SAŲOKOS IR JŲ PAAIŠKINIMAI

3. Naudojamo santrumpos:

Kauno klinikos – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

AIH - autoimuninis hepatitas

ANA – antinukleariniai antikūnai

SMA – antikūnai prieš lygiuosius raumenis

LKM – antikūnai prieš kepenų inkstų mikrosomas

HLA DR4 – HLA serotipas

SLA/LP – antikūnai prieš tirpų kepenų/kepenų –kasos antigeną

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

HAI – histologinis aktyvumo indeksas

ALT – alanininė aminotransferazė

IgG – imunoglobulinas G

**III. PAGRINDINIŲ TEISĖS AKTŲ, DOKUMENTŲ IR LITERATŪROS ŠALTINIŲ
SĄRAŠAS**

4. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology 2015 vol. 63/ 971–1004.

5. Albert J. Czaja. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. Gut Liver 2016;10:177-203.

6. *Last updated:* Mar 01, 2016. www.uptodate.com.

7. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–176.

8. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministras, įsakymas dėl Lietuvos Medicinos normos MN 65:2016 „GYDYTOJAS GASTROENTEROLOGAS. TEISĖS, PAREIGOS, KOMPETENCIJA IR ATSAKOMYBĖ“ patvirtinimo. 2016 m. birželio 14 d. Nr. V-761, Vilnius.

9. Lietuvos Sveikatos Mokslų Universiteto Ligoninės Kauno Klinikų Generalinio Direktorius įsakymas „Dėl diagnostikos, gydymo ar slaugos protokolų rengimo tvarkos aprašo tvirtinimo“, 2015 m. balandžio, Kaunas.

IV. SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ATSAKOMYBĖ, ĮGALIOJIMAI IR PAREIGOS ĮGYVENDINANT PROTOKOLĄ

10. Gydytojas gastroenterologas pagal savo kompetenciją ir sveikatos priežiūros įstaigos, kurioje dirba, reikalavimus bei licenciją kvalifikuotai turi tirti ir diagnozuoti autoimuninį hepatitą, skirti gydymą, rekomenduoti ir dalyvauti organizuojant profilaktikos priemones bei užtikrinti teikiamų asmens sveikatos priežiūros paslaugų kokybę;

11. Taikyti tik įteisintus tyrimo, diagnostikos ir gydymo metodus, išskyrus Lietuvos Respublikos įstatymų nustatytus atvejus.

12. Informuoti pacientą ir (ar) jo atstovą apie sveikatos sutrikimus, gydymą ir jo eigą bei kitas sveikatos priežiūros paslaugas, vadovaudamasis Lietuvos Respublikos pacientų teisių ir žalos sveikatai atlyginimo įstatymo, Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatymo, bioetikos reikalavimais ir užtikrindamas asmens informacijos konfidencialumą.

13. Gydytojas gastroenterologas turi išmanyti autoimuninio hepatito diagnostikos ir gydymo metodus, indikacijas, kontraindikacijas ir komplikacijas; skiriamų vaistinių preparatų veikimą, jų šalutinį poveikį, sukeltas komplikacijas;

14. Gydytojas gastroenterologas turi išmanyti įrodymais pagrįstos medicinos principus, mokslinės literatūros, metodinių rekomendacijų pritaikymą praktikoje.

V. VEIKSMŲ EIGOS APRAŠYMAS

15. AIH diagnostika.

16. AIH diferencinė diagnostika.

17. AIH gydymas.

18. AIH gydymo atsako vertinimas.

19. Alternatyvus gydymas pacientams, kuriems nepasiekama remisija arba kai netoleruojamas įprastas imunosupresinis gydymas prednizolonu ir azatioprinu.

20. **AIH diagnostika** remiasi 4 faktoriais:

20.1 Užsitęsęs (> 6 mėn.) vidutinio aktyvumo transaminazių padidėjimas, kai nerandama kitų kepenų uždegimo priežasčių (vaistai, toksinai, hepatito B ir C virusai, α 1 antitripsino deficitas, Wilson'o liga, hemochromatozė ir kitos kepenų ligos).

20.2 Gama globulinų padidėjimas.

20.3 Autoantikūnų nustatymas.

20.4 Būdingi AIH histologiniai pakitimai kepenyse.

1 lentelė. Tarptautinės AIH grupės diagnostiniai kriterijai (7).

Parametras	Kriterijai	Balai
ANA arba SMA+	≥1:40	+1*
ANA arba SMA+	≥1:80	+2*
Arba LKM+	≥1:40	+2*
arba SLA/LP+	Bet koks titras	+2*
IgG arba γ-globulinai	>viršutinės normos ribos	+1
	>1.1x virš viršutinės normos ribos	+2
Kepenų biopsija (būtinai hepatito požymiai)	Derinasi su AIH	+1
	Tipingi AIH	+2
	Atipiniai	0
Nėra virusinio hepatito	Ne	0
	Taip	+2

Neabejotina AIH diagnozė, kai yra ≥7 balai. Galima AIH diagnozė, kai yra ≥6 balai. *Nors vienos iš autoantikūnų rūšies radimas papildomai prideda ne daugiau 2 balus. Histologija tipinga AIH: limfocitiniai/limfoplazmocitiniai infiltratai portiniuose traktuose, plintantys į skiltele ir hepatocitų „rozečių“ formavimasis. Histologija derinasi su AIH: lėtinis hepatitas su limfocitinais infiltruotais be histologinių požymių, kurie būdingi tipingam AIH. Atipinė histologija: pakitimai būdingi kitai ligai, pvz. steatohepatitas.

21. **AIH diferencinė diagnostika.** AIH reikia diferencijuoti nuo kitos etiologijos ūminių ir lėtinių hepatitų, cholestazinių ir metabolinių kepenų ligų.

2 lentelė. AIH diferencinė diagnostika (4).

1. Kitos autoimuninės kepenų ligos
-Pirminis bilijinis cholangitas
- Pirminis sklerozuojantis cholangitas
- IgG4-asocijuotas cholangitas
2. Lėtinis virusinis hepatitas
- Lėtinis hepatitas B
- Lėtinis hepatitas C
3. ŽIV cholangiopatija
4. Alkoholinė kepenų liga
5. Vaistų sukelta kepenų liga
6. Granulomatozinis hepatitas
7. Hemochromatozė
8. Nealkoholinis steatohepatitas
9. α1-antitripsino deficitas
10. Wilson'o liga
11. Sisteminė raudonoji vilkligė
12. Celijakija

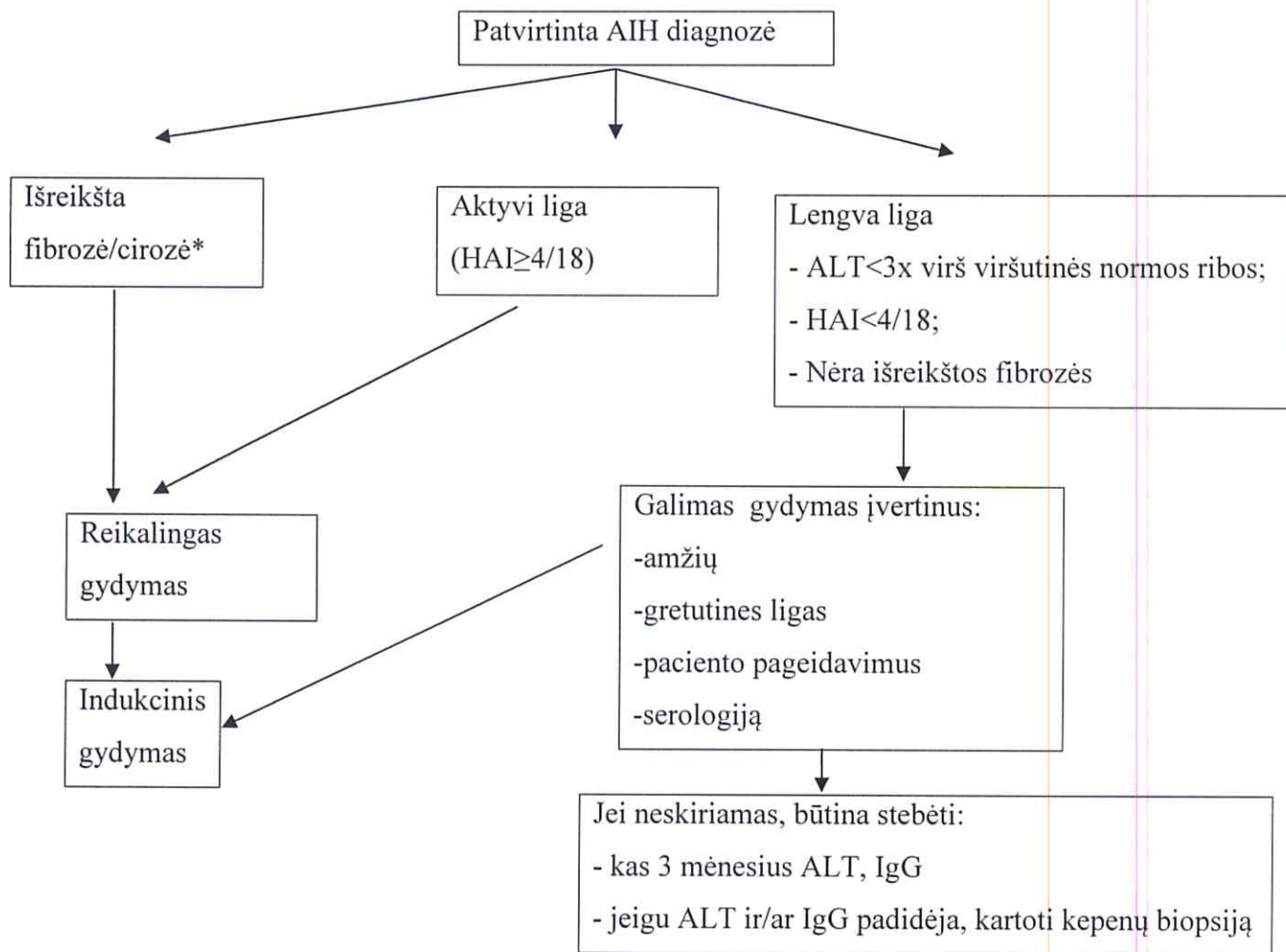
22. **AIH gydymas** turi būti individualizuotas ir orientuotas į gydymo atsaką.

AIH gydymui skiriami imunosupresiniai vaistai ar jų deriniai:

22.1. Prednisolono monoterapija.

22.2. Prednizolono ir azatioprino derinys.

22.3. Mofetilio mikofenolatas ar kiti alternatyvūs imunosupresiniai vaistai (budesonidas, calcineurino inhibitoriai).



1 paveikslas. AIH diagnostikos ir gydymo algoritmas (4).

Pacientams, kuriems nustatomas aktyvus AIH (aminotransferazių aktyvumas >3x virš normos ir HAI >4/18), būtinas imunosupresinis gydymas. *Gydymas nebūtinai, kai diagnozuojama dekompenzuota cirozė, išskyrus tuos atvejus, kai histologiškai nustatomas aukštas histologinis uždegimo aktyvumas.

3 lentelė. AIH gydymas suaugusiems pacientams (4).

Savaitė	Prednizolonas (mg/d)	Azatiopinas (mg/d)
1	60 (=1 mg/kg kūno svorio)	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100*
6	20	100*
7+8	15	100*
8+9	12,5	100*
Nuo 10 savaitės	10	100*

Prednizolono dozė sumažinama iki 7,5 mg/d, kai aminotransferazių aktyvumas tampa normalus. Jeigu praėjus 3 mėnesiams aminotransferazių aktyvumas išlieka normalus, prednizolono dozė sumažinama iki 5 mg/d ir kas 3-4 mėnesius prednizolono dozė toliau mažinama, atsižvelgiant į paciento rizikos faktorius ir atsaką į gydymą. *Azatioprino dozė 1-2 mg/kg kūno svorio. Pacientams, sergantiems AIH, kuriems nėra cirozės bei pacientams, kuriems prednizolono skyrimas gali pabloginti gretutinių ligų eigą, AIH gydymas gali būti pradėtas budesonido ir

azatioprino deriniu. Budezonidas (vietoje prednizolono) rekomenduojamas ir pacientams, kuriems gydymo eigoje atsiranda pašaliniai prednizolono gydymo reiškiniai. AIH gydymą rekomenduojama tęsti iki 3 metų ar iki 2 metų esant pastoviai normaliam IgG ir aminotransferazių aktyvumui.

23. AIH gydymo atsako vertinimas:

23.1. Biocheminė remisija: aminotransferazių aktyvumas - norma, IgG – norma.

23.2. Histologinė remisija: normali histologija arba $HAI \leq 4$.

23.3. Pasiekus biocheminę remisiją, gydymas tęsiamas iki 2 metų. Prieš gydymo nutraukimą, būtina atlikti kepenų biopsiją. Jeigu $HAI > 3$, imunosupresinis gydymas tęsiamas toliau.

23.4. AIH dažniausiai paūmėja 12 mėnesių laikotarpyje po gydymo nutraukimo. Todėl pacientai, kuriems baigtas imunosupresinis gydymas, turi būti aktyviai stebimi tiriant aminotransferazių aktyvumą ir IgG. Jei AIH paūmėja ($ALT > 3x$ virš viršutinės normos ribos), imunosupresinis gydymas pradedamas ta pačia gydymo schema, kaip ir pirmą kartą nustatčius AIH diagnozę. AIH paūmėjimo gydymas tęsiamas iki pilnos ligos remisijos. Daugeliui pacientų, pasiekus ligos remisiją, reikalingas ilgalaikis palaikomasis imunosupresinis gydymas.

23.5. AIH remisijos palaikymui rekomenduojamas azatioprinas 2 mg/kg/d palaipsniui mažinant prednizolono dozę ir jį nutraukiant bei stebint pacientus dėl galimos citopenijos.

24. Alternatyvus gydymas pacientams, kuriems nepasiekama remisija arba kai netoleruojas įprastas imunosupresinis gydymas prednizolonu ir azatioprinu.

Rekomenduojamas gydymas antros eilės imunosupresiniais vaistais:

24.1. Mofetilio mikofenolatas 2g/d.

24.2. Cyklosporinas 2-3 mg/kg/d.

24.3. Takrolimus 1-6 mg/d.

VI. PILDOMA DOKUMENTACIJA

25. 025/a - Asmens sveikatos istorija.

26. 027/a - Medicinos dokumentų išrašas/siuntimas

27. 033/a - Gydymo stacionare ligos istorija.

Diagnostikos, gydymo ar slaugos protokolo Autoimuninio hepatito diagnostika ir gydymas originalas saugomas Dokumentų valdymo tarnybos skyriuje (Raštinėje), kopijos - darbo vietose.

Rengė:

Gastroenterologijos skyriaus vadovė

doc. Vitalija Petrenkienė

(pareigos, vardas, pavardė/spaudas)

(parašas)

2017 03 29

(data)

Suderinta:

Gastroenterologijos klinikos vadovas prof. Limas Kupčinskas

(profilinės klinikos pavadinimas)

(vardas, pavardė /spaudas, parašas)

(data)

Kauno klinikų Gastroenterologijos klinikos darbuotojų posėdžio 2016-12-21 protokolu Nr. GE 16-12.1

(profilinės klinikos pavadinimas)

(data)

(eil. Nr.)

Posėdžio sekretorius:

Gintarė Feičikaitė

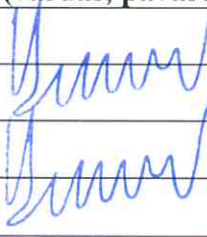
(vardas, pavardė)

(parašas)

2017 03 29

(data)

Tarnybų ir specialistų, su kuriomis turi būti suderintas Diagnostikos, gydymo ar slaugos protokolas Autoimuninio hepatito diagnostika ir gydymas, sąrašas:

TARNYBŲ SĄRAŠAS		Vertinimo pabaigos data	Slaugos, Ambulatorinių paslaugų ar Stacionarinių paslaugų koordinavimo tarnybos vadovas (vardas, pavardė, parašas, data)
Ekonomikos ir planavimo tarnyba	<input type="checkbox"/>		 Stacionariųjų paslaugų koordinavimo tarnybos vadovas "Kristutis Stašaitis" Stacionariųjų paslaugų koordinavimo tarnybos vadovas "Kristutis Stašaitis"
Vidaus audito tarnyba	<input checked="" type="checkbox"/>	2017-04-07	
Teisės tarnyba	<input type="checkbox"/>		
Kokybės vadybos ir valdymo tarnyba	<input checked="" type="checkbox"/>	2017-04-04	
Medicinos etikos komisijos	<input type="checkbox"/>		
SPECIALISTŲ SĄRAŠAS			

Suderinta:

Kauno klinikų Kokybei vadybos ir valdymo tarnyba dr. Lolita Šileikienė 2017-03-10
 (vardas, pavardė/spaudas, parašas) (data)

Kauno klinikų Vidaus audito tarnyba Reida Abramaviciūtė 2017-04-04
 (vardas, pavardė/spaudas, parašas) (data)

Kauno klinikųtarnyba _____ (vardas, pavardė/spaudas, parašas) (data)

Kauno klinikųtarnyba _____ (vardas, pavardė/spaudas, parašas) (data)

Kiti asmenys: _____ (vardas, pavardė/spaudas, parašas) (data)

_____ (vardas, pavardė/spaudas, parašas) (data)

_____ (vardas, pavardė/spaudas, parašas) (data)