

Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного гепатита

Д.И. Абдулганиева, Д.Р. Акберова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России



Обзор

Цель обзора: описать клинико-диагностические особенности, варианты лечения аутоиммунного гепатита (АИГ) в соответствии с современными рекомендациями.

Основные положения. Аутоиммунные заболевания печени занимают четвертое место в структуре патологий печени. Они имеют сходную клиническую картину исходов, но дебют и течение таких заболеваний различны. АИГ может начинаться остро, а может несколько лет протекать скрыто, проявляясь приступами неясной лихорадки, повышенной утомляемостью, болями в мышцах, суставах, маскируясь под иные аутоиммунные поражения (ревматоидный полиартрит, системную красную волчанку и др.). Для АИГ характерно непрерывно прогрессирующее течение без самопроизвольных ремиссий. Клинической особенностью является обращение пациентов к врачу уже на стадии цирроза печени. Препараты выбора для лечения АИГ — преднизолон или метилпреднизолон, а также комбинация преднизолона с азатиоприном.

Заключение. АИГ остается клинически и диагностически сложным заболеванием. Пациенты с АИГ характеризуются хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию, но существует потребность в поиске новых препаратов для лечения, достижения морфологической и лабораторной ремиссии.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, клиника, диагностика, лечение.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Абдулганиева Д.И., Акберова Д.Р. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного гепатита // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-27-32

Clinical Picture, Diagnostics and Treatment of Autoimmune Hepatitis

D.I. Abdulganieva, D.R. Akhberova

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova Str, Kazan, Russian Federation 420012



Review

Objective of the Review: To describe the clinical and diagnostic features and treatment options for autoimmune hepatitis (AIH) in accordance with modern recommendations.

Key Points: Autoimmune hepatitis conditions take the fourth place in the structure of hepatic pathologies. The clinical picture of their outcomes is similar, but the onset and the course of diseases differ. AIH may start with the acute phase, or it may be latent for a number of years manifesting itself in outbreaks of fever, fatigue, muscle and joint pain, posing itself as other autoimmune disorders (proliferative arthritis, systemic lupus erythematosus, etc.). AIH is characterised by progressive course without unprompted remissions. Its clinical peculiarity is that patients consult the doctor when they have advanced cirrhosis. AIH treatment of choice is prednisolone or methylprednisolone, or a combination of prednisolone and azathioprine.

Conclusion: AIH is a clinically and diagnostically complex disorder. Patients with AIH demonstrate good response to immunosuppressive treatment, but there is a need to search for new drugs and to ensure morphological and laboratory remission.

Keywords: autoimmune hepatitis, clinical picture, diagnostics, treatment.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Abdulganieva D.I., Akhberova D.R. Clinical Picture, Diagnostics and Treatment of Autoimmune Hepatitis. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-27-32

За последние два десятилетия все больше внимания уделяется редкой клинической нозологии — аутоиммунным заболеваниям печени [1].

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — это необратимое хроническое заболевание печени, которое чаще встречается у женщин и характеризуется гипергаммаглобулинемией, даже при отсутствии цирроза печени, наличием циркулирующих аутоантител, ассоциации с человеческими антигенами лейкоцита (HLA) DR3 или DR4, интерфейса гепатита при гистологическом исследовании и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию [2].

В 1950-х гг. шведский врач Jan Waldenström первым опубликовал данные о новом хроническом гепатите у мо-

дых женщин, страдающих от тяжелой формы персистирующего гепатита, связанного с угревой сыпью и стриями на коже, сосудистыми звездочками, артралгиями, ановуляторной аменореей и повышением уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови и скоплением плазматических клеток в печени [3].

В исследованиях пациентов с «HbsAg-негативным гепатитом», проведенных в начале 1960-х гг., сообщалось о хорошем ответе на лечение стероидами [4–6]. В последующие годы АИГ был признан отдельной клинической формой, которую назвали «хроническим активным аутоиммунным гепатитом». Этот термин использовался вплоть до конца 1980-х гг. После двух международных рабочих встреч групп

Абдулганиева Диана Ильдаровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 6676-4270. E-mail: diana_s@mail.ru

Акберова Диляра Рашатовна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 7740-4376. E-mail: dile4ek@mail.ru

по изучению АИГ (International Autoimmune Hepatitis Group), состоявшихся в 1992 г. (Брайтон, Великобритания) и в 1994 г. (Лос-Анджелес, США), он был заменен на термин «аутоиммунный гепатит». Данные изменения были сделаны на основании того, что заболевание часто характеризовалось волнообразным течением с периодами лекарственной или спонтанной ремиссии и, как следствие, не протекало активно [7].

Позднее было описано, что у пациентов с АИГ могут быть выявлены клинические, биохимические, серологические и/или гистологические особенности холестатических заболеваний печени: первичного билиарного холангита (ПБХ) или первичного склерозирующего холангита (ПСХ) [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

АИГ считается редким заболеванием, так, в Европе его частота составляет 11,6–18,3 на 100 000 населения [8, 9]. В недавних эпидемиологических исследованиях показано преобладание женщин среди пациентов с АИГ (80%) [10, 11]. Распределение возраста считается бимодальным, с пиками во время полового созревания и между четвертой и шестой декадами жизни [12].

Больные АИГ в 42,9 случаев на 100 000 и 24,5 случаев на 100 000 жителей были уроженцами Аляски и Новой Зеландии [2]. В Дании распространенность АИГ в период с 1994 по 2012 г. составляла 1721 на 100 000 населения [2].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Для дебюта АИГ характерны клинические варианты поражения печени от бессимптомного течения заболевания до фульминантного. До 25% пациентов могут иметь бессимптомное течение болезни [13]. Неспецифические жалобы чаще встречаются у женщин молодого или среднего возраста [14]. У части пациентов выявлено бессимптомное повышение уровня АЛТ, АСТ. Иногда обнаруживаются признаки внутрипеченочного холестаза (увеличение содержания щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы), неспецифические симптомы заболевания (усталость, тошнота, боли в животе

и артралгии), которые диагностируются после случайной находки в изменениях функциональных проб печени [15–18].

У 30% больных дебют заболевания проявляется остро с желтухи, развернутой печеночно-клеточной недостаточности, без предвестников заболевания печени. У трети пациентов при первичном обращении АИГ устанавливается на стадии цирроза печени, с синдромом портальной гипертензии, желудочно-кишечного кровотечения, что указывает на то, что болезнь протекает длительное время бессимптомно (табл. 1).

Вариантные формы различных заболеваний печени аутоиммунной этиологии (АИГ, ПБХ, ПСХ) называют синдромом перекреста. Обсуждаются их патофизиологические механизмы: случайное совпадение двух независимых аутоиммунных заболеваний или наличие у одного пациента одновременно двух аутоиммунных заболеваний [2, 19–21]. Сопутствующее заболевание печени усложняет диагностику и лечение АИГ [2].

СОПУТСТВУЮЩИЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кроме поражения печени аутоиммунного генеза, у пациента могут наблюдаться сопутствующие аутоиммунные заболевания [22] — аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др. (до 25% случаев) [9]. Развитие нескольких заболеваний аутоиммунной этиологии у одного пациента пытаются объяснить мозаичностью аутоиммунитета, хотя генетический потенциал или иммунологические механизмы этого явления до сих пор до конца не изучены [23].

Так, в исследовании С. Ефе и соавт. [23] ассоциативных заболеваний у пациентов с синдромом перекреста на стадии цирроза печени выявлено, что 56,4% участников имели два, 32,3% — три, 11,3% — четыре аутоиммунных заболевания одновременно. В 18,3% случаев (наиболее часто) встречались аутоиммунные болезни щитовидной железы. Были также диагностированы синдром Шегрена, целиакия, псориаз, ревматоидный артрит, витилиго, системная красная волчанка [23].

Таблица 1

Клинические проявления аутоиммунного гепатита (АИГ) [2]

Пациенты	Любой возраст (с двумя пиками заболевания: первый связан с половым созреванием, второй — между 40 и 60 годами). Болеют оба пола (жен./муж. — 3: 1), все этнические группы.
Манифестация болезни	Широкий диапазон клинических проявлений — от бессимптомной до острой/тяжелой или даже молниеносной формы. Наиболее распространенный клинический фенотип заболевания характеризуется отсутствием симптомов или присутствием в течение нескольких лет одного или нескольких неспецифических симптомов: усталости, плохого общего самочувствия, боли в правом верхнем квадранте живота, общей слабости, недомогания, анорексии, потери веса, тошноты, зуда, желтухи и приходящей полиартралгии мелких суставов без артрита. У 25% пациентов отмечается острая форма АИГ с характерным некрозом 3-й зоны печеночного ацинуса (центральным перивенулитом), при этом аутоантитела или другие классические признаки могут отсутствовать; не всегда есть положительная ответная реакция на назначение кортикостероидов. У трети пациентов диагноз АИГ устанавливается на стадии цирроза печени.
Объективные данные	От отсутствия клинических симптомов до признаков хронического заболевания печени или портальной гипертензии.
Осложнения	Развитие гепатоцеллюлярной карциномы при АИГ встречается реже, чем при других хронических заболеваниях печени. Побочные действия, связанные с лечением (длительным приемом кортикостероидов либо токсическим действием азатиоприна и/или непереносимостью лекарственных средств), отмечаются у 25% больных.

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Диагностика АИГ представляет значительные трудности. Необходимо исключить вирусные гепатиты В и С, алкоголь-ассоциированные и лекарственные поражения печени. Нередко АИГ является диагнозом исключения. Он выставляется в соответствии с диагностическими критериями American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (2010) [24], клиническими рекомендациями European Association for the Study of the Liver (EASL) (2015) [2] и клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АИГ (2013) [25].

Лабораторные исследования

Из лабораторных изменений для АИГ наиболее характерны гипергаммаглобулинемия и повышение содержания сывороточного IgG. Уровень IgG используют для мониторинга ответа на лечение и достижения ремиссии, он также хорошо коррелирует с гистологическим воспалением [2]. Другие биохимические отклонения неспецифичны, встречаются и при других поражениях печени [26–28]. Биохимические показатели крови способны спонтанно нормализоваться (биохимическая ремиссия), несмотря на гистологическую активность [2, 17, 18]. Такие спонтанные биохимические ремиссии могут привести к недооценке тяжести состояния печени [2].

Важная часть диагностического обследования — определение аутоантител. На основании наличия аутоантител АИГ классифицируется на тип 1 или тип 2. Около 70–80% больных АИГ имеют ANA в титре 1 : 40 или выше, или антитела к гладкой мускулатуре (SMA), или оба. Диагностический титр ANA у взрослых — 1 : 40 [2]. Антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM1), иногда в титре < 1 : 40, имеют около 34%, а до 20% пациентов не имеют ни одного из них [16, 17]. Наличие антител играет важную роль в диагностике и классификации АИГ [13, 27].

Классификация аутоиммунного гепатита [2]

АИГ-1 (почти 90% всех случаев АИГ). Для него характерны выявление антинуклеарных антител (ANA), SMA или антител к растворимому антигену печени и печеночно-панкреатическому антигену (анти-SLA/LP); ассоциация с HLA DR3, DR4 и DR13; начало заболевания в любом возрасте. Лечение редко бывает неудачным, но требуется длительная поддерживающая терапия (высок риск рецидива после отмены препаратов).

АИГ-2 (около 10% всех случаев АИГ): обнаружение анти-LKM1, антител к цитозольному антигену печени 1-го типа (анти-LC1) и редко — антител к микросомам печени и почек 3-го типа (анти-LKM3); ассоциация с HLA DR3 и DR7; начало, как правило, в детском и юношеском возрасте; большой процент острых форм с высокой степенью тяжести. Часто отмечается неудача лечения с рецидивом после отмены поддерживающей терапии.

АИГ-3 характеризуется наличием анти-SLA/LP. Он очень схож с АИГ-1; часто определяется анти-Ro52. Характеризуется более тяжелым течением (табл. 2).

Биопсия печени остается «золотым стандартом» диагностики АИГ, хотя патогномичных поражений, специфичных для АИГ, нет, наиболее характерным является периферический некроз [2]. По данным рекомендаций AASLD [24], гистологическая картина может быть разнообразной: в виде интерфейса гепатита умеренной или тяжелой активности, без лобулярного гепатита, встречаются центролобулярные (в 3-й зоне ацинуса) повреждения, но без поражений били-

Упрощенная система балльной оценки аутоиммунного гепатита (АИГ) (2008) [2]

Параметры	Значение	Баллы
ANA+ или SMA+	≥ 1 : 40	1
ANA+ или SMA+	≥ 1 : 80	2
Или анти-LKM+	≥ 1 : 40	2
Или анти-SLA/LP+	Любой титр	2
Уровень иммуноглобулина G или гамма-глобулинов	> верхней границы нормы	1
	> 1,1 × верхнюю границу нормы	2
Гистология печени (обязательно)	Схожа с АИГ	1
	Типична для АИГ	2
	Атипична	0
Отсутствие вирусного гепатита	Да	0
	Нет	2

Примечание: определенный АИГ ≥ 7 баллов, вероятный АИГ ≥ 6 баллов.

арной системы [24]. К типичным признакам также относятся лимфоплазматическую инфильтрацию, формирование гепатоциллюлярной розетки, эмпериполез, отек гепатоцитов и/или пикнотический некроз гепатоцитов [2, 29]. В инфильтрате могут присутствовать эозинофилы; наблюдаются ступенчатые, мостовидные, мультилобулярные некрозы.

В случае острого дебюта отсутствие гистологических данных не должно быть препятствием для начала терапии [30]. У трети пациентов при диагностике АИГ отмечается цирроз печени [29]. Помимо диагностики, результаты биопсии используются для определения тактики лечения [2] (табл. 3).

ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Целями лечения АИГ являются полная ремиссия и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания печени. Показания к иммуносупрессивной терапии приведены в международных рекомендациях по АИГ AASLD (2010) [24] (табл. 4).

Препаратами выбора базисной терапии служат преднизолон или метилпреднизолон [25]. В качестве средства начальной терапии используют преднизолон. Его стартовая доза должна быть от 0,5 до 1 мг/кг/сутки. Более высокие начальные дозы могут вызывать более быструю ремиссию, но возможны побочные эффекты приема кортикостероидов [2]. Приблизительно 13% пациентов прерывают базисную терапию из-за побочных влияний преднизолона, из них почти 50% — из-за косметических проблем [1].

Азатиоприн, производное 6-меркаптопурина, добавляют к терапии кортикостероидами с целью повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения их доз. Азатиоприн обладает антипролиферативной активностью [25]. Он может быть инициирован всякий раз, когда уровень билирубина станет ниже 6 мг/дл (100 мкмол/л), рекомендован после 2 недель от начала терапии стероидами. Начальная доза должна быть 50 мг/сутки, увеличение поддерживающей дозы возможно до 1–2 мг/кг/сутки [2]. Повышение дозы азатиоприна до 150 мг в сутки не сопровождается существенным увеличением частоты побочных эффектов [25]. Самый частый из них — панцитопения [1]. В связи с этим рекомендован контроль лейкоформулы через 2–3 недели.

Суммарные критерии аутоиммунного гепатита (АИГ), предложенные в 1999 г. Международной группой по изучению АИГ [2]

Определенный АИГ	Вероятный АИГ
Нормальный фенотип α-1АТ	Частичный дефицит α-1АТ
Нормальный уровень церулоплазмينا	Недиагностические уровни церулоплазмينا, меди
Нормальные уровни меди, ферритина	Недиагностические уровни железа, ферритина
Нет гепатита А, В, С	Нет гепатита А, В, С
Ежедневная доза алкоголя < 25 г/день	Ежедневная доза алкоголя < 50 г/день
В анамнезе нет употребления гепатотоксичных препаратов	В анамнезе нет употребления гепатотоксичных препаратов
Преобладает повышенная активность трансаминаз	Преобладает повышенная активность трансаминаз
Уровни гамма-глобулинов, иммуноглобулина G > 1,5 выше верхней границы нормы	Гипергаммаглобулинемия любого уровня
ANA, SMA, анти-LKM1 > 1 : 80 у взрослых, > 1 : 20 у детей	ANA, SMA, анти-LKM1 > 1 : 40
АМА отрицательные	Другие антитела
Биопсия печени: гепатит умеренной или тяжелой степени. Нет поражения желчных протоков, гранулем; изменений, характерных для другого заболевания	Биопсия печени: гепатит умеренной или тяжелой степени. Нет поражения желчных протоков, гранулем; изменений, характерных для другого заболевания

Показания к иммуносупрессивной терапии аутоиммунного гепатита [24]

Абсолютные показания	Относительные показания	Показания отсутствуют
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) ≥ 10 норм	Симптомы: усталость, артралгия, желтуха	Отсутствие симптомов при нормальных или близких к нормальным уровнях АСТ и гамма-глобулина
АСТ ≥ 5 норм и гамма-глобулин ≥ 2 норм	Сыворотка АСТ и/или гамма-глобулина меньше абсолютных норм	Неактивный цирроз печени или легкое воспаление — портальный гепатит
При гистологическом исследовании: мостовидный или мультиацинарный некроз	Интерфейс гепатита	Тяжелая цитопения (лейкоциты < 2,5 × 10 ⁹ /л или тромбоциты < 50 × 10 ⁹ /л) или известная недостаточность тиопурина метилтрансферазы, которая исключает лечение азатиоприном
Симптомы нетрудоспособности	Остеопения, эмоциональная нестабильность, сахарный диабет, гипертензия или цитопения (лейкоциты 2,5 × 10 ⁹ /л или тромбоциты ≤ 50 × 10 ⁹ /л)	Компрессия позвонков, психоз, сахарный диабет, неконтролируемая гипертензия, непереносимость преднизона или азатиоприна

Известно, что гистологическая ремиссия АИГ отстает от биохимической на 3–8 месяцев [1], поэтому отмена иммуносупрессоров обязательно должна сопровождаться морфологической оценкой ремиссии АИГ [25].

К средствам альтернативной терапии относится будесонид. Будесонид является синтетическим глюкокортикостероидом со скоростью печеночного метаболизма первого прохождения 80–90%. Препарат метаболизируется в печени с помощью продуктов, которые обладают незначительной глюкокортикоидной активностью, но выраженным сродством к глюкокортикоидным рецепторам [31]. При пероральном приеме препарат на 90% задерживается печенью, где в высоких концентрациях воздействует на патогенные лимфоциты [25].

Существуют схемы иммуносупрессивной терапии в соответствии с международными рекомендациями по АИГ AASLD (2010) [24] и EASL (2015) [2], которые содержат некоторые различия в дозах азатиоприна. В рекомендациях AASLD [24] представлены абсолютные показания для иммуносупрессивной терапии. При тяжелом течении АИГ одинаково эффективно использование двух схем. Монотерпия преднизолоном

(60 мг ежедневно) или более низкая доза преднизона (30 мг совместно с азатиоприном в дозе 50 мг ежедневно (табл. 5).

Возможно уменьшение дозы преднизолона до 20 мг/сутки, ее достаточно для поддержания ремиссии. Дозу преднизолона следует снижать на 5 мг каждую неделю до достижения 10 мг/сутки, а затем по 2,5 мг еженедельно до 5 мг/сутки.

Комбинация преднизона и азатиоприна уменьшает риск развития побочных эффектов терапии большими дозами преднизолона (преднизона) (10% против 44%). Монотерапия преднизолоном рассматривается в качестве единственного варианта у пациентов с тяжелой цитопенией (продолжительность терапии < 6 месяцев), у беременных или планирующих беременность, у лиц с некоторыми активными злокачественными новообразованиями и с недостаточностью тиопурина метилтрансферазы.

Во время лечения преднизолоном пациенты должны проходить осмотр окулиста для контроля развития/прогрессирования катаракты и глаукомы, а принимающим азатиоприн в любой дозе необходимо контролировать уровни лейкоцитов и тромбоцитов из-за вероятности развития лейкопении и тромбоцитопении [24].

Схемы иммуносупрессивной терапии взрослых при аутоиммунном гепатите [24]

Параметры	Монотерапия (преднизолон, мг/сут*)	Комбинированная терапия		
		преднизолон, мг/сут*	азатиоприн	
			США, мг/сут	Европа, мг/кг/сут
Неделя 1	60	30	50	1–2
Неделя 2	40	20	50	1–2
Неделя 3	30	15	50	1–2
Неделя 4	30	15	50	1–2
Поддерживающая доза	20 и ниже	10	50	1–2
Условия выбора лекарственного препарата	Цитопения, недостаточность тиопурина метилтрансферазы, беременность, злокачественные новообразования. Короткий курс терапии (менее 6 мес)	Постменопаузальное состояние, остеопороз, сахарный диабет, ожирение, гипертензия, эмоциональная неустойчивость		

* Преднизолон можно использовать вместо преднизона в эквивалентных дозах.

Микофенолата мофетил — пролекарство микофеноловой кислоты, которая является мощным необратимым ингибитором инозинмонофосфата дегидрогеназы и оказывает цитостатическое влияние на лимфоциты [1]. Действие микофенолата распространяется только на активированные Т- и В-лимфоциты, что обуславливает ограничение нежелательной системной иммуносупрессии. Дозировка — 2 г/сут [25].

К. Zachou и соавт. проспективно исследовали эффективность и безопасность микофенолата при лечении АИГ: 59,3% пациентов достигли полного ответа на проводимую терапию, но у 28,8% потом были рецидивы [32].

Циклоспорин А является ингибитором кальциневрина, который действует, связываясь в единый комплекс с циклофилином [33]. Механизм его действия определяется влиянием на Ca²⁺-зависимую передачу внутриклеточного сигнала и следующим за этим подавлением Т-клеточного звена иммунного ответа посредством репрессии гена, кодирующего ИЛ-2. Дозировка — 2,5–5 мг/кг/сут [25]. Применение циклоспорина ограничено его нефротоксичностью [1].

Такролимус представляет собой макролидное лактоновое соединение [25]. Данный препарат обладает тем же механизмом действия, что и циклоспорин, но с большим иммуносупрессивным эффектом. Такролимус ингибирует Т- и В-клетки [1, 34].

Обзор литературы показал, что такролимус имеет смысл назначать пациентам, невосприимчивым к обычной терапии, его можно использовать как вторую линию лечения АИГ. Однако у этого препарата широкий спектр побочных эффектов: нефротоксичность, АГ, токсичность для костного

мозга, СД, нейротоксичность и оппортунистические инфекции [1, 35, 36].

Существуют другие альтернативные варианты терапии АИГ. Они включают назначение урсодезоксихолевой кислоты, инфликсимаба, этанерцепта, метотрексата, рапамицина и ритуксимаба, но клинических данных на сегодняшний день недостаточно для оценки эффективности и безопасности их применения [1, 25].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Приблизительно у 10% больных АИГ трансплантация печени является единственным способом ликвидации непосредственной угрозы жизни. Обычно основанием для включения в лист ожидания служит появление признаков декомпенсации цирроза или кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода [25]. Пересадка печени у пациентов с АИГ составляет приблизительно 4–6% от всех пересадок органов у взрослых в США и Европе [37]. Прогноз трансплантации благоприятный: 5-летняя выживаемость превышает 90%. Вместе с тем следует учитывать возможность рецидива, частота которого составляет в среднем 10–35% [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многолетнюю осведомленность о данной аутоиммунной нозологии, аутоиммунный гепатит (АИГ) остается клинически и диагностически сложным заболеванием. Пациенты с АИГ характеризуются хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию, но существует потребность в поиске новых препаратов для лечения, достижения морфологической и лабораторной ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kapila N., Higa J.T., Longhi M.S., Robson S.C. Autoimmune hepatitis: clinical review with insights into the purinergic mechanism of disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2013; 1(2): 79–86. DOI: 10.14218/JCTH.2013.00015
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015; 63(4): 971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
3. Waldenström J.L. Blutprotein und Nahrungseiweiss. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselk.* 1953; 9: 113–9.
4. Cook G.C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q. J. Med.* 1971; 40(158): 159–85.
5. Soloway R.D., Summerskill W.H., Baggenstoss A.H., Geall M.G., Gitnick G.L., Elveback I.R. et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology.* 1972; 63(5): 820–33.
6. Murray-Lyon I.M., Stern R.B., Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet.* 1973; 1(7806): 735–7.
7. Gurian L.E., Rogoff T.M., Ware A.J., Jordan R.E., Combes B., Gilliam J.N. The immunologic diagnosis of chronic active "autoimmune" hepatitis: distinction from systemic lupus erythematosus. *Hepatology.* 1985; 5(3): 397–402.
8. Dyson J.K., Wilkinson N., Jopson L., Mells G., Bathgate A., Heneghan M.A. et al. The inter-relationship of symptom severity and quality of life in

- 2055 patients with primary biliary cholangitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 44(10): 1039–50. DOI: 10.1111/apt.13794
9. Rust C., Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(21): 3368–73.
 10. Abdollahi M.R., Somi M.H., Faraji E. Role of international criteria in the diagnosis of autoimmune hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(23): 3629–33. DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3629
 11. Акберова Д.Р., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Клинико-эпидемиологические особенности аутоиммунных болезней печени. *Врач.* 2015; 12: 27–30. [Akberova D.R., Odincova A.H., Abdulganieva D.I. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti autoimmunnyh boleznej pecheni. *Vrach.* 2015; 12: 27–30. (in Russian)]
 12. Liberal R., Longhi M.S., Mieli-Vergani G., Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25(6): 653–64. DOI: 10.1016/j.bpg.2011.09.009
 13. Буеверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27(2): 27–33. [Bueverov A.O. Seronegativnyj autoimmunnyj gepatit. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2017; 27(2): 27–33. (in Russian)]
 14. Голованова Е.В., Ли Е.Д. Перекрестный синдром — сочетание первичного билиарного цирроза печени и аутоиммунного гепатита у лиц старших возрастных групп. *Клин. геронтология.* 2015; 21(3–4): 14–17. [Golovanova E.V., Li E.D. Perekrestnyj sindrom — sochetanie pervichnogo biliarnogo cirroza pecheni i autoimmunnogo gepatita u lic starshikh vozrastnykh grupp. *Klin. gerontologiya.* 2015; 21(3–4): 14–17. (in Russian)]
 15. Herzog D., Rasquin-Weber A.M., Debray D., Alvarez F. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: an unusual form of presentation. *J. Hepatol.* 1997; 27(3): 578–82.
 16. Шварц В.Я., Ногаллер А.М. Аутоиммунный гепатит. *Клин. мед.* 2013; 91: 57–61. [Shvarc V.Ja., Nogaller A.M. Autoimmunnyj gepatit. *Klin. med.* 2013; 91: 57–61. (in Russian)]
 17. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; 31(5): 929–38.
 18. Широкова Е.Н., Ивашкин К.В., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012; 22(5): 37–45. [Shirokova E.N., Ivashkin K.V., Ivashkin V.T. Autoimmunnyj gepatit: novoe v diagnostike, patogeneze i lechenii. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012; 22(5): 37–45. (in Russian)]
 19. Лопаткина Т.Н., Лин Е., Танащук Е.Л., Бурневич Э.З., Абдурахманов Д.Т., Арион Е.А. Варианты течения перекрестной формы «аутоиммунный гепатит — первичный билиарный цирроз». *Врач.* 2014; 1: 2–8. [Lopatkina T.N., Lin E., Tanashchuk E.L., Burnevich E.Z., Abdurahmanov D.T., Arion E.A. Varianty techeniya perekrestnoj formy "autoimmunnyj gepatit — pervichnyj biliarnyj cirroz". *Vrach.* 2014; 1: 2–8. (in Russian)]
 20. Woodward J., Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology.* 2001; 33(4): 994–1002. DOI: 10.1053/jhep.2001.23316
 21. Akberova D., Kiyassov A., Abdulganieva D. Serum cytokine levels and their relation to clinical features in patients with autoimmune liver diseases. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 9829436. DOI: 10.1155/2017/9829436
 22. Teufel A., Weinmann A., Kahaly G.J., Centner C., Piendl A., Wörns M. et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44(3): 208–13. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d
 23. Efe C., Wahlin S., Ozaslan E., Berlot A.H., Purnak T., Muratori L. et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24(5): 531–4. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350f95b
 24. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51(6): 2193–213. DOI: 10.1002/hep.23584
 25. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. М.; 2013. URL: http://gastroe.ru/files/rekomendatsii_po_lecheniu_autoimmunnogo_gepatita.pdf (дата обращения — 22.11.2018). [Ivashkin V.T., Bueverov A.O., Abdulganieva D.I. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju autoimmunnogo gepatita. М.; 2013. URL: http://gastroe.ru/files/rekomendatsii_po_lecheniu_autoimmunnogo_gepatita.pdf (data obrashhenija — 22.11.2018). (in Russian)]
 26. Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Перекрестный синдром аутоиммунный гепатит/первичный билиарный цирроз: лечение, предикторы ответа на терапию и жизненного прогноза. *Рос. мед. вестн.* 2011; 2(3): 26–35. [Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Perekrestnyj sindrom autoimmunnyj gepatit/pervichnyj biliarnyj cirroz: lechenie, prediktory otveta na terapiju i zhiznennogo prognoza. *Ros. med. vesti.* 2011; 2(3): 26–35. (in Russian)]
 27. Liberal R., Grant C.R., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2013; 41: 126–39. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.11.002
 28. Liberal R., Grant C.R. Cirrhosis and autoimmune liver disease: current understanding. *World J. Hepatol.* 2016; 8(28): 1157–68. DOI: 10.4254/wjh.v8.i28.1157
 29. Czaja A.J., Carpenter H.A. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1993; 105(6): 1824–32.
 30. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrupf E. et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* 2011; 54(2): 374–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002
 31. Czaja A.J. Nonstandard drugs and feasible new interventions for autoimmune hepatitis: part I. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2012; 11(5): 337–50.
 32. Zachou K., Gatselis N., Papadamou G., Rigopoulou E.I., Dalekos G.N. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naive patients. *J. Hepatol.* 2011; 55(3): 636–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.032
 33. Heneghan M.A., Al-Chalabi T., McFarlane I.G. Cost-effectiveness of pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2006; 7(2): 145–56. DOI: 10.1517/14656566.7.2.145
 34. Aqel B.A., Machicao V., Rosser B., Satyanarayana R., Harnois D.M., Dickson R.C. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38(9): 805–9.
 35. Czaja A.J. Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57(8): 1996–2010. DOI: 10.1007/s10620-012-2151-2
 36. Jothimani D., Cramp M.E., Mitchell J.D., Cross T.J. Treatment of autoimmune hepatitis: a review of current and evolving therapies. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26(4): 619–27. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06579.x
 37. Ilyas J.A., O'Mahony C.A., Vierling J.M. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25(6): 765–82. DOI: 10.1016/j.bpg.2011.09.008