

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-39-50

# ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ АУТОИММУННОМ ГЕПАТИТЕ. КОГДА ПОКАЗАНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ? (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*И.М. Ильинский<sup>1</sup>, О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Аутоиммунный гепатит (АИГ) может возникнуть в любом возрасте, более распространен у женщин, чем у мужчин. Болезнь является проявлением аутоиммунной предрасположенности, вызванной у генетически восприимчивых людей, подверженных экологическим факторам. Патогенез АИГ до конца не изучен, но в нем участвует агрессивный клеточный иммунный ответ. Различные цитокины также влияют на патогенез и тяжесть АИГ. Это заболевание характеризуется повышенным уровнем трансаминаз: аспартат- и аланинаминотрансферазы. Гистология печени имеет решающее значение для диагностики и контроля эффективности лечения АИГ. Диагностика АИГ остается сложной проблемой в клинической практике. Аутоиммунный гепатит является одним из немногих заболеваний печени, при котором медикаментозное лечение улучшает выживаемость пациентов. Стандартные схемы лечения включают относительно высокие дозы преднизолона или преднизолона с добавлением азатиоприна. Положительный эффект при лечении стероидами наблюдается у 80–90% больных. Примерно 20% пациентов не отвечают на лечение стероидными препаратами, и для их лечения используют иммуносупрессивные препараты второй линии: микофенолата мофетил, будесонид, циклоспорин, такролимус, эверолимус и сиролимус. Опубликован опыт применения инфликсимаба и ритуксимаба. При естественном течении АИГ и резистентности к терапии имеется тенденция развития цирроза печени и прогрессирования заболевания до терминальной стадии. Этим пациентам, а также тем, у кого при постановке диагноза обнаружена фульминантная печеночная недостаточность, требуется трансплантация печени.

*Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, АИГ, патогенез, гистология, лечение.*

# HISTORICAL ASPECTS AND CURRENT UNDERSTANDING OF AUTOIMMUNE HEPATITIS. WHEN IS LIVER TRANSPLANTATION INDICATED? (REVIEW)

*I.M. Iljinsky<sup>1</sup>, O.M. Tsiurulnikova<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Autoimmune hepatitis (AIH) can occur at any age and is more common in women. The disease is a manifestation of autoimmune predisposition caused in genetically susceptible people exposed to certain environmental factors. The pathogenetic mechanism of AIH is not yet fully understood, but it involves an aggressive cellular immune response. The pathogenesis and severity of AIH also depend on various cytokines. This disease is characterized

**Для корреспонденции:** Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

**Corresponding author:** Igor Iljinsky. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

by elevated levels of transaminases – aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT). Liver histology plays a crucial role in confirming or supporting the clinical diagnosis of AIH. Diagnosis of AIH remains a challenge in clinical practice. AIH is one of the few liver diseases for which pharmacologic treatment has been shown to improve survival. Standard treatment is based on high-dose prednisone alone or prednisolone plus azathioprine. It leads to disease remission in 80%-90% of patients. Approximately 20% of patients do not respond to the standard steroid treatment and are treated with second-line immunosuppressive drugs: mycophenolate mofetil, budesonide, cyclosporine, tacrolimus, everolimus, and sirolimus. There have been reports on the use of infliximab and rituximab. In the natural course of AIH and resistance to therapy, there is a tendency for cirrhosis to develop and for the disease to progress to an end stage. These patients, as well as those diagnosed with fulminant liver failure, require liver transplantation.

*Keywords: autoimmune hepatitis, AIH, pathogenesis, histology, treatment.*

В 1950 году J. Waldenstrom опубликовал первое описание гепатита, который только в 1992 году получил название «аутоиммунный гепатит». Ранее это заболевание обозначали различными терминами, чаще всего используя «аутоиммунный хронический активный гепатит» [1]. Это редкое заболевание печени [2–6], которое встречается у детей и взрослых всех возрастов и которое характеризуется прогрессирующей воспалительной гепатопатией [7]. G.J. Webb et al. [8] определяют АИГ как редкий идиопатический синдром, при котором происходит разрушение гепатоцитов, обычно связанное с аутоантителами. При АИГ может развиваться острая печеночная недостаточность [1], или заболевание может приобрести хроническое течение с исходом в терминальную стадию, требующую проведения трансплантации печени [1, 2, 7].

**Классификация АИГ.** В настоящее время различают два типа АИГ. Наличие антител к гладкомышечным и/или антиядерным антигенам определяет АИГ типа 1, в то время как присутствие антител к микросомальным антигенам почек/печени и/или цитозольным антигенам печени определяет АИГ типа 2 [4, 9]. Ранее выделяли третий тип АИГ, при котором имеются антитела к растворимому антигену печени (SLA-положительный АИГ). Позднее было обнаружено, что SLA может быть при АИГ типа 1 и при криптогенном циррозе печени. АИГ, ассоциированный с наличием иммуноглобулина G4 (IgG4), был признан новым заболеванием [10].

**Эпидемиология АИГ.** Аутоиммунный гепатит может возникнуть в любом возрасте [7]. Средний возраст взрослых пациентов при постановке диагноза АИГ составляет 58,6 года [11]. Частота встречаемости АИГ достигает максимума примерно в возрасте 70 лет как у мужчин, так и у женщин. Заболеваемость ниже в молодом возрасте. В Японии частота АИГ у лиц обоего пола достигает пика примерно в 60 лет [12]. Тем не менее АИГ более распространен у женщин, чем у мужчин [4, 7, 13, 14]. Среди взрослого населения женщины болеют чаще, чем мужчины в соотношении от 3 : 1 до 8 : 1. В исследовании K. Abe

et al. [11] соотношение женщин и мужчин, страдавших АИГ, было 9 : 2. Болеют преимущественно молодые женщины.

По данным M. Werner et al. [15], АИГ является довольно редким заболеванием среди жителей *Швеции*. Его частота составляет 0,85 на 100 000 жителей. В 76% наблюдений заболевали женщины. У них пик заболеваемости приходится на постменопаузальный период, в то время как у мужчин – на поздний подростковый возраст. Аутоантитела, указывающие на АИГ типа 1, были обнаружены у 79% пациентов. Почти у половины больных (49%) были обнаружены другие сопутствующие аутоиммунные заболевания.

L. Grønbaek et al. [16] выделили из общенациональных регистров здравоохранения *Дании* пациентов с АИГ (n = 1721), лечившихся в период с 1994-го по 2012 год. Уровень заболеваемости составил 1,68 на 100 000 населения в год, и он удвоился в течение периода исследования. Из 1318 пациентов, которым была сделана биопсия при постановке диагноза, у 28,3% диагностирован цирроз печени. В первый год после постановки диагноза у больных АИГ смертность была в шесть раз выше, чем в общей популяции; позже их смертность оставалась в два раза выше. Их 10-летняя кумулятивная смертность составила 26,4% (95% доверительный интервал 23,7–29,1). Непосредственная причина смерти у 38,6% пациентов была связана с патологией печени.

В 2015 году в *Японии* было проведено общенациональное обследование пациентов с АИГ (n = 1682), лечившихся в период с 2009-го по 2013 год в 437 больницах и клиниках. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 60 лет. Среди пациентов преобладали женщины (87,1%). Уровень сывороточного иммуноглобулина G был высоким, достигая максимума в 1,5–2,0 г/дл. Гистологические диагнозы «острый гепатит», «хронический гепатит» и «цирроз печени» были установлены у 11,7; 79,6 и 6,7% пациентов соответственно. В дополнение к повышению уровня аминотрансфераз у пациентов с острым гепатитом была выше частота эмпериоплезиса, а также чаще была положительная реакция

на HLA-DR2, чем у пациентов с хроническим гепатитом. Примерно 80% пациентов получали кортикостероиды, и у 97,7% из них состояние улучшилось. Стероидную пульс-терапию чаще назначали пациентам с острым гепатитом, чем с хроническим гепатитом [12].

Распространенность АИГ в *Азиатско-Тихоокеанском регионе* ниже, чем в *Европе* и *Америке*. В *Сингапуре* и *Брунее* заболеваемость составляет 4–5 человек, в *Европе* – 10–20 человек, а на *Аляске* достигает 43 человек на 100 000 населения. У европейских и американских пациентов заболевание протекает более тяжело, характеризуется преобладанием HLA-DR3-гаплотипа, развитием в более молодом возрасте, чаще на момент диагностики заболевания имеется цирроз печени, более повышено содержание IgG [17].

**Этиология АИГ.** Причина развития АИГ остается неизвестной [18], хотя в его развитии участвуют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [3, 4, 7]. Другими словами, болезнь является проявлением аутоиммунной предрасположенности, вызванной у генетически восприимчивых людей, подверженных вероятным экологическим факторам [19].

На печень постоянно воздействует большое количество различных антигенов: патогенные инфекционные агенты, токсины, опухолевые клетки, пищевые антигены и другие. Потеря толерантности к собственным антигенам может привести к АИГ. Современная парадигма гласит, что заболевание возникает у генетически восприимчивых субъектов в результате аутоиммунных процессов, вызванных неизвестными факторами, среди которых могут быть инфекции, химикаты, лекарственные препараты. В настоящее время найдена четкая ассоциация АИГ: 1) с вариациями HLA, 2) другими генами, не относящимися к HLA, 3) женским полом и 4) окружающей средой [8].

**Факторы риска АИГ.** Прединдикторы АИГ четко не определены, но сравнительно давно установлено существование генетической предрасположенности к АИГ. Аутоиммунный гепатит не наследуется по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или половому типу. Способ наследования нарушений неизвестен и включает в себя нарушение одного или нескольких генов, работающих самостоятельно или совместно [20].

У АИГ типа 1 генетическая предрасположенность определяется сильной связью с антигенами HLA DRB1\*0301 и DRB1\*0401. Кроме того, ген, кодирующий цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) на хромосоме 2q33, также может влиять на аутоиммунитет [21]. Аналогичным образом и в Европе, и в Северной Америке предрасположенность

к АИГ типа 1 имеется у лиц при наличии у них антигенов HLA DR3 (DRB1\*0301) и DR4 (DRB1\*0401). В исследовании, проведенном в Японии, у пациентов с АИГ типа 1 выявлено наличие аллелей DRB1, кодирующих гистидин в позиции 13.

Предрасположенность к аутоиммунному гепатиту типа 2 передается через антигены HLA DR7 (DRB1\*0701) и DR3 (DRB1\*0301). У пациентов с антигенами DRB1\*0701 заболевание протекает более агрессивно и имеет худший исход [22].

Важную роль в аутоиммунных процессах играют не только гены основного комплекса гистосовместимости, но и гены, участвующие в иммунной регуляции и сохранении иммунного гомеостаза, в частности, участвующие в апоптозе. По данным К. Agarwal et al. [21], полиморфизм гена Fas в положении -670 не влияет на заболеваемость АИГ, но влияет на раннее развитие цирроза печени. Цирроз печени чаще встречался у пациентов с генотипами аденозин/аденозин или аденозин/гуанин, чем у пациентов с генотипом гуанин/гуанин (29% против 6%).

**Патогенез АИГ.** Механизм возникновения и развития АИГ до конца не изучен, но в нем участвует агрессивный клеточный иммунный ответ [20]. При воздействии пока неизвестных триггеров происходит нарушение механизмов, регулирующих иммунитет. В результате развивается патологический иммунный ответ, опосредованный Т-клетками и направленный против аутоантигенов печени [23]. Иммунные реакции неадекватно контролируются поврежденными регуляторными Т-клетками [4]. Поэтому количественные и функциональные дефекты регуляторных Т-клеток играют решающую роль в возникновении и сохранении аутоиммунного повреждения печени при АИГ [7, 8].

Различные цитокины влияют на патогенез и тяжесть АИГ [24]. Считают, что сложное взаимодействие провоспалительных цитокинов и цитокинов Th17, а также подавление Treg IL-12p40 играют центральную роль в патогенезе АИГ. Уровень IL-21 в сыворотке крови достоверно повышается у больных с тяжелым АИГ по сравнению с больными, у которых АИГ протекает в легкой форме. Уровень IL-21 в сыворотке крови положительно коррелирует с уровнем общего билирубина и степенью некрвоспалительной активности в биоптатах печени [11].

Интерлейкин-33 (IL-33), обладающий провоспалительной активностью, и его растворимый рецептор ST2 (sST2) вовлечены в патогенез многих аутоиммунных заболеваний. В печени IL-33 секретируется гепатоцитами и эндотелиальными клетками сосудов, включая синусоиды. Их сывороточные уровни достоверно выше у пациентов с АИГ, чем у здоровых лиц и у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями

ями. Уровни сывороточного IL-33 и sST2 значительно выше при остром начале, чем при хроническом АИГ [18]. Концентрация сывороточного IL-33 у пациентов с острым началом АИГ положительно коррелирует с гипергаммаглобулинемией (IgG, IgM и IgA), повреждением печени (гамма-глутамилтрансферазой и щелочной фосфатазой) и уровнем провоспалительных цитокинов (IL-17A и IL-4) [25]. Уровень IL-33 и sST2 в сыворотке крови больных АИГ положительно коррелирует с уровнем общего билирубина, аланинаминотрансферазы и некрвоспалительной активностью, но отрицательно коррелирует с сывороточным альбумином и протромбиновым временем. У пациентов с АИГ, реагирующих на лечение преднизолоном, после лечения достоверно снижаются уровни сывороточного IL-33 и sST2. Интересно, что высокий уровень IL-33 в сыворотке крови связан со значительно более высоким риском рецидива заболевания [18]. Авторы пришли к следующим выводам: 1) IL-33 и sST2 играют важную роль в патогенезе и тяжести АИГ; 2) они могут стать перспективной мишенью при лечении этого заболевания.

**Биохимические изменения.** Аутоиммунный гепатит характеризуется повышенным уровнем трансаминаз [3–5]: аспартат- и аланинаминотрансферазы [14]. Независимо от возраста, пола и этнической принадлежности можно заподозрить наличие АИГ у пациентов с необъяснимым повышением уровня печеночных ферментов и/или циррозом печени. Уровни сывороточных аминотрансфераз у пациентов с АИГ варьируют в широких пределах, а аутоантитела присутствуют не всегда [26].

**Иммунологические проявления.** При АИГ в сыворотке крови присутствуют органоспецифические и неорганоспецифические аутоантитела и имеется повышенный уровень IgG [3–6, 14, 23]. По данным В.Н. Kim et al. [13], антиядерные антитела, антитела к гладким мышцам и микросомальные антитела печени/почек присутствуют у 94,2; 23,0 и 2,9% пациентов с АИГ соответственно.

При остром течении, в отличие от хронического типа АИГ, часто бывают атипичные иммуносерологические проявления [27]. Так, уровень IgG может оставаться в пределах нормы. По данным А. W. Lohse и G. Mieli-Vergani [28], от 5 до 10% пациентов с АИГ имеют нормальный уровень IgG на момент постановки диагноза. В другом исследовании [26] у 39% (27/70) пациентов с АИГ также был нормальный уровень IgG. По мнению авторов, это свидетельствует о том, что у многих пациентов с АИГ имеются нетипичные проявления заболевания. У этих больных диагностировать АИГ можно только при наличии, помимо высокого титра аутоантител, гистологической картины, «типичной» для этого заболевания.

Поэтому тесное сотрудничество между гепатологами и патологами имеет решающее значение для точности диагностики АИГ [27].

При АИГ происходит активация Т-хелперов (Т(Н)0). При наличии интерлейкина 12 (IL-12) или IL-4 Т(Н)0 лимфоциты могут дифференцироваться в Т(Н)1 клетки, играющие ведущую роль в активации макрофагов. Повышение экспрессии HLA класса I делает клетки печени уязвимыми для атаки CD8 Т-клетками и индуцирует экспрессию HLA класса II гепатоцитов. Кроме того, Т(Н)1 клетки могут дифференцироваться в Т(Н)2 клетки, которые продуцируют IL-4, IL-10 и IL-13. Эти цитокины способствуют выработке антител В-лимфоцитами. Распознавание аутоантигенов жестко контролируется регулирующими механизмами, такими, например, как CD4+CD25 регуляторные Т-клетки. Таким образом, АИГ характеризуется количественным и функциональным нарушением регуляторных Т-клеток, что ведет к сохранению эффекторных иммунных реакций с последующим персистирующим разрушением печени [29, 30].

При АИГ в периферической крови увеличивает количество фолликулярных хелперных Т-клеток (Tfh), экспрессирующих интерлейкин – 21 (IL-21), который относится к семейству цитокинов типа 1. Этот интерлейкин оказывает различные эффекты на иммунную систему, включая активацию В-клеток, дифференцировку плазматических клеток и выработку иммуноглобулинов. Оказалось, что уровень IL-21 достоверно повышается в сыворотке крови пациентов с АИГ по сравнению с другими заболеваниями печени и контролем ( $p < 0,0001$ ). При этом повышение уровня было тем выше, чем тяжелее протекал АИГ ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у больных АИГ уровень сывороточного IL-21 положительно коррелировал с уровнем общего сывороточного билирубина ( $p < 0,05$ ), уровнем некрвоспалительной активности ( $p < 0,005$ ) и отрицательно – с уровнем сывороточного альбумина ( $p < 0,05$ ). При ремиссии АИГ уровень IL-21 в сыворотке крови остается повышенным и положительно коррелирует с уровнем IgG в сыворотке крови ( $p < 0,01$ ). В мононуклеарных клетках периферической крови экспрессия таких факторов, как Vcl-6 и IL-21, у больных АИГ достоверно выше, чем у здоровых добровольцев [11]. Авторы заключают, что IL-21 играет важную роль в патогенезе АИГ и может представлять собой перспективную мишень в лечении этого заболевания.

Аутоиммунный гепатит ассоциируется с преобладанием экспрессии Т-хелперов 1 (Th1) и уменьшением количества и снижением функции регуляторных Т-клеток (Tregs). Роль циркулирующих активирован-

ных Tfh и плазматических клеток в патогенезе АИГ связана с гипергаммаглобулинемией [31].

**Патоморфология.** Гистология печени имеет решающее значение для диагностики АИГ, особенно при использовании упрощенных критериев IAHG [32]. По мнению некоторых исследователей [33], выполнение биопсии для диагностики АИГ можно исключить у пациентов с наличием других клинических критериев этого заболевания. Однако в настоящее время выполнение биопсии печени остается обязательным для диагностики АИГ [34]. Кроме того, биопсии печени выполняют для контроля эффективности лечения этого заболевания, а также определения стратегии дальнейшего лечения.

Наиболее типичной, но неспецифической патогистологической находкой при АИГ является наличие пограничного (син.: интерфейсного) гепатита, при котором имеет место воспаление не только портальных трактов, но и перипортальной паренхимы, с инфильтрацией ее лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами [3, 4, 6, 14, 18, 23]. Лимфоцитарный воспалительный инфильтрат содержит большое количество CD4+ Т-клеток [8]. Высокое содержание плазматических клеток в воспалительном инфильтрате также является одним из основных гистологических показателей АИГ. При тяжелом и прогрессирующем заболевании присутствуют центрилобулярные повреждения и некроз, а также мостовидные некрозы.

В исследовании Ю.Г. Сандлер с соавт. [35] у 96% (79/82) пациентов с АИГ были морфологические признаки пограничного гепатита с инфильтратами, состоящими из лимфоцитов и плазматических клеток; кроме того, диагностировали эмпириоплез – 60% (49/82) и образование розеток – 23% (19/82).

Некроз гепатоцитов ведет к фиброзу печени [8]. Фиброз и цирроз печени могут иметь место даже при подостром течении заболевания [28]. На момент диагностики заболевания почти у 30% пациентов уже имеется цирроз печени [36], а в исследовании К. Abe et al. [11] – только у 18,2% пациентов. При АИГ лечение кортикостероидами приводит к частичному восстановлению морфологии печени у 53–57% пациентов. Прогрессирование фиброза замедляется или предотвращается у 79% больных. Если не удается полностью подавить воспалительную активность в течение 12 месяцев, то продолжается прогрессирование цирроза у 54% больных, а у 15% наступает смерть или необходимость в трансплантации печени [37]. Несмотря на лечение, почти у половины пациентов (46%) при наличии улучшения биохимических показателей сохраняется гистологическая активность АИГ [38].

У пациентов при остром течении АИГ, в отличие от хронического типа заболевания, часто бывают атипичные гистологические проявления [27, 34]. Хронический АИГ гистологически характеризуется пограничным гепатитом, инфильтрацией плазматическими клетками и центрилобулярным некрозом. Острый АИГ гистологически достоверно не отличается от хронического. Однако такие гистологические находки, как дольковое воспаление, наличие макрофагов и очаговый некроз или некроз отдельных гепатоцитов, были значительно более частыми у пациентов с острым АИГ, тогда как портальный фиброз был значительно более частым у пациентов с хроническим АИГ [27]. Основываясь на патогистологических данных, авторы полагают, что почти все больные с острым АИГ могут представлять собой пациентов с обострением бессимптомного хронического АИГ, существовавшего ранее.

Диагностические критерии, обычно используемые для классического хронического АИГ, применимы к острому варианту, но острое начало АИГ может сопровождаться дополнительными патологическими признаками – наличием центрилобулярного некроза. Тем не менее центрилобулярный некроз также является особенностью лекарственного повреждения печени. Отсутствуют гистологические отличия, позволяющие дифференцировать лекарственное повреждение печени от острого начала АИГ. Более того, иммуноопосредованное медикаментозное поражение печени делает диагностику еще более сложной [34].

Важно отметить, что иммуногистохимические исследования выявили высокую экспрессию IL-33 в срезах печени у пациентов с АИГ. Экспрессия IL-33 при АИГ сосредоточена в зонах воспаления и наблюдается в ядрах эндотелия синусоидов и других сосудов, но отсутствует во внутривнутрипеченочных желчных протоках [18].

Имуногистохимическое фенотипирование клеток воспаления в печени показывает преобладание Т-клеток. Среди них большинство представляло собой CD4 хелперы/индукторы, а количество CD8 цитотоксических/супрессоров было незначительным. Кроме того, в инфильтратах присутствовали натуральные киллеры, моноциты/макрофаги и В-лимфоциты [8, 29].

Упрощенная оценка является надежным и простым инструментом для диагностики АИГ. Однако обе системы не могут эффективно выявлять аутоиммунный компонент гепатита у больных АИГ с сопутствующими аутоиммунными или не аутоиммунными заболеваниями печени [39]. По мнению авторов, их исследование также убедительно подтверждает важность выполнения биопсии печени при обследовании пациентов.

**Аутоиммунный гепатит и злокачественные новообразования.** У пациентов с АИГ отмечен высокий риск развития злокачественных новообразований, что обусловлено иммунологическими нарушениями, применением иммуносупрессивных средств и хроническим воспалением. L. Grønbaek et al. [16] установили, что при АИГ десятилетний кумулятивный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы составляет 0,7%. Мужской пол и цирроз печени связаны с высокой смертностью и развитием гепатоцеллюлярной карциномы. У 3,6% пациентов непосредственной причиной смерти была гепатоцеллюлярная карцинома. Еще более высокие показатели развития злокачественных опухолей при АИГ приводят T. Arinaga-Hino et al. [40]. В их исследовании из 256 пациентов, страдавших АИГ, у 27 (10,5%) развились злокачественные новообразования. Из них у 11 (4,3%) пациентов был рак печени, а у 16 (6,3%) – внепеченочные злокачественные новообразования. Факторами риска рака гепатобилиарной системы при АИГ были низкие уровни аланин-аминотрансферазы ( $p = 0,0226$ ), низкий уровень тромбоцитов ( $p < 0,0001$ ) и цирроз печени ( $p = 0,0004$ ). Фактором риска внепеченочных злокачественных новообразований служил возврат АИГ ( $p = 0,0485$ ).

**Диагностика.** В 1993 году Международная группа по аутоиммунному гепатиту (IAIHG) для научных целей кодифицировала диагностические критерии с

вероятным или определенным АИГ [41]. В 1999 году IAIHG пересмотрела описательные диагностические критерии с целью оптимизации диагностики АИГ у лиц с атипичными проявлениями заболевания, а также для повышения точности исключения холестатических аутоиммунных заболеваний печени (первичного билиарного холангита и первичного склерозирующего холангита). В результате пересмотра специфичность критериев была улучшена до 90%. Пересмотренные критерии также показали очень хорошую эффективность у пациентов с немногочисленными или атипичными признаками АИГ [42]. Однако диагностические критерии АИГ по-прежнему оставались сложными, включающими 13 компонентов и 29 возможных классов, что ограничивало их применение в повседневной клинической практике. Поэтому в 2008 году была разработана упрощенная система подсчета баллов для диагностики АИГ в рутинной клинической практике [43, 44]. Эти критерии состоят только из четырех доступных параметров: гистология печени, титры аутоантител, уровень IgG и исключение вирусного гепатита (табл.). Из общего числа восьми баллов вероятный диагноз АИГ ставят при шести баллах, а определенный диагноз АИГ – при семи или восьми баллах. Упрощенные критерии были первоначально определены и подтверждены в ретроспективном когортном исследовании, включавшем 11 международных центров из Америки, Европы и Азии [44]. В этом исследовании в обязательном порядке включали также ответ на иммуносупрессивную терапию у всех больных АИГ. В дальнейшем упрощенную систему диагностики АИГ стали использовать в многочисленных других исследованиях [32, 39, 45–51].

E.M. Hennes et al. [44] (2008) сообщил о 88% чувствительности и 97% специфичности для диагностики вероятного АИГ ( $\geq 6$  баллов) и 81% чувствительности и 99% специфичности для диагностики определенного АИГ ( $\geq 7$  баллов). Несколько других исследований подтвердили чувствительность и специфичность упрощенной системы подсчета баллов для диагностики АИГ у американских [37], мексиканских [52] и корейских [13] пациентов. В этих исследованиях чувствительность и специфичность для вероятного АИГ варьировали от 65 до 95% и от 90 до 98% соответственно, в то время как чувствительность и специфичность для определенного АИГ варьировали от 15 до 87% и 99 до 100% соответственно. Используя упрощенные критерии, H. Wobser et al. [26] определили общую чувствительность и специфичность для диагноза вероятного АИГ (оценка  $\geq 6$  баллов) 96 и 97% соответственно. Для диагностики определенного АИГ (оценка  $\geq 7$  баллов) чувствительность и специфичность были 43 и 100% соответственно.

Таблица

**Упрощенные диагностические критерии АИГ [44]**  
**Simplified diagnostic criteria for AIH [44]**

Показатель	Пороговое значение	Баллы
Только ANA или SMA	$\geq 1 : 40$	1
ANA или SMA	$\geq 1 : 80$	2
или LKM	$\geq 1 : 40$	
или SLA	положительная	1
IgG	> верхней границы нормы	
	> более чем в 1,10 раза	2
Наличие гистологических признаков	совпадающих с АИГ	1
	типичных для АИГ	2
Отсутствуют вирусные гепатиты	да	2

*Примечание.* ANA – антиядерные антитела; SMA – антигладкомышечные антитела; LKM – анти-печень/почки микросомальные антитела; SLA – антирастворимые печеночные антитела. При 6 баллах – вероятный АИГ;  $\geq 7$  – вполне определенный АИГ.

*Note.* ANA – antinuclear antibodies; SMA – smooth muscle cell antibodies; LKM – liver-kidney microsomal antibodies; SLA – soluble liver/liver-pancreas antibodies.  $\geq 6$  – probable AIH;  $\geq 7$  – definite AIH.

В исследовании D. Qiu et al. [32] при диагностике вероятного АИГ у китайских пациентов упрощенные критерии имели чувствительность и специфичность 90 и 95% соответственно. Это хорошо согласовалось с более строгими пересмотренными исходными критериями, которые имели чувствительность и специфичность 100 и 93% (соответственно) для вероятного АИГ. Кроме того, прогнозируемость пересмотренных исходных критериев и упрощенных критериев составила 96 и 94% для вероятного АИГ и 88 и 87% для определенного АИГ соответственно. Авторы пришли к заключению о высокой чувствительности и специфичности упрощенных критериев для диагностики АИГ у китайских пациентов.

При АИГ могут быть признаки холестаза, которые выходят за рамки кодифицированных диагностических критериев. У пациентов с АИГ могут быть антимиохондриальные антитела, повреждение или потеря желчных протоков (2–13% пациентов), очаговые билиарные стриктуры и дилатация по данным холангиографии (2–11% пациентов), гистологические признаки повреждения или потери желчных протоков при отсутствии других признаков (5–11% пациентов). Эти результаты, вероятно, представляют собой атипичные проявления АИГ, или варианты первичного билиарного холангита, или первичного склерозирующего холангита, в зависимости от преобладающих признаков того или иного заболевания. Уровень щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы в сыворотке крови, гистологические особенности повреждения желчных протоков и результаты холангиографии нужно соотносить с ответом на кортикостероидную терапию и на альтернативные методы лечения [37].

Быстрая диагностика, как при обострении, так и при остром начале АИГ, необходима для своевременного начала иммуносупрессивного лечения и предотвращения фатальной печеночной недостаточности [34]. Однако диагностика острого АИГ с атипичными признаками остается сложной проблемой, авторы полагают, что пересмотренная оригинальная система подсчета баллов показала лучшие результаты у пациентов с острым началом АИГ, чем упрощенная система [46]. Y. Li et al. [47] также отмечают, что пересмотренная система оценки имеет более высокие показатели в диагностике пациентов с АИГ по сравнению с упрощенной системой оценки. Многие хронические заболевания печени могут сочетаться с АИГ [53, 54]. Поэтому правильная и своевременная диагностика АИГ остается сложной проблемой в клинической практике [26].

**Синдром перекреста.** Давно признан так называемый «синдром перекреста» («overlap syndrome»), при котором имеются признаки двух аутоиммунных

заболеваний печени, например АИГ и первичного билиарного холангита или первичного склерозирующего холангита [55]. Пациенты при сочетании АИГ с первичным билиарным холангитом страдали от более агрессивной формы второго заболевания [28]. У этих пациентов была эффективной комбинированная терапия урсодезоксихолевой кислотой и иммуносупрессивными препаратами в низких дозах.

Перекрест АИГ и первичного склерозирующего холангита встречается редко, особенно при использовании новой системы подсчета баллов. Из 147 пациентов с первичным склерозирующим холангитом упрощенная система подсчета баллов выявила двух пациентов с вероятным АИГ, что свидетельствует о высокой специфичности этой системы [56].

**Дифференциальная диагностика.** Для постановки диагноза АИГ в первую очередь необходимо исключить первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит, а во вторую очередь – такие заболевания, как хронический вирусный гепатит, болезнь Вильсона–Коновалова, недостаточность альфа 1-антитрипсина, гемохроматоз, лекарственный гепатит, алкогольный гепатит, неалкогольную жировую болезнь печени и др. Особенно важно отличать АИГ от других форм хронического гепатита, потому что большинство пациентов отвечает на противовоспалительную и/или иммуносупрессивную терапию [57].

**Клиника.** Аутоиммунный гепатит – воспалительное заболевание печени с широким спектром клинических проявлений [58], колеблющихся от субклинической формы до фульминантного гепатита [6] или от изолированной острой или хронической гипертрансаминаземии до острой печеночной недостаточности [4, 59, 60]. В исследовании В.Н. Kim [13] при постановке диагноза у 30,6% пациентов отмечали бессимптомное течение АИГ, у 22,7% – цирроз печени, а у 4,3% – декомпенсацию печени. Аутоиммунный гепатит у большинства больных с острым проявлением представляет собой просто обострение классического хронического АИГ, но встречается и острый АИГ без предшествующих симптомов хронического заболевания печени [34]. У пациентов при остром течении АИГ в отличие от хронического типа заболевания часто бывают атипичные клинические проявления [12, 61].

Аутоиммунный гепатит имеет различные клинические фенотипы и исходы в этнических группах внутри страны и между странами. Это связано с различиями в генетической предрасположенности, в местных этиологических факторах, в фармакогеномных механизмах и в социально-экономическом статусе. В США афроамериканские пациенты чаще болеют циррозом печени, чаще оказывается неэф-

фективным лечение, у них более высокая смертность по сравнению с белыми американскими пациентами. Выживаемость хуже всего у азиатско-американских пациентов. Аутоиммунный гепатит в других странах часто ассоциируется с генетической предрасположенностью. Острое или хроническое заболевание печени увеличивает смертность, а социально-экономические и культурные факторы влияют на прогноз. Этнические отклонения от классических фенотипов осложняют диагностику и лечение АИГ у не белых американских пациентов [62].

**Лечение.** Аутоиммунный гепатит является одним из немногих заболеваний печени, при котором медикаментозное лечение улучшает выживаемость пациентов [3, 57, 58]. Неспецифическая иммуносупрессия является современной стандартной терапией [8], которую назначают сразу же после постановки диагноза [4, 63] и которая предотвращает быстрое ухудшение состояния и способствует ремиссии и долгосрочной выживаемости [64]. Лечение не только может продлить жизнь пациентов, но улучшает качество их жизни и позволяет избежать трансплантации печени [57]. Ответ на лечение стероидами рассматривают в качестве дополнительного критерия при диагностике АИГ [3, 26]. Отсутствие реакции на стероиды является основанием для пересмотра диагноза [23].

Стандартные схемы лечения включают относительно высокие дозы преднизолона с добавлением азатиоприна [19, 23]. Положительный эффект при лечении стероидами наблюдается у 75–90% больных [3, 23]. Однако примерно 20% пациентов не отвечают на лечение стероидными препаратами, и для их лечения используют иммуносупрессивные препараты второй линии. Эти препараты используют также у пациентов, не переносящих стандартную терапию. К препаратам второй линии относятся микофенолата мофетил, будесонид, циклоспорин, такролимус, эверолимус и сиролимус. Однако рандомизированные контролируемые исследования эффективности препаратов второй линии при лечении АИГ не проводили. Микофенолата мофетил является наиболее широко используемым препаратом второго ряда; он особенно эффективен у пациентов с непереносимостью азатиоприна. Опубликован опыт применения инфликсимаба и ритуксимаба. Однако при лечении этими препаратами имеется высокий риск инфекционных осложнений [5, 23].

Лечение АИГ различными иммуносупрессивными препаратами направлено на минимизацию воспаления печени [65–67], что снижает риск прогрессирования фиброза и развития цирроза, следовательно, снижает необходимость в пересадке печени [68].

Современные исследования, направленные на восстановление регуляторной функции Т-клеток *in vitro* для приобретения толерантности *in vivo*, дали многообещающие результаты [4]. Дальнейшее выяснение клеточных и молекулярных путей, участвующих в патогенезе АИГ, вероятно, приведет к открытию новых, адаптированных и лучше переносимых методов лечения [8; 23].

При естественном течении АИГ имеется тенденция развития цирроза печени [69] и прогрессирование до терминальной стадии заболевания [19]. Резистентность к терапии также приводит к терминальной стадии заболевания печени. Этим пациентам, а также тем, у кого при постановке диагноза обнаружена фульминантная печеночная недостаточность, требуется трансплантация печени [2, 64, 70].

**Исходы.** При отсутствии лечения прогноз плохой [5, 23], часто развивается цирроз, печеночная недостаточность, и наступает смерть пациента [36, 71–73]. Наличие цирроза печени при постановке диагноза «аутоиммунный гепатит», отсутствие ответа на первоначальную иммуносупрессивную терапию или повышенное международное нормализованное отношение было связано с плохим исходом и необходимостью трансплантации печени [7]. В противном случае большинство смертей были связаны с печеночной недостаточностью, шоком или желудочно-кишечными кровотечениями [71]. Напротив, J.H. Ngu et al. [74] полагают, что гистологически диагностированный цирроз печени при постановке диагноза не ассоциируется с плохим прогнозом и не влияет на ответ при начальном иммуносупрессивном лечении. По мнению этих авторов, значимыми независимыми предикторами смерти пациентов с аутоиммунным гепатитом или необходимости трансплантации печени являются неполная нормализация уровня аланин-аминотрансферазы в течение шести месяцев после начала лечения, низкая концентрация альбумина в сыворотке крови при диагностике заболевания и возраст  $\leq 20$  годам или свыше 60 лет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «аутоиммунный гепатит» появился в 1992 году. В настоящее время различают два типа АИГ: тип 1 – наличие антител к гладкомышечным и/или антиядерным антигенам; тип 2 – наличие антител к микросомам почек/печени и/или цитозольным антигенам печени. Аутоиммунный гепатит может возникнуть в любом возрасте, более распространен у женщин, чем у мужчин. Болезнь является проявлением аутоиммунной предрасположенности, вызванной у генетически восприимчивых людей, подверженных экологическим факторам. Механизм возникновения и развития АИГ до конца не изучен, но в нем участ-



вует агрессивный клеточный иммунный ответ. Главную роль отводят дефектам регуляторных Т-клеток. Различные цитокины также влияют на патогенез и тяжесть АИГ. Это заболевание характеризуется повышенным уровнем трансаминаз: аспартат- и аланинаминотрансферазы.

Гистология печени имеет решающее значение для диагностики и контроля эффективности лечения АИГ. Наиболее типичной, но неспецифической патогистологической находкой при АИГ является наличие пограничного гепатита, при котором имеет место воспаление не только портальных трактов, но и перипортальной паренхимы, с инфильтрацией ее лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. Лимфоцитарный воспалительный инфильтрат содержит большое количество CD4+ Т-клеток. Высокое содержание плазматических клеток в воспалительном инфильтрате является одним из основных гистологических показателей АИГ. При тяжелом и прогрессирующем заболевании присутствуют центрилобулярные повреждения и некроз, а также мостовидные некрозы. Некроз гепатоцитов ведет к фиброзу и циррозу печени. У пациентов при остром течении АИГ часто бывают атипичные гистологические проявления в виде центрилобулярного некроза. Иммуногистохимические исследования выявили высокую экспрессию IL-33 в зонах воспаления с локализацией в ядрах эндотелия синусоидов и других сосудов. Фенотипирование клеток воспаления в печени показало преобладание CD4 хелперов/индукторов, а количество CD8 цитотоксических/супрессоров было незначительным. Кроме того, в инфильтратах присутствовали натуральные киллеры, моноциты/макрофаги и В-лимфоциты. У пациентов с АИГ отмечен высокий риск развития злокачественных новообразований, что обусловлено иммунологическими нарушениями, применением иммуносупрессивных средств и хроническим воспалением. При АИГ могут быть признаки холестаза, которые выходят за рамки кодифицированных диагностических критериев. Быстрая диагностика, как при обострении, так и при остром начале АИГ, необходима для своевременного начала иммуносупрессивного лечения и предотвращения фатальной печеночной недостаточности. Однако диагностика АИГ остается сложной проблемой в клинической практике.

Аутоиммунный гепатит является одним из немногих заболеваний печени, при котором медикаментозное лечение улучшает выживаемость пациентов. Стандартные схемы лечения включают относительно высокие дозы стероидов с добавлением азатиоприна. Примерно 20% пациентов не отвечают на лечение стероидами, и для их лечения используют иммуносупрессивные препараты второй линии: микофено-

лата мофетил, будесонид, циклоспорин, такролимус, эверолимус и сиролимус. При естественном течении АИГ и резистентности к терапии имеется тенденция развития цирроза печени и прогрессирования заболевания до терминальной стадии. Этим пациентам, а также тем, у кого при постановке диагноза обнаружена фульминантная печеночная недостаточность, требуется трансплантация печени.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Mieli-Vergani G, Vergani D.* Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun; 8 (6): 320–329. doi: 10.1038/nrgastro.2011.69.
2. *Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ.* Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 248. *Gautier SV, Konstantinov BA, Tzirulnikova OM.* Liver transplantation: Guide for doctors. M.: Medical Information Agency, 2008. 248.
3. *Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51: 2193–213. doi: 10.1002/hep.23584.
4. *Vergani D, Mieli-Vergani G.* Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Jun; 42 (3): 309–321. doi: 10.1007/s12016-010-8236-9.
5. *Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N et al.* Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2013 Mar; 58 (3): 529–534. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.010.
6. *Vierling JM.* Autoimmune hepatitis and overlap syndromes: diagnosis and management. *Clin Gastro Hep.* 2015; 13: 2088–2108. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.012.
7. *Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D.* Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2016; 75: 6–19. doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.005.
8. *Webb GJ, Hirschfield GM, Krawitt EL, Gershwin ME.* Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annu Rev Pathol.* 2018 Jan 24; 13: 247–292. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043534.
9. *Vergani D, Mieli-Vergani G.* Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12: 607–613. doi: 10.1517/14656566.2011.524206.
10. *Zhao XY, Rakhda MI, Wang TI, Jia JD.* Immunoglobulin G4-associated de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation for chronic hepatitis B- and C-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case report with literature review. *Transplant Proc.* 2013; 45 (2): 824–827. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.02.049.
11. *Abe K, Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K et al.* Interleukin-21 plays a critical role in the pathoge-

- nesis and severity of type I autoimmune hepatitis. *Springerplus*. 2016 Jun 18; 5 (1): 777. doi: 10.1186/s40064-016-2512-y.
12. Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2017 May; 52 (5): 631–640. doi: 10.1007/s00535-016-1267-0.
  13. Kim BH, Kim YJ, Jeong SH, Tak WY, Ahn SH et al. Clinical features of autoimmune hepatitis and comparison of two diagnostic criteria in Korea: a nationwide, multi-center study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan; 28 (1): 128–134. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07292.x.
  14. Kerkar N, Yanni G. ‘De novo’ and ‘recurrent’ autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016 Jan; 66: 17–24. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.017.
  15. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43 (10): 1232–1240. doi: 10.1080/00365520802130183.
  16. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014 Mar; 60 (3): 612–617. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.020.
  17. Yang F, Wang Q, Bian Z, Ren LL, Jia J, Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30: 1230–1236. doi: 10.1111/jgh.12952.
  18. Abe K, Takahashi A, Fujita M, Hayashi M, Okai K et al. Interleukin-33/ST2-Mediated Inflammation Plays a Critical Role in the Pathogenesis and Severity of Type I Autoimmune Hepatitis. *Hepatol Commun*. 2019 Feb 25; 3 (5): 670–684. doi: 10.1002/hep4.1326.
  19. Corrigan M, Hirschfield GM, Oo YH, Adams DH. Autoimmune hepatitis: an approach to disease understanding and management. *Br Med Bull*. 2015 Jun; 114 (1): 181–191. doi: 10.1093/bmb/ldv021.
  20. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 7; 14 (21): 3306–3312. doi: 10.3748/wjg.14.3306.
  21. Agarwal K, Czaja AJ, Donaldson PT. A functional Fas promoter polymorphism is associated with a severe phenotype in type 1 autoimmune hepatitis characterized by early development of cirrhosis. *Tissue Antigens*. 2007 Mar; 69 (3): 227–235. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00794.x.
  22. Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, Underhill J, Bansal S et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450I-ID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology*. 2006; 130: 868–882. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.020.
  23. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 7; 23 (33): 6030–6048. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6030.
  24. Kamijo A, Yoshizawa K, Joshita S, Yoneda S, Umemura T et al. Cytokine profiles affecting the pathogenesis of autoimmune hepatitis in Japanese patients. *Hepatol Res*. 2011 Apr; 41 (4): 350–357. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00773.x.
  25. Liang M, Liwen Z, Yun Z, Yanbo D, Jianping C. Serum Levels of IL-33 and Correlation with IL-4, IL-17A, and Hypergammaglobulinemia in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Mediators Inflamm*. 2018 Jun 24; 2018: 7964654. doi: 10.1155/2018/7964654.
  26. Wobser H, Paur T, Schnoy E, Hartl J, Kirchner GI. Suitability of the simplified autoimmune hepatitis score for the diagnosis of autoimmune hepatitis in a German cohort. *United European Gastroenterol J*. 2018 Mar; 6 (2): 247–254. doi: 10.1177/2050640617711632.
  27. Dohmen K, Tanaka H, Haruno M, Aishima S. Immunoserological and histological differences between autoimmune hepatitis with acute presentation and chronic autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*. 2017 Dec; 47 (13): 1375–1382. doi: 10.1111/hepr.12875.
  28. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011 Jul; 55 (1): 171–182. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.012.
  29. Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Adaptive immunity in autoimmune hepatitis. *Dig Dis*. 2010; 28 (1): 63–69. doi: 10.1159/000282066.
  30. Muratori L, Longhi MS. The interplay between regulatory and effector T cells in autoimmune hepatitis: Implications for innovative treatment strategies. *J Autoimmun*. 2013 Oct; 46: 74–80. doi: 10.1016/j.jaut.2013.06.016.
  31. Ma L, Qin J, Ji H, Zhao P, Jiang Y. Tfh and plasma cells are correlated with hypergammaglobulinaemia in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2014 Mar; 34 (3): 405–415. doi: 10.1111/liv.12245.
  32. Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol*. 2011 Feb; 54 (2): 340–347. doi: 10.1016/j.jhep.2010.06.032.
  33. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhäuser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan; 9 (1): 57–63. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.016.
  34. Harada K., Hiep N.C., Ohira H. Challenges and Difficulties in Pathological Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatol Res*. 2017; 47 (10): 963–971. doi: 10.1111/hepr.12931.
  35. Сандлер ЮГ, Салиев КГ, Бацких СН, Хомерики СГ, Хайменова ТЮ, Дорофеев АС и др. Клинико-иммунологические и морфологические особенности различных вариантов аутоиммунного гепатита. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (2): 43–47. Sandler YuG, Saliev KG, Batskikh SN, Khomeriki SG, Khaimenova TYu, Dorofeev AS et al. Clinical, immunological and morphological features of various variants of autoimmune hepatitis. *Therapeutic archive*. 2020; 92 (2): 43–47. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000536.

36. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43 (10): 1232–1240. doi: 10.1080/00365520802130183.
37. Czaja AJ. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep; 12 (9): 1430–1438. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.039.
38. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, McFarlane E, Underwood JC et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jul; 110 (7): 993–999. doi: 10.1038/ajg.2015.139.
39. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis*. 2010 Nov; 42 (11): 807–812. doi: 10.1016/j.dld.2010.03.005.
40. Arinaga-Hino T, Ide T, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R et al. Kurume Autoimmune Hepatitis Study Group. Risk of malignancies in autoimmune hepatitis type 1 patients with a long-term follow-up in Japan. *Hepatol Res*. 2017 Aug 25. doi: 10.1111/hepr.12973.
41. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993 Oct; 18 (4): 998–1005. doi: 10.1002/hep.1840180435.
42. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999; 31: 929–938. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80297-9.
43. Choi G, Peters MG. The challenge of diagnosing autoimmune hepatitis: less is more. *Hepatology*. 2008 Jul; 48 (1): 10–12. doi: 10.1002/hep.22438.
44. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul; 48 (1): 169–176. doi: 10.1002/hep.22322.
45. Muratori P, Granito A, Pappas G, Muratori L. Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. *Hepatology*. 2009; 49: 1782–1783. doi: 10.1002/hep.22825.
46. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2011 Aug; 31 (7): 1013–1020. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02524.x.
47. Li Y, Peng M, Gong G. Evaluation of the revised versus the simplified scoring system in patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med*. 2014 Jan; 7 (1): 131–136. doi: 10.3892/etm.2013.1366.
48. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology*. 2009; 50: 538–545. doi: 10.1002/hep.23042.
49. Hiejima E, Komatsu H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T. Utility of simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Apr; 52 (4): 470–473. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181fc1e0b.
50. Mileti E, Rosenthal P, Peters MG. Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Apr; 10 (4): 417–21.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.030.
51. Liu F, Pan ZG, Ye J, Xu D, Guo H et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: simplified criteria may be effective in the diagnosis in Chinese patients. *J Dig Dis*. 2014 Dec; 15 (12): 660–668. doi: 10.1111/1751-2980.12196.
52. Munoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E et al. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. *Autoimmunity*. 2011 Nov; 44 (7): 543–548. doi: 10.3109/08916934.2011.592884.
53. Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver disease: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *J Gastroenterol*. 2005 Dec; 40 (12): 1130–1138. doi: 10.1007/s00535-005-1711-z.
54. DeLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis*. 2014 May; 34 (2): 194–204. doi: 10.1055/s-0034-1375959. Epub 2014 May 31.
55. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E. International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011 Feb; 54 (2): 374–385. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.002.
56. Chandok N, Silveira MG, Lindor KD. Comparing the simplified and international autoimmune hepatitis group criteria in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2010 Feb; 6 (2): 108–112.
57. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5; 354 (1): 54–66. doi: 10.1056/NEJMra050408.
58. Мацеевич МВ, Буверов АО, Петраченко МЮ. Альтернативные схемы терапии аутоиммунного гепатита: насколько обоснован их выбор? *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (5): 504–513. Matsievich MV, Bueverov AO, Petrachenkova MYu. Alternative treatment regimens for autoimmune hepatitis: how justified is their choice? *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46 (5): 504–513. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-504-513.
59. Krawitt EL. Clinical features and management of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 7; 14 (21): 3301–3305. doi: 10.3748/wjg.14.3301.
60. Arcos-Machancoses JV, Molera Busoms C, Julio Tatis E, Victoria Bovo M, Quintero Bernabeu J et al. Accuracy of the 2008 Simplified Criteria for the Diagnosis of Au-

- toimmune Hepatitis in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018 Apr; 21 (2): 118–126. doi: 10.5223/pghn.2018.21.2.118.
61. Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A et al. Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2018 Sep; 53 (9): 1079–1088. doi: 10.1007/s00535-018-1444-4.
62. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 May; 7 (4): 365–385. doi: 10.1586/egh.13.21.
63. Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP, Ma Y, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Semin Immunopathol*. 2009 Sep; 31 (3): 421–435. doi: 10.1007/s00281-009-0170-7.
64. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: From mechanisms to therapy. *Rev Clin Esp*. 2016; 216 (7): 372–383. doi: 10.1016/j.rce.2016.04.003.
65. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, Gabeta S, Rigopoulou EI et al. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43: 1035–1047. doi: 10.1111/apt.13584.
66. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with metaanalysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 117–124.
67. Cropley A, Weltman M. The use of immunosuppression in autoimmune hepatitis: A current literature review. *Clin Mol Hepatol*. 2017 Mar; 23 (1): 22–26. doi: 10.3350/cmh.2016.0089.
68. Sebode M, Schramm C. Which Alternative for Difficult-to-Treat Patients? *Dig Dis*. 2015; 33 (Suppl 1): 83–87. doi: 10.1159/000440752.
69. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul; 24 (7): 739–746. doi: 10.1097/MEG.0b013e328353750c.
70. Гордей ЕВ, Фролова МА, Комяк НН, Штуруич ИП, Коротков СВ, Федорук АМ и др. Трансплантация печени и аутоиммунные гепатиты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (S): 69. Gordey EV, Frolova MA, Komyak NN, Shturich IP, Korotkov SV, Fedoruk AM et al. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Bulletin of Transplantation and Artificial organs*. 2019; 21 (S): 69.
71. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björns-son E et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Apr; 45 (4): 457–467. doi: 10.3109/00365520903555861.
72. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Dec; 60 (12): 1611–1629. doi: 10.1136/gut.2010.235259.
73. Borsen AD, Palmqvist R, Kechagias S, Marschall H-U, Bergquist A et al. Histological improvement of liver fibrosis in well-treated patients with autoimmune hepatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug; 96 (34): e7708. doi: 10.1097/MD.0000000000007708.
74. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology*. 2013 Jun; 57 (6): 2399–2406. doi: 10.1002/hep.26290.

Статья поступила в редакцию 3.03.2022 г.  
The article was submitted to the journal on 3.03.2022