Клинические рекомендации

Аутоиммунный гепатит

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **К75.4**

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- **Российское общество по изучению печени**
- **Российская гастроэнтерологическая ассоциация**
- **Ассоциация ревматологов России**
- **Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний**

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений 5
Термины и определения 8
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 11
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11
1.2.1. Патогенетические механизмы 11
1.2.2 Перекрестные синдромы АИГ с холестатическими заболеваниями (вариантные формы АИГ) 15
1.2.2. Иммуноопосредованные заболевания, ассоциированные с АИГ 17
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 19
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 21
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 21
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 24
1.6.1. Клиническая картина АИГ 24
1.6.2 Клиническая картина при перекрестных синдромах АИГ и холестатических заболеваний печени 25
1.6.3 Острый тяжелый АИГ 26
1.6.4 Бессимптомный АИГ 26
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 27
2.1 Жалобы и анамнез 28
2.2 Физикальное обследование 28
2.3 Лабораторные диагностические исследования 29
2.3.1 Основные лабораторные исследования 29

2.3.2 Лабораторные исследования для дифференциальной диагностики АИГ и выявления коморбидных заболеваний 32
2.4 Инструментальные диагностические исследования 41
2.5 Морфологическая диагностика АИГ 43
2.6 Критерии установления диагноза 49
2.6.1 Критерии установления диагноза АИГ 49
2.6.2. Диагностика серонегативного АИГ 50
2.6.3. Диагностика при перекрестных синдромах АИГ и холестатических заболеваний (вариантные формы АИГ) 51
2.6.4 Лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит (ЛИ-АПГ) и его диагностика 56
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 57
3.1 Немедикаментозная терапия АИГ 57
3.2 Медикаментозная терапия АИГ 57
3.2.1 Индукционная терапия 59
3.2.2. Поддерживающая терапия 67
3.2.3. Терапия при недостаточном ответе или отсутствии ответа 68
3.2.4. Отмена терапии 71
3.2.5. Терапия рецидива 72
3.2.6. Лечение в особых группах 73
3.2.6.1 Лечение острого тяжелого АИГ 73
3.2.6.2. Лечение АИГ в стадии цирроза печени 77
3.1.6.3 Лечение АИГ у лиц пожилого и старческого возраста 80
3.2.6.4. АИГ и беременность 82
3.2.6.5 Лечение перекрестных синдромов АИГ и холестатических заболеваний (вариантные формы АИГ) 87
3.2.6.6. Лечение АИГ, ассоциированного с иммуноопосредованными заболеваниями 90
3.2.6.7. Лечение АИГ при сочетании с НАЖБП 92
3.2.6.8 Лечение АИГ при сочетании с хроническими вирусными инфекциями 93
3.2.6.8.1 Лечение АИГ при сочетании с вирусными гепатитами 93
3.2.6.8.2 Лечение АИГ при сочетании с ВИЧ-инфекцией 96

3.2.6.9. Лечение лекарственно-индуцированного аутоиммуноподобного гепатита 96
3.3 Хирургическое лечение 97
3.3.1. Хирургическое лечение портальной гипертензии 98
3.3.2. Трансплантация печени 99
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 104
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 105
5.1. Профилактика 105
5.1 Профилактика осложнений терапии 106
5.2. Наблюдение 118
6. Организация оказания медицинской помощи 122
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 124
Критерии оценки качества медицинской помощи 124
Список литературы 127
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 204
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 211
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 214
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 216
Приложение В. Информация для пациента 219
Приложение Г1-Г9. Шкалы оценки, опросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 221

Список сокращений

АГМА — антитела к гладким мышцам

АИГ — аутоиммунный гепатит

АИЗП — аутоиммунные заболевания печени АЛТ — аланинаминотрансфераза

АМА — антимитохондриальные антитела

АНА — антинуклеарные антитела

анти-LC-1 — антитела к цитозольному антигену 1-го типа

анти-LKM-1 — антитела к микросомам печени/почек 1-го типа

анти-SLA/LP — антитела к растворимому антигену печени / печеночно-панкреатическому

антигенуАНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АСТ — аспартатаминотрансфераза

БВ — болезнь Вильсона

ВГВ — вирусный гепатит В

ВГН — верхняя граница нормы

ВГС — вирусный гепатит С

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ГК — глюкокортикоиды

ГЦР — гепатоцеллюлярный рак

ИГА — индекс гистологической активности

ИГХ — иммуногистохимический

ИЛ — интерлейкин

ИПП — ингибиторы протонной помпы

ИСТ — иммуносупрессивная терапия

ИФА — иммуноферментный анализ

КИ — клиническое исследование

КР — клинические рекомендации

КПХЗП — компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени

ЛИ-АПГ — лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит

ЛПП — лекарственные поражения печени

ММФ — микофенолата мофетил

МПКТ — минеральная плотность костной ткани

МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

нРИФ — непрямая иммунофлюоресценция

ОПХПН — острая печеночная недостаточность на фоне хронической

ОР — относительный риск

ОТАИГ — острый тяжелый АИГ

ОШ — отношение шансов

пАНЦА — перинуклеарные АНЦА

ПБХ — первичный билиарный холангит

ПГ — портальная гипертензия

ПСХ — первичный склерозирующий холангит

ПЭ — печеночная энцефалопатия

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТПМТ — тиопуринметилтрансфераза

ТЭ — транзиентная эластометрия

УДХК — урсодезоксихолевая кислота

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа

ХЗП — хронические заболевания печени

ЦМВ — цитомегаловирус

ЦП — цирроз печени

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЯБ — язвенная болезнь желудка

ЯК — язвенный колит

AUROC — площадь под кривой ошибок

IAIHG — International AutoImmune Hepatitis Group (Международная рабочая группа по аутоиммунному гепатиту)

HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита B

HLA — Human Leukocyte Antigens (человеческий лейкоцитарный антиген)

MCV — mean corpuscular volume (средний объем эритроцита)

TIPS — Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт)

6-ММР — 6-метилмеркаптопуриновые метаболиты

6-TGN — 6-тиогуаниновые нуклеотиды

Термины и определения

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — иммуновоспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно у генетически предрасположенных лиц, с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся повышением уровня аланинаминотрансфераз и аспартатаминотрансфераз, характеризующееся, как правило, повышением иммуноглобулина G (и (или) гамма-глобулинов), наличием аутоантител и морфологическими признаками активного портального/лобулярного гепатита, имеющее преимущественно благоприятный ответ на иммуносупрессивную терапию и прогрессирующее течение в отсутствие лечения.

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в сочетании с индивидуальным клиническим опытом и с учетом ценностей и предпочтений пациента в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента.

Заболевание — состояние, возникающее в связи с воздействием патогенных факторов, нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, а также все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства.

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и (или) фармакологических эффектов исследуемых продуктов и (или) выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты и (или) изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и (или) эффективность

Компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени — стадия заболевания печени, выявляемая неинвазивными методами для определения тактики наблюдения с целью своевременного выявления и предотвращения осложнений, объединяющая выраженный фиброз и компенсированный цирроз.

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная

заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского или фармацевтического работника и интересами пациента.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, а также для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

Неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени — хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при котором более чем в 5% гепатоцитов определяется макровезикулярный стеатоз.

Недостаточный ответ — отсутствие нормализации сывороточных трансаминаз и IgG через 6 мес. после начала лечения.

Острый тяжелый аутоиммунный гепатит — острое состояние, развивающееся в пределах 26 нед. от первых клинических симптомов до момента госпитализации с развитием печеночно-клеточной недостаточности (желтуха, МНО $\geq$ 1,5) при отсутствии гистологических признаков цирроза.

Отсутствие ответа — снижение уровня трансаминаз в сыворотке менее чем на 50% в течение 4 нед. после начала лечения.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Полный биохимический ответ — нормализация сывороточных трансаминаз и **иммуноглобулина** G (IgG) в течение полугода от начала лечения.

Реабилитация — комплекс мероприятий, направленных на восстановление функциональных возможностей человека и снижение степени инвалидности у лиц с нарушениями здоровья с учетом условий их проживания.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Ремиссия — отсутствие клинических и лабораторных признаков активности (полный биохимический ответ) в сочетании с отсутствием гистологической активности.

Рецидив — возобновление активности заболевания после индукции ремиссии и отмены препарата (или несоблюдения режима лечения).**Синдром** — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — иммуновоспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно у генетически предрасположенных лиц, с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся повышением уровня аланинаминотрансфераз (АЛТ) и аспартатаминотрансфераз (АСТ), характеризующееся, как правило, повышением IgG (и (или) гамма-глобулинов), наличием аутоантител и морфологическими признаками активного портального/лобулярного гепатита, имеющее преимущественно благоприятный ответ на иммуносупрессивную терапию (ИСТ), но прогрессирующее течение с формированием цирроза печени (ЦП) и терминальной стадии печеночной недостаточности в отсутствие лечения [1, 1, 2].

Клинические проявления АИГ разнообразны и широко варьируют от бессимптомного и малосимптомного течения на протяжении нескольких лет до острых форм с печеночной недостаточностью. Примерно у трети лиц диагноз ставится на стадии ЦП. Ранняя диагностика и последовательная, адекватная ИСТ имеют решающее значение для прогноза, который при правильном лечении является благоприятным. АИГ относительно редко встречается в общей популяции и может быть легко пропущен из-за его изменчивой клинической картины и иногда сложной диагностики. Диагноз АИГ следует рассматривать при любой неясной острой или хронической гепатопатии [2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология АИГ остается неизвестной, однако считается, что взаимодействие генетических, эпигенетических (в том числе экологических) факторов определяет возникновение и исход заболевания [3, 4, 5].

1.2.1 Патогенетические механизмы

Патогенез развития АИГ сложен, является многофакторным и включает в себя параллельное развитие многих механизмов. Предполагается, что АИГ — это заболевание, опосредуемое Т-клетками, при участии гуморального звена иммунитета.

Идентифицированы отдельные антигены, являющиеся мишенью для аутоантител при АИГ [6].

Факторы окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью могут приводить к инициации аутоиммунного ответа различными механизмами:

1) неспецифическая активация покоящихся Т-клеток, которая может быть вызвана различными вирусами или ксенобиотиками и приводит к секреции провоспалительных цитокинов [7, 8];

2) создание неоантигена путем связывания собственного белка с химическим соединением, что было описано как для фитопрепаратов и биологически активных добавок [9, 10], так и для лекарственных препаратов [11];

3) молекулярная мимикрия, которая развивается как перекрестная реактивность между вирусным и собственным белком по аналогии, описанной для пациентов с HCV и SARS-CoV-2-инфекцией [12];

4) модуляция экспрессии генов, осуществляемая молекулами, запускающими аутоиммунную реакцию за счет создания провоспалительной микросреды, идеальной для презентации аутоантигенов [12].

Крупное шведское исследование, изучавшее семейные случаи АИГ, показало, что риск его развития у супругов превышает риск у детей, и продемонстрировало преобладающую роль факторов окружающей среды в развитии данного заболевания по сравнению с наследственной предрасположенностью [13].

Гормоны и пол. АИГ значительно чаще болеют женщины. По данным метаанализов, они составляют около 75% пациентов с этим заболеванием [14, 15]. Преобладание женщин объясняют расположением некоторых генов, участвующих в развитии иммунологической толерантности, на Х-хромосоме. Выявлено модулирующее влияние Х-хромосомы на врожденные и адаптивные иммунные пути, участвующие в аутоиммунных процессах [16, 17, 18].

Установлено, что эстрогены через специфические рецепторы, которые имеются практически во всех клетках (в том числе в звеньях врожденной и адаптивной иммунной системы), контролируют иммунный ответ, могут приводить к развитию аберрантного иммунного ответа, снижать способность аутореактивных В-клеток подвергаться отрицательному иммунному отбору, изменять их активность и способствовать развитию иммунного ответа по Th-2-типу. Высокие уровни эстрогенов могут оказывать ингибирующее действие на различные компоненты иммунного ответа, в то время как низкие — стимулирующее [16, 17, 19, 20].

АИГ — полигенное заболевание, основные локусы определенных аллелей HLA, несущие риск, присутствуют примерно у 50% пациентов с АИГ, но отдельно, сами по себе, они не объясняют наблюдаемые риски заболевания [21].

В настоящее время появляется все больше данных об **эпигенетических механизмах**, которые вовлечены в патогенез АИГ. Эпигенетические механизмы напрямую влияют на экспрессию генов вместе с их функциями, не влияя при этом на последовательность нуклеотидов. Эти изменения обратимы, специфичны для определенных типов клеток и зависят от возраста, пола и факторов окружающей среды. Исследования эпигенетических механизмов АИГ пока немногочисленны, в основном они связаны с изучением роли микро-РНК, а также метилирования ДНК в патогенезе заболевания [22]. Показано, что при АИГ регуляторные гены в большинстве случаев гипометилированы, транскрипционная активность повышена, а циркулирующие микро-РНК вмешиваются в экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [23, 24].

Факторы окружающей среды в большинстве случаев трудно идентифицировать и не всегда можно напрямую связать с этиопатогенезом АИГ. Доминирующая гипотеза патогенеза предполагает, что АИГ развивается у генетически предрасположенных лиц после воздействия одного или нескольких факторов окружающей среды, что приводит к ***потере аутотолерантности.*** Далее аутоиммунные механизмы сохраняются и поддерживаются за счет определенных процессов:

1) Т-хелперного ответа 1-го типа (Th1), проявляющего цитотоксичность при распознавании комплекса антиген-МНС;

2) Т-хелперного ответа 2-го типа (Th2), связанного с опосредованной антителами клеточной цитотоксичностью и активацией комплемента;

3) Т-хелперного ответа (Th17), продуцирующего провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ) 17, ИЛ-22, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α));

4) дисфункции Т-регуляторных клеток (Tregs) [22].

Tregs в первую очередь регулируют иммунные реакции и обеспечивают толерантность к собственным компонентам. Эти клетки в последние десятилетия активно исследовались у пациентов с АИГ, но их количество и функциональная активность остаются спорными. Долгое время считалось, что при АИГ Tregs функционально и (или) количественно нарушены [25, 26, 27]. Другие исследования показали, что Tregs у пациентов с АИГ полностью функциональны и их количество не снижается [28, 29]. У пациентов с АИГ (по сравнению со здоровыми лицами или пациентами с другими хроническими

заболеваниями печени (ХЗП)) в целом количество Tregs снижено в периферической крови, но повышено в ткани печени [30].

Противоречивые результаты могут быть связаны с неоднородностью пациентов, использованием разных маркеров и различиями в методологиях, применяемых в различных исследованиях.

В итоге все эти сложные механизмы аберрантного иммунного ответа с дисбалансом между провоспалительными и иммуносупрессивными клетками, особенно между Tregs и Th17-клетками, приводят к воспалению, разрушению гепатоцитов, активации звездчатых клеток и в конечном счете к фиброгенезу с развитием ЦП и его декомпенсации [31].

Микробиом кишечника — еще одно значимое звено в патогенезе АИГ. Известно, что патологические изменения микробиома кишечника играют одну из ключевых ролей в развитии аутоиммунных и аутовоспалительных реакций иммунноопосредованных заболеваний, включая АИГ [32, 33]. Для АИГ характерны различные нарушения микробиома с увеличением относительного количества аэробных и (или) анаэробных микроорганизмов, повышенной проницаемостью кишечника и транслокацией кишечных микробных продуктов в кровообращение; молекулярная мимикрия между микробными антигенами и белками хозяина может вызвать аутоагрессивную реакцию у генетически предрасположенных людей [34, 35, 36, 37]. Нарушенное взаимодействие между микробиомом и иммунной системой слизистой оболочки может быть одним из важных факторов в патогенезе АИГ, но точные молекулярные механизмы требуют дальнейшего изучения.

Генетические аспекты и факторы риска. АИГ является полигенным заболеванием, при котором определенные полиморфные гены являются неспецифическими иммунорегуляторами и детерминантами восприимчивости к заболеванию и (или) его тяжести [38].

Исследования ассоциаций генов-кандидатов и крупномасштабные исследования полногеномных ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) указали на сильную генетическую предрасположенность к данному заболеванию. Эта предрасположенность к АИГ у взрослых связана с наличием определенных аллелей человеческого лейкоцитарного антигена (human leukocyte antigen, HLA), кодируемых высокополиморфными генами, связанными с главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC), на коротком плече 6-й хромосомы класса I (*A*01*, *B*08*) и класса II (*DRB1*03*, *−04*, *−07* или *−13*) в зависимости от географических регионов и этнической принадлежности [39, 40].

Среди аллелей риска HLA-DRB1∗03:01 и HLA-DRB1∗04:01 (два наиболее часто описываемых) составляют подавляющее большинство ассоциаций между HLA и АИГ в европейских и американских популяциях [41, 42, 43, 44].

Помимо влияния на восприимчивость к АИГ, аллели HLA связаны с клиническими проявлениями заболевания. Пациенты с положительным статусом HLA-DRB1∗03:01 имеют более высокий уровень IgG, сниженный ответ на ИСТ, более тяжелое течение и частую потребность в трансплантации печени (ТП), тогда как у пациентов с гаплотипом HLA-DRB1∗04:01 заболевание начинается позднее, преобладают женщины, проявляется менее тяжелое течение, хороший ответ на ИСТ [45, 46, 47].

За пределами главного комплекса HLA было выявлено значительное количество однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism, SNP) за пределами главного комплекса, которые могут быть связаны с разнообразными клиническими проявлениями АИГ [48].

Распределение и частота аллелей HLA отличаются в разных этнических группах и географических регионах. Нередко результаты исследований в различных этнических группах противоречивы и не всегда подтверждаются при повторных изучениях, а генетические аспекты АИГ требуют дальнейшего изучения. Тем не менее классический HLA и его аллели DRB1*03:01 и DRB1*04:01 являются установленными для большинства популяций аллелями риска АИГ [49].

В РФ не проведено широкомасштабных исследований и генетическая восприимчивость пациентов с АИГ к определенным аллелям HLA хорошо не изучена, имеются лишь данные по отдельным регионам [50, 51].

Таким образом, патогенез АИГ представляет собой сложный и многофакторный процесс, который продолжает изучаться. Генетическая предрасположенность к АИГ связана в основном с аллелями HLA DR3 и DR4, а также с несколькими не-HLA-эпитопами. К развитию АИГ причастны такие факторы окружающей среды, как вирусы, лекарственные препараты, ксенобиотики при активном участии эпигенетических механизмов. Одним из ключевых положений в патофизиологии АИГ является нарушенная регуляция иммунной системы и увеличение патогенных иммунных клеток с неконтролируемым воспалением паренхимы печени.

1.2.2 Перекрестные синдромы АИГ с холестатическими заболеваниями (вариантные формы АИГ)

АИГ, первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) рассматриваются как самостоятельные заболевания печени [52]. Но в ряде

случаев у пациентов одновременно наблюдаются клинические, биохимические, серологические и гистологические признаки АИГ и ПБХ или ПСХ [52, 53]. Эти заболевания могут дебютировать одновременно или последовательно в разном порядке [54, 55, 56].

Патогенез развития вариантных форм АИГ (перекрестных синдромов АИГ с холестатическими заболеваниями печени) не до конца понятен. На сегодняшний день существует несколько представлений о таких формах: сочетание двух заболеваний одновременно; наличие одного основного заболевания с диагностическими признаками другого; отдельные, отличные от ранее известных форм аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП) и переходные варианты в эволюции к классическому заболеванию [57, 58].

Данные о заболеваемости и распространенности сочетания АИГ с ПСХ и АИГ с ПБХ разнятся, что объясняется отсутствием единых критериев диагностики. Согласно литературным источникам, до 20% пациентов с АИГ имеют признаки холестатических заболеваний, из которых ПБХ — 7–13% пациентов, ПСХ — 6–11% [53, 59, 60].

При ПБХ признаки АИГ определяются в 8–10% случаев, при ПСХ — в 1,4–17% у взрослых и до 67% — у детей [61, 62, 63, 64].

Единая номенклатура для вариантных форм АИЗП в настоящее время не разработана. Они представляют собой клинические синдромы, практическая значимость которых заключается в выявлении пациентов с атипичным течением АИЗП, требующими коррекции терапии [52].

Важность классификации состояний с перекрывающимися признаками и создания их диагностических критериев состоит в том, что это позволяет определить обоснованность назначения как препаратов ИСТ, так и средств для лечения холестатических заболеваний (урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и агонистов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом).

В 2011 г. Международной группой по изучению АИГ (International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG, 2011) было предложено описательное обозначение вариантных форм по ведущему синдрому: ПБХ, ПСХ (крупных и (или) мелких протоков), АИГ. При этом отмечается, что холестатические заболевания могут протекать с признаками АИГ (например, ПБХ с признаками АИГ или ПСХ с признаками АИГ).

Эта концепция основана на гипотезе об отдельных заболеваниях со смешанными атипичными клиническими признаками в рамках вариантных синдромов, а не о сопутствующих болезнях [65].

Экспертам — составителям данных клинических рекомендаций (КР) представляется разумным предложение IAIHG, согласно которому одновременное обнаружение у

пациентов основных диагностических признаков АИГ, ПБХ и (или) ПСХ рекомендуется рассматривать как наличие перекрестного синдрома и классифицировать в соответствии с преобладающим признаком (признаками) АИГ, ПБХ, ПСХ. Пациенты с перекрывающимися признаками не рассматриваются как страдающие несколькими нозологическими формами. Этот подход призван упростить процесс постановки и формулировки диагноза для практикующих врачей, а также выбор терапии [52].

Диагностика перекрестных синдромов и ведение этой сложной категории пациентов остаются клинической проблемой, поскольку во многих отношениях патогенез и причины их развития недостаточно изучены, а современные знания преимущественно основаны на клиническом опыте и ретроспективных клинических исследованиях (КИ) (см. разделы 2.6.2 и 3.2.5.5). Врачи должны применять индивидуальный подход к диагностике и назначению терапии подобным пациентам [66, 67].

1.2.3 Иммуноопосредованные заболевания, ассоциированные с АИГ

АИГ нередко сочетается с другими иммуноопосредованными заболеваниями, прежде всего аутоиммунными, но также аллергическими и полигенными аутовоспалительными, что предполагает общность их патогенеза. Так, по данным когортных исследований, аутоиммунные заболевания диагностировались у 14–44% пациентов с АИГ [68, 69, 70, 71]. Частота выявления аутоиммунных заболеваний значимо не различалась у больных АИГ 1-го и 2-го типа. Однако имелись некоторые различия в спектрах сопутствующей патологии: среди пациентов с АИГ 1-го типа чаще выявлялся аутоиммунный тиреоидит (10–18%), при АИГ 2-го типа была повышена частота сахарного диабета 1-го типа и аутоиммунных кожных заболеваний (витилиго, крапивница, лейкоцитокластический васкулит, очаговая алопеция) [71, 72].

Важно, что при АИГ коморбидные иммуноопосредованные заболевания могут затрагивать практически любые органы и системы (табл. 1).

Таблица 1. Спектр иммуноопосредованных коморбидных заболеваниий, выявляемых у пациентов с АИГ*

Коморбидное заболевание		Распространенность среди пациентов с АИГ, %
Система органов	Нозологическая форма	
Органы дыхания	Фиброзирующий альвеолит	<1
	Саркоидоз	<1
	Бронхиальная астма	1–4

Система крови	Иммунная тромбоцитопения	<1
	Аутоиммунная гемолитическая анемия	<1
	Пернициозная анемия	1
	Антифосфолипидный синдром	1
Центральная и периферическая нервная система	Рассеянный склероз	<1
	Множественная мононейропатия	<1
Железы внутренней секреции	Аутоиммунный тиреоидит	8–23
	Сахарный диабет 1-го типа	1–10
	Первичная аменорея	4
	Полигландулярный аутоиммунный синдром	<1
Скелетно-мышечная система / соединительная ткань	Ревматоидный артрит	2–4
	Синдром Шегрена	1–7
	Системная красная волчанка	1–2,6
	Системная склеродермия	<1
	Дерматомиозит/полимиозит	<1
	Смешанное заболевание соединительной ткани и перекрестный (оверлап) синдром	1–2,5
	Ревматическая полимиалгия	<1
	Криоглобулинемический васкулит	<1
Мочевыделительная система	Гломерулонефрит	1
Желудочно-кишечный тракт	Воспалительные заболевания кишечника (чаще — язвенный колит)	2–8
	Целиакия (часто в сочетании с дефицитом IgA)	1–6
Кожа	Псориаз	3
	Витилиго	1–2

	Гангренозная пиодермия	<1
	Крапивница	<1
	Красный плоский лишай	<1
	Узловатая эритема	<1
	Герпетиформный дерматит Дюринга	<1
	Очаговая алопеция	<1
	Кожный васкулит	<1
Органы зрения	Увеит	<1

* По данным источников [68, 69, 70, 71, 73, 74, 75].

Таким образом, распространенность коморбидных иммуноопосредованных заболеваний у больных АИГ существенно превышает таковую в популяции. Классические аутоиммунные заболевания закономерно чаще встречаются у женщин [73]. При этом их спектр во многом определяется возрастом пациентов: среди пациентов АИГ старших возрастных групп чаще выявляются аутоиммунный тиреоидит и ревматические заболевания, у более молодых пациентов — воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и аутоиммунные цитопении [70].

Риск выявления коморбидных аутоиммунных заболеваний повышается для тех пациентов АИГ, у которых имеется наследственная отягощенность (у родственников 1-й степени родства). Более характерным является мягкое, субклиническое течение коморбидных АИГ иммуноопосредованных заболеваний, однако в некоторых случаях тяжесть их проявлений доминирует, что требует соответствующей коррекции терапевтической тактики [70].

Манифестация иммуноопосредованных заболеваний может наблюдаться в любое время, в том числе до старта развернутых клинических проявлений АИГ, в дебюте заболевания либо на поздних этапах его течения. Широкая распространенность коморбидных иммуноопосредованных заболеваний у пациентов АИГ в сочетании с их нередко стертым, латентным течением диктует необходимость высокого уровня диагностической настороженности в ходе курации данной категории больных.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

АИГ встречается во всем мире, имея различные клинические фенотипы и исходы, различия в заболеваемости и распространенности, связанные с возрастом, полом, этнической принадлежностью и географическим положением [1, 1, 76, 77].

Заболеваемость АИГ варьирует от 0,67 до 2,0 случая на 100 000 населения в год, а распространенность — от 4,0 до 42,9 случая на 100 000 населения в зависимости от географического региона [1, 1, 14].

Многие эпидемиологические исследования сообщают о росте заболеваемости и распространенности АИГ, при этом самые высокие показатели наблюдаются у женщин и лиц в возрасте старше 65 лет. Так, заболеваемость и распространенность АИГ увеличились в 3,1 и 2,8 раза соответственно по сравнению с показателями до 2000 г. [15]. Существует несколько потенциальных причин такого увеличения. Это может быть связано с ростом числа других аутоиммунных заболеваний, а у многих пациентов с АИГ наблюдаются различные внепеченочные аутоиммунные проявления. Важную роль играет влияние факторов меняющейся окружающей среды (ксенобиотики, лекарственные препараты, продукты питания и др.). Кроме того, современные возможности диагностики, расширение ее доступности, повышение осведомленности врачей и пациентов, повышение выживаемости этой группы пациентов на фоне адекватно проводимой ИСТ могут оказывать влияние на увеличение и заболеваемости, и распространенности АИГ [3, 15, 78].

Достоверных статистических данных о распространенности АИГ в Российской Федерации в настоящий момент нет. Предполагается, что в Российской Федерации 5000–30 000 пациентов с АИГ [79].

АИГ возникает в любом возрасте. Первоначально считавшийся болезнью молодых женщин, АИГ встречается как у маленьких детей, так и пожилых людей (около 30% случаев — пациенты старше 60 лет) [3, 80, 81, 82].

Недавние эпидемиологические исследования АИГ показали, что соотношение мужчин и женщин составляет приблизительно от 1 : 4 до 1 : 6, что отличается от более ранних данных, согласно которым соотношение мужчин и женщин составляло приблизительно от 1 : 9 до 1 : 10. Таким образом, если ранее АИГ страдали преимущественно женщины, то последние десятилетия он относительно часто диагностируется у мужчин [14, 83].

Заболеваемость гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) при АИГ ниже, чем при других ХЗП, но выше, чем в общей популяции [84, 85]. По результатам систематического обзора литературы, опубликованной с 1989 по 2016 г. (11 КИ, 8460 пациентов с АИГ, средний срок наблюдения пациентов — 10 лет), ГЦР была диагностирована у 0–12,3% пациентов с АИГ,

включенных в эти исследования. Общая встречаемость ГЦР у пациентов с АИГ составляла КИ на уровне 5,1–6,2%, а у пациентов с АИГ и ЦП — 0,2–12,3%. Доля ГЦР у пациентов с АИГ без ЦП оценивалась в 1,03% [86]. В крупном исследовании, включающем 1428 пациентов с АИГ (22 центра в Европе и Канаде в период с 1980 по 2020 г. с медианой наблюдения 11,1 года), было показано, что заболеваемость ГЦР у пациентов с АИГ остается низкой даже после развития ЦП, а ожирение (отношение шансов (ОШ) 2,94), ЦП (ОШ 3,17) и ПСХ/АИГ (ОШ 5,18) на исходном уровне стали независимыми факторами риска развития ГЦР [87]. К факторам риска возникновения ГЦР при АИГ также относят пожилой возраст и мужской пол [85].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

К75.4 — Аутоиммунный гепатит.

Согласно рекомендациям IAIHG (см. раздел 1.2.2), при перекрестных синдромах АИГ с холестатическими заболеваниями диагноз устанавливается по ведущему процессу. В случаях доминирования холестатических заболеваний используются коды:

К 74.3 — Первичный билиарный цирроз.

К 83.0 — Первичный склерозирующий холангит.

Допустимо устанавливать два диагноза (К74.3 + К75.4, К83.0 + К75.4).

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Традиционно классификация АИГ по типам основывается на выявлении аутоантител. Клиническая значимость этой классификации у взрослых пациентов сомнительна, и обоснованность деления АИГ на типы остается предметом дискуссий [1, 1, 88].

Считается, что тип АИГ имеет значение при ведении детей (помогает в прогнозировании результатов лечения), но малоинформативен для взрослых пациентов, поскольку у последних наблюдается сходное течение АИГ различных типов [1, 89, 90].

Традиционно выделяют:

1) АИГ 1-го типа (около 90% всех случаев) — характеризуется наличием антинуклеарных (АНА) и (или) антигладкомышечных (АГМА) антител;

2) АИГ 2-го типа — характеризуется наличием антител к к микросомам печени/почек 1-го типа (анти-LKM-1) в 100% случаев, а также антител к цитозольному антигену 1-го типа (анти-LC-1) и анти-LKM-3;

3) АИГ 3-го типа — характеризуется наличием антитела к растворимому антигену печени / печеночно-панкреатическому антигену (анти-SLA/LP) при отсутствии других аутоантител.

АИГ 1-го типа — классический вариант АИГ, возникает в любом возрасте, отличается преимущественно хорошим ответом на ИСТ. Может быть ассоциирован с ревматологическими и холестатическими заболеваниями, аутоиммунным тиреоидитом, целиакией.

АИГ 2-го типа встречается реже, обычно дебютирует в возрасте до 14 лет. Часто ассоциирован с аутоиммунным тиреоидитом, сахарным диабетом 1-го типа, витилиго, недостаточностью IgA. У детей характеризуется более острым началом, меньшей эффективностью ИСТ, рецидивами после прекращения лечения и необходимостью в большинстве случаев в длительной поддерживающей терапии. Клинические отличия между этими типами АИГ у взрослых сомнительны [1, 89].

Выделение АИГ 3-го типа является спорным. Большинство гепатологических ассоциаций относят его к варианту течения АИГ 1-го типа, другие выделяют АИГ 3-го типа, отмечая его схожесть с АИГ 1-го типа, но более тяжелое течение заболевания. [1, 1, 88].

АИГ, как и другие хронические гепатиты, классифицируется по стадиям и активности на основании морфологического исследования биоптатов [91]. Определяются степень и стадия гепатита (см. также раздел 2.5 «Морфологическая диагностика АИГ», приложение Г4 и Г5):

Активность гепатита:

— легкая (A1);

— умеренная (A2);

— выраженная (A3).

Стадия гепатита:

— отсутствие фиброза (F0);

— легкий фиброз (F1);

— умеренный фиброз (F2);

— тяжелый фиброз (F3);

— цирроз (F4) [91].

Морфологическая и лабораторная активность может не совпадать [1, 80]. Поэтому при повышении активности сывороточных трансаминаз и уровня IgG можно говорить об активном заболевании. Но степень активности гепатита не может быть установлена только на основании суррогатных маркеров активности (повышение трансаминаз, IgG): решающее значение имеет гистологическое исследование (см. раздел 2.5 «Морфологическая диагностика АИГ»).

Стадия гепатита также требует морфологического подтверждения. Если данные о стадии получены неинвазивными методами оценки фиброза (эластометрией), следует использовать термины «вероятный фиброз», «вероятный цирроз». Исключением является стадия ЦП (F4), которая может быть верифицирована на основании убедительных клинических и инструментальных данных. При наличии у пациента ЦП проводится субклассификация ЦП (компенсированный/декомпенсированный, прогностический класс по Чайльд — Пью) в соответствии с КР «Фиброз и цирроз печени» [92].

Активность и стадия гепатита характеризуют его течение в определенный временной промежуток, они меняются, в том числе регрессируют под влиянием лечения [93]. Поэтому при указании в диагнозе стадии и активности следует отметить дату, на которую фиксировались стадия и активность.

Распространение инструментальных методов неинвазивной диагностики фиброза позволяет выделить компенсированное продвинутое ХЗП (КПХЗП). Термин был предложен консенсусом «Бавено VI», чтобы отразить невозможность клинического разграничения тяжелого фиброза и ЦП у бессимптомных пациентов и выделять эту группу, требующую дополнительного наблюдения, в связи с риском развития осложнений и декомпенсации [94]. При ХЗП в целом жесткость печени 10–15 кПа, определенная методом транзиентной эластометрии (ТЭ), предполагает КПХЗП, а более 15 кПа в высокой степени указывает на наличие КПХЗП [95]. Пороговые значения жесткости печени при ТЭ для АИГ разрабатываются (см. раздел 2 «Диагностика»).

Как особые формы выделяются острый тяжелый АИГ (ОТАИГ) (см. раздел 1.6.4) и вариантные формы АИГ (перекрестные синдромы с холестатическими заболеваниями) (см. раздел 1.6.2).

- **Рекомендовано классифицировать вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени (перекрестные синдромы) по ведущему заболеванию — ПБХ, ПСХ/ПСХ мелких протоков, АИГ — с указанием признаков второго процесса (ПБХ с признаками АИГ, ПСХ (ПСХ мелких протоков) с признаками**

АИГ, АИГ с признаками ПБХ, АИГ с признаками ПСХ) для оптимизации выбора тактики лечения [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Подробно диагностика вариантных форм АИЗП (перекрестные синдромы) рассматривается в разделе 2.6.3.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.6.1 Клиническая картина АИГ

АИГ является заболеванием с многообразной и неспецифической клинической картиной, что не позволяет опираться на нее при окончательной постановке диагноза. Принято выделять три основных клинических паттерна АИГ: острый, хронический, бессимптомный [96].

Бессимптомный вариант течения не имеет никаких клинический проявлений, протекает незаметно для пациента. Лабораторные признаки заболевания обнаруживаются случайно при обследовании по другим причинам. В связи с этой особенностью время дебюта заболевания, как правило, остается неизвестным, что приводит к диагностике на поздних стадиях заболевания. Этот вариант течения более характерен для пациентов среднего и пожилого возраста.

В тех случаях (чаще у пациентов молодого возраста), когда клиническая картина присутствует, она обычно проявляется неспецифическими симптомами. По данным шведского эпидемиологического исследования среди неспецифических симптомов, с которыми наиболее часто обращаются пациенты с АИГ, зафиксированы общие (слабость, утомляемость, сонливость), печеночные (желтушность кожных покровов и (или) слизистых и (или) склер, кожный зуд, дискомфорт и тяжесть в правом подреберье), внепеченочные проявления (тошнота, изжога, абдоминальные боли различной локализации, повышение температуры тела, боли в суставах, носовые кровотечения, сыпь различного характера) [97].

Внепеченочные проявления АИГ наблюдаются у 20–50% пациентов с АИГ. Наиболее частыми являются артралгии (10–60% больных), при этом артриты редки. Более редкие системные проявления заболевания — кожная макулопапулезная сыпь и лихорадка. Может наблюдаться аменорея. Эти симптомы быстро проходят при проведении ИСТ и не требуют самостоятельного лечения [1, 98].

Ряд пациентов (около 30–40%) могут иметь сложную клиническую картину, обусловленную проявлениями сопутствующей аутоиммунной патологии (сухость во рту и ощущение «песка в глазах», диарея с патологическими примесями или без них, комплекс симптомов заболевания щитовидной железы, артриты, депигментированные пятна на коже и др.).

Может наблюдаться симптомокомплекс острого гепатита: слабость, лихорадка, желтуха. Такой вариант течения более характерен для женщин молодого и среднего возраста [99].

Значительно более редкие случаи фульминантного течения АИГ сопровождаются быстро нарастающей желтухой, развитием портальной гипертензии (ПГ) и возникновением отечно-асцитического синдрома, печеночной недостаточностью с развитием геморрагического синдрома. Этот вариант течения заболевания нередко приводит к развитию полиорганной недостаточности, синдрома системной воспалительной реакции и летальному исходу. Наиболее часто ОТАИГ встречается у детей [100].

Клинические проявления декомпенсации ЦП при АИГ аналогичны таковым при иной этиологии.

1.6.2 Клиническая картина при перекрестных синдромах АИГ и холестатических заболеваний печени

При сочетанном течении АИГ и ПБХ, АИГ и ПСХ/ПСХ мелких протоков заболевание длительно протекает бессимптомно. В исследованиях до 50% пациентов с перекрестными синдромами на момент постановки диагноза не имели симптомов, а первыми признаками были изменения лабораторных маркеров [101, 102].

При появлении клинические симптомы отличаются вариабельностью. Ранние признаки заболевания неспецифичны: утомляемость, общая слабость, тошнота, боли в правом подреберье и др. [54]. Появление симптомов при прогрессировании заболевания обусловлено развитием осложнений (ЦП, стриктур протоков, ГЦР, холангиоцеллюлярного рака, рака толстой кишки и др.) [103].

Возникновение кожного зуда у пациентов с АИГ, который является частым признаком ПБХ и ПСХ, должно служить показанием для проведения исследований, направленных на исключение холестатических заболеваний печени [103].

Часто при вариантных формах ведущими являются симптомы ассоциированных заболеваний. Так, ПСХ/АИГ в большинстве случаев сочетается с ВЗК, где в клинической картине преобладают признаки заболевания кишечника, такие как кровавая диарея, боли в животе, повышение температуры тела и т. п. [54]. Пациентов с ПБХ/АИГ могут беспокоить

сухость глаз и слизистых оболочек, так как заболевание нередко сочетается с синдромом Шегрена [104].

При физикальном обследовании у пациентов с осложнениями и на поздних стадиях заболевания выявляют желтуху, гепатомегалию, спленомегалию и признаки ЦП [54].

1.6.3 Острый тяжелый АИГ

Обычно АИГ протекает как хроническое прогрессирующее заболевание. В 1984 г. был впервые описан случай острого тяжелого АИГ (ОТАИГ). С тех пор в литературе было зарегистрировано несколько клинических случаев, важных для понимания особенностей клинической картины [105, 106]. Установлено, что ОТАИГ связан с высоким риском развития острой печеночной недостаточности [107, 108].

A.J. Czaja в 2013 г. и A.D. Yeoman с соавт. в 2014 г. описали ОТАИГ как острое состояние, развивающееся в пределах 26 нед. от первых клинических симптомов до момента госпитализации с характерными показателями: желтуха и повышение МНО $\geq 1,5$ при отсутствии гистологических признаков ЦП [109, 110]. Важно отметить, что у пациентов с острым тяжелым АИГ очень часто отмечается не типичная для заболевания симптоматика, включающая нормальные уровни IgG и отсутствие серологических маркеров (таких как АНА, LKM-1, АГМА) [107, 110, 111, 112, 113, 114, 115].

На основании клинических данных выделяют две формы ОТАИГ [106, 111]. Первую форму можно представить как истинный острый АИГ без хронических гистологических изменений (острая форма), а второй вариант может быть представлен в виде острого обострения хронического АИГ (форма острого обострения) [111, 112, 116, 117, 118, 119, 120]. Отдельные авторы выделяют тяжелый, нетяжелый и фульминантный острый АИГ [107].

Гистологическое исследование печени имеет решающее значение для диагностики и выбора тактики лечения. При ОТАИГ существует ряд отличительных особенностей. Так, центролобулярный некроз с инфильтрацией плазматических клеток может иметь большее диагностическое значение по сравнению с более традиционными признаками АИГ (перипортальный гепатит) [111, 119, 120]. Однако такое важное значение центролобулярного некроза оспаривается некоторыми специалистами [107]. Частота выявления при гистологическом исследовании центролобулярного некроза у пациентов с ОТАИГ варьирует в различных исследованиях от 21,8 до 100% [108, 111, 112, 120, 121, 122, 123].

1.6.4 Бессимптомный АИГ

Бессимптомный АИГ встречается у 25–34% пациентов, что определяет необходимость обследования для его исключения у всех пациентов с впервые выявленными отклонениями в лабораторных тестах (повышение трансаминаз, IgG) [124, 125, 126]. В дальнейшем у 26–70% в течение 2–120 мес. (в среднем 32 мес.) развиваются симптомы АИГ. Уровень АЛТ и билирубина при этом значительно ниже у пациентов с бессимптомным АИГ по сравнению с традиционным течением заболевания (в среднем АЛТ в 7 раз выше верхней границы нормы (ВГН) по сравнению с 23,0 ВГН при симптомном течении) [127]. При гистологическом исследовании у таких пациентов обнаруживаются типичные для АИГ признаки: умеренный и тяжелый интерфейсный гепатит, перипортальный фиброз и мостовидный фиброз [124, 127].

При сравнении эффективности лечения среди пациентов с бессимптомным и классическим течением АИГ обнаруживаются важные особенности. В случае легкой и бессимптомной форм АИГ при отсутствии лечения спонтанное улучшение наступает лишь в 12% случаев. Сама клиническая ремиссия у пациентов с бессимптомным вариантом зачастую менее полноценная в сравнении с классическим течением АИГ. Десятилетняя выживаемость при бессимптомном течении без лечения достигает лишь 67%, в то время как при классическом варианте АИГ на фоне лечения выживаемость достигает 98% [128]. Поэтому необходимость ИСТ рассматривается у всех пациентов с бессимптомным вариантом АИГ (см. раздел 3.2).

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз АИГ ставится на основании совокупности клинических, биологических, иммунологических и гистологических данных после исключения других причин заболевания [129].

- **Рекомендуется пациентам с предполагаемым или установленным АИГ осуществить прием (осмотр, консультацию) врача-гастроэнтеролога первичный [2].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При недоступности консультации врача-гастроэнтеролога пациентам с АИГ может быть проведен осмотр врачом-терапевтом или врачом общей практики или врачом-ревматологом.

2.1 Жалобы и анамнез

Сбор жалоб и анамнеза должен быть направлен на выявление вероятных триггерных факторов (психоэмоциональный стресс, неблагоприятные экологические условия, лекарственный анамнез, сведения о перенесенных или хронических инфекциях, гинекологический анамнез). Необходимо выявить момент появления первых признаков заболевания, проявляющихся в клинической картине и (или) изменении гепатоспецифичных лабораторных данных. Требуется исключить возможную роль иных этиологических факторов, таких как вирусы гепатитов, избыточный прием алкоголя, выявить признаки метаболического синдрома, болезней накопления и т. п. Следует уточнить коморбидный статус (установленные ранее другие аутоиммунные заболевания и заболевания, которые могут повлиять на состояние печени и лечение), а также выявить возможные признаки других аутоиммунных заболеваний, не диагностированных ранее.

2.2 Физикальное обследование

Осмотр, пальпация, перкуссия у пациентов с АИГ проводятся по стандартному протоколу.

При осмотре внешние проявления могут полностью отсутствовать. В ряде случаев можно определить кушингоидный тип лица, акне, стрии, гирсутизм, признаки геморрагического синдрома (петехии, экхимозы, гематомы), желтушность и сухость кожных покровов. Следует также обращать внимание на признаки аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с АИГ: экзофтальм, увеличение размеров щитовидной железы (признаки аутоиммунного тиреоидита), зоны депигментации (витилиго), сетчатое ливедо, цианоз и трофические изменения кончиков пальцев рук (признаки синдрома Рейно), признаки кожного васкулита, изменения формы и подвижности суставов и пр. При пальпации возможно выявление увеличенных лимфатических узлов, и возможно, но не обязательно обнаружение признаков гепатомегалии различной степени выраженности. При формировании фиброза консистенция печени будет меняться в сторону уплотнения с потерей эластичности, а при ЦП пальпаторно будет определяться острый, иногда бугристый (за счет формирования крупных узлов) край печени. Может наблюдаться увеличение селезенки. На стадии ЦП возможно выявление «сосудистых звездочек», спленомегалии, асцита, отеков, саркопении.

Выявление признаков печеночной энцефалопатии (ПЭ) важно при ОТАИГ и декомпенсированном ЦП. Степень ПЭ определяется по выраженности когнитивных нарушений, изменению сознания, наличию астериксиса и характеру неврологических симптомов. Минимальная ПЭ выявляется с помощью нейропсихологических тестов, тогда

как при явной форме отмечаются дезориентация, ступор или кома. Оценка степени выраженности ПЭ у пациентов с ОТАИГ и ЦП основывается на клинико-неврологических критериях: для выявления скрытой ПЭ используются психометрические тесты (такие как тест связи чисел, тест «цифра — символ», психометрическая шкала оценки выраженности ПЭ и др.), а при ПЭ 2-й стадии и более — критерии шкалы West Haven [130, 131, 132, 133, 134].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Основные лабораторные исследования

- **Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с предполагаемым или установленным АИГ для оценки тяжести заболевания, выявления потенциальных противопоказаний и ограничений к лечению, а также выбора терапии [1, 1, 135, 136, 137, 138].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В работе, включавшей 112 пациентов с АИГ, уровни гемоглобина, альбумина, лимфоцитов и тромбоцитов были значительно снижены по сравнению со здоровыми лицами [138]. Чаще всего отклонения в общем анализе крови у пациентов с АИГ наблюдаются при ОТАИГ или на стадии ЦП: анемия, лейкопения, тромбоцитопения [139, 140]. Может наблюдаться эозинофилия [141].

Показатели эритроцитов и тромбоцитов используются в расчетной модели, определяющей тяжелое воспаление в печени [135], а уровень гемоглобина, лимфоцитов и тромбоцитов — при прогнозировании умеренного/прогрессирующего фиброза [138].

Кроме того, выявление цитопении важно при выборе ИСТ, поскольку является ограничением для назначения азатиоприна** (см. раздел 3).

- **Рекомендуется пациентам с предполагаемым или установленным АИГ проведение биохимического общетерапевтического анализа крови, включающего следующие показатели: активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), уровень общего билирубина и его фракций, общего белка, альбумина, глюкозы, креатинина, натрия, калия, амилазы с целью дифференциальной диагностики, определения тяжести заболевания, а также оценки функции печени и почек [1, 80, 142, 143, 144, 145, 146, 147].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Как правило, повышение активности АЛТ и АСТ ассоциировано с гистологической активностью АИГ [144]. Нормализация АЛТ рассматривается как показатель биохимического ответа на лечение (см. раздел 3.2) [148].

В то же время при АИГ может наблюдаться спонтанная нормализация трансаминаз при сохранении гистологической активности некровоспаления, когда уровень повышения трансаминаз не позволяет судить о морфологической активности [149, 150]. Показано, что примерно у половины пациентов с АИГ и нормальным уровнем сывороточной АЛТ и гамма-глобулинов сохраняется постоянная гистологическая активность, которая связана с более низкими показателями регрессии фиброза и снижением долгосрочной выживаемости [144, 151].

Активность показателей холестаза (ЩФ и ГГТ) обычно не изменена, может наблюдаться небольшое повышение уровня ГГТ [152, 153]. При этом повышение ГГТ рассматривается как предиктор тяжелого воспаления и может использоваться для прогнозирования ответа на лечение [135, 152, 153].

Повышение активности ЩФ требует исключения сочетания АИГ с холестатическими заболеваниями (см. раздел 2.6.3) [52]. Повышение уровня билирубина указывает на наличие печеночно-клеточной недостаточности и может наблюдаться при высокой активности заболевания (желтушная форма) [154], а также в терминальной стадии заболевания при развитии печеночной недостаточности.

У пациентов с АИГ без исходного сахарного диабета уже на ранних стадиях заболевания может наблюдаться повышение уровня глюкозы [145].

Сывороточный альбумин — прогностический маркер и ключевой показатель как синтетической функции печени, так и недостаточности питания [138]. В рамках печеночной недостаточности отмечается изолированное снижение уровня альбумина при сохраняющемся нормальном либо незначительно сниженном уровне общего белка. Снижение уровня креатинина отражает дефицит мышечной ткани (саркопению) и является неблагоприятным прогностическим маркером. Повышение креатинина отражает нарушение функции почек, оценка которой проводится с расчетом показателя клубочковой фильтрации [155].

Гипонатриемия у пациентов с заболеваниями печени ассоциирована с повышением смертности и снижением качества жизни, обычно наблюдается у пациентов с декомпенсированным ЦП и печеночной недостаточностью [146, 156]. При АИГ описаны

дополнительные причины развития электролитных нарушений, связанные с аутоиммунным поражением надпочечников [157]. Нарушения уровня калия обычно возникают при декомпенсированном ЦП, а также возможны на фоне лечения глюкокортикоидами (ГК) [147, 158, 159].

Ряд вышеуказанных лабораторных показателей используются для определения прогностического класса ЦП по Чайльд — Пью и расчете MELD (см. приложение Г3 и Г8) [160].

- **Рекомендуется пациентам с предполагаемым или установленным АИГ исследование основных показателей коагулограммы: международного нормализованного отношения (МНО) и (или) протромбинового времени для оценки тяжести заболевания и функции печени [160, 161, 162].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: При развитии печеночной недостаточности отмечается снижение синтеза всех плазменных факторов коагуляции. При использовании стандартных тестов выявляют признаки гипокоагуляции: повышение МНО, снижение протромбинового индекса, повышение протромбинового времени. Показатели используются для определения прогностического класса ЦП по Чайльд — Пью и расчете MELD (см. приложение Г3 и Г8) [160].

- **Не рекомендуется пациентам с предполагаемым АИГ в рутинной клинической практике проводить генетическое тестирование, определяющее предрасположенность к АИГ, в связи с недостаточной диагностической ценностью данного исследования [48, 163, 164, 165, 166].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Генетический анализ выявил несколько HLA- и не-HLA-генов восприимчивости к АИГ, но требуются масштабные полногеномные исследования, включающие различные этнические группы, чтобы подтвердить их значение [48]. Как уже отмечалось выше, в Российской Федерации данные о распространении генов риска и их взаимосвязи с АИГ получены лишь для отдельных регионов.

- **Не рекомендуется при АИГ использовать лабораторные патентованные и непатентованные тесты для неинвазивной диагностики фиброза [129, 167, 168].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: Неинвазивные лабораторные тесты для диагностики фиброза последние годы широко применяются при многих заболеваниях печени [168]. Но большинство из них не валидировались при АИГ, а индексы APRI и FIB-4 показали низкую диагностическую ценность [167, 169, 170]. Остаются неясными их возможности и ценность в определении прогрессирования или обратного развития фиброза печени, прогноза, риска ГЦР и оценке результатов лечения [1].

В то же время недостаточная доступность эластометрии определяет потребность в использовании простых и доступных скрининговых тестов оценки фиброза в повседневной клинической практике. Вероятно, при наличии ограниченных ресурсов наиболее простым и удобным тестом для исключения поздних стадий заболевания является FIB-4. Но при интерпретации его результатов следует учитывать, что эффективность FIB-4 в выявлении выраженного фиброза и ЦП при АИГ низка [170].

- **Рекомендуется при выявлении у пациента с АИГ стадии ЦП определять объем дополнительных лабораторных и инструментальных обследований в соответствии с КР «Фиброз и цирроз печени» для своевременного выявления осложнений [160].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.3.2 Лабораторные исследования для дифференциальной диагностики АИГ и выявления коморбидных заболеваний

- **Рекомендуется всем пациентам с предполагаемым или установленным АИГ с целью дифференциальной диагностики и оптимизации лечения провести скрининговые серологические исследования для исключения вирусных гепатитов: определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) вируса гепатита В (ВГВ) в крови, суммарных антител классов М и G к ядерному антигену (anti-HBc суммарные), вируса гепатита С (ВГС) в крови; суммарных антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM), а при обнаружении инфекции ВГВ дополнительно определить суммарные антитела к вирусу гепатита D (анти-HDV IgG и IgM) в крови [1, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179].**

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Вирусный гепатит может имитировать АИГ. Поэтому тестирование на вирусные гепатиты является обязательным компонентом диагностики АИГ, а их исключение входит в критерии АИГ [1, 174, 175, 180, 181] (см. раздел 2.6.1). Следует учитывать, что при вирусных гепатитах могут выявляться аутоантитела, характерные для АИГ, а гистологическая картина может быть сходной [182, 183, 184, 185, 186].

При этом АИГ может сочетаться с вирусным гепатитом, что не является редкостью в странах с высоким уровнем инфицирования ВГВ или ВГС, особенно среди пожилого населения. Это затрудняет диагностику АИГ, поскольку наличие хронического вирусного гепатита — негативный критерий АИГ в диагностических системах.

Пациенты с уже имеющимся АИГ могут заболеть вирусной инфекцией, и наоборот, АИГ может развиться у пациента на фоне вирусного гепатита спонтанно или под влиянием лечения интерферонами [1, 174, 177].

Хотя хронический вирусный гепатит и АИГ могут сосуществовать, в подавляющем большинстве случаев на определенном временном этапе клинически значима только одна этиология [1, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 187].

Кроме того, гепатотропные вирусы могут являться потенциальными провоцирующими факторами АИГ [179, 188, 189]. Сложность определения роли вирусов гепатитов в качестве триггеров АИГ связана со значительными интервалами времени между перенесенной инфекцией и сроками выявления АИГ [7, 190, 191].

При выявлении маркеров вирусных гепатитов дальнейшее обследование проводится в соответствии с КР по вирусным гепатитам.

- **Рекомендуется пациентам с симптомокомплексом острого гепатита и подозрением на АИГ, а также пациентам с АИГ и немотивированной потерей биохимического ответа на фоне ИСТ с целью дифференциальной диагностики с острыми вирусными гепатитами определить антитела класса M (anti-HAV IgM, anti-HEV IgM) к вирусам гепатита A и E (Hepatitis A virus, Hepatitis E virus) в крови [137].**

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Клиническая картина при остром течении АИГ и острых вирусных гепатитах А и Е схожа, что определяет необходимость их дифференциальной диагностики. В то же время у пациента с АИГ может развиться острый вирусный гепатит. Показано, что

острые инфекции HAV чаще наблюдаются у нелеченных детей с АИГ [192], а острые инфекции HEV — у взрослых пациентов с АИН [193]. Гепатит Е требует исключения и у пациентов, получающих ИСТ при аномальных результатах печеночных тестов [137, 193].

Для ряда вирусов печень является местом репликации. К ним относятся не только вирусы гепатита (A, B, C, D, E), но и цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) и вирус простого герпеса. Последние не являются строго гепатотропными вирусами, но могут также вызывать гепатиты (чаще острые) [194, 195, 196, 197]. Поэтому пациентов с подозрением на АИГ и симптомокомплексом острого гепатита (а также с АИГ и немотивированной потерей биохимического ответа на фоне ИСТ) после исключения инфицирования вирусами гепатита A, B, C, E, D следует дополнительно обследовать на такие инфекции как как ВЭБ, ЦМВ, вирусы герпеса 1, 2, 6-го типа.

Согласно КР по ЦМВ, у взрослых скрининговое обследование на ЦМВ показано определенным группам населения, в том числе — пациентам с гепатитами неясной этиологии. Рекомендовано проведение молекулярно-биологического исследования — выявление ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР. Клиническое и прогностическое значение определения ДНК ЦМВ в различных биологических жидкостях не одинаково. Обнаружение ДНК в крови свидетельствует о высокоактивной репликации вируса и его роли в имеющейся патологии. При первичном инфицировании в стадии «серологического окна» до начала синтеза антител выявление ДНК ЦМВ в крови является единственным маркером активной репликации вируса. Используется и определение серологических маркеров ЦМВ — выявление антител классов IgG и IgM в сыворотке крови, а также определение индекса авидности антител IgG при помощи иммуноферментного анализа (ИФА), твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного метода или иммуноблота [198].

Клинически манифестной формой ВЭБ-инфекции является инфекционный мононуклеоз, который встречается в трети случаев первичного инфицирования ВЭБ. Степень вовлеченности печени в патологический процесс увеличивается с возрастом пациента и коррелирует с тяжестью течения болезни. Установлена роль ВЭБ в инициации острых и хронических гепатитов [199, 200]. В случае подозрения на ВЭБ-инфекцию пациентам с клинико-лабораторной картиной острого гепатита рекомендовано определение ДНК ВЭБ методом ПЦР в крови. Дополнительным анализом, позволяющим определить острую стадию процесса, является выявлением антител IgM к вирусному капсидному антигену (VCA) [201].

- **Рекомендуется всем пациентам с предполагаемым АИГ выполнить скрининговое исследование для исключения нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) — исследование уровня церулоплазмина в крови, а также рассмотреть определение суточной экскреции меди с мочой [202, 203, 204].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

- **Рекомендуется пациентам с предполагаемым АИГ и неврологической и (или) психиатрической симптоматикой или гемолитической анемией, а также пациентам с установленным диагнозом АИГ, но недостаточным ответом на ИСТ или низким уровнем церулоплазмина провести расширенное обследование для исключения нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): определение суточной экскреции меди с мочой; осмотр врача-невролога; осмотр врача-офтальмолога и проведение биомикроскопии глаза для обнаружения колец Кайзера — Флейшера; рассмотреть определение мутаций в гене *ATP7B* [202, 203, 204, 205].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Болезнь Вильсона (БВ, синонимы: болезнь Вильсона — Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) может имитировать многие заболевания печени, в том числе АИГ. Неоднократно описаны случаи, когда БВ сопровождалась появлением аутоантител, повышением гамма-глобулинов и IgG, а также гистологической картиной, характерной для АИГ [203, 204, 206]. В этих случаях пациенты будут соответствовать критериям АИГ, что затрудняет дифференциальную диагностику [204]. Поэтому наличие симптомов, указывающих на БВ (прежде всего неврологических и (или) психиатрических симптомов, гемолитической анемии), требует углубленного обследования для своевременного исключения БВ.

Аналогичного обследования требуют и пациенты с типичным АИГ, у которых отсутствует клинико-биохимический ответ на ИСТ [148]. При этом следует учитывать, что у пациентов с БВ, имитирующей АИГ, может наблюдаться на фоне ИСТ улучшение лабораторных показателей, но не достигающее критериев ответа [207, 208, 209].

Объем обследований для исключения БВ определяется КР «Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)» [202].

В то же время описаны случаи сочетания БВ и АИГ, поэтому выявление БВ не исключает АИГ [210].

- **Рекомендуется при подозрении на АИГ у пациентов с жалобами на мышечную слабость и (или) кожными высыпаниями определить активность креатинкиназы (общей) с целью дифференциальной диагностики с идиопатическими воспалительными миопатиями [211, 212, 213].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Воспалительные миопатии могут клинически имитировать АИГ. Мышечная слабость может интерпретироваться как общая, гепатогенная слабость, а повышенные сывороточные трансаминазы и IgG являются неспецифичными маркерами различных заболеваний не только печени, но и некоторых диффузных заболеваний соединительной ткани. Так, повышенная активность АЛТ и в особенности АСТ характерна для идиопатических воспалительных миопатий, к которым относится дерматомиозит/полимиозит, и отражает повреждение мышц. Определение креатинкиназы позволяет подтвердить мышечное происхождение трансаминаз и проводить дальнейший диагностический поиск в соответствии с рекомендациями по диагностике дерматомиозита/полимиозита [211, 212, 213, 214].

- **Рекомендуется при подозрении на АИГ рассмотреть определение в крови коэффициента насыщения трансферрина железом, уровня ферритина, уровня альфа-1-антитрипсина с целью дифференциальной диагностики с гемохроматозом, недостаточностью альфа-1-антитрипсина [172, 215].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Болезни накопления, в том числе гемохроматозы и недостаточность альфа-1-антитрипсина, входят в спектр дифференциальной диагностики при АИГ [172, 215].

Напротив, АИГ может имитировать болезни накопления, в том числе гемохроматоз [216, 217]. Ферритин является не только маркером перегрузки железом, но и острофазовым показателем воспаления, опухолевым маркером, индикатором повышенного ангиогенеза [218]. При АИГ гиперферритинемия может отражать активность воспаления, но не сопровождается повышением сатурации трансферрина [219]. Высокое насыщение трансферрина (> 45%) характерно для наследственного гемохроматоза [215, 220].

Возможно сочетание синдрома перегрузки железом и АИГ (в том числе при гетерозиготном носительстве мутаций в гене *HFE*), что может влиять на течение и прогноз [221].

Рекомендуется у всех пациентов при выявлении АИГ провести скрининг аутоиммунного тиреоидита и рассмотреть скрининг целиакии для их своевременного выявления [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: У всех пациентов при выявлении АИГ необходимо провести скрининг аутоиммунного тиреоидита (учитывая его высокую распространенность) и рассмотреть выполнение скрининга целиакии (учитывая распространенность и клиническую значимость данного сочетания) для их своевременного выявления.

Аутоиммунный тиреоидит является наиболее часто встречающимся аутоиммунным заболеванием при АИГ [71, 73, 222].

Важность выявления целиакии у пациентов с АИГ имеет особое значение. Это объясняется 10-кратным повышением распространенности целиакии в сравнении с популяционным [74, 75] и возможностью положительно повлиять на течение АИГ с помощью назначения безглютеновой диеты у подобных пациентов с коморбидной целиакией [223].

Порядок диагностики данных заболеваний определяется соответствующими КР. Для первичного скрининга целиакии в группах риска предлагается использовать антитела к тканевой трансглутаминазе анти-тТГ IgA [224, 225]. Скрининг аутоиммунного тиреоидита предполагает определение тиреотропного гормона и антител к тиреоидной пероксидазе [226].

- **Рекомендуется при возникновении подозрений на развитие коморбидного иммуноопосредованного заболевания у пациента с АИГ обеспечить консультацию профильного специалиста (ревматолог, пульмонолог, гематолог, эндокринолог, дерматолог, офтальмолог, аллерголог) с целью своевременной диагностики [1, 2, 227, 228].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При курации пациентов с АИГ необходим высокий уровень настороженности в отношении выявления коморбидных иммуноопосредованных заболеваний, в первую очередь ревматических (ревматоидный артрит и другие диффузные заболевания соединительной ткани), гастроэнтерологических (ВЗК, целиакия), пульмонологических (фиброзирующий альвеолит), гематологических (иммунные цитопении) и эндокринологических (см. раздел 1.2.2). Заподозрить развитие коморбидной

патологии следует на основании клинических и лабораторных данных, указывающих на развитие внепеченочных проявлений, не соответствующих обычно наблюдаемым в рамках внепеченочных проявлений АИГ либо характеризующихся недостаточным ответом на стандартную терапию АИГ.

2.3.3 Иммунологическая диагностика

- **Рекомендуется исследование уровня иммуноглобулинов класса G и (или) γ-глобулинов в сыворотке крови у пациентов с АИГ и предполагаемым АИГ для диагностики заболевания [2, 80, 229, 230].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: IgG и γ-глобулины — важные диагностические маркеры АИГ [1, 1]. АИГ исходно описан как гипергаммаглобулинемический гепатит, но повышение γ-глобулинов при АИГ обусловлено преимущественно поликлональным IgG, в меньшей степени IgA [231]. Поэтому в последние годы определение IgG для диагностики АИГ представляется предпочтительным, и именно IgG входит в диагностические критерии [180].

Следует помнить, что содержание γ-глобулинов в крови может быть повышено при различных ХЗП, в особенности при ЦП любой этиологии [232]. Нормальный уровень IgG или γ-глобулинов не исключает диагноз АИГ [149, 231, 233]. В крупном КИ, включавшем 1318 пациентов с АИГ, у 10% из них отсутствовало повышение IgG при выявлении заболевания [231]. Существуют данные, что более низкий уровень IgG является предиктором более устойчивой ремиссии [115, 229, 231].

- **Рекомендуется выполнить всем пациентам с предполагаемым АИГ с целью диагностики и дифференциальной диагностики определение сывороточных аутоантител методом непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ): АНА антител на клеточной линии HEp-2 (ANA, определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК); анти-LKM-1, определение содержания антител к антигенам микросом в крови), АГМА (ASMA, определение содержания антител к антигенам мышечной ткани в крови); АМА (определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови) [2, 6, 234, 235].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Присутствие одного или нескольких аутоантител у пациентов с характерной симптоматикой и биохимическими изменениями подтверждает диагноз АИГ и способствует прогнозированию течения заболевания [1, 1, 137].

Поскольку большинство молекулярных мишеней аутоантител остаются неохарактеризованными, метод нРИФ обладает наибольшей чувствительностью для выявления аутоантител [236, 237]. Для выявления АНА при диагностике АИГ рекомендован метод нРИФ на клетках человеческой перевиваемой эпителиальной клеточной линии HEp-2 (синоним — антинуклеарный фактор), выявляющий максимальный спектр АНА класса IgG. Оценивать результаты выявления АНА с помощью нРИФ следует в соответствии с Международным консенсусом по паттернам АНА (International consensus on ANA patterns, ICAP) [238, 239]. Изолированное выявление АНА следует интерпретировать с осторожностью, специфичность составляет лишь 75%. АНА часто выявляются у пациентов с ПБХ, ревматической патологией, вирусными гепатитами, при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольном гепатите [6]. АНА могут определяться у клинически здоровых лиц, а частота выявления значительно увеличивается с возрастом [6]. Наиболее характерно для АИГ сочетание АНА и АГМА, которое увеличивает диагностическую точность обследования до 75% [240].

При наличии антител, характерных для ПБХ (АМА, анти-gp210 и анти-sp100), в нРИФ выявляются АНА с типами свечения AC-21, AC-12 и AC-6 в соответствии с номенклатурой ICAP [238]. В подобных случаях нельзя учитывать наличие АНА как признак АИГ при использовании диагностических систем, поддержанных IAIHG [236, 238].

Для определения анти-LKM, АГМА и АМА рекомендуется использовать нРИФ на комплексе криосрезов тканей печени, почки и печени лабораторных животных, что позволяет улучшить чувствительность выявления аутоантител благодаря возможности соотнести реакции в разных тканях [237]. При использовании нРИФ на тройном субстрате АГМА выявляются у 63–85% взрослых пациентов с АИГ 1-го типа [240, 241]. Специфичность их низка, поскольку изолированная позитивность по АГМА также описана при ПСХ, вирусном гепатите и алкогольной болезни печени. Сочетание АГМА и АНА является наиболее характерным серологическим признаком АИГ 1-го типа: встречается примерно в 50% случаев [236, 240, 242].

Анти-LKM-1 являются серологическим маркером АИГ 2-го типа и наблюдаются в 12–38% педиатрических форм заболевания, часто совместно с анти-LC-1 [243]. Антитела к LKM1 не встречаются совместно с АНА и АГМА, крайне редко отмечаются при АИГ у взрослых, почти не выявляются при ПБХ и ПСХ, однако могут быть обнаружены у 5–10%

пациентов с ВГС, особенно получавших интерферон-содержащие схемы терапии [244]. Основным антигеном антител к LKM1 является линейный иммунодоминантный эпитоп цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) [245]. Метод нРИФ на тройном субстрате выявляет также редкие варианты анти-LKM антител, в том числе — LKM-2 (CYP2C9) и LKM-3 (UGT1A). При получении положительных результатов скринингового определения анти-LKM в нРИФ на тканевых срезах возможно выполнить исследование специфических антител к LKM-1, -2 и -3 с помощью подтверждающих методов твердофазного иммунного анализа (ИФА, иммуноблоттинг) [6].

Отсутствие вышеуказанных аутоантител не исключает диагноз АИГ, но значимо снижает его вероятность.

АМА направлены на окислительные ферменты внутренних и внешних мембран митохондрий. Описано порядка 10 разновидностей, составляющих семейство АМА, из которых для ПБХ высокой диагностической специфичностью обладают АМА-М2, направленные против ферментов пируват-дегидрогеназного комплекса [246]. Наличие АМА может быть заподозрено по результатам нРИФ на клеточной линии HEp-2 (митохондриальное цитоплазматическое свечение, АС-21). Кроме того, они могут быть обнаружены с помощью нРИФ на тройном субстрате криосрезов тканей крысы [238].

Для подтверждения молекулярной специфичности АМА-М2 обычно используется ИФА или иммуноблоттинг. АМА-М2 входят в критерии диагностики ПБХ, и их выявление в высоком титре очень характерно для этого заболевания. АМА-М2 встречаются у ряда пациентов с системными заболеваниями с высоким риском развития ПБХ. Также АМА-М2 отмечаются у 3–6% случаев АИГ 1-го типа, и указывают на высокий риск перекрестного синдрома АИГ/ПБХ [242, 247].

- **Рекомендуется пациентам с предполагаемым АИГ при отрицательном результате выявления основных аутоантител следующим этапом выполнить определение содержание анти-SLA/LP и анти-LC-1 и определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови (АНЦА) для диагностики и дифференциальной диагностики АИГ [2, 6, 234, 235, 248].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Основным антигеном для антител к SLA/LP является линейный иммунодоминантный эпитоп сериновой тРНК синтетазы [249]. Для диагностического определения антител к SLA/LP используются преимущественно ИФА или иммуноблотинг, методом нРИФ антитела к SLA/LP не выявляются [6]. Антитела к SLA/LP отмечаются у 7–

33% пациентов с АИГ, обычно в отсутствие АНА и АГМА. Они связаны с риском развития острой печеночной недостаточности, необходимостью в длительной ИСТ и частыми рецидивами заболевания [250, 251]. Анти-SLA/LP могут, хотя и редко, выявляться при АИГ 2-го типа. Однако высокая специфичность анти-SLA и их обнаружение наряду с другими антителами определяют вероятность их возможного присутствия при различных субтипах АИГ [240, 252]. Антитела к SLA/LP часто встречаются совместно с анти-Ro52/TRIM21-антителами [253].

Антитела к LC-1 направлены против внутриклеточного фермента гепатоцитов молекулярной массой 62 кДа. При проведении нРИФ на тройном субстрате криозрезов тканей крысы выявляется характерная цитоплазматическая флюоресценция перипортальных гепатоцитов. Основой выявления антител к LC-1 являются иммуноферментный метод и иммуноблоттинг [254]. Анти-LC-1 отмечаются у 30–50% пациентов с АИГ 2-го типа, преимущественно у детей и подростков совместно с LKM-1-антителами, однако у 5–10% могут быть единственным показателем АИГ 2-го типа. Крайне редко встречаются при АИГ 1-го типа и инфекции вирусом гепатита С [241].

АНЦА направлены против компонентов азурофильных гранул цитоплазмы нейтрофилов. АНЦА, направленные против протеиназы-3 и миелопероксидазы, встречаются при системных васкулитах и гломерулонефритах, при ПСХ и ВЗК мишени АНЦА остаются не охарактеризованными [255]. Методом выбора для определения АНЦА является метод нРИФ на фиксированных этанолом и формалином нейтрофилах доноров крови. Характерные для ПСХ АНЦА демонстрируют перинуклеарный тип флюоресценции: выявляются атипичные перинуклеарные АНЦА (пАНЦА) [240, 256, 257]. Мишенью пАНЦА при ПСХ (и при ВЗК) вероятно являются структурные белки нейтрофилов [258]. пАНЦА наблюдаются у 40–80% пациентов с АИГ 1-го типа, преимущественно в молодом возрасте и крайне редко при АИГ 2-го типа [248]. В ряде случаев пАНЦА являются единственным выявленным антителом при АИГ, наличие пАНЦА взаимосвязано с большей частотой вариантного АИГ (перекрестный синдром с холестатическим заболеванием) [61, 242].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется у пациентов с предполагаемым или установленным АИГ выполнить комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости для выявления признаков ЦП и ПГ, а также дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени и**

желчевыводящих путей, в том числе исключения очаговых образований [259, 260].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Проведение первичной визуализирующей диагностики методом УЗИ связано с необходимостью уже на первых этапах диагностировать ЦП и его осложнения, а также выявить признаки других заболеваний печени. Эта необходимость обусловлена часто встречающейся поздней диагностикой АИГ (более чем в 30% случаев диагностируется на стадии ЦП), связанной с частым бессимптомным течением [261].

Патогномоничные ультразвуковые признаки АИГ не описаны. При УЗИ возможно выявление у пациентов с АИГ изменения структуры, эхогенности паренхимы и размеров печени, проявления бугристости контура печени, спленомегалии [259, 260, 262]. Для выявления ПГ проводится оценка сосудов системы воротной вены, возможна визуализация реканализированной пупочной вены, портосистемных анастомозов [160].

Увеличение перигепатических лимфатических узлов, часто выявляемое при АИГ, не является специфичным, так как аналогичные изменения встречаются при многих других заболеваниях печени, таких как гепатит С [263, 264], ПБХ, ПСХ [265, 266, 267, 268, 269].

- **Рекомендуется у пациентов с АИГ до начала ИСТ проведение ТЭ печени при условиях активности АЛТ < 5 ВГН в сыворотке крови и доступности указанного метода для определения исходных показателей жесткости печени и дальнейшего их мониторирования в процессе лечения [170].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: ТЭ в настоящее время является единственным доказанным неинвазивным методом оценки фиброза печени при АИГ, применяется для определения жесткости ткани печени, коррелирует со стадией гистологического фиброза и позволяет определять стадии фиброза с высокой воспроизводимостью как при АИГ, так и при других ХЗП [270, 271, 272, 273].

В крупном метаанализе 16 КИ с участием 861 пациента ТЭ показала высокую эффективность при оценке выраженности фиброза при АИГ [170]. Пороговые значения жесткости печени, определяемые ТЭ при АИГ, незначительно отличаются по различным источникам. Оптимальные пороговые значения по данным одной из работ составляли 6,27 кПа для стадии F2, 8,18 кПа — для стадии F3 и 12,67 кПа — для стадии F4 [274]. В другом

КИ получены пороговые значения 6,45 кПа — для F2, 8,75 кПа — для F3 и 12,5 кПа — для F4 [271].

- **Рекомендовано пациентам с АИГ при недоступности ТЭ выполнять ультразвуковую эластографию сдвиговой волны (2D-SWE) (при доступности этого метода и активности АЛТ < 5 ВГН в сыворотке крови) для определения исходных показателей жесткости печени и дальнейшего их мониторирования в процессе лечения [275, 276, 277].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Предполагается, что измерение жесткости ткани печени посредством методик сдвиговой волны (2D-SWE), которыми оснащены современные ультразвуковые аппараты, сопоставимо по своей точности с ТЭ, однако данные по пациентам с АИГ ограничены. В исследовании J. Zeng с соавт. площадь под кривой ошибок (AUROC) для 2D-SWE для стадий ≥F2, ≥F3 и F4 составлял 0,85, 0,85 и 0,86 соответственно [275]. В других работах сообщалось о сходных значениях AUROC (в диапазоне от 0,781 до 0,84) и более высокой прогностической эффективности по сравнению с непатентованными лабораторными индексами по оценке фиброза APRI и FIB-4 [276, 277].

2.5 Морфологическая диагностика АИГ

- **Рекомендуется при подозрении на АИГ выполнить биопсию печени и патолого-анатомическое исследование биопсийного материала ткани печени до назначения ИСТ с целью установления диагноза [2, 187, 278].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Диагноз АИГ можно установить только при условии выполнения морфологического исследования. Гистологические данные являются обязательным критерием диагностики АИГ, при этом биопсия печени должна выполняться до назначения ИСТ (при отсутствии абсолютных противопоказаний к выполнению инвазивной процедуры).

ИСТ может быть начата без биопсии печени при веских подозрениях на АИГ и необходимости проведения незамедлительного лечения (острая печеночная недостаточность). В этом случае рекомендуется проведение биопсии как можно раньше после начала лечения (при отсутствии противопоказаний).

Повторную биопсию целесообразно проводить в случаях решения вопроса об отмене/коррекции ИСТ или необходимости дальнейшей дифференциальной диагностики патологии печени. Необходимость проведения повторной биопсии определяется в каждом случае лечащим врачом или консилиумом [187].

- **Рекомендуется при патолого-анатомическом исследовании биопсийного материала ткани печени формулировать заключение как «вероятный АИГ», «возможный АИГ» и «АИГ маловероятен» с целью использования в критериях диагностики [2, 187].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Строго патогномоничных морфологических критериев для АИГ не существует.

Типичным признаком АИГ является лимфоидная воспалительная инфильтрация ткани печени, включающая скопления плазматических клеток. Хроническое течение АИГ обычно характеризуется доминирующей портальной воспалительной инфильтрацией с перипортальной (интерфейсной, пограничной) активностью различной степени выраженности. Острое течение АИГ обычно характеризуется доминирующей лобулярной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, чаще в виде фокальных и очаговых некрозов; на раннем этапе могут присутствовать нейтрофильные лейкоциты. При этом отсутствие или наличие лишь единичных плазматических клеток не исключает острый АИГ. Для дебюта АИГ характерно центролобулярное поражение.

Согласно Консенсусу, проведенному Европейской справочной сетью по гепатологическим заболеваниям (European Reference Network on Hepatological Diseases) и Европейским обществом патологов (European Society of Pathology) [187], АИГ считается вероятным, если имеется:

— преимущественно портальный лимфоплазмоцитарный гепатит с более чем легкой перипортальной (интерфейсной, пограничной) активностью и (или) более чем легкий лобулярный гепатит при отсутствии гистологических признаков, указывающих на другое заболевание печени;

— преимущественно лобулярный гепатит (с центролобулярным некровоспалительным процессом или без него) и по крайней мере одним из следующих признаков: портальный лимфоплазмоцитарный гепатит, перипортальный (интерфейсный, пограничный) гепатит или портальный фиброз при отсутствии гистологических признаков, указывающих на другое заболевание печени [187].

Морфологические признаки эмпериополеза и розеткообразования часто наблюдаются при АИГ, но в настоящее время не считаются высокоспецифичными для АИГ, поскольку выявляются и при других заболеваниях печени [187, 279, 280].

При АИГ с острой печеночной недостаточностью поражение локализуется преимущественно в центролобулярных (третьих) зонах долек и характеризуется воспалительной инфильтрацией, часто богатой плазматическими клетками, центральным перивенулитом, массивными очаговыми некрозами и, реже, лимфоидными фолликулами [281].

Гистологическая диагностика АИГ осуществляется в рамках стандартизованного морфологического исследования биоптата печени для световой микроскопии, обычно включает следующие гистологические окраски: а) гематоксилин и эозин, б) PAS-реакция, в) PAS-реакция с амилазой, г) по Массону (Masson) и (или) по Ван Гизону (VanGison).

АИГ может сочетаться с заболеваниями печени другой этиологии. Поэтому присутствие в морфологической картине биоптата печени изменений, характерных для других заболеваний печени (стеатогепатита, поражения желчных протоков, гепатоцеллюлярного и интраканаликулярного холестаза, перидуктулярного фиброза и др.), не исключает диагноз АИГ. Так, признаки жировой болезни печени присутствуют у 17–30% пациентов с АИГ [150, 282, 283] (см. также раздел 2.8). В таких случаях рекомендуется провести морфологическое и клинико-лабораторное дообследование пациента для установления сочетанной патологии печени. По показаниям с целью дифференциальной диагностики АИГ или выявления сочетанной патологии в биопсийном материале проводятся дополнительные окраски: орсеином на эластические волокна, Конго красным на амилоид, родамином на медь, по Перлсу на железо, импрегнация солями серебра на ретикулиновые волокна и др. [284].

Согласно Консенсусу (2021), используются следующие термины:

1. При преимущественно портальном поражении:

А. Вероятный АИГ — при наличии преимущественно портальной лимфоплазмоцитарной инфильтрации в сочетании:

а) с более чем легким перипортальным (интерфейсным) гепатитом;

б) или более чем легким лобулярным гепатитом;

в) или более чем легким лобулярным и перипортальным (интерфейсным, пограничным) гепатитом при отсутствии гистологических признаков, характерных для других заболеваний печени.

Б. Возможный АИГ — при выявлении гистологических признаков, свидетельствующих о другом заболевании печени в сочетании с признаками, указанными в пунктах а, б:

— преимущественно портальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация без более чем легкого лобулярного и перипортального (интерфейсного, пограничного) гепатита при отсутствии гистологических признаков другого заболевания печени.

В. Маловероятный АИГ — при наличии преимущественно портальной лимфоплазмоцитарной инфильтрации без более чем легкого лобулярного и перипортального (интерфейсного) гепатита и гистологических признаков другого заболевания печени.

2. При преимущественно лобулярном поражении:

А. Вероятный АИГ — при наличии преимущественно лобулярного гепатита более чем легкой степени выраженности с центролобулярным некровоспалительным процессом или без него:

а) и лимфоплазмоцитарной инфильтрации;

б) или перипортального (интерфейсного, пограничного) гепатита;

в) или портального гепатита, фиброза при отсутствии гистологических признаков другой патологии печени.

Б. Возможный АИГ — пункты а, б или в при наличии гистологических признаков, свидетельствующих о другом поражении печени.

В. Маловероятный АИГ — лобулярное воспаление любой степени с центролобулярным некровоспалением или без него, но без лимфоплазмоцитарной инфильтации, перипортального (интерфейсного, пограничного) гепатита или портального фиброза в присутствии гистологических признаков другой патологии печени.

Допустимо вместо терминов «вероятный», «возможный», «маловероятный» использовать аналогичные по смыслу формулировки в заключении: «морфологическая картина соответствует АИГ», «морфологическая картина не противоречит АИГ», «морфологических признаков АИГ не обнаружено». Однако с учетом того что патогномоничных морфологических признаков АИГ не существует, подобные фразы в заключении в большей степени могут ввести клинициста в заблуждение (поскольку более однозначны при подтверждении или исключении диагноза АИГ).

- **Рекомендуется при патолого-анатомическом исследовании биопсийного материала ткани печени пациента с АИГ оценивать активность**

некровоспаления (A) и стадию фиброза (F) с целью постановки диагноза, стадирования заболевания и определения тактики ведения пациента [2, 187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Для оценки гистологической активности АИГ (А) и степени фиброза (F) печени возможно использовать различные актуальные системы (METAVIR, по Knodell, Ishak, др.). Для удобства сопоставления с неинвазивными данными и принятия решений об изменении тактики лечения для оценки фиброза представляется предпочтительным использовать шкалу METAVIR (поскольку методы неинвазивной диагностики фиброза печени валидизировались преимущественно путем сопоставления с данными по шкале METAVIR), а для оценки некровоспалительной активности — индекса гистологической активности (ИГА) по Knodell (этот метод вошел в критерии оценки ремиссии) [91, 284, 285, 286, 287] (см. приложения Г4–Г6).

Консенсус International AIH Pathology Group (2022) предлагает для оценки активности АИГ использовать модифицированный ИГА K.G. Ishak [187, 288] и выделять категории: A (перипортальный или перисептальный интерфейсный гепатит), B (мостовидные некрозы) и C (фокальные некрозы, апоптоз и очаговое воспаление). Эта методика допустима для морфологической оценки активности АИГ, но представляется менее воспроизводимой в клинической практике в сравнении с общепринятыми системами METAVIR и ИГА по R. Knodell.

- **Рекомендуется у пациентов с предполагаемым АИГ в диагностически сложных и неопределенных случаях для повышения информативности использовать методы иммуногистохимического (ИГХ) исследования (патолого-анатомическое исследование биопсийного материала печени с применением ИГХ-методов) для обнаружения плазматических клеток и признаков других заболеваний печени в целях выявления признаков аутоиммунного заболевания печени и (или) его дифференциальной диагностики [280, 289, 290].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: ИГХ-исследование биоптата печени в рутинной клинической практике не является обязательным. Необходимость его проведения определяется в каждом случае индивидуально при недостаточности данных, подозрении на сочетанную аутоиммунную патологию, сложности интерпретации гистологических изменений и необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями [284]. По

данным ретроспективной работы ИГХ-исследование CD138 существенно повышает выявляемость плазматических клеток в биоптатах печени пациентов с АИГ по сравнению с рутинным окрашиванием гематоксилином-эозином [289].

При дифференциальной диагностике холестатических поражений печени или их сочетания с АИГ желательным является проведение ИГХ-исследования тканевых срезов с цитокератином-7 (cytoceratin-7, CK7) для объективизации характера поражения гепатоцитов и степени вовлечения в процесс лобулярных и портальных желчных протоков. CK7-положительные перипортальные гепатоциты являются признанными признаками хронического холестаза, и их наличие предполагает рассмотреть альтернативный диагноз или перекрестные синдромы [291]. Следует отметить, что этот признак хронического холестаза больше теряет свою диагностическую ценность при наличии тяжелого фиброза или ЦП, когда можно наблюдать неспецифическое накопление медь-ассоциированного белка и CK7-позитивность независимо от этиологии заболевания [291]. Предлагались гистологические критерии АИГ, основанные на интерфейсно-дольковой воспалительной активности, количестве плазматических клеток, отсутствии признаков повреждения желчных протоков и окрашивания медь-ассоциированного белка / CK7, которые продемонстрировали высокую чувствительность для диагностики АИГ [280]. По другим данным, ценность CK7 для дифференциации АИГ и ПБХ сомнительна [292]. Для дифференциальной диагностики АИГ, ПБХ и ПБХ/АИГ предлагалось использование иммунофенотипирования плазматических клеток (выявление IgG- и IgM-позитивных) [293] и оценка экспрессии bcl-2 [294]. ИГХ-исследование материала печени с определением IgG4-позитивных клеток требуется при дифференциации АИГ и ПСХ/АИГ с IgG4-связанным гепатитом (в рамках IgG4-связанного заболевания) [295, 296].

В диагностически сложных или неопределенных случаях в целях формулировки гистологического заключения для консультирования могут привлекаться врачи-специалисты, принимавшие непосредственное участие в медицинском обследовании и лечении пациента, а также врачи иных медицинских организаций, в том числе применяться телемедицинские технологии [297]. Рекомендуется консультирование морфологического материала в центрах, обладающих опытом морфологической диагностики АИГ, и проведение дополнительных необходимых ИГХ-исследований в зависимости от спектра диагностического поиска (определение IgG4, маркеров вирусных инфекций — ВГС и ВГВ, ЦМВ, ВЭБ, А-амилоида, bcl-2 и др.) [284, 290, 298].

- **Рекомендуется у пациентов с НАЖБП при выявлении типичных для АИГ аутоантител и повышении уровня сывороточного IgG рассмотреть выполнение биопсии печени с целью диагностики АИГ [299].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: НАЖБП является наиболее распространенным ХЗП. Аутоантитела, обычно АНА и (или) АГМА, обнаруживаются у 21–48% пациентов с НАЖБП. Кроме того, у 7–30% пациентов с НАЖБП может наблюдаться незначительное повышение уровня IgG в сыворотке крови [299, 300, 301, 302, 303, 304, 305].

Применение рекомендуемых IAIHG диагностических критериев для определения АИГ часто дает завышенную оценку у пациентов с НАЖБП из-за неспецифического повышения уровня аутоантител, поэтому для диагностики АИГ обязательно выполнение биопсии печени [299].

2.6 Критерии установления диагноза

2.6.1 Критерии установления диагноза АИГ

- **Рекомендуется для установления диагноза АИГ (как вероятного, так и окончательного) использовать упрощенные диагностические критерии IAIHG (E.M. Hennes с соавт., 2008), включающие наличие аутоантител, уровень иммуноглобулина G в крови, исключение вирусных гепатитов и гистологическую оценку биоптата печени [2, 180, 306, 307, 308].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: АИГ — это клинический диагноз, основывающийся на обнаружении аутоантител, повышения сывороточного IgG и гистологических данных [1].

Для диагностики АИГ IAIHG в 1993 г. была предложена, а в 1999 г. модифицирована диагностическая система [181]. Эта система изначально была разработана для использования в клинических исследованиях и оказалась сложна для применения в клинической практике (приложение Г1). Кроме того, в ней большой удельный вес занимали гистологические критерии, и некоторые из них позже перестали считаться типичными признаками АИГ [187].

В 2008 г. E.M. Hennes с соавт. была предложена упрощенная диагностическая система, поддержанная IAIHG [180] и рекомендуемая для использования крупнейшими гепатологическими ассоциациями [1, 1, 137, 309]. Упрощенные критерии включают

4 компонента и позволяют на основании балльной оценки поставить диагноз «вероятный АИГ» или «определенный АИГ» (gриложение Г2). Упрощенные критерии удобны для применения в клинической практике, были валидизированы в различных популяциях [307, 310, 311, 312] и демонстрируют высокую специфичность и умеренную чувствительность [313].

Ограничением к применению этих критериев является то, что ценность их снижается при атипичном течении (серонегативный АИГ; АИГ с нормальным уровнем IgG; АИГ, протекающий на фоне хронической вирусной инфекции или других фоновых заболеваний), они не могут быть использованы при вариантных формах АИГ (перекрестных синдромах с холестатическими заболеваниями) (см. раздел 2.6.2.), а также у пациентов с ОТАИГ, которым необходима срочная инициация ИСТ [1, 1, 137, 308, 313, 314].

В этих случаях требуется применение консилиумного подхода для постановки диагноза. В отдельных случаях возможно использование более сложной диагностической системы (IAIHG, 1999) [181, 313] (приложение Г1).

2.6.2 Диагностика серонегативного АИГ

- **Рекомендуется у серонегативных пациентов (с отсутствием типичных для АИГ аутоантител) при наличии других лабораторных и морфологических признаков АИГ рассмотреть назначение ИСТ с целью дифференциальной диагностики и лечения [315, 316, 317, 318, 319].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Иногда у пациентов присутствуют клиническая симптоматика и данные лабораторных исследований, подтверждающие диагноз АИГ, однако не выявляются характерные антитела: АНА, АГМА, anti-LKM-1, anti-SLA/LP [317].

По данным некоторых исследований, до 19–34% случаев при АИГ у пациентов могут не выявляться АТ [320, 321, 322]. Другие исследователи это опровергают и утверждают, что лишь у 1–5% пациентов с АИГ могут отсутствовать диагностические антитела [319, 323].

Кроме того, в 7% случаев при ОТАИГ и до 24% фульминантного течения АИГ антитела также могут не определяться [324, 325]. В дальнейшем по мере прогрессирования заболевания аутоантитела (АНА и АГМА) могут появиться [315, 316], что предполагает необходимость повторного определения аутоантител у серонегативных пациентов, но его сроки не определены в исследованиях. Спектр обнаруживаемых аутоантител может быть

нестандартным [317]. Так, anti-SLA могут определяться у 9–31% пациентов с серонегативным АИГ [324, 326, 327], а атипичные пАНЦА в некоторых случаях могут послужить фактором, подтверждающим диагноз [248].

Таким образом, отсутствие аутоантител не является фактором, однозначно исключающим диагноз АИГ или ограничивающим использование ГК [317, 318, 319].

2.6.3 Диагностика при перекрестных синдромах АИГ и холестатических заболеваний (вариантные формы АИГ)

- **Рекомендовано пациентам с АИГ и подозрением на АИГ при повышении активности лабораторных маркеров холестаза (ЩФ ≥ 2 ВПН и (или) ГГТ ≥ 5 ВПН) или недостаточном ответе / его отсутствии на ИСТ выполнить обследование для исключения ПБХ, ПСХ и других причин холестаза: определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови (АМА), определение содержания антител к антигенам печеночной ткани в крови (антител к gp-210 и sp-100) и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) [52, 328, 329].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Для пациентов с АИГ не характерно повышение активности ЩФ, а значения ЩФ ≥ 2ВГН у взрослых пациентов с АИГ предполагает возможность наличия холестатического заболевания [330].

Уровень ГГТ в сыворотке крови может быть повышен у пациентов с АИГ, что, вероятно, обусловлено активностью гепатита [153]. При этом в большинстве случаев он не превышает 5 ВГН, и показатели возвращаются в диапазон норм на фоне ИСТ. Важно отметить, что у пациентов с АИГ, у которых наблюдался плохой ответ на терапию, исходный уровень ГГТ в сыворотке крови был значительно выше, чем у больных с полным ответом на лечение [331]. Таким образом, повышение ГГТ ≥ 5ВГН, а также сохранение ее активности на фоне ИСТ могут быть маркерами холестатического заболевания печени у пациентов с АИГ.

Согласно исследованиям, пациенты с АИГ и лабораторными, гистологическими признаками холестаза имеют худший ответ на ИСТ в сравнении с больными с классическим течением АИГ, что требует коррекции лечения [52].

Обследование пациентов с АИГ должно проводиться по стандартам для диагностики холестатических заболеваний печени и включать определение типичных для ПБХ антител (АМА, антител к gp-210 и sp-100) и МРХПГ [328, 329, 332].

При подозрении на IgG4-связанное заболевание (выявление типичного поражения других органов и (или) холангиографические данные) следует также определить уровень IgG4 в сыворотке крови [333].

- **Рекомендовано при подозрении на АИГ/ПБХ, АИГ/ПСХ (вариантные формы АИГ, перекрестные синдромы) выполнить биопсию печени с патолого-анатомическим исследованием материала ткани печени для постановки диагноза и выбора тактики лечения [52, 333, 334].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Для диагностики АИГ в рамках вариантного синдрома с холестатическими заболеваниями обязательно выполнение биопсии печени с гистологическим исследованием биоптатов [52, 150]. Наличие умеренного и тяжелого интерфейсного гепатита в биоптатах печени определяет компонент АИГ и показания к назначению ИСТ [52, 335, 336].

В биоптатах печени при ПБХ, ПСХ могут быть признаки легкого интерфейсного гепатита, что является особенностью течения холестатических заболеваний печени, а не признаком АИГ. Подобные пациенты хорошо отвечают на УДХК и не требуют назначения ИСТ [337].

Гистологическая оценка желчных протоков является важным критерием диагностики ПБХ при сочетании с АИГ [1]. Вероятно, только лабораторных и серологических критериев недостаточно для диагностики ПБХ в данной группе пациентов, так как АМА антитела обнаруживаются в 8–12% случаев АИГ без гистологических признаков повреждения или потери желчных протоков [338]. Эти АМА-позитивные пациенты с АИГ отвечают на ИСТ, и ПБХ у них не развивается [339].

Для дифференциации классического АИГ с IgG4-связанным гепатитом может также требоваться биопсия печени с патолого-анатомическим, в том числе ИГХ-, исследованием материала. Но в большинстве случаев при IgG4-связанном заболевании поражение печени сочетается с поражением других органов, поэтому для диагностики может быть достаточно исследования других тканей (слюнных желез, поджелудочной железы и т. п.) [333, 334].

- **Рекомендовано пациентам с АИГ при повышении лабораторных маркеров холестаза и отсутствии холангиографических изменений выполнить биопсию печени с патолого-анатомическим исследованием материала ткани печени для диагностики ПСХ мелких протоков [52].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Выявление перидуктулярного фиброза и других гистологических признаков ПСХ у пациентов с АИГ является обязательным критерием диагностики АИГ/ПСХ мелких протоков [1]. В то же время до 10% взрослых пациентов с АИГ имеют признаки поражения желчных протоков [340]. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что характерная для ПСХ картина перидуктулярного фиброза не является высокоспецифичной и может наблюдаться при ряде заболеваний [341].

- **Не рекомендуется использовать диагностические критерии АИГ для выявления компонента АИГ при ПБХ/АИГ, ПСХ/АИГ [52].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Диагностические шкалы для вариантных форм АИГ (ПБХ/АИГ, ПСХ/АИГ) не общеприняты и недостаточно валидированы. Это объясняется малой распространенностью вариантных синдромов, затрудняющей проведение крупных исследований, а также схожестью лабораторных, серологических и морфологических признаков заболеваний [52]. Стандартные критерии АИГ показали низкую чувствительность и специфичность при диагностике ПСХ/АИГ, что объясняется наличием общих лабораторных, серологических и морфологических признаков заболеваний [181, 337, 342]. IAIHG не рекомендует использовать в случае перекрестных синдромов диагностические критерии, предназначенные для диагностики АИГ [52].

Парижские критерии (см. приложения) показали более высокую чувствительность и специфичность в сравнении с диагностическими шкалами АИГ у пациентов ПБХ/АИГ [52, 335].

- **Рекомендуется для диагностики ПБХ/АИГ использовать Парижские критерии АИГ/ПБХ, включающие оценку уровня сывороточных АЛТ, ЩФ (ГГТ), IgG, наличие АМА, АГМА и морфологические данные [1, 343, 344].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: На сегодняшний день наиболее надежным инструментом для постановки диагноза ПБХ/АИГ являются Парижские критерии АИГ/ПБХ [344] (см. приложение Г7). Согласно им, диагноз может быть установлен при соблюдении двух из трех критериев ПБХ и двух из трех критериев АИГ.

Критерии ПБХ при АИГ/ПБХ:

— активность ЩФ ≥ 2 ВГН и (или) ГГТ ≥ 5 ВГН;

— наличие АМА;

— характерная морфологическая картина: типичные повреждения желчных протоков («цветущие» желчные протоки).

Критерии АИГ при АИГ/ПБХ:

— активность сывороточной АЛТ ≥ 5 ВГН;

— уровень сывороточного IgG ≥ 2 ВГН или наличие антител к гладким мышцам (АГМА);

— гистологическая картина умеренного или тяжелого «пограничного» гепатита (перипортальные или перисептальные лимфоцитарные ступенчатые некрозы) в биоптате.

Критерии имеют высокую специфичность, но умеренную чувствительность, что обусловлено возможным исключением пациентов с вариантным АИГ и менее выраженными признаками холестаза [343]. Они подвергаются критике отдельных авторов, поскольку не учитывают пациентов с легкими перекрестными проявлениями, которые потенциально могли бы получить пользу от комбинированного лечения [345].

В 2018 г. W. Zhang с соавт. была предложена новая система балльной оценки для выявления ПБХ/АИГ [346]. Но эта система представляется менее удобной для практического использования, содержит некоторые морфологические критерии АИГ, которые позже были отвергнуты как признаки АИГ.

- **Рекомендуется выполнить МРХПГ пациентам с АИГ и гистологическими признаками повреждения желчных протоков и (или) дуктопенией для исключения ПСХ/АИГ [1, 2, 329].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Общепринятых диагностических критериев ПСХ/АИГ не существует. Диагностика базируется на выявлении клинических, биохимических и гистологических признаков АИГ и типичных для ПСХ холангиографических изменений (по данным МРХПГ или, в особых случаях, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии) или морфологических признаков [347, 348].

Предлагаются следующие критерии:

Критерии АИГ при АИГ/ПСХ:

1) наличие АНА и (или) анти SMA в титре не менее 1 : 40;

2) гистологическая картина умеренного или тяжелого «пограничного» гепатита в биоптате.

Критерии ПСХ при АИГ/ПСХ:

1) холангиографические изменения, характерные для ПСХ;

2) или морфологические признаки ПСХ мелких протоков (перидуктулярный фиброз, дуктопения и др.) [347, 348].

МРХПГ — основной метод диагностики ПСХ крупных протоков [329, 347]. Следует учитывать, что холангиографическая визуализация не выявляет ранние изменения протоков, поэтому пациентам с высокой степенью подозрения на ПСХ/АИГ требуется проведение МРХПГ в динамике на протяжении нескольких лет.

Особое внимание следует уделять пациентам, у которых заболевание возникло в детском и молодом возрасте. В исследованиях подчеркиваются фенотипические особенности вариантного синдрома АИГ/ПСХ у детей: более половины детей с АИГ имели клинические, лабораторные и холангиографические признаки ПСХ [54]. В крупном многоцентровом международном ретроспективном КИ, включавшем 781 ребенка с диагнозом ПСХ, 67% соответствовали диагностическим критериям АИГ, в отличие от 6,6% в аналогичном исследовании 7121 взрослого пациента [62, 349]. Для обозначения АИГ/ПСХ у детей используется термин «аутоиммунный склерозирующий холангит» [350]. Высокая распространенность АИГ/ПСХ в детской популяции указывает на необходимость исследования состояния желчевыводящих путей как детям с момента постановки диагноза АИГ, так и взрослым в возрасте до 25 лет [350].

Пациенты с АИГ и повышением активности лабораторных маркеров холестаза, отсутствием АМА и нормальной холангиограммой могут иметь ПСХ мелких протоков [351] либо АМА-негативный ПБХ [352], которые могут быть определены гистологическим исследованием.

Наибольшую сложность представляет разработка критериев диагностики ПСХ мелких протоков / АИГ. Это объясняется редкостью патологии, а также схожестью проявлений заболеваний [54, 353]. Обычно диагноз устанавливается пациентам, соответствующим критериям АИГ и имеющим характерные для ПСХ мелких протоков морфологические признаки [347].

- **Рекомендуется выполнение МРХПГ пациентам с АИГ в сочетании с язвенным колитом (ЯК) для выявления АИГ/ПСХ [1, 329, 354].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Исследование, включавшее 3684 пациента с ЯК, показало, что распространенность АИГ среди них составляет 0,24% [355]. ЯК диагностируется у 16% взрослых и 20% детей с АИГ, при АИГ/ПСХ поражение кишечника имеют до 45% пациентов [350, 356].

МРХПГ — основной метод диагностики ПСХ [329]. АИГ/ПСХ следует исключать у всех пациентов с АИГ и ЯК, в особенности у которых имеется необъяснимое повышение лабораторных маркеров холестаза или отсутствует ответ на ИСТ [353].

2.6.4 Лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит и его диагностика

Лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит (ЛИ-АПГ) — один из фенотипов лекарственных поражений печени (ЛПП) [357]. Термин ЛИ-АПГ был предложен экспертами в результате совместной работы Консорциума по лекарственным поражениям печени (Drug-Induced Liver Injury consortium) и IAIHG [357]. По данным отдельных исследований, ЛИ-АПГ составляет 2,3–9,2% от зарегистрированных случаев ЛПП [358, 359].

Описано более 40 различных препаратов, которые могут вызывать ЛИ-АПГ, в том числе нитрофурантоин, метилдопа, гидралазин, миноциклин, интерфероны, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (преимущественно аторвастатин, реже — симвастатин и розувастатин), метилпреднизолон, диклофенак, противоопухолевые препараты классов ингибиторов протеинкиназы (наиболее часто — иматиниб, реже — пазопаниб), моноклональных антител и коньюгатов антител (например, ипилимумаб, ниволумаб и др.), иммунодепрессанты из группы ингибиторов ФНО-α (например, инфликсимаб, адалимумаб), фитопрепараты и биологически активные добавки (например, тиноспора сердцелистная). При этом некоторые лекарственные средства и вакцины могут являться триггером развития истинного АИГ [357, 360, 361, 362].

- **Рекомендуется при подозрении на АИГ выполнять тщательный сбор и анализ анамнеза приема лекарственных средств, фитопродуктов и биологически активных добавок для дифференциации с ЛИ-АПГ [357, 363, 364].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Лабораторные и (или) гистологические признаки, которые могут быть выявлены при ЛИ-АПГ, идентичны таковым при АИГ, а специфические маркеры, которые позволили бы разграничить эти два состояния, отсутствует. Для ЛИ-АПГ характерен гепатоцеллюлярный тип ЛПП (протекающий с повышением активности трансаминаз), повышение уровня сывороточного IgG и выявление аутоантител. Гистологические изменения, определяемые в печени при ЛИ-АПГ, также близки к таковым при классическом АИГ, за исключением отсутствия выраженного фиброза и ЦП [187]. В то же время при длительном приеме лекарственных средств, вызывающих ЛИ-АПГ, были зафиксированы и случаи ЦП [365].

Диагностика ЛИ-АПГ должна базироваться на КР «Лекарственные поражения печени у взрослых» [363, 364]: требуется исключение других причин поражения органа и подтверждение причинно-следственной связи с приемом лекарственного средства (шкалы RUCAM/RECAM, сопоставление с данными литературы и базами данных о побочных действиях лекарственных средств). Дифференциальная диагностика с АИГ важна, так как у части пациентов с ЛИ-АПГ не требуется ИСТ (заболевание разрешается самостоятельно после прекращения приема причинного препарата), а в других случаях ИСТ требуется, но, в отличие от АИГ, кратковременная [357, 360].

Принципиальным отличием ЛИ-АПГ от АИГ является отсутствие рецидивов после разрешения процесса [357].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Немедикаментозная терапия АИГ

Немедикаментозное лечение АИГ не разработано. Не существует научно обоснованных рекомендаций по питанию и образу жизни при АИГ. У пациентов с декомпенсированным ЦП следует придерживаться принципов питания при ЦП [160, 366, 367].

3.2 Медикаментозная терапия АИГ

Цель лечения АИГ — достижение полной ремиссии заболевания и предотвращение прогрессирования поражения печени [1]. ИСТ является базисным методом лечения АИГ. Она позволяет купировать воспалительный процесс, добиться ремиссии заболевания,

способствует редукции фиброза и начальных стадий ЦП, а также увеличивает продолжительность жизни пациентов [148, 273, 368, 369, 370, 371]. В лечении АИГ выделяют несколько периодов: 1) индукционный; 2) поддерживающий; 3) отмена терапии; 4) лечение рецидива.

- **Рекомендуется рассматривать проведение ИСТ у всех пациентов с АИГ для достижения ремиссии заболевания [1, 372].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: АИГ является агрессивным прогрессирующим заболеванием с колебаниями активности, в большинстве случаев быстро приводящим к развитию ЦП и декомпенсации. Мягкое, бессимптомное течение может быть временным состоянием, и, соответственно, назначение терапии должно рассматриваться у всех пациентов, независимо от активности заболевания в дебюте. У нелеченных пациентов с легким бессимптомным АИГ наблюдаются более низкие показатели 10-летней выживаемости, чем у получавших ИСТ с тяжелым симптомным заболеванием (67% против 98%, p=0,01) [128]. Поэтому практически все пациенты с АИГ являются кандидатами на проведение ИСТ. Исключение могут составлять лица со спонтанной ремиссией, но и они требуют динамического наблюдения для своевременного назначении ИСТ [1] (см. раздел 4 «Наблюдение»).

- **Рекомендуется для оценки ответа на ИСТ при АИГ использовать следующие термины: полный биохимический ответ, недостаточный ответ, отсутствие ответа, ремиссия, непереносимость лечения, рецидив [2, 148].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Консенсусом, инициированным IAIHG (2022), были предложены согласованные критерии и конечные точки ответа на лечение: полный биохимический ответ, недостаточный ответ, отсутствие ответа, ремиссия и непереносимость лечения [148].

Полный биохимический ответ — нормализация сывороточных трансаминаз и IgG (ниже ВГН), должен быть достигнут не позднее чем через 6 мес. после начала лечения.

Некоторые авторы предлагают выделять понятие иммунологической ремиссии/ответа на основании нормализации уровня IgG (ниже ВГН) [115].

Недостаточный ответ — отсутствие нормализации сывороточных трансаминаз и IgG (выше ВГН) через 6 мес. после начала лечения.

Отсутствие ответа — снижение уровня трансаминаз в сыворотке менее чем на 50% в течение 4 нед. после начала лечения (кроме случаев, когда снижение уровня трансаминаз менее чем на 50% приводит к их нормализации).

Ремиссия — отсутствие клинических и лабораторных признаков активности (полный биохимический ответ) в сочетании с отсутствием гистологической активности при исследовании биоптата (ИГА < 4). Этот термин используется только при подтверждении морфологическим исследованием, и если контрольная биопсия не выполнялась, то применяется термин «биохимический ответ». В более широком смысле ремиссия АИГ подразумевает отсутствие активности заболевания (согласно клиническим данным, результатам лабораторных и гистологических исследований), сопровождается значительным ослаблением или полным отсутствием клинических симптомов, возможностью для пациента возвращения к обычной жизни, полным или частичным регрессом фиброза.

Непереносимость лечения — любое неблагоприятное событие, возможно, связанное с лечением (по оценке лечащим врачом), которое привело к потенциальному прекращению приема препарата.

Критерии ответа IAIHG были валидированы на мультицентровой когорте пациентов с АИГ: доказано улучшение выживаемости пациентов при полном биохимическом ответе [368].

Кроме того, выделяют понятие «рецидив АИГ» — повышение активности заболевания после индукции ремиссии и отмены/снижения дозы ИСТ [1].

3.2.1 Индукционная терапия

- **Рекомендуется при АИГ (кроме случаев декомпенсированного ЦП и острого тяжелого гепатита) в качестве терапии 1-й линии использовать комбинации преднизолона** (0,5–1 мг/кг/сут) + азатиоприна**(1–2 мг/кг/сут) или преднизолона** (0,5–1 мг/кг/сут) + #микофенолата мофетила (ММФ) (1–2 г/сут) в индивидуально подобранных дозах с целью достижения ответа на лечение [1, 2, 373, 374, 375, 376].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: ГК являются препаратами 1-й линии, в подавляющем большинстве случаев обеспечивающими индукцию ремиссии. Используется преднизолон**, обычно в пероральном режиме. Эффективность монотерапии преднизолоном** и комбинированной

терапии преднизолоном** + азатиоприном** была доказана в нескольких рандомизированных КИ (РКИ) [374, 375, 377, 378] и подтверждена систематическим обзором [373].

Оптимальная доза преднизолона** для индукции ремиссии является предметом дискуссии. В РКИ, проведенном полвека назад, была доказана эффективность преднизолона** в начальной дозе 60 мг/сут при монотерапии и 40 мг/сут при комбинированной терапии [374]. Но в дальнейшем стало ясно, что требуется персонализированный подход к определению дозы препарата. Метаанализ 25 КИ (3305 пациентов), включавший исследования с различными дозами преднизолона**, показал, что частота биохимического ответа несколько выше при высоких дозах (79% против 72% случаев), но при этом несколько повышается и частота нежелательных явлений и негативных исходов (смерть, ТП). В результате был сделан вывод, что дозы 60 мг/сут или 1 мг/кг/сут должны обсуждаться у пациентов с острым тяжелым АИГ, печеночной недостаточностью и ЦП [379]. Существовавшее ранее мнение о необходимости использования более высоких доз для скорейшего достижения ремиссии [1, 380] в настоящее время пересмотрено, так как в мультицентровом когортном КИ было показано, что исходная доза преднизолона не имеет столь большого значения, а пациенты, получающие при инициации терапии более высокую дозу преднизолона** (≥0,5 мг/кг/сут), в дальнейшем требуют и более высокую поддерживающую дозу [381]. В КР различных ассоциаций начальная доза преднизолона** разнится от 20–40 мг/сут при комбинированной терапии и до 40–60 мг/сут (0,5–1 мг/кг/сут) при монотерапии [1, 1, 136, 137], однако подход с дозированием в зависимости от массы тела пациента представляется более персонализированным.

Парентеральное введение преднизолона** (с последующим переходом на пероральный прием) может быть использовано при тяжелом процессе, подозрении на мальабсорбцию, а также при недостаточной приверженности пациента к лечению [1].

Темпы снижения дозы преднизолона** подбираются индивидуально, в зависимости от состояния пациента, наличия или отсутствия признаков печеночной недостаточности и ответа на терапию. Снижение дозы до поддерживающей проводят под контролем лабораторных показателей состояния печени и безопасности лечения. Обычно снижение дозы начинается через 2 нед. от начала лечения. Скорость снижения составляет 5 мг преднизолона** в неделю до дозы 15–20 мг/сут Дальнейшее уменьшение дозы рассматривается только после нормализации активности трансаминаз. Рекомендуется

постепенное снижение (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед.) для достижения поддерживающей дозы 5–10 мг/сут под контролем лабораторных показателей состояния печени [1].

При индукционной терапии преднизолон** обычно комбинируют с азатиоприном** — иммунодепрессантом из группы тиопуриновых антиметаболитов. Монотерапия преднизолоном** и комбинированная терапия преднизолоном** + азатиоприном** считаются одинаково эффективными при индукции для достижения ответа, но комбинированная терапия способствует уменьшению побочных эффектов. Монотерапия азатиоприном** при АИГ не используется, так как при ней показано повышение смертности в сравнении с терапией преднизолоном** [373].

Азатиоприн** оптимально добавлять в среднем через 2 нед. от начала лечения ГК, после уменьшения гипербилирубинемии при ее исходном наличии (билирубин <100 мкмоль/л). Отсроченное применение обусловлено прежде всего потенциальной гепатотоксичностью азатиоприна** [1]. Такая тактика позволяет оценить чувствительность к ГК, исключить вероятность развития азатиоприн-индуцированного ЛПП и, если требуется, провести исследование для оценки активности тиопуринметилтрансферазы (ТПМТ), участвующей в метаболизме тиопуринов. Начальная доза азатиоприна** — 50 мг/сут перорально с последующим индивидуальным подбором дозы до максимально переносимой (1,0–2,0 мг/кг/сут) [1]. Доза подбирается прежде всего с учетом гематологической переносимости, поскольку препарат вызывает обратимую дозозависимую депрессию костного мозга.

Переносимость азатиоприна** обусловлена в первую очередь генетически детерминированными особенностями его метаболизма [382]. ТПМТ (продукт гена *TPMT*) является наиболее изученным ферментом метаболизма тиопуринов. Другой фермент, участвующий в метаболизме азатиоприна, — белок NUDT15, относящийся к семейству гидролаз [383]. Распространенность вариантных аллелей гена *TPMT* на территории Российской Федерации составляет 5,5% [384]. Носители аллелей ТПМТ со сниженной функцией (гомозиготы или компаунд-гетерозиготы), очевидно, составляют менее 1% в популяции. Они являются «медленными» метаболизаторами и предрасположены к развитию миелотоксичности при приеме тиопуринов даже в стандартных дозах [385]. Распространенность мутантных аллелей гена *NUDT15* имеет этническую специфичность с более частой выявляемостью у жителей Восточной Азии и латиноамериканцев и редкой — у европеоидов и африканцев [386].

В рутинной практике у больных с АИГ определение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* перед началом терапии азатиоприном** не проводится в связи с редкой

встречаемостью мутантных аллелей, хотя может быть полезно для отдельных пациентов в случае непереносимости препарата [1]. Кроме того, даже наличие «дикого» типа *TPMT* или *NUDT15* не исключает вероятность развития побочных эффектов, так как обычно выполняется выявление только наиболее распространенных полиморфизмов, не все аллельные варианты известны и определены, и, наконец, могут быть другие причины развития нежелательных эффектов у конкретного пациента [387]. Кроме того, генотипический и фенотипический скрининг активности ТПМТ в крови не дает информации о других распространенных побочных эффектах азатиоприна**, таких как тошнота, сыпь и артралгии [388], а нормальная активность ТПМТ не исключает возникновения дозозависимой токсичности (включая цитопению) при АИГ [389].

Поскольку метаболизм тиопуринов имеет широкую индивидуальную вариабельность, оптимальной представляется корректировка дозы азатиоприна** путем фармакокинетического мониторинга уровней метаболитов тиопурина для достижения терапевтического диапазона и предотвращения развития токсичности. Определение 6-тиогуаниновых нуклеотидов (6-ТГН) наиболее целесообразно при оценке соблюдения режима лечения и у пациентов с неполным ответом [1].

В клинической практике при подборе дозы азатиоприна** следует ориентироваться прежде всего на показатели клинического анализа крови. При оптимальной дозе препарата средний объем эритроцитов (mean corpuscular volume, MCV) должен увеличиваться (превышать ВГН), при этом клетки крови (в первую очередь лейкоциты) должны оставаться в пределах референтных значений [390].

Азатиоприн** рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с АИГ на стадии ЦП, при цитопениях, с онкологическими заболеваниями в анамнезе и установленном дефиците ТПМТ. В этих ситуациях необходимо индивидуально оценивать соотношение риска и пользы. При тяжелой цитопении азатиоприн необходимо отменить. Азатиоприн противопоказан при декомпенсированном ЦП и ОТАИГ (см. раздел 3.2.6) [389, 391].

#Микофенолата мофетил (ММФ) — иммунодепрессант, селективный неконкурентный обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы. В открытом 24-недельном РКИ показано, что #ММФ в сочетании с преднизолоном в качестве терапии 1-й линии у наивных пациентов с АИГ эффективнее азатиоприна** для достижения биохимического ответа при более благоприятном профиле переносимости [376]. #ММФ рекомендуется назначать в начальной дозе 0,5 г 2 раза в сутки с последующим увеличением дозы до 1 г 2 раза в сутки [390].

- **Рекомендуется в период индукции терапии регулярное (кратность от 1 до 14 дней в зависимости от состояния пациента) выполнение общего (клинического) анализа крови и анализа крови биохимического общетерапевтического (АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, МНО, глюкоза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевина, калий) для оценки эффективности и безопасности ИСТ, подбора доз лекарственных средств и коррекции лечения [1, 1].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В период индукции важен мониторинг лабораторных показателей состояния печени и безопасности лечения. Частота контрольных мероприятий определяется состоянием пациента, активностью заболевания, наличием печеночной недостаточности, ответом на лечение. Первичный контроль показателей осуществляется через 7 дней, но при тяжелом течении заболевания, признаках печеночной недостаточности может быть выполнен раньше, а в тяжелых случаях проводиться ежедневно [392]. После стабилизации состояния пациента лабораторные показатели в период индукционной терапии оцениваются 1 раз в 2 нед. до достижения поддерживающей дозы препаратов [1].

- **Рекомендуется для оценки ответа на терапию выполнять анализ крови биохимический общетерапевтический (активность АЛТ, АСТ, уровень билирубина, МНО) через 4 нед. и 6 мес. от начала лечения и определять в крови уровень иммуноглобулина G через 6 мес. от начала лечения [148].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Исходя из рассмотренных выше критериев ответа на терапию, первичный ответ оценивается через 4 нед., а достижение полного биохимического ответа — через 6 мес. от начала лечения. Отсутствие снижение уровня трансаминаз в сыворотке менее чем на 50% через 4 нед. от начала лечения и отсутствие нормализации сывороточных трансаминаз и IgG через 6 мес. от начала лечения требует переоценки диагноза и пересмотра терапии [148].

- **Рекомендуется при недостаточном ответе на терапию у пациентов, получающих азатиоприн**, определить уровень его метаболитов в крови (при доступности метода) для оценки приверженности к лечению и оптимального**

подбора дозы, а также рассмотреть возможность коррекции метаболизма препарата #аллопуринолом в дозе 100 мг/сут [390, 393].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Недостаточная эффективность лечения может быть обусловлена индивидуальными особенностями метаболизма азатиоприна**. В этом случае его доза может быть скорректирована на основании определения метаболитов: 6-тиогуаниновых нуклеотидов (6-TGN), включающих основное активное соединение 6-тиогуанин-трифосфат (6-TGTP), и 6-метилмеркаптопуриновых метаболитов (6-MMP), не обладающих иммунодепрессивным действием, но отражающих токсичность препарата. При уровне 6-TGN <220 пмоль на 8×10^8 эритроцитов (ассоциирован с недостижением устойчивой биохимической ремиссии) должна быть оценена приверженность пациента к лечению. Если пациент соблюдает режим терапии, то рекомендуется повысить дозу азатиоприна**. Если уровень 6-TGN низкий, но при этом содержание 6-MMP высокое, следует скорректировать метаболизм азатиоприна путем назначения ингибитора образования мочевой кислоты #аллопуринола (в дозе 100 мг/сут), уменьшающего образование 6-MMP [394]. В этом случае доза азатиоприна снижается до 1/4 от исходной [390]. Далее дозу азатиоприна** постепенно увеличивают на фоне приема #аллопуринола. Доза азатиоприна**, требуемая для оптимального лекарственного взаимодействия, приближается к 2–3 мг/кг массы тела, что обеспечивает хороший запас безопасности. При невозможности измерения 6-TGN в качестве суррогатного маркера может быть использован показатель среднего объема эритроцитов (MCV) — при приеме достаточной дозы азатиоприна он должен увеличиваться (превышать ВГН) [390].

Терапия #аллопуринолом может приводить к повышению АЛТ (наблюдается у 2–6% пациентов), которая может нормализоваться спонтанно или при отмене препарата. Кроме того, описаны редкие случаи тяжелого острого поражения печени его при приеме, которые сопровождались симптомами гиперчувствительности, чаще описанные у афроамериканцев и ассоциированные с определенными аллелями HLA [395].

Комбинированная терапия азатиоприном** и #аллопуринолом в низких дозах исследовалась преимущественно при ВЗК. При этом кумулятивная частота нежелательных явлений, приводящая к прекращению терапии, составила 7%, в том числе 4% для миелотоксичности и 1% для гепатотоксичности. Напротив, исходная (вследствие монотерапии тиопуринами) миелотоксичность разрешилась у 87%, а гепатотоксичность — у 86% пациентов в среднем через 1,2 и 1,4 мес. соответственно [396]. При АИГ подобных

крупных исследований не выполнялось. Поэтому при повышении активности АЛТ у пациента с АИГ, получающего #аллопуринол, следует рассмотреть возможность ЛПП и руководствоваться КР «Лекарственные поражения печени».

- **Рекомендуется назначать терапию 2-й линии (альтернативную терапию) при противопоказаниях к применению препаратов 1-й линии, их непереносимости или недоступности с целью достижения ответа на лечение. Используются: будесонид 9 мг/сут как альтернатива преднизолону** при его непереносимости (у пациентов без ЦП и (или) ПГ) в сочетании с азатиоприном**; #ММФ 1–2 г/сут или #меркаптопурин 0,5–1 мг/кг/сут (как альтернатива азатиоприну**) в сочетании с преднизолоном**; монотерапия преднизолоном** в индивидуально подобранных дозах [1, 2, 390, 397, 398].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Непереносимость лечения, требующая применения альтернативной терапии, наблюдается в 13% случаев. Часть побочных эффектов ГК (увеличение массы тела, стрии, лунообразное лицо, гирсутизм, алопеция) присутствуют у 80% пациентов, протекают нетяжело и исчезают самостоятельно при снижении доз [147]. Клинически значимые побочные эффекты системных ГК развиваются в 25–27% случаев [399, 400]. Наиболее важными при длительном лечении являются сахарный диабет и потеря минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с формированием остеопороза, неконтролируемая артериальная гипертензия, оппортунистические инфекции, развитие катаракты.

Считается, что специфические для ГК побочные эффекты могут возникать у пациентов с АИГ при приеме доз, превышающих 7,5–10 мг/сут, в течение нескольких месяцев [401]. Однако КИ дозозависимости нежелательных явлений ГК, подтверждающие это предположение, проводились преимущественно при ревматических заболеваниях. Данные ретроспективного КИ 476 пациентов с АИГ показали, что даже низкие дозы препаратов при длительном использовании могут приводить к значительным побочным эффектам. Так, даже низкие дозы преднизолона (<5,0 мг/сут) увеличивали вероятность переломов, в то время как дозы >5,0 мг/сут увеличивали вероятность развития катаракты и диабета [400].

Альтернативой системным ГК является будесонид, показавший в РКИ свою эффективность в индукции и поддержке ремиссии и обладающий меньшими побочными эффектами [398]. Метаанализ, выполненный экспертами при создании КР AASLD, показал,

что биохимическая ремиссия была более вероятна при использовании будесонида и азатиоприна** по сравнению с преднизолоном и азатиоприном**, однако анализ был основан на одном РКИ. Ни одно из КИ не оценивало такие параметры, как гистологическое разрешение, прогрессирование до ЦП, смерти и трансплантации печени. Только в одной работе сообщалось о более низкой частоте неблагоприятных явлений, индуцированных ГК, при приеме будесонида и азатиоприна** в сравнении с системными ГК [1, 398]. В ретроспективном КИ будесонид увеличивал вероятность развития катаракты и переломов; этот эффект не зависел от применения преднизолона в течение предшествующих 1–3 лет [400].

К недостаткам будесонида, препятствующим его применению как терапии 1-й линии, относятся отсутствие системного действия (что необходимо при внепеченочных проявлениях АИГ), риск активации сопутствующих аутоиммунных заболеваний на фоне топической терапии, невозможность титрования дозы до поддерживающей. Кроме того, будесонид противопоказан при ПГ, наблюдающейся у большой доли пациентов с АИГ, в связи с повышением рисков тромбозов в системе воротной вены. При этом при портосистемном шунтировании не возникает эффекта первого прохождения через печень, и системные побочные эффекты будесонида будут такими же, как и у традиционных ГК [1, 1, 390].

Будесонид не назначают пациентам с острым тяжелым АИГ или с ЦП (см. раздел 3.2.6) [402, 403].

Непереносимость азатиоприна** наблюдается у 3–5% пациентов и развивается обычно в первые 2 нед. лечения [390].

Возможной альтернативой при непереносимости азатиоприна является #меркаптопурин [309, 390]. Хотя #меркаптопурин является метаболитом азатиоприна** в процессе образования 6-TGN, 25–50% пациентов с непереносимостью азатиоприна переносят #меркаптопурин [397], который назначается в начальной дозе 0,5–1 мг/кг [390].

Оптимальной альтернативой азатиоприну** является #ММФ, который назначается в начальной дозе 0,5 мг (далее — 1 мг) 2 раза в сутки. В открытом 24-недельном РКИ показано, что ММФ в сочетании с преднизолоном в качестве терапии 1-й линии более эффективен, чем азатиоприн**, для достижения биохимической ремиссии и имеет более благоприятный профиль переносимости, чем азатиоприн** [376]. Предпочтительным режимом при непереносимости азатиоприна** представляется использование #ММФ в дозе 1–2 мг/сут в комбинации с ГК (из расчета преднизолона 0,5–1,0 мг/кг/сут) [390].

Возможным вариантом при непереносимости стероидсберегающих препаратов (азатиоприн**, #меркаптопурин, #ММФ) является монотерапия преднизолоном**, эффективность которой показана в РКИ [373]. Однако она требует повышенных доз препарата и, соответственно, приводит к выраженным побочным эффектам, прежде всего к нарушению МПКТ (подробнее см. раздел 5). Поэтому монотерапия преднизолоном** должна применяться только при невозможности какого-либо другого комбинированного лечения.

Лечение препаратами 2-й линии должно проводиться в центрах, имеющих опыт работы с данной категорией пациентов [309].

3.2.2 Поддерживающая терапия

- **Рекомендуется после достижения полного биохимического ответа у пациентов с АИГ для поддержания ремиссии использовать преднизолон** и азатиоприн** (или #ММФ) в минимально эффективных поддерживающих дозах с регулярным контролем лабораторных показателей активности заболевания (первые полгода — 1 раз в месяц, далее — 1 раз в 3–6 мес.) для оценки эффективности лечения [1, 376, 390].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Оптимально следует стремиться к поддерживающей монотерапии азатиоприном [1]. При снижении доз требуется ориентироваться на лабораторные показатели активности заболевания (АЛТ, АСТ, IgG).

По данным систематического обзора РКИ, комбинация преднизолона** + азатиоприна** эффективнее поддерживает ремиссию, чем монотерапия преднизолоном. При этом эффективность поддержания не различалась между комбинированной терапией и монотерапией азатиоприном [373].

Частота контроля показателей эффективности рассматривается в разделе 5.2 «Наблюдение».

- **Рекомендуется пациентам с АИГ, получающим ИСТ, рассмотреть дополнительное назначение УДХК** в дозе 13–15 мг/кг с целью стероидсберегающего эффекта, а также назначать УДХК** пациентам, которым противопоказана ИСТ, с целью снижения активности и замедления прогрессии заболевания [404].**

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: УДХК** обладает иммуномодулирующей активностью, подавляя секрецию ИЛ-2, ИЛ-4 и интерферона-γ активированными Т-лимфоцитами и продукцию иммуноглобулина В-лимфоцитами, снижая уровни ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке по данным экспериментальных работ [405, 406].

В небольшом КИ терапия УДХК** в течение года приводила к снижению АЛТ, АСТ, IgG и уменьшению некровоспалительной активности в биоптате [407, 408]. В КИ, сравнивавшем режимы УДХК**, ГК и ГК + УДХК**, нормализация АЛТ была достигнута у 64% при монотерапии УДХК**. При этом на фоне монотерапии УДХК** за период наблюдения (в среднем 49,7 мес.) не выявлено прогрессирования заболевания до печеночной недостаточности или ГЦР. Комбинация ГК и УДХК** обеспечивала более низкую поддерживающую дозу преднизолона** [404].

При АИГ с недостаточным ответом / рефрактерным течением добавление УДХК** к стандартному лечению хотя и не влияло на достижение ответа на терапию, но способствовало положительной динамике лабораторных показателей (по данным небольшого полугодичного КИ) [409].

3.2.3 Терапия при недостаточном ответе или отсутствии ответа

- **Рекомендуется при недостаточном ответе или отсутствии биохимического ответа на ИСТ при АИГ уточнить приверженность пациента к лечению и провести повторное обследование пациента для исключения альтернативных причин заболевания и перекрестных синдромов [148].**

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется пациентам с АИГ при недостаточном ответе или отсутствии ответа на терапию 1-й или 2-й линии для достижения ответа на лечение назначить терапию 3-й линии ингибиторами кальциневрина (#такролимус, #циклоспорин) с постепенным подбором индивидуальной дозы под контролем концентрации в крови (исследование уровня циклоспорина А, исследование уровня лекарственных препаратов в крови (такролимус)): для #циклоспорина — расчетная доза 2 мг/кг 2 раза в день; концентрация в крови <120 нг/мл; для #такролимуса начальная доза 1 мг 2 раза в день, расчетная доза**

0,1 мг/кг 2 раза в день (для пролонгированной формы — 1 раз в день), концентрация в крови 6–8 нг/мл [1, 2, 148, 390, 410].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Недостаточный ответ на терапию 1-й или 2-й линии наблюдается у 20–50% пациентов. В этом случае назначается терапия 3-й линии, которая проводится ингибиторами кальциневрина (#такролимус, #циклоспорин) с постепенным подбором индивидуальной дозы под контролем концентрации препарата в крови и последующим снижением дозы / отменой преднизолона** [1, 2, 411].

По данным метаанализа 15 КИ, при недостаточном ответе на терапию ГК + азатиоприном** наибольшая доля пациентов со снижением уровня трансаминаз (более 90%) наблюдалась при применении ингибиторов кальциневрина, а наибольшую эффективность демонстрировал #такролимус [410].

Перед началом терапии 3-й линии следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени, чтобы доказать необходимость такого лечения, исключить альтернативные диагнозы и подробно описать активность заболевания (степень) и фиброз (стадия) до ее начала. По данным мультицентрового ретроспективного КИ, #ММФ и #такролимус обладают схожей эффективностью в качестве терапии 2-й линии при непереносимости стандартной терапии ГК + азатиоприном**, но при недостаточном ответе на терапию эффективность #такролимуса значительно выше, чем #ММФ (достижение ответа на терапию 56,5% против 34%) [412].

Систематические обзоры КИ, в которых пациенты получали #такролимус при рефрактерном к стандартной терапии АИГ, показали, что у 76% из них был достигнут полный биохимический ответ на лечение и (или) гистологическая ремиссия [413, 414]. Исходя из этого, назначение #такролимуса представляется предпочтительным. Начальная доза препарата составляет 1 мг 2 раза в сутки (в сочетании с преднизолоном** в дозе, которую ранее получал пациент), ориентировочная расчетная доза — 0,1 мг/кг 2 раза в сутки, целевая концентрация в крови − 6–8 нг/мл [2].

При переводе пациента на терапию 3-й линии ранее назначенная терапия в дальнейшем постепенно отменяется [2, 309].

- **Рекомендуется у пациентов с АИГ до назначения терапии 3-й линии ингибиторами кальциневрина (#такролимус, #циклоспорин) оценить функцию почек (анализ крови биохимический общетерапевтический: креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)), а на фоне лечения проводить**

регулярный контроль креатинина, СКФ и глюкозы (анализ крови биохимический общетерапевтический) и определение сывороточной концентрации лекарственного средства для коррекции дозы и своевременного выявления нежелательных явлений [390].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При назначении ингибиторов кальциневрина особое внимание должно уделяться контролю функции почек в связи с их потенциальной нефротоксичностью. Функцию почек, определяемую по СКФ, следует оценивать до и во время лечения, а при снижении СКФ — рассмотреть возможность снижения дозы препаратов на 25% и более [390]. Тем не менее, по данным систематических обзоров, у подавляющего большинства пациентов с АИГ, получающих #такролимус, функция почек остается стабильной [413, 414].

Метаанализ 21 КИ, в которых пациенты с АИГ получали #ММФ или #такролимус, показал, что при назначении #такролимуса нежелательные явления наблюдаются у 1/4 пациентов с АИГ, но редко требуют отмены препарата. Наблюдается преимущественно нейротоксичность и желудочно-кишечные жалобы, редко — сахарный диабет, нефротоксичность, зуд и алопеция [415].

- **Рекомендуется у пациентов с АИГ при отсутствии ответа на терапию 3-й линии рассмотреть «терапию спасения» (применение #ритуксимаба, #инфликсимаба, #белимумаба, #барицитиниба) в индивидуально подобранных дозах для достижения ответа на лечение [2, 390, 416].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: «Терапия спасения» рассматривается при неэффективности терапии 3-й линии и должна назначаться после консилиума. При выборе препарата следует учитывать, что имеются описания позитивного эффекта на течение АИГ следующих препаратов: #ритуксимаба, #инфликсимаба, #белимумаба, #барцитиниба [417, 418, 419, 420, 421, 422]. Наибольший опыт накоплен у взрослых пациентов с АИГ в применении #ритуксимаба. Многоцентровое международное ретроспективное когортное КИ оценило результаты лечения АИГ, рефрактерного к терапии 1-й или 2-й (3-й) линии, #ритуксимабом. Препарат улучшал лабораторные показатели у 70% пациентов в течение двухлетнего периода наблюдения, одновременно позволяя снизить дозу ГК у 2/3 пациентов и был безопасен [418].

В ретроспективном мультицентровом КИ, включавшем пациентов, не ответивших на терапию 2-й и 3-й линии, терапия инфликсимабом обеспечила биохимический ответ в 55% случаев [416].

Лечение вышеуказанными препаратами должно проводиться в центрах, имеющих опыт работы с этой категорией пациентов и генно-инженерной биологической терапией [309].

3.2.4 Отмена терапии

- **Рекомендуется рассмотреть отмену ИСТ у пациентов с АИГ без ЦП и полным биохимическим ответом, сохраняющимся в течение двух лет, с целью обеспечения периода безмедикаментозного наблюдения [1, 137, 423].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Побочные эффекты ИСТ являются лимитирующим фактором, определяют потребность в минимизации доз лекарственных препаратов и рассмотрение вопроса об их отмене после курса ИСТ у части пациентов [424, 425]. Большинство экспертов предполагают, что необходимым условием для завершения ИСТ является сохранение полного биохимического ответа не менее двух лет [1, 136, 423]. Однако отмена препарата и достижение длительного периода безмедикаментозной ремиссии АИГ возможны только у небольшой части пациентов [1]. По данным ретроспективных исследований, ремиссия или биохимический ответ сохраняются в течение не менее трех лет у 19–47% пациентов [322, 426, 427, 428].

- **Рекомендуется при принятии решения об отмене ИСТ пациенту с АИГ с целью предотвращения рецидива учитывать следующие показатели: полный биохимический ответ в течение двух лет; в период рассмотрения отмены терапии активность АЛТ (анализ крови биохимический общетерапевтический) менее половины от ВГН и уровень IgG (исследование уровня иммуноглобулина G в крови) не более 12 г/л; отсутствие некровоспалительной активности в ткани печени (ИГА < 4), в случаях если проводилась контрольная биопсия печени [309, 423, 429, 430].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Показано, что более высокие уровни АЛТ и IgG были взаимосвязаны с рецидивом после отмены лечения или снижения доз ИСТ [115, 429]. При

этом сохранение ремиссии наблюдалось у пациентов, у которых при прекращении ИСТ активность АЛТ составляла менее половины от ВГН, а уровень IgG был не более 12 г/л [429]. Пациенты с АИГ без исходного повышения уровня IgG (при постановке диагноза) имеют более высокие шансы на успешную отмену ИСТ [231].

Восстановление ткани печени на фоне лечения снижает риск последующего рецидива [431], но наличие портальной плазмоклеточной инфильтрации в биоптатах печени является предиктором рецидива после отмены препарата, даже в образцах печени, в остальном соответствующих критериям ремиссии [432]. Исходя из этого, оптимально было бы выполнять биопсию печени до отмены ИСТ, но широкому применению такой тактики препятствует ее инвазивность [1]. Однако проведение биопсии печени для подтверждения ремиссии заболевания не снижает частоту рецидивов по сравнению со случаями, в которых ИСТ отменялась на основании биохимического ответа [423], поэтому ее выполнение перед отменой ИСТ для подтверждения ремиссии не является обязательным.

- **Для предотвращения реактивации АИГ и декомпенсации заболевания печени рекомендуется не отменять ИСТ пациентам с АИГ в стадии ЦП (при отсутствии противопоказаний к ней), если не доказана регрессия ЦП на фоне лечения [424, 433].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Наличие стадии ЦП, вероятно, увеличивает зависимость от лечения [424, 433, 434]. Кроме того, рецидив АИГ при ЦП может привести к быстрой декомпенсации состояния печени.

- **Для предотвращения рецидива АИГ рекомендуется не отменять ИСТ пациентам с АИГ, у которых ранее наблюдался рецидив на фоне отмены (или снижения доз) ИСТ, а также лечение которых требовало применения терапии 3-й линии или «терапии спасения» [427, 435].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

При возобновлении ИСТ после рецидива АИГ последующие попытки прекращения лечения практически у всех пациентов приводят к новому рецидиву [427]. Повторные рецидивы ухудшают прогноз заболевания [435], а пролонгированная ИСТ снижает риск рецидивов [425].

3.2.5 Терапия рецидива

Рецидив АИГ — повышение активности заболевания после индукции ремиссии и отмены препарата (или несоблюдения режима лечения) [1]. Рецидив АИГ обычно асимптомен и определяется как повторное появление клинических и (или) лабораторных маркеров активности (повышение АЛТ) после завершения ИСТ или на фоне поддерживающей терапии (при отсутствии других причин повышения трансаминаз) [436, 437, 438]. Большинство авторов определяют рецидив как повышение активности АЛТ > 3 ВГН и (или) уровня IgG > 20 г/л в сыворотке крови. Но может наблюдаться и менее выраженное повышение сывороточного уровня АЛТ и (или) IgG [1, 147, 439].

Частота рецидивов варьирует, по разным данным, от 25 до 100% случаев [399, 425, 427]. Важно отметить, что несоблюдение режима лечения играет значимую роль в развитии рецидивов [440].

Рецидив наиболее часто наблюдается в первый год после отмены терапии, в среднем через 4 мес. после ее окончания [441], но может возникать и через десятилетия [442, 443].

- **Рекомендуется при рецидиве АИГ начать ИСТ с исходной индукционной дозы (с коррекцией на актуальную массу тела и коморбидность) с последующим переходом на долгосрочную поддерживающую ИСТ для достижения ответа на лечение и предотвращения повторного рецидива [1, 424, 427, 441].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: При лечении рецидива АИГ пациенты обычно отвечают на исходную индукционную дозу ИСТ [424, 441]. ИСТ у таких пациентов должна быть долгосрочной, так как прекращение лечения в этих случаях приводит к новому рецидиву [1, 427].

3.2.6 Лечение в особых группах

3.2.6.1 Лечение острого тяжелого АИГ

Не существует четких критериев, в каких случаях АИГ следует рассматривать как ОТАИГ. Острым АИГ считается при дебюте в течение до 26 нед. без признаков предшествующего заболевания [392]. В отдельных исследованиях критериями ОТАИГ являлись:

1) определенный или вероятный АИГ (на основании упрощенной оценки IAIHG по E.M. Hennes с соавт.);

2) МНО ≥ 1,5 и (или) сывороточный билирубин > 200 мкмоль/л;

3) отсутствие анамнеза АИГ;

4) гистологически подтвержденный АИГ [444].

В то же время существует два варианта ОТАИГ:

- АИГ, проявляющийся острой печеночной недостаточностью;
- острая печеночная недостаточность на фоне хронической печеночной недостаточности (ОПХПН) при АИГ.

- **Рекомендуется у пациентов с ОТАИГ, но без признаков выраженной ПЭ, рассматривать терапию преднизолоном** с учетом рисков его назначения в инициирующей дозе 1–1,5 мг/кг (внутривенно или перорально) для предотвращения неблагоприятного исхода [445, 446, 447].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Существуют вопросы по эффективности ГК при ОТАИГ. Убедительных доказательств в поддержку терапии ГК при остром АИГ и ОТАИГ не существует во многом из-за невозможности проведения качественных проспективных контролируемых КИ. Результаты ретроспективных исследований говорят в основном в пользу применения ГК у пациентов с острым АИГ и ОТАИГ [445, 448, 449, 450]. С другой стороны, неэффективное лечение ГК в КИ с участием 72 пациентов с ОТАИГ и желтухой наблюдалось в 18% случаев [450].

Считается, что при ОТАИГ следует рассматривать возможность ранней терапии ГК до развития ПЭ [392, 447]. При этом ПЭ легкой степени не является абсолютным противопоказанием к терапии ГК у пациентов непожилого возраста [445, 447].

Терапия ГК часто не улучшает выживаемость и прогноз для пациентов с АИГ, проявляющихся острой печеночной недостаточностью, и подготовка к ТП должна начаться незамедлительно [1, 451, 452, 453]. Хотя существуют и другие данные. Это касается в первую очередь пациентов с низкими показателями MELD [454].

Проявляющийся в форме ОПХПН АИГ является чрезвычайно гетерогенной клинической группой с широким спектром симптомов, стадий фиброза и провоцирующих факторов. Научных данных по оценке эффективности терапии ГК у данной категории пациентов крайне мало. В одной из работ общая 90-дневная выживаемость при ОПХПН и АИГ без ТП составила 75% на фоне терапии ГК и 48,1% в отсутствие терапии ГК [455]. ЦП, по данным единичных исследований, не оказывает значимого вклада в ухудшение прогноза на фоне терапии ГК и у пациентов с ОПХПН и АИГ: 90-дневная выживаемость составила 45,7% при ЦП и 50% у пациентов без ЦП [456, 457]. Пациенты с клинически выраженной ПЭ практически не отвечают на терапию ГК [455].

Учитывая риск развития сепсиса при терапии ГК, который составляет примерно 20% [455], а также высокую летальность в этой группе, таких пациентов следует немедленно включить в лист ожидания на ТП.

Низкую эффективность ГК часто связывали с несвоевременным началом терапии [106]. В исследовании пациентов с ОТАИГ без ЦП и ПЭ, а также с показателем МНО ≥ 1,5 показано, что позднее назначение ГК может определить клиническую неэффективность лечения и необходимость ТП у таких пациентов. Также определено, что исходный уровень МНО и время начала терапии ГК являются независимыми предикторами выживаемости без ТП в течение 6 мес. от постановки диагноза [458]. Важно помнить, что если пациент с острым или ОТАИГ не реагирует на терапию и прогрессирует до печеночной недостаточности, требуется ТП в максимально сжатые сроки, а введение ГК в таком случае опасно из-за повышенного риска инфекции, что делает показания и продолжительность лечения ГК при ОТАИГ дискутабельными.

Вопрос оптимальных доз ГК при ОТАИГ не решен. В ретроспективных исследованиях использовались различные дозы и пути введения преднизолона**: 40 мг/сут перорально [455]; 40–100 мг/сут перорально [449]; преднизолон 1,3 мг/кг [451]; 1,5 мг/кг внутривенно [446]; 0,5–1 мг/кг перорально или внутривенно [445]. Также были наблюдения по применению метилпреднизолона и гидрокортизона [110, 445].

У пациентов с острым АИГ без коагулопатии в случае прогнозируемого плохого ответа на терапию ГК следует пересмотреть диагноз, а затем увеличить дозу ГК и (или) в случае, если уровень билирубина ниже 100 мкмоль/л, рассмотреть возможность добавить азатиоприн [1, 1]. Параллельно рекомендуется оценить необходимость ТП, особенно если показатели МНО ухудшаются. Пациентов с ОТАИГ, плохим прогнозом и коагулопатией следует немедленно включить в лист ожидания ТП (см. раздел 3.3.2 «Трансплантация печени»).

Немногочисленные данные говорят об отсутствии связи между ответом на терапию ГК и гистологическими признаками, включая стадию фиброза [450]. Кроме того, в ряде КИ показано отсутствие связи между наличием ЦП в начале лечения и клиническим исходом от терапии ГК [444, 459].

- **Рекомендуется определять показатель MELD (и его модификации) у пациентов с ОТАИГ до начала терапии, а также на 3-й и 7-й день терапии и при ухудшении состояния для прогнозирования течения, определения необходимости ТП и оценки ответа на лечение. Дополнительно для оценки ответа на терапию на 3-й день возможно использование шкалы SURFASA [107, 444, 449, 450, 460, 461].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Оценка ответа на лечение ОТАИГ базируется на оценке динамики сывороточных маркеров гепатоцелюлярного повреждения и функции печени. При этом снижение уровня трансаминаз может свидетельствовать как об ответе на терапию, так и, напротив, о неблагоприятном прогнозе, в то время как изменение показателей функции печени (билирубин, МНО) является более надежным прогностическим фактором.

Сообщалось, что индекс MELD был полезен для выявления пациентов с низкой эффективностью лечения ГК и необходимостью ТП [107, 450]. Клинически показано, что более высокие показатели MELD при обращении были связаны с низкой эффективностью терапии [449]. В КИ показана эффективность шкалы MELD или модифицированной шкалы MELD-Na на 3-й или 7-й день терапии для прогнозирования раннего ответа на терапию ГК [450, 462].

Ряд авторов предложили для прогнозирования ответа на терапию ГК использовать шкалу SURFASA, учитывающую показатели МНО в начале терапии и на 3-й день, а также уровень билирубина на 3-й день. Валидность шкалы SURFASA была подтверждена ретроспективно [444, 445, 450, 459, 460, 461, 463, 464].

Факторами, оказывающими влияние на ответ при терапии ГК, по разным данным, являлись: пожилой возраст; более тяжелое заболевание печени (MELD > 27); наличие ПЭ; стадия фиброза ≥ F3 [455]; MELD ≥ 24; баллы по шкале Чайлд — Пью ≥11; отсутствие снижения индекса MELD через 2 нед. [457], показателя MELD >24 и балла SURFASA ≥ – 1,2 на 3-й день [456].

Контроль других лабораторных показателей указан в разделе 3.2.

- **Не рекомендуется пациентам с ОТАИГ назначать будесонид, азатиоприн**, #ММФ до исчезновения признаков печеночной недостаточности с целью предотвращения осложнений [376, 402, 465].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Применение неглюкокортикоидной ИСТ при ОТАИГ ограничено потенциальной гепатотоксичностью таких препаратов, как азатиоприн**. Решение вопроса о назначении стероидсберегающей ИСТ рассматривается после стабилизации состояния пациента, исчезновения проявлений печеночной недостаточности.

- **Рекомендуется у пациентов с ОТАИГ с тяжелой коагулопатией и ПЭ III–IV ст. для предотвращения летального исхода рассмотреть срочную (неотложную) ТП без назначения ГК. Назначение ГК должно рассматриваться в случаях, если ТП не может быть выполнена своевременно [447].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При тяжелых и молниеносных формах ОТАИГ эффективность ГК-терапии низка [451]. Терапия ГК у пациентов с выраженной печеночной недостаточностью, тяжелой ПЭ может проводиться в случаях, если ТП не может быть выполнена своевременно. Назначение ГК в этих случаях должно проводиться путем консилиума специалистов, включающего врачей-трансплантологов.

- **Рекомендуется у пациентов с ОТАИГ, не отвечающих на терапию ГК, рассмотреть выполнение ТП для предотвращения летального исхода [445, 447].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Ответ на терапию ГК оценивается по биохимическим показателям, синтетической функции печени и развитию или прогрессированию ПЭ. В настоящих КР мы предлагаем использовать показатель MELD или MELD-Na на 3-й и 7-й день терапии и дополнительно — шкалу SURFASE (см. выше). При неэффективности ИСТ у пациентов с острым тяжелым АИГ и MELD ≥ 15 необходимо рассмотреть вопрос о постановке в лист ожидания ТП (см. раздел 3.3.2 «Трансплантация печени»).

3.2.6.2 Лечение АИГ в стадии ЦП

Всем пациентам с компенсированным ЦП (класс А по Чайлд — Пью), независимо от гистологической активности, рекомендуется проводить стандартную ИСТ [466].

Переход от компенсированного ЦП к декомпенсированному является критическим моментом в ходе заболевания, при этом у пациентов возникают такие осложнения, как асцит, ПЭ и кровотечения из варикозно расширенных вен верхних отделов желудочно-кишечного тракта [467]. Необходима минимизация риска неэффективного лечения и учет прогностических факторов, влияющих на выживаемость.

Решение вопроса о назначении ИСТ у пациентов с декомпенсированным ЦП класса В по Чайлд — Пью принимается индивидуально на основании результатов обследования, взвешивания рисков осложнений лечения, прогрессирования заболевания и вероятной пользы от лечения. При этом следует учитывать возраст, сопутствующую патологию,

результаты лабораторных и инструментальных исследований, приверженность пациента к лечению [466]. Назначение ИСТ пациентам с декомпенсированным ЦП класса С по Чайлд — Пью, как правило, уже нецелесообразно [468].

- **Рекомендуется при решении вопроса о назначении ИСТ пациенту с АИГ учитывать класс ЦП по Чайльд — Пью и тщательно взвешивать потенциальную пользу и риски ИСТ, включая риск инфекционных осложнений, с целью предотвращения ухудшения состояния. При принятии решения о назначении ИСТ пациенту с АИГ с декомпенсированным ЦП класса В по Чайльд — Пью с целью лечения рекомендуется использовать инициирующую монотерапию преднизолоном в индивидуально подобранной дозе (от 15 до 50 мг/сут) с последующим уменьшением дозы и, при отсутствии противопоказаний, подбором стероидсберегающей терапии с целью снижения активности заболевания. Не рекомендуется проводить ИСТ при АИГ и ЦП класса С по Чайльд — Пью [466, 468, 469].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Аутоиммунный характер в виде Т-клеточного повреждения печени продолжает стимулировать воспаление даже при утрате печенью функциональных резервов [1, 233, 470].

ГК являются основой терапии АИГ [468, 469]. Однако их использование при декомпенсированном ЦП ограничено риском развития бактериальной инфекции, сепсиса и желудочно-кишечных кровотечений, которые являются частыми осложнениями у этой категории пациентов [471].

Клинические данные показывают, что у части пациентов с декомпенсированным ЦП вследствие АИГ лечение ГК может приводить к рекомпенсации ЦП, что улучшает выживаемость [468, 469, 472]. Так, в КИ, включавшем 82 пациента с декомпенсированным ЦП, в подгруппе, получавшей ГК, отмечалось статистически значимое снижение смертности без ТП по сравнению с не получавшими ИСТ. При этом в 62,5% случаев удалось достигнуть рекомпенсации ЦП при терапии преднизолоном** с начальной дозой 15–50 мг/сут и ее последующим снижением до поддерживающей дозы 5–10 мг/сут. У части пациентов в дальнейшем использовалась стероидсберегающая терапия (азатиоприн** или #ММФ в комбинации с преднизолоном**) [468].

Ключевым моментом является раннее выявление пациентов, которые, вероятнее всего, ответят на ИСТ. Как возможный критерий ответа при декомпенсированном ЦП

рассматриваются клинические и биохимические маркеры, такие как снижение уровней сывороточного билирубина и показателя MELD в течение 1-й недели лечения [472].

Обсуждается возможность применения при ЦП других иммуносупрессивных препаратов, такие как азатиоприн**, #ММФ и ингибиторы кальциневрина [468, 473]. Эти лекарственные средства могут обеспечить долгосрочную иммуносупрессию с меньшим риском побочных эффектов, связанных с ГК, однако они также несут риск инфекций и токсичности, особенно у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. Кроме того, на сегодняшний день очень мало клинических данных, посвященных использованию этих препаратов при АИГ на стадии декомпенсированного ЦП, поэтому возможность их применения у этой категории пациентов вызывает очень большое количество вопросов. Отдельные авторы считают, что в некоторых случаях возможно добавление к терапии преднизолоном** азатиоприна** или #ММФ, но эти выводы сделаны на основании КИ с небольшим количеством пациентов и требуют дальнейшего изучения [468, 469]. Аналогично применение биологических препаратов, таких как ритуксимаб, при декомпенсированном ЦП у пациентов, не отвечающих на стандартную ИСТ, остается областью продолжающихся исследований [418, 474].

Пациенты, которые не реагируют на терапию ГК в течение 1-й недели, особенно те, у кого не наблюдается значительного снижения уровня общего билирубина, имеют плохой прогноз [475].

Бактериальная инфекция является ведущей причиной летальности и отсутствия ответа при лечении у пациентов с АИГ и декомпенсированным ЦП, которые получают терапию ГК [476]. Существуют факторы, влияющие на развитие лихорадки и инфекционных осложнений у пациентов с ЦП. Среди независимых факторов важно отметить низкое содержание альбумина в крови и асцитической жидкости, декомпенсированный ЦП, наличие ПЭ, резистентный асцит, а также высокий уровень билирубина [475, 477, 478]. За развитием инфекционных осложнений у пациентов с ЦП чаще всего стоят синдром избыточного бактериального роста и бактериальная транслокация [476].

Иммуносупрессивные эффекты ГК в сочетании с ослабленным иммунным ответом, вызванным ЦП, повышают восприимчивость к бактериальным, грибковым и вирусным инфекциям [471]. Чтобы снизить этот риск, требуется тщательный контроль для своевременного выявления признаков инфекции, рассматривается профилактическое назначение антибиотиков [475, 477, 478].

- **Рекомендуется у пациентов с ЦП, вызванным АИГ, при развитии осложнений ЦП с целью их лечения следовать КР «Цирроз и фиброз печени» [160].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Лечение осложнений ЦП при АИГ не отличается от ЦП других этиологий. Для пациентов с АИГ, которые прогрессируют до терминальной стадии заболевания печени, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, ТП остается окончательным вариантом лечения (см. раздел 3.3.2 «Трансплантация печени»). Оптимизация состояния перед ТП, включая контроль осложнений, таких как асцит, кровотечения из варикозных вен и ПЭ, имеет решающее значение для улучшения результатов после ТП. Своевременное направление в центр трансплантации рекомендуется для пациентов, которые не отвечают на медикаментозную терапию или у которых развиваются серьезные осложнения ЦП [479, 480, 481, 482].

3.1.6.3 Лечение АИГ у лиц пожилого и старческого возраста

Согласно рекомендациям ВОЗ, определение «пожилой» относится к лицам старше 60 лет [483]. В КИ по АИГ в качестве пожилых рассматривали пациентов старше 60 или 65 лет [81, 484, 485].

Результаты наблюдательных, эпидемиологических, ретроспективных КИ демонстрируют, что течение АИГ у пожилых пациентов (по сравнению с пациентами с дебютом в более молодом возрасте) характеризуется чаще всего следующими особенностями: более продолжительным периодом от дебюта до установления диагноза; более частой индукцией лекарственными средствами; чаще стертым субклиническим, но при этом более доброкачественным течением; более высокой частотой полного биохимического ответа на ИСТ и более редким развитием рецидивов после ее отмены; лучшим прогнозом [81, 99, 485, 486, 487, 488].

- **Рекомендуется рассмотреть проведение ИСТ у пациентов с АИГ пожилого возраста с целью достижения ремиссии заболевания и при отсутствии противопоказаний в качестве индукционной терапии использовать преднизолон** в дозе не более 0,5 мг/кг/сут в сочетании с азатиоприном** в индивидуально подобранной дозе (1–2 мг/кг/сут) [81, 485, 489, 490].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: У пожилых пациентов с АИГ рекомендуется рассматривать возможность применения ГК, поскольку имеющиеся данные свидетельствуют о том, что

пожилые пациенты хорошо реагируют на терапию с меньшим количеством рецидивов после отмены лечения [81].

Систематический обзор подтверждает эффективность и безопасность ИСТ при АИГ у пожилых пациентов [489]. У большинства пожилых пациентов в качестве препаратов 1-й линии применялась монотерапия преднизолоном** или комбинация преднизолона** + азатиоприна** (87,6%). Терапия 1-й линии была эффективна для индукции ремиссии у пожилых, а неудачи лечения и рецидивы у пожилых случались реже по сравнению с молодыми пациентами. В одном КИ изучалось влияние комбинированной терапии ГК и #ММФ, однако полученные результаты пока недостаточны для того, чтобы рекомендовать эту схему у данной категории пациентов [487].

В систематическом обзоре, включающем 10 ретроспективных КИ и в общей сложности 1063 пациента с АИГ, схемы индукционной терапии включали ГК или в виде монотерапии, или в сочетании с азатиоприном**. Использовался преднизолон** в дозах 20–60, 20–40 мг/сут и 1 мг/кг/сут. Дозы азатиоприна составляли 50, 75–100 мг/сут и 1–1,5 мг/кг/сут [81]. Для поддерживающей терапии использовались: преднизолон** (5–10 мг/сут); преднизолон** (2,5–7,5 мг/сут) в сочетании азатиоприном** (1 или 2 мг/кг/сут); монотерапия азатиоприном** (2 мг/кг/день) [485].

- **При наличии коморбидных состояний, определяющих риск нежелательного применения системных ГК, и отсутствии противопоказаний рекомендуется у пожилых пациентов с АИГ без ЦП использовать будесонид 9 мг/сут в сочетании с азатиоприном в индивидуально подобранной дозе (1–2 мг/кг/сут) [1, 398, 490, 491].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В рекомендациях различных гепатологических ассоциаций (AASLD, 2019; EASL 2015; APASL 2021; РГА 2013) отмечается, что лечение пожилых пациентов представляет собой сложную задачу, и обсуждается необходимость индивидуализировать схемы ИСТ с учетом активности заболевания и наличия тяжелого фиброза или ЦП, с одной стороны, и конституциональных особенностей пожилых людей, сопутствующих заболеваний и текущей терапии — с другой [1, 1, 491, 493].

Пациентам пожилого возраста с АИГ целесообразность проведения ИСТ рекомендуется определять индивидуально, исходя из конституционального статуса пациента, наличия сопутствующей патологии, статуса заболевания (тяжесть фиброза печени, воспалительная активность), биологического возраста. При решении вопроса о

назначении ИСТ пожилым пациентам рекомендуется особо выделить некоторые категории пациентов: с наличием в дебюте АИГ остеопороза, сахарного диабета, других компонентов метаболического синдрома и иной значимой сопутствующей патологией. У таких пациентов рекомендуется предварительно оценить возможности ответа на ИСТ и риск ее побочных эффектов.

Лечение пожилых пациентов с АИГ легкой степени активности не является строго обязательным и зависит от оценки баланса между эффективностью и рисками [137]. По некоторым данным, при легком течении АИГ исходы у нелеченных пациентов не отличаются от группы пациентов, которые получали ИСТ: 10-летняя выживаемость составляла от 67 до 90% даже без лечения [128], что позволяет рассмотреть возможность не проводить ИСТ в случаях легкого течения АИГ у пожилых пациентов (отсутствие клинико-лабораторной активности, признаков значимого фиброза и наличие низкой гистологической активности на этапе постановки диагноза). Однако в таких случаях рекомендуется активное динамическое наблюдение: тщательный мониторинг уровня трансаминаз и IgG каждые 3 мес. [1].

Для остальных пациентов пожилого возраста (в случае отсутствия ОТАИГ или декомпенсированного ЦП) рекомендуется опираться на следующие принципы при принятии решения о назначении ИСТ:

- при отсутствии противопоказаний к ИСТ и ГК рекомендуется в качестве индукционной терапии рассмотреть назначение преднизолона** в дозах не более 0,5 мг/кг с азатиоприном** 1–2 мг/кг/сут или без него (с учетом возможных рисков развития нежелательных явлений);
- при высокой вероятности связанного с лечением ГК ухудшения течения плохо контролируемого сахарного диабета, остеопороза, психоэмоциональных расстройств и психиатрических заболеваний, артериальной гипертензии, катаракты рекомендуется рассмотреть у пациентов без ЦП назначение будесонида в дозе 9 мг/сут и азатиоприна** 1–2 мг/кг/сут;
- длительность ИСТ рекомендуется по возможности минимизировать [1, 81, 485, 486, 487, 489, 490].

У лиц пожилого возраста при назначении ИСТ, включающей ГК, требуется обязательная оценка, а в дальнейшем — тщательный контроль МПКТ, медикаментозная профилактика или лечение остеопороза (см. раздел 4 «Профилактика»).

3.2.6.4 АИГ и беременность

В настоящее время в мире накоплен достаточный опыт по ведению беременности у пациенток с АИГ. Контролируемый АИГ не служит противопоказанием ни к беременности, ни к грудному вскармливанию. В целом беременность и роды при АИГ представляются безопасными как для матери, так и для ребенка [1, 493, 494, 495, 496, 497, 498].

Описываются различные варианты течения АИГ, связанные с беременностью. По имеющимся литературным данным, обострение АИГ во время беременности отмечается в 7–12% случаев, в послеродовом периоде — в 11–81% случаев [499]. Также в редких случаях возможен как дебют АИГ во время беременности, так и спонтанная ремиссия [1, 498, 500].

- **Рекомендуется информировать женщин детородного возраста с АИГ о возможности беременности и грудного вскармливания на фоне ИСТ для повышения их осведомленности [501].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется женщинам с АИГ планировать беременность после достижения биохимического ответа и его сохранения не менее 1 года на поддерживающей ИСТ с целью успешного сохранения беременности [1, 1, 309, 502, 503].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Целесообразно до наступления беременности обсуждать с пациенткой влияние течения АИГ и препаратов, используемых для его лечения, на здоровье плода и матери. Беременность рекомендуется планировать, когда сохраняется биохимический ответ на лечение не менее 1 года [1, 1, 309, 466]. Сохранение биохимического ответа при АИГ с помощью медикаментозной терапии во время беременности связано с ее благоприятными исходами и не оказывает существенного влияния на частоту выкидышей, мертворождений, гестационный период [504, 505]. Необходимо продолжение поддерживающей ИСТ у беременных пациенток с АИГ, поскольку прекращение терапии может приводить к рецидиву заболевания [1, 502, 503]. При отсутствии надлежащего контроля АИГ может активироваться во время беременности, что связано с высоким уровнем осложнений со стороны плода и матери в пределах 10–20% [491].

- **Рекомендуется продолжать поддерживающую терапию преднизолоном** и (или) азатиоприном** на протяжении всей беременности и грудного вскармливания для обеспечения контроля над активностью заболевания [1, 137, 309, 466, 499, 501].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: При АИГ общая частота материнских осложнений во время беременности или в течение 12 мес. после родов составляет 38%, при этом преждевременные роды в основном обусловлены отказом от адекватного лечения [504]. Коэффициент живорождения у матерей с АИГ составляет 73%. Преждевременные роды происходят примерно в 20% беременностей, но не описано никаких специфических врожденных дефектов, связанных с АИГ. Недоношенность или потеря плода также чаще связана с плохим контролем активности АИГ, в том числе с прекращением терапии до или во время беременности [504].

Важно, что вспышки активности АИГ чаще возникают у пациенток, не получавших/отменивших терапию, а также у тех, у кого наблюдалась активность заболевания в течение года до зачатия [504].

Пациенткам с АИГ, которые беременны или планируют беременность в течение следующего года, следует продолжать лечение, чтобы снизить риск обострения и печеночной декомпенсации [1, 505].

Коэффициент потери плода и мертворождения при АИГ выше (27%), чем у населения в целом (7–15%), но аналогичен показателю у женщин с другими ХЗП (24–29%) [505]. В популяционном исследовании 2022 г. с использованием данных Национальной выборки стационарных больных США за 2012–2016 гг. у беременных пациенток с АИГ наблюдался более высокий риск гестационного сахарного диабета и гипертензивных осложнений в сравнении с группой других ХЗП [507]. Остается неясным, связаны ли эти риски с активностью заболевания или применением ГК [494, 497, 507, 507].

У беременных пациенток с ЦП прогрессирующее увеличение объема крови может привести к повышенному риску кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и (или) желудка. Женщинам с ЦП, которые беременны или планируют забеременеть в течение следующего года, рекомендуется пройти эндоскопическое обследование на наличие варикозного расширения вен либо до зачатия, либо во время II триместра беременности и при наличии показаний выполнить лигирование вариксов. Данные мероприятия необходимы, поскольку лекарственные средства для профилактики кровотечений из варикозных вен (β-адреноблокаторы и терлипрессин) оказывают потенциальное побочное действие при беременности [1, 509].

Применение преднизолона** и азатиоприна** у пациенток с АИГ, которые планируют беременность, представляется безопасным. В исследованиях, посвященных

течению АИГ при беременности, не было выявлено негативного влияния терапии ГК и азатиоприна**на плод [1, 505, 510]. Продолжительная терапия преднизолоном** и (или) азатиоприном** необходима для снижения вероятности обострения АИГ и осложнений у матери [1, 137].

Предположение о том, что ГК могут вызывать орально-лицевые расщелины и неблагоприятные исходы беременности (преждевременные роды, преэклампсия, низкая масса тела при рождении), не подтвердилось. И если более ранние данные (1997–2002 гг.) свидетельствовали о повышенном риске развития расщелины губы и неба в течение I триместра беременности у женщин, получавших ГК, то данные за 2003–2009 гг., представленные Национальным исследованием США по профилактике врожденных дефектов «случай — контроль», не выявили никакой связи, предположительно из-за более низких доз, назначаемых в более позднюю эпоху [510]. Плацентарный фермент 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 2 преобразует преднизолон (активный препарат) в преднизон (неактивное пролекарство), и это может защитить плод от высоких уровней ГК [511]. В последующей работе, включавшей почти 52 тыс. беременных, получавших различные виды ГК, не было выявлено повышения частоты орофациальных дефектов и других серьезных побочных эффектов у детей [512].

Терапию азатиоприном** не следует ни уменьшать, ни приостанавливать, поскольку его тератогенный эффект, полученный у животных, не наблюдается у людей [491]. Показано, что терапия азатиоприном** у молодых людей фертильного возраста не увеличивала риск преждевременных родов и тератогенность [1]. О нежелательных явлениях, связанных с приемом азатиоприна** во время беременности, не сообщалось. Первоначальные опасения по поводу возможной тератогенности были вызваны исследованиями на животных, в которых использовались сверхтерапевтические дозы. Систематический обзор и метаанализ, включавший 3000 беременных пациенток с ВЗК, не выявили увеличения риска низкой массы тела при рождении или врожденных дефектов у матерей, принимавших азатиоприн**. Однако риск преждевременных родов был повышен (ОШ 1,45) [513]. Недавние исследования показали, что в редких случаях у беременных пациенток, принимающих азатиоприн**, может развиться внутрипеченочный холестаз беременных [514]. В таких случаях рекомендуется терапию азатиоприном** прекратить и возобновить после родоразрешения.

Прием азатиоприна** считается безопасным и при грудном вскармливании. Хотя небольшие количества их метаболитов могут попадать в грудное молоко, это не вызывает

каких-либо осложнений у грудных детей и не влияет на их дальнейшее развитие [504, 515, 514].

- **При назначении #ММФ с целью предотвращения риска для плода рекомендуется информировать женщин детородного возраста с АИГ о мутагенном и тератогенном потенциале данного препарата, необходимости во время приема #ММФ использовать эффективные методы контрацепции и при планировании беременности обратиться к врачу для рассмотрения изменения ИСТ [1, 501, 517].**

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: #ММФ не должен применяться во время беременности и должен быть отменен не менее чем за 3 мес. до планирования зачатия из-за повышенного риска потери беременности в I триместре и врожденных аномалий (чаще всего дефектов уха, сердца и расщелины неба) [1, 498, 517]. Рекомендуется выполнение теста на беременность в течение 1 нед. после начала приема #ММФ и использование двух эффективных методов контрацепции в течение 4 нед. до и 6 нед. после применения #ММФ. Небольшое количество #ММФ обнаруживается в молоке кормящих матерей [518].

- **Рекомендуется у пациенток с АИГ во время беременности и особенно после родов тщательно контролировать активность заболевания (анализ крови биохимический общетерапевтический: АЛТ, АСТ, общий билирубин и уровень иммуноглобулина G в крови 1 раз в триместр и через 12 нед. после родов) для своевременного выявления рецидива АИГ и коррекции доз ИСТ [498, 519].**

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Женщины с АИГ должны находиться под пристальным наблюдением во время беременности и в течение первых 3–6 мес. после родов для раннего выявления активации заболевания. Требуется скрининг рецидива АИГ во время беременности (уровень трансаминаз 1 раз в триместр) и через 12 нед. после родов. Рецидивы АИГ в три раза чаще встречаются после родов [518], что подчеркивает необходимость более тщательного мониторинга и последующего наблюдения за пациентками. Потеря биохимического ответа на ИСТ довольно распространена после родов, когда уровень эстрогена в крови женщины возвращается к норме. В этой ситуации следует рассмотреть усиление ИСТ — краткосрочное повышение доз преднизолона** [1, 466, 498].

- **Рекомендуется для диагностики дебюта или рецидива АИГ на фоне беременности использовать стандартные подходы — такие же, как и у небеременных пациенток [1, 493, 501].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Необходимо учитывать возможность дебюта АИГ при проведении дифференциальной диагностики патологии печени, развившейся во время беременности, особенно в случаях, сопровождающихся гипергаммаглобулинемией / повышением уровня IgG. Тактика диагностики АИГ у беременных пациенток не отличается от стандартной и включает определение аутоантител, IgG и проведение биопсии печени [1].

При диагностике рецидива АИГ у беременных и после родов следует учитывать, что на фоне беременности уровни иммуноглобулинов значительно значительно снижаются (в III триместре — более чем в 2 раза) и в связи с этим могут не соответствовать активности заболевания. Напротив, после родов уровни иммуноглобулинов могут реципроктно повышаться, оставаясь повышенными в течение 6 мес. [520].

- **Рекомендуется при дебюте АИГ у беременных назначать инициирующую терапию преднизолоном** и #азатиоприном в дозах, аналогичных пациентам без беременности, для достижения ответа на терапию [501].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Вопросы безопасности применения преднизолона** и #азатиоприна у беременных с АИГ рассмотрены выше.

3.2.6.5 Лечение перекрестных синдромов АИГ и холестатических заболеваний (вариантные формы АИГ)

- **Рекомендовано при перекрестных синдромах АИГ с холестатическими заболеваниями печени (вариантные формы АИГ) назначать лечение в соответствии с доминирующим морфологическим паттерном с учетом клинических данных для достижения ответа на терапию [52, 521].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Невысокая распространенность вариантных форм АИГ (перекрестных синдромов с ПБХ и ПСХ/ПСХ мелких протоков) затрудняет проведение крупных РКИ по терапии заболеваний. Схемы лечения зачастую подбираются эмпирически и включают ГС, тиопурины, УДХК и их комбинации [52]. Международная группа по

изучению АИГ (IAIHG, 2011) рекомендовала выбирать терапевтическую тактику по преобладающему морфологическому паттерну [52]. Данная концепция имеет большое практическое значение, так как ведущий синдром заболевания определяет ответ на терапию и прогноз для жизни пациентов [52]. В исследованиях пациенты с ведущим морфологическим паттерном АИГ и признаками холестатических заболеваний чаще отвечали на терапию и имели лучший прогноз для жизни в сравнении с больными с преобладанием симптомов ПБХ, ПСХ и признаками АИГ [522, 521].

- **Рекомендовано пациентам, соответствующим Парижским критериям АИГ/ПБХ, назначать ИСТ в комбинации с длительной терапией УДХК** в дозе 13–15 мг/кг с целью достижения ответа на лечение [67, 335, 521, 524].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Парижские критерии соответствуют определениям каждого из диагнозов ПБХ и АИГ и позволяют идентифицировать пациентов с воспалительным компонентом АИГ, которым показана ИСТ [52, 335].

Пациентам с АИГ/ПБХ с умеренным и тяжелым «пограничным» гепатитом, что соответствует морфологическому критерию компонента АИГ (Парижские критерии), показано назначение ИСТ и УДХК** [64, 524 ,523]. В КИ комбинированная терапия ГК (преднизон или преднизолон** 30 мг/сут с постепенным снижением в течение 4 нед. до 10 мг/сут) и УДХК (13–15 мг/кг/сут) превосходила по эффективности монотерапию ГК или УДХК у пациентов, соответствующих Парижским критериям [344]. Кроме того, у пациентов с АИГ/ПБХ, получавших комбинированную терапию, отмечалось улучшение лабораторных маркеров, показателей фиброза печени и 10-летнего прогноза выживаемости без ТП [335].

В другой работе выживаемость без ТП была значительно ниже у пациентов с ПБХ и выраженным некровоспалением по данным биопсии печени, не получавших ИСТ, по сравнению с пациентами с АИГ/ПБХ (65% против 87%, ОР 0,52) [67].

Однако в многоцентровом КИ, включавшем 88 пациентов (30 из которых в качестве терапии 1-й линии получали УДХК, 58 — комбинацию УДХК и ГК ± азатиоприн**), у больных с умеренным интерфейс-гепатитом эффективность обеих схем в отношении биохимического ответа была сопоставимой (80%), тогда как у больных с тяжелым интерфейс-гепатитом эффективность монотерапии УДХК была значимо ниже (14 и 71% соответственно) [526].

Систематический обзор, включавший 21 КИ по АИГ/ПБХ, не выявил значимых различий в биохимическом ответе и влиянии на прогноз для жизни у пациентов, получавших монотерапию УДХК, ИСТ (ГК ± азатиоприн**) и их комбинацию у пациентов с легким и умеренным интерфейс-гепатитом [521]. В то же время тяжелый интерфейс-гепатит был предиктором хорошего биохимического ответа на комбинированную терапию [520]. В связи с этим, вероятно, при умеренной некровоспалительной активности допустима альтернативная схема: монотерапия УДХК** с решением вопроса о назначении ИСТ через 3 мес. при недостаточном биохимическом ответе [67, 137, 328].

Иммуносупрессивный компонент терапии при ПБХ/АИГ подбирается согласно вышеизложенным принципам лечения АИГ. Имеются наблюдения об использовании в схемах лечения ПБХ/АИГ преднизолона**, метилпреднизолона#, будесонида, азатиоприна** и других тиопуринов#, ММФ#, такролимуса#, циклоспорина# [67].

Обетихолевая кислота в настоящее время считается терапией 2-й линии у пациентов с резистентным ПБХ. В двух когортных КИ, посвященных этой терапии, выделялись подгруппы с ПБХ/АИГ и наблюдался позитивный ответ у части пациентов (аналогично как и у пациентов с классической формой ПБХ) [527, 526, 527]. Но данных, чтобы рекомендовать такую терапию для ПБХ/АИГ, пока недостаточно. Также нет достаточных данных об эффективности при ПБХ/АИГ используемых при ПБХ агонистов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом: имеются лишь небольшие наблюдения по применению безафибрата [67].

Остается неясным вопрос о необходимости дополнительного назначения УДХК** к ИСТ пациентам с преобладающим морфологическим паттерном АИГ без лабораторных признаков холестаза, но с серологическими и гистологическими признаками ПБХ. Учитывая относительную редкость развития нежелательных явлений, а также возможные отдаленные благоприятные эффекты терапии, вероятно, назначение УДХК** показано всем пациентам, которые соответствуют Парижским критериям АИГ/ПБХ, особенно молодым, у которых в будущем существует потенциальный риск развития дуктопении и билиарного цирроза [328].

- **Рекомендуется у пациентов с АИГ/ПСХ (не имеющих релевантных стриктур и других факторов риска рецидивирующего бактериального холангита) рассмотреть вопрос о назначении ИСТ (преднизолон** в начальной дозе 0,5 мг/кг и азатиоприн**в дозе 50–100 мг/сут) в сочетании с УДХК**в дозе 15–20 мг/кг с целью достижения ответа на лечение [348, 521, 523, 524, 523, 530].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Вопрос о назначении ИСТ пациентам с перекрестным синдромом АИГ/ПСХ остается очень сложным. Это объясняется не только отсутствием крупных РКИ, но и более высоким риском развития осложнений, в том числе инфекционных, а также худшими ответом на терапию и прогнозом для жизни пациентов в сравнении с АИГ [54, 523, 531, 532]. В связи с этим в клинической практике решение о назначении ИСТ пациентам с АИГ/ПСХ должно приниматься индивидуально на основании ведущего клинико-морфологического паттерна с учетом возможных рисков осложнений сопутствующих заболеваний.

Назначение ИСТ показано пациентам с АИГ/ПСХ, соответствующим гистологическим критериям постановки диагноза, т. е. с умеренной и тяжелой некровоспалительной активностью. Имеются ограниченные доказательства эффективности ИСТ без УДХК при АИГ/ПСХ [533]. Однако в КИ, включавших взрослых пациентов, более эффективной в достижении биохимического ответа была ИСТ (преднизолон** + азатиоприн**) в сочетании с УДХК** [523]. Дозы азатиоприна у пациентов в случае применения комбинированной терапии (преднизолон** + азатиоприн** + УДХК) находились в диапазоне 50–100 мг/сут [524].

В то же время в долгосрочной перспективе (более 10 лет) в большинстве случаев наблюдается прогрессирование заболевания до ЦП [534].

У детей с ПСХ/АИГ (в педиатрии принят термин «аутоиммунный склерозирующий холангит»), получавших ИСТ, отмечался биохимический ответ и уменьшение признаков воспаления в биоптатах печени, однако холангиографические изменения прогрессировали, а 10-летняя выживаемость без трансплантации печени была ниже (65%), чем при классическом АИГ (100%) [54].

Эти данные в совокупности указывают на целесообразность назначения комбинации ИСТ и УДХК** у большинства пациентов с АИГ/ПСХ для достижения биохимического ответа, несмотря на отсутствие крупных проспективных РКИ и убедительных данных о влиянии на прогноз [532].

3.2.6.6 Лечение АИГ, ассоциированного с иммуноопосредованными заболеваниями

АИГ как классическое аутоиммунное заболевание часто ассоциирован с другими иммуноопосредованными заболеваниями, прежде всего аутоиммунными (ревматоидный артрит, диффузные заболевания соединительной ткани и др.), неклассическими

аутовоспалительными (псориаз, саркоидоз) и аллергическими (бронхиальная астма, крапивница). Согласно данным когортных исследований, иммуноопосредованные заболевания выявляются у 14–44% пациентов с АИГ [68, 69, 70, 71]. Необходимо отметить, что более характерным является мягкое, субклиническое течение коморбидных АИГ иммуноопосредованных заболеваний, однако в некоторых случаях тяжесть их проявлений доминирует, что требует соответствующей коррекции терапевтической тактики [71].

- **Рекомендуется с целью оптимизации терапии и наблюдения за пациентами с АИГ, сочетающимся с другими иммунноопосредованными заболеваниями, осуществлять лечебные и диагностические мероприятия мультидисциплинарной командой при обязательном участии гастроэнтеролога и профильного для коморбидного заболевания специалиста (ревматолога, пульмонолога, невропатолога, гематолога, эндокринолога, дерматолога, офтальмолога, аллерголога) [2, 535, 534, 535, 536, 537].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется при выборе ИСТ у пациента с АИГ и коморбидным иммуноопосредованным заболеванием отдавать предпочтение терапевтическим режимам и лекарственным средствам, обладающим доказанной активностью в отношении как АИГ, так и сопутствующей патологии для оптимизации лечения [2, 536, 535, 540, 539].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При решении вопроса о назначении и выборе ИСТ (и противовоспалительной терапии) у пациента с АИГ и коморбидным иммуноопосредованным заболеванием необходимо оценить спектр клинических проявлений, степень активности и прогноз обеих нозологических форм для выбора приоритетной мишени терапии и оптимизации лечения.

В настоящее время в связи с отсутствием РКИ, посвященных оценке эффективности различных режимов ИСТ у пациентов АИГ и коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями, данных с высоким уровнем доказательности по этому вопросу не существует. Соответственно, выбор оптимального режима иммуноориентированной терапии (ИСТ) для данной когорты больных должен основываться на общих принципах лечения АИГ и соответствующей коморбидности.

Существует широкий спектр иммуносупрессивных лекарственных препаратов, для которых позитивное влияние на течение АИГ было продемонстрировано в небольших по размеру нерандомизированных КИ, сериях клинических случаев либо единичных клинических наблюдениях. К их числу в порядке убывания доказательной базы относятся ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) [542, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548], ингибиторы м-TOR (сиролимус) [551550], биологические препараты: ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб) [552, 553] и анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб, белимумаб) [421, 422, 554], блокаторы дигидрофолатредуктазы: метотрексат [555, 556].

В связи с недостаточной доказательной базой и (или) неоптимальным соотношением эффективности/безопасности данные препараты не используются в рутинной терапевтической практике при ведении пациентов с АИГ, однако могут с успехом применяться в отдельных клинических ситуациях: при наличии противопоказаний к стандартным препаратам 1-й и 2-й линии, их недоступности или непереносимости, недостаточном ответе или отсутствии ответа на терапию. Обратная ситуация имеет место в лечении иммуноопосредованных ревматологических заболеваний, при которых ММФ является стандартной терапевтической опцией при лечении больных диффузными заболеваниями соединительной ткани [72, 557, 558], метотрексат — при лечении больных ревматоидным артритом [559, 560], а биологические препараты являются распространенной терапевтической опцией 2-й и последующей линий терапии.

В связи с этим при лечении АИГ, ассоциированного с иммуноопосредованными заболеваниями, выбор режима ИСТ должен основываться на том, какое из двух коморбидных заболеваний в настоящее время находится в фазе активности иммунопатологического процесса и требует лечения. В случае необходимости одновременного воздействия на обе нозологические формы представляется целесообразным отдавать предпочтение терапевтическим режимам, обладающим доказанной активностью в отношении как АИГ, так и сопутствующей патологии. При этом назначение генно-инженерных биологических препаратов должно проводиться специалистами, имеющими опыт подобной терапии, например, в центрах генно-инженерной биологической терапии [2].

3.2.6.7 Лечение АИГ при сочетании с НАЖБП

- **При АИГ в сочетании с НАЖБП подбор ИСТ следует проводить с учетом рисков влияния ИСТ на компоненты метаболического синдрома с целью минимизации осложнений. У пациентов с АИГ/НАЖБП без ЦП при отсутствии**

противопоказаний рекомендуется рассмотреть применение схем 2-й линии, включающих будесонид, для минимизации риска осложнений [561, 560, 561].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: НАЖБП и АИГ могут сосуществовать, оказывая потенциальное синергическое влияние на течение заболевания и снижать эффективность терапии, в связи с чем важно учитывать обе составляющих заболевания [561, 562].

С учетом отрицательного влияния ГК на сахарный диабет и другие составляющие метаболического синдрома наряду с классической схемой ИСТ может применяться более быстрое снижение дозы преднизолона** и его более низкие дозы во время индукции или использование будесонида (в отсутствие ЦП) наряду с ранним добавлением стероидсберегающих препаратов. Пероральный прием будесонида в дозе 9 мг/сут в сочетании с азатиоприном** показал эффективность в инициации и поддержке ремиссии у пациентов с АИГ без ЦП, с низкой частотой специфических для ГК побочных эффектов [398]. Краткосрочное применение ГК, даже в дозах, рекомендованных при АИГ, по-видимому, не оказывает существенного побочного эффекта у пациентов с АИГ и НАЖБП, однако требует контроля состояния со стороны пациентов. При лечении пациентов с АИГ и НАЖБП, получающих ИСТ, необходимо строгое выполнение всех назначений, направленных на коррекцию компонентов метаболического синдрома в сочетании с изменениями образа жизни (снижение потребления калорий, отказ от продуктов, содержащих обработанную фруктозу и алкоголя, соблюдение диеты по средиземноморскому типу и увеличение физической активности) [561] в соответствии с КР «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых» [564].

Лечение ГК в долгосрочной перспективе (например, преднизолон** > 10 мг/сут более 6–8 мес. в случаях невозможности полной отмены) может привести к ухудшению течения заболеваний, ассоциированных с НАЖБП, и поэтому требуется тщательное наблюдение и своевременный пересмотр терапии, направленной на лечение сахарного диабета и артериальной гипертензии [561].

3.2.6.8 Лечение АИГ при сочетании с хроническими вирусными инфекциями

3.2.6.8.1 Лечение АИГ при сочетании с вирусными гепатитами

При выявлении ВГС или активной инфекции ВГВ у пациента с АИГ следует рассмотреть проведение противовирусной терапии (ПВТ) для предупреждения риска

активации инфекции и прогрессии поражения печени [1, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 565, 564, 565, 566, 567, 568].

При наличии у пациента АИГ и выявлении репликации вируса гепатита С или вируса гепатита В лечение начинается с использования безинтерфероновой ПВТ с учетом стадии фиброза в соответствии с действующими КР по лечению ВГВ и ВГС, а после элиминации или подавления гепатотропного вируса следует рассмотреть возможность назначения ИСТ [1, 174, 176, 565].

- **Рекомендуется при назначении ИСТ anti-HBc-позитивным пациентам с АИГ и умеренным и высоким риском реактивации ВГВ вне зависимости от стадии фиброза печени назначение упреждающей ПВТ (нуклеозидами и нуклеотидами с высоким барьером резистентности — энтекавиром или тенофовиром) на весь период ИСТ и не менее 6 мес. (срок определяется компонентами ИСТ) [176, 571, 572].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Реактивация ВГВ может возникать как при хроническом гепатите В, так и при разрешившейся инфекции ВГВ и определяется как увеличение или повторное выявление ДНК вируса гепатита В. Пациенты, получающие ИСТ, находятся в группе риска реактивации ВГВ: 17–55% пациентов, подвергавшихся ранее воздействию ВГВ, во время и после ИСТ имеют риски реактивации ВГВ (при исходном положительном HBsAg доля увеличивается до 100% с развитием острой печеночной недостаточности в 15% случаев) [572, 573].

Риск реактивации ВГВ во время лечения оценивается как высокий (≥10%), умеренный (1–10%) и низкий (<1%) на основании серологического профиля (HBsAg-положительный или HBsAg-негативный/анти-HBc-положительный), наличия или отсутствия прогрессирующего фиброза или ЦП, а также типа, дозы и планируемой продолжительности ИСТ [176, 571]. В зависимости от категории риска может быть определена стратегия превентивного лечения или мониторинга [176, 574].

При планировании ИСТ пациент должен пройти скрининг на ВГВ (определение HBsAg и анти-HBc в сыворотке крови) для оценки наличия инфекции ВГВ и риска ее реактивации во время ИСТ [176, 571, 574, 575].

Рекомендации APASL [571] также предлагают оценивать сывороточный уровень anti-HBs для HBsAg-негативных/анти-HBc-положительных пациентов: потеря anti-HBs при разрешившейся инфекции ВГВ может быть предиктором реактивации ВГВ, а

сывороточный титр anti-HBs > 100 МЕ/мл связан со снижением риска ее развития (при этом anti-HBs не предотвращает реактивации). Но достаточных доказательств в поддержку использования титров анти-HBs для принятия клинических решений при оценке риска рВГВ пока нет.

Реактивация вируса гепатита В определяется следующим образом:

1) при исходном обнаружении HBsAg:

— ≥ 2 log увеличение уровня ДНК ВГВ от исходного уровня;

— обнаружение ДНК ВГВ на уровне > 100 МЕ/мл у пациента с исходно неопределяемым уровнем ДНК ВГВ;

2) при разрешившейся инфекции ВГВ (HBsAg-отрицательный, анти-HBc-положительный):

— обратная сероконверсия HBsAg (HBsAg становится из отрицательного положительным);

— появление ДНК ВГВ при отсутствии HBsAg, обнаруживается ранее неопределяемая ДНК ВГВ [571].

Сложно определить специфический риск конкретного препарата или режима приема лекарств из-за отсутствия систематически собираемых данных и исключения пациентов с ВГВ (даже с разрешившейся инфекцией) в большинстве КИ. Риск реактивации ВГВ у пациентов с АИГ, которые лечатся традиционными схемами преднизолона** или преднизолона** в сочетании с азатиоприном**, неизвестен. Зарегистрированные уровни риска у пациентов, получающих ГК, в основном относятся к лицам, положительным по HBsAg, которые подвержены умеренному риску (1–10%) развития виремии [175, 566]. Эти пациенты требуют упреждающей ПВТ при наличии прогрессирующего фиброза или ЦП. Но это лишь небольшая доля пациентов с АИГ [171, 176, 566, 571, 574].

Традиционные иммунодепрессанты (азатиоприн**, #меркаптопурин, #метотрексат, низкие дозы #циклоспорина), как и терапия ГК в течение ≥4 нед. при аутоиммунных заболеваниях, были связаны с низким риском (<1%) как для HBsAg-позитивных, так и для HBsAg-отрицательных/анти-HBc-позитивных пациентов [176, 571, 574].

Риск увеличивается у HBsAg-негативных и анти-HBc-позитивных пациентов с увеличением дозы и продолжительности лечения ГК [175, 176, 575]. Терапия высокими дозами ГК или назначение анти-В-клеточных препаратов, антагонистов цитокинов, ингибиторов кальциневрина или других иммуноингибирующих агентов может увеличить риск обратной сероконверсии, что необходимо учитывать у HBsAg-негативных/анти-HBc-позитивных пациентов, рассматривая целесообразность назначения упреждающей ПВТ.

Обратная сероконверсия (выявление HBsAg и ДНК ВГВ у ранее HBsAg-отрицательного пациента) наблюдалось главным образом у пациентов, получавших ИСТ из групп умеренного и высокого риска реактивации ВГВ: анти-В-клеточную терапию (прежде всего #ритуксимаб), ингибиторы ФНО-α и химиотерапевтические агенты. Считается, что при применении #ритуксимаба срок ПВТ должен быть не менее 12 мес. [566, 567].

3.2.6.8.2 Лечение АИГ при сочетании с ВИЧ-инфекцией

АИГ редко описывается у ВИЧ-инфицированных пациентов [577]. Причиной развития АИГ *de novo* у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, считается восстановление иммунитета [1, 578]. Некоторые публикации рассматривают сам ВИЧ как триггер АИГ у ВИЧ-инфицированных пациентов [579, 580].

Верификация диагноза АИГ и дифференциальная диагностика с другими причинами поражения печени у таких пациентов, как правило, основываются на данных морфологического исследования печеночных биоптатов [577, 581].

Лечение АИГ у ВИЧ-инфицированных пациентов должно быть индивидуальным с учетом возможных рисков и пользы терапии. Стандартная ИСТ эффективна, при этом необходимо указывать на возможность развития инфекционных осложнений [582].

Однако M. Martínez-Rebollar с совт. указывают, что при условии хорошего контроля у пациентов с ВИЧ и АИГ никаких осложнений ИСТ не наблюдалось [577].

3.2.6.9 Лечение лекарственно-индуцированного аутоиммуноподобного гепатита

- **Рекомендуется у пациентов с ЛИ-АПГ для его лечения рассмотреть отмену причинного лекарственного средства и назначение преднизолона 0,5–1 мг/кг с постепенной его отменой (после нормализации лабораторных показателей состояния печени) и последующим клинико-лабораторным контролем [1, 360, 363, 583, 584, 585].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Основным методом лечения ЛПП является отмена причинного лекарственного средства. Исключение могут составлять случаи, когда препарат назначен по жизненным показаниям, препарату нет альтернативы и (или) риск его отмены превышает пользу [363, 364, 583].

В настоящее время отсутствуют исследования, позволяющие при ЛИ-АПГ определить показания к ИСТ, дозовые интервалы, сроки начала и отмены используемых

препаратов [357, 365], за исключением ЛИ-АПГ, вызванного отдельными лекарственными средствами (преимущественно противоопухолевыми препаратами — моноклональными антителами) [586, 587]. По данным мультицентрового КИ, у пациентов с ЛПП (1/4 из которых имели ЛИ-АПГ), назначение ГК приводило к повышению частоты нормализации ферментов печени, в особенности при тяжелых поражениях, не разрешившихся в течение 30 дней [585].

AASLD рекомендует назначать ИСТ в случаях выраженных симптомов или серьезного заболевания (например, если выполняется закон Хая — сочетание повышения АЛТ > 3 ВГН и билирубина > 2 ВГН), а также если симптомы и лабораторные тесты не улучшаются или ухудшаются после прекращения приема причинного лекарственного средства [1].

EASL рекомендует в тех случаях, когда дифференцировать ЛИ-АПГ и АИГ сложно, назначать *преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг с последующей отменой и пролонгированным наблюдением за пациентом [1]. Курс *преднизолона при ЛИ-АПГ обычно составляет 1–2 мес. [360, 586].

По данным систематического обзора, включившего 5 КИ с ЛИ-АПГ, ГК обеспечивают при этом фенотипе терапевтический ответ с быстрым и длительным эффектом после прекращения приема ГК и без признаков рецидива [584].

Для отдельных лекарственных препаратов, часто вызывающих ЛИ-АПГ (противоопухолевые средства — ингибиторы контрольных точек), при непереносимости ГК или стероидорефрактерной гепатотоксичности разработаны другие схемы ИСТ, включающие ММФ, циклоспорин, такролимус, глобулин антитимоцитарный [587].

- **Рекомендуется у пациентов с ЛИ-АПГ после его разрешения обеспечить наблюдение в течение трех лет с определением активности АЛТ (анализ крови биохимический общетерапевтический) 1 раз в 6 мес. для исключения АИГ [1, 1, 357].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Основным отличием ЛИ-АПГ от истинного АИГ является отсутствие рецидивов [357, 365]. Поэтому всем пациентам, которым устанавливался диагноз ЛИ-АПГ, рекомендуется длительное наблюдение с определением маркера активности (АЛТ) 1 раз в 6 мес. на протяжении трех лет [1].

3.3 Хирургическое лечение

3.3.1 Хирургическое лечение портальной гипертензии

- **Рекомендуется у пациентов с ЦП, вызванным АИГ, с целью хирургического лечения осложнений ПГ следовать КР «Цирроз и фиброз печени» [140, 160, 588].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Хирургическое лечение ПГ при АИГ аналогично лечению при ЦП, вызванном другими причинами.

ПГ является причиной осложнений ЦП, таких как асцит и варикозно расширенные вены пищевода и (или) желудка (которые могут сопровождаться кровотечениями), а также развитием ПЭ вследствие портосистемного шунтирования, гепаторенального синдрома и гиперспленизма [589, 590].

ПГ при АИГ развивается при формировании ЦП. В литературе встречаются единичные описания случаев развития при АИГ идиопатической ПГ (до формирования ЦП), потребовавшей хирургического лечения (эндоскопическая инъекционная склеротерапия и частичная эмболизация селезенки) [591].

Большинство пациентов с АИГ и ЦП, включая пациентов с осложнениями ПГ, хорошо отвечают на ИСТ [370, 592]. Недавно опубликованные результаты долгосрочного наблюдения пациентов с АИГ в стадии ЦП с оценкой осложнений ПГ показали не только стабилизацию, но и предположительно обратимость ПГ на фоне проводимой терапии. Была выявлена значительная связь между достижением нормализации уровня трансаминаз и защитой от развития декомпенсирующего события, а также ТП или смертью [593].

Хирургическое лечение осложнений ПГ, таких как резистентный асцит, рецидивирующее кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, рассматривается в КР «Цирроз и фиброз печени» [92].

Значимым методом, позволяющим улучшить качество жизни пациента в период ожидания ТП у пациентов резистентным асцитом и рецидивирующими кровотечениями из вариксов пищевода и желудка, рассматривается наложение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, TIPS) [594, 595, 596]. У пациентов с ЦП установка TIPS не только улучшает контроль осложнений ЦП, таких как кровотечение из варикозно расширенных вен и асцит, но и повышает выживаемость в целом [95, 597, 598]. Ретроспективное исследование не показало различий в исходах TIPS у пациентов с ЦП аутоиммунной и вирусной этиологии. Данный метод представляется безопасным и эффективным, и его следует рассматривать у пациентов с ЦП вследствие АИГ и варикозным кровотечением [588]. Недавний метаанализ

данных, включающий 12 КИ, в которых сравнивалась эффективность стандартного лечения (рефрактерного асцита и профилактики повторного кровотечения из варикозно расширенных вен) с выполнением TIPS, показал, что TIPS снижает частоту дальнейшей декомпенсации и увеличивает выживаемость [599].

3.3.2 Трансплантация печени

- **Рекомендуется рассмотреть выполнение ТП при ОТАИГ и при декомпенсированном ЦП для предотвращения летального исхода [1, 600, 599, 600, 601, 602].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: АИГ с учетом его распространенности не является частым показанием к ТП, составляя приблизительно 5 и 2–3% от общего числа ТП в США и Европе соответственно [605]. Более того, число ТП, выполненных по поводу АИГ, с течением времени уменьшается [600].

ТП при болезнях печени (в том числе при АИГ) проводится:

— при терминальной стадии поражения печени;

— острой печеночной недостаточности;

— неэффективности терапии, когда ее интенсификация опасна из-за риска септических осложнений;

— развитии ГЦР [606].

ТП может потребоваться, если АИГ выявлен в поздней стадии, полноценная ИСТ невозможна, ответ на ИСТ недостаточный (недостижимый биохимический ответ), а также при несоблюдении режима лечения пациентом. В конечном счете 10–20% пациентов с АИГ нуждаются в ТП [88, 147].

Годичная выживаемость после ТП реципиентов с АИГ составляет 90% [602]. Показатели 5-, 10- и 15-летней выживаемости среди пациентов, которым была проведена ТП по поводу АИГ, по данным канадского исследования [600], составили 86, 82 и 66% соответственно по сравнению с 79, 71 и 60% в исследовании европейского регистра [601]. Несмотря на различия показателей выживаемости, они вполне оптимистичны.

Вопросы показаний к ТП у пациентов с ОТАИГ рассмотрены в разделе 3.2.6.1 «Лечение острого тяжелого АИГ».

- **Рекомендуется у пациентов с декомпенсированным ЦП, вызванным АИГ, с целью определения неотложности выполнения ТП проводить оценку по шкале MELD и ее модификациям [1, 604, 607].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- **Рекомендуется направлять пациентов с ЦП, вызванным АИГ, при значении MELD ≥ 15 баллов в центр трансплантации для внесения в лист ожидания ТП с целью предотвращения летального исхода [1, 608].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Приоритет в листе ожидания ТП изначально определялся сроком ожидания и тяжестью заболевания печени. Прогностический класс ЦП по Чайлд — Пью и введенная позднее шкала MELD (модель терминальной стадии заболевания печени) и ее модификации в настоящее время используются повсеместно для определения приоритетов в листе ожидания [609].

MELD — это прогностическая оценка краткосрочной выживаемости у пациентов с ХЗП. Она используется с 2002 г. для определения приоритетов в распределении органов для пациентов, ожидающих трансплантацию печени. Шкала MELD основана на определении логарифмической зависимости содержания сывороточного креатинина, билирубина, МНО. В шкалу MELD-Na дополнительно входит уровень натрия в сыворотке крови. Полученный балл позволяет уточнить краткосрочный прогноз летального исхода и оценить необходимость направления в центр трансплантации. MELD позволяет прогнозировать 3-месячную летальность у пациентов с терминальными заболеваниями печени [610]. В настоящее время приоритет отдается шкале MELD-Na (см. приложение Г8) [611]. В различных центрах в лист ожидания включают пациентов с показателями, начиная с 15 баллов и выше. В связи с сохраняющимся дефицитом донорских органов, пригодных для трансплантации, при меньших значениях показателей включение в лист ожидания нецелесообразно. В приложении представлены формулы расчета показателей. Существуют электронные калькуляторы для быстрого расчета: http://transpl.moscow/calc/meld, https://medicalc.pro/meld и др.

Показатель MELD не учитывает влияния на прогноз для жизни таких осложнений ЦП, как резистентный асцит, рецидивирующие гастроинтестинальные кровотечения, ПЭ. Поэтому разработаны различные системы коррекции баллов MELD, определяемые локальными рекомендациями трансплантационного центра [612, 613].

Недавно в некоторых странах обновили оценку выживаемости в листе ожидания (MELD 3.0), включив в нее дополнительные переменные (в том числе пол и уровень альбумина в крови) для повышения точности прогнозирования и устранения неравенства

между мужчинами и женщинами [614, 615]. Пока нет убедительных доказательств преимуществ этой оценки для всех пациентов с ЦП, но она представляется обоснованной для применения у женщин с АИГ [616].

- **Рекомендуется после ТП проводить диагностику рецидива у пациентов с АИГ, а также выявление АИГ *de novo* у реципиентов, которым ТП выполнена по иным показаниям, согласно принятой при исходном заболевании: определение уровня иммуноглобулина G, аутоантител, морфологическом исследовании биоптата печени с целью своевременного назначения лечения [1, 617].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Несмотря на то что успешная ТП обеспечивает удовлетворительную выживаемость реципиентов с АИГ, следует учитывать возможность рецидивов заболевания в трансплантате [482].

Рецидив АИГ после ТП определяется как повторное возникновение заболевания в трансплантате печени. По данным различных зарубежных источников, АИГ рецидивирует у 8–12% пациентов в течение 1-го года и у 36–68% в течение 5 лет после ТП [1]. В российском КИ, включавшим 21 реципиента трансплантата печени, частота рецидива оказалась меньшей — всего 5% [618].

Частота рецидивов не зависит от типа трансплантата (родственный или посмертный) [619]. Факторами риска рецидива АИГ считаются молодой возраст реципиента, высокая иммунологическая активность до ТП, ранняя отмена ГК (как несоблюдение режима лечения, так и по рекомендации врача), высокие титры аутоантител перед ТП, сопутствующие аутоиммунные заболевания, ассоциация человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-DR3 и несоответствие HLA-DR4 и тяжелая некровоспалительная активность в эксплантированной печени во время ТП [620, 621, 622].

Диагностика рецидива достаточно сложна в связи с отсутствием специфического маркера. Кроме того, ИСТ может маскировать некоторые признаки исходного заболевания. Рецидив АИГ у реципиентов трансплантата следует заподозрить при повышении активности трансаминаз, или появлении немотивированной лихорадки, или возникновении слабости и утомляемости. Редко рецидив может проявиться возникновением таких симптомов, как желтуха, боль в животе, высыпания на коже, боль в суставах [479, 623].

Проявления рецидива АИГ после ТП неспецифичны, и подобные могут наблюдаться при других осложнениях. О рецидиве АИГ может свидетельствовать повышение уровня IgG (или гипергаммаглобулинемия) вместе с выявлением АНА и (или) АГМА.

Основной гистопатологической особенностью рецидива АИГ после ТП является выраженная активность лимфоцитарного перипортального процесса с инфильтрацией плазматическими клетками в биоптате печени или без нее. Другие патологические изменения включают острый дольковый гепатит с очаговым некрозом гепатоцитов, ацидофильные тельца с лимфоплазмоцитарными клетками, псевдорозеткование гепатоцитов, перивенулярное лимфоплазмоцитарное воспаление и сливной и мостовидный некроз с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (выраженная некровоспалительная активность) [624, 625].

При подозрении на рецидив АИГ после ТП необходимо проводить дифференциальную диагностику с Т-клеточным отторжением, лекарственной гепатотоксичностью, *de novo* стеатогепатитом, вирусными гепатитами для определения тактики лечения [1].

Рецидив АИГ после ТП требует немедленного лечения, поскольку почти половина случаев устойчивы к терапии и приводят к отторжению трансплантата. В легких случаях увеличивают дозы поддерживающей ИСТ, в тяжелых назначается преднизолон** в дозе не менее 30 мг/сут и азатиоприн** 1–2 мг/кг/сут с последующим постепенным снижением доз преднизолона** [471, 606, 623]. Может также быть использована комбинация преднизолона** и ММФ** [622, 623]. При улучшении лабораторных показателей доза преднизолона** снижается до 5–10 мг в течение 1–2 мес. [620]. В случаях с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться повторная ТП, которую приходится выполнять у 33–60% пациентов с рецидивом АИГ [480, 606].

Под АИГ *de novo* понимают комплекс клинических и лабораторных характеристик АИГ у пациентов, перенесших ТП по причинам, отличным от АИГ и ОТАИГ. В своем последнем обновлении рабочая группа Банфф по патологии аллотрансплантата печени предложила заменить термин «АИГ *de novo*» на «обогащенное плазматическими клетками отторжение» [626]. Отдельные авторы предлагают использовать термин «плазмоклеточный гепатит» [627].

АИГ *de novo* может развиваться после ТП, в том числе у взрослых лиц [627], в особенности у реципиентов, перенесших трансплантацию по поводу ПБХ и хронического гепатита С [1]. Предполагаемая частота АИГ *de novo* у взрослых после ТП составляет 3% с общей частотой 4 случая на 1000 пациенто-лет [628]. Развитие АИГ *de novo* не оказывает влияния на долгосрочную выживаемость пациентов после ТП, что, вероятно, объясняется эффективным лечением [479, 628]. Факторами риска АИГ *de novo* считаются пожилой

возраст донора печени, несоответствие генотипа t-глутатион-S-трансферазы (GSTT1) донора и реципиента, использование антилимфоцитарных антител, такролимуса [606, 629].

Диагностика АИГ *de novo* аналогична диагностике АИГ [606]. Основными препаратами для лечения АИГ *de novo* являются преднизолон** и азатиоприн**, возможно, применение ММФ [620].

- **Рекомендуется после выполнения ТП пациентам с АИГ для предотвращения рецидива заболевания и реакции отторжения трансплантата постепенное снижение суточной дозы преднизолона** под контролем лабораторных показателей состояния печени [1, 482, 618, 623, 630].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Риск острого и хронического отторжения у пациентов, перенесших ТП печени при АИГ, выше, чем у пациентов, которым ТП выполнена по другим показаниям. ГК могут предотвращать развитие отторжения или рецидива в долгосрочной перспективе, однако обычно их дозу снижают, чтобы уменьшить риск инфекций и побочных эффектов. Вопрос о том, как долго следует принимать ГК для предотвращения отторжения и рецидива у пациентов с АИГ, остается спорным, поскольку недостаточно КИ по долгосрочному применению ГК после ТП при АИГ. В одном КИ было показано, что длительное лечение ГК в низких дозах в сочетании с другими иммунодепрессантами снижало частоту рецидивов АИГ [630]. В недавних рекомендациях AASLD подчеркивается, что данные, подтверждающие долгосрочное применение ГК для предотвращения отторжения после ТП, потери трансплантата и рецидива, ограничены, а такое лечение не оправдано. Поэтому предложено постепенно снижать дозу ГК после ТП [623]. В рекомендациях EASL нет четких указаний на то, как долго следует принимать ГК пациентам с АИГ после ТП [1]. В национальном руководстве указывается, что использование преднизолона в низких дозах (менее 5 мг) благотворно влияет на функцию трансплантата в целом, профилактику рецидива и (или) ремиссию основного заболевания, послужившего причиной ТП, а также развитие острого отторжения [631].

Тем не менее окончательно не установлено, что какой-либо иммуносупрессивный режим предпочтителен для длительного ведения пациентов, перенесших трансплантацию по поводу АИГ. В систематическом обзоре и метаанализе не доказана эффективность влияния включения низких доз ГК в режимы поддерживающей ИСТ на частоту рецидивов АИГ после ТП [471, 618].

Альтернативный подход заключается в тщательном отборе пациентов с высоким риском рецидива, им должна быть усилена ИСТ, и они должны получать ГК длительно. ГК следует постепенно снижать при тщательном наблюдении с учетом риска развития диабета, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и остеопороза [632]. Пока не будет разработан конкретный маркер или не будет разработана стандартизация диагностики рецидива АИГ или *de novo* АИГ, продолжительность использования ГК остается предметом споров. Ранняя диагностика и коррекция лечения имеют жизненно важное значение при рецидиве АИГ, поскольку риск потери трансплантата велик [606].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфические меры реабилитации при АИГ не разработаны.

Предполагается, что большинство пациентов с острыми заболеваниями печени и ХЗП хорошо переносят умеренную физическую нагрузку [633, 634]. По данным экспериментальной работы на животной модели, физические упражнения могут менять внутрипеченочный иммунный фенотип, создавая среду, менее восприимчивую к острому поражению печени [635]. Физические упражнения при аутоиммунных заболеваниях могут оказывать позитивную роль [636], но при АИГ их воздействие не изучалось. Важное значение может иметь психологическая реабилитация.

- **Рекомендуется рассмотреть необходимость консультации медицинского психолога у пациентов с АИГ с целью психологической реабилитации [637, 638, 639].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Качество жизни пациентов с АИГ снижено вне зависимости от активности заболевания [640].

Психологическая реабилитация направлена на социальную и психическую адаптацию пациентов к заболеванию, его лечению и изменению вследствие такого образа жизни. Клинико-психологическая помощь при АИГ может благоприятно сказываться на приверженности пациента к лечению.

Особенности ведения пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, возникающими на ИСТ, включая потребность в психиатрической помощи, рассматриваются в разделе 5.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

Профилактика АИГ не разработана. Раннее выявление АИГ — это скрининговые обследования групп риска АИГ, которые включают пациентов, перенесших острые вирусные гепатиты А и В, страдающих аутоиммунным тиреоидитом и другими иммуноопосредованными заболеваниями [573], а также женщин в периоде перименопаузы [641]. Необходима просветительская работа среди врачей, наблюдающих пациентов группы риска АИГ (терапевтов, врачей общей практики, инфекционистов, эндокринологов и др.).

В ряде исследований табакокурение относят к факторам риска АИГ, однако эти данные требуют проверки [642].

Профилактические мероприятия при АИГ предполагают меры, направленные на предотвращение побочных эффектов ИСТ, их выявление и предотвращение (контроль режима приема, правильного дозирования лекарственных препаратов), а также своевременное выявление дополнительных факторов, способствующих ухудшению течения АИГ и их коррекцию: начинающейся декомпенсации ЦП, новых осложнений и недостаточности питания.

Сроки лабораторных и инструментальных исследований, направленных на профилактику осложнений и контроль над эффективностью лечения, указаны в табл. 2.

Таблица 2. Ориентировочные сроки проведения лабораторных и инструментальных исследований на фоне лечения

Показатели	Период индукционной терапии	Период поддерживающей терапии (после достижения полного биохимического ответа)
Клинический анализ крови	Через 7 дней, далее 1 раз в 2 нед., далее — 1 раз в 1 мес. в зависимости от исходного состояния и ответа на терапию	1 раз в 3–6 мес.*

Биохимический анализ крови	Через 7 дней, далее 1 раз в 2 нед., далее — 1 раз в 1 мес. в зависимости от исходного состояния и ответа на терапию	1 раз в 3–6 мес.*
Сывороточный IgG	Через 4 нед. и 6 мес.	1 раз в 3–6 мес.
Эластометрия печени	До назначения ИСТ (при АЛТ < 5 ВГН)	Через 6 мес. после начала ИСТ, далее — 1 раз в год
УЗИ брюшной полости	До назначения ИСТ	Скрининг ГЦР каждые 6 мес. при наличии ЦП
Биопсия печени	До назначения ИСТ	Повторное проведение при наличии показаний (возможно проведение при отсутствии ответа, неполном ответе, перед планированием отмены ИСТ)
Осмотр офтальмолога	–	1 раз в год
Рентгеновская денситометрия костной ткани	Перед началом ИСТ	1 раз в 1–3 года при терапии ГК (в зависимости от исходных показателей)
Флюорография или рентгенография органов грудной клетки (легких)	Перед началом ИСТ	1 раз в год

* При ЦП кратность оценки сывороточных показателей определяется КР «Фиброз и цирроз печени».

5.1.1 Профилактика осложнений терапии

- **Рекомендуется с пациентами с АИГ проводить беседу о необходимости строгого соблюдения режима лечения и обсуждать возможные побочные эффекты ИСТ**

и пути их преодоления для улучшения приверженности к лечению и профилактики осложнений [643, 644].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: У пациентов с АИГ требуется своевременно выявлять потенциальные факторы риска развития осложнений долгосрочного лечения и устранять для улучшения приверженности к терапии и прогноза [645, 646]. Так, почти половина пациентов страдают от развития косметических дефектов и ожирения при приеме ГК [647], что в ряде случаев приводит к снижению приверженности к лечению. У 5–20% пациентов с АИГ на терапии ГК появляются такие осложнения, как психоз, катаракта, остеопоретические переломы позвонков, синдром Кушинга, а стероидный диабет диагностируют у каждого пятого пациента [374, 375].

Необходимо повышать осведомленность пациентов о болезни и терапии, для того чтобы пациенты понимали не только возможные побочные эффекты лекарственных средств, но и преимущества достижения терапевтической ремиссии и сравнительные риски, связанные с неадекватным лечением [648]. Соблюдение режима приема лекарств редко обсуждается с пациентами, и врачи могут быть недостаточно осведомлены об этой проблеме. Несоблюдение доз и режима лечения является обычным явлением среди пациентов с хроническими заболеваниями, особенно молодого возраста и подростков [643, 648]. Поэтому необходимо уделять особое внимание молодым пациентам для обеспечения приверженности к лечению.

- **Рекомендуется при подозрении на развитие на фоне ИСТ, включающей ГК, тревожно-депрессивных расстройств направить пациента с АИГ на консультацию врача-психиатра для их своевременного выявления и лечения, а также рассмотреть коррекцию доз ГК [188, 643, 644, 649].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Применение ГК и других иммунодепрессантов у пациентов с АИГ связано с рисками развития тревожных состояний и депрессии, ухудшением качества жизни независимо от типа стероида, дозы и биохимического ответа [650, 651]. Депрессия и тревожные состояния чаще встречаются у пациентов с АИГ, чем в общей популяции [640, 643], главным образом из-за опасений по поводу прогрессирования заболевания [650]. Депрессия умеренной степени и тяжелая отмечается у 19 и 10% пациентов соответственно и коррелирует с физической утомляемостью. Тревога преимущественно связана с

заблуждениями о природе и исходах заболевания и его лечении. Комбинированные эффекты депрессии, тревоги и связанной с ГК эмоциональной лабильности могут предрасполагать к несоблюдению режима лечения, влиять на результаты лечения, качество жизни и приверженность к терапии [640, 652].

Выполнение скрининговых тестов для выявления признаков тревоги и депрессии и может быть полезно при определении пациентов, требующих осмотра врача-психиатра [638, 639].

- **Рекомендуется проводить контрольное УЗИ органов брюшной полости (комплексное) каждые 6 мес. для своевременного выявления ГЦР у следующих групп пациентов с АИГ: а) с ЦП; б) с ЦП в дебюте заболевания, регрессировавшим на фоне лечения; в) без ЦП и с дополнительными факторами риска ГЦР [1, 84, 87, 653, 654].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В систематическом обзоре и метанализе, оценивающим 25 КИ и 6528 пациентов, наблюдавшихся в течение медианного периода 8 лет, показатель заболеваемости ГЦР у пациентов с АИГ составил 3,06 на 1000 пациенто-лет, а у пациентов с ЦП при постановке диагноза АИГ — 10,07 на 1000 пациенто-лет. Практически все пациенты с ГЦР и АИГ имели признаки ЦП до или во время диагностики ГЦР. При этом риск ГЦР, по-видимому, ниже у пациентов с АИГ и ЦП с АИГ по сравнению с пациентами с ЦП при вирусных гепатитах и ПБХ [84].

Другой систематический обзор, включавший 11 КИ и 8460 пациентов с АИГ и средним периодом наблюдения около 10 лет, показал частоту ГЦР у пациентов с АИГ 5,1–6,2%. При этом у пациентов с АИГ и ЦП выявление ГЦР варьировало от 0,2 до 12,3%, а доля ГЦР у пациентов с АИГ без ЦП была оценена в 1,03% [86].

По данным недавнего наблюдательного многоцентрового КИ 1428 пациентов с АИГ, включенных в ретроспективный регистр IAIHG в Европе и Канаде, у 1,7% из них развился ГЦР, показатель заболеваемости составил 1,44 случая на 1000 пациенто-лет. При этом кумулятивная заболеваемость ГЦР увеличивалась с течением времени (0,6% за 5 лет, 0,9% за 10 лет, 2,7% за 20 лет и 6,6% за 30 лет наблюдения) [87].

В ряде исследований оценивались предикторы развития ГЦР при АИГ.

Основным фактором риска развития ГЦР является ЦП при постановке диагноза АИГ и его развитие в процессе лечения [87, 655, 656, 657, 658]. Так, у пациентов, у которых развился ЦП во время наблюдения, заболеваемость ГЦР также повышалась: кумулятивная

заболеваемость ГЦР составила 2,6; 4,6; 5,6 и 6,6% через 5, 10, 15 и 20 лет после развития ЦП соответственно [87].

Выявлены независимые дополнительные факторы риска развития ГЦР. В упомянутом выше многоцентровом КИ у пациентов с АИГ, включенных в ретроспективный регистр IAIHG, независимыми факторами риска развития ГЦР на исходном уровне, кроме ЦП (относительный риск (ОР) 3,17), были ожирение (ОР 2,94) и наличие перекрестного синдрома ПСХ/АИГ (ОР 5,18) [87].

Фактором риска развития ГЦР, вероятно, является сохранение или возобновление активности АИГ. Так, в японской когорте фактором риска развития ГЦР при АИГ, кроме ЦП, при постановке диагноза АИГ был аномальный уровень АЛТ [657]. Кроме того, риск развития ГЦР повышался у пациентов с множественными рецидивами [645], в том числе на фоне терапии ГК [656]. Сама по себе ИСТ продолжительностью 3 года и более определялась как фактор риска развития ГЦР [656]. По некоторым данным, факторами риска развития ГЦР при АИГ являются старший возраст [659, 660] и продолжительность заболевания, при этом АГМА-позитивность снижала вероятность развития АИГ [660]. В отдельных работах риск ГЦР был повышен у мужчин с АИГ [656], в других — половых различий не наблюдалось [658].

УЗИ печени 1 раз в 6 мес. — основной скрининговый метод выявления ГЦР [653]. В метаанализе показано, что при ЦП УЗИ выявляет любую стадию ГЦР с чувствительностью 84%, но раннюю стадию ГЦР — с чувствительностью только 47% [661].

Другим возможным методом своевременного выявления ГЦР считается определение альфа-фетопротеина — наиболее широко используемого сывороточного опухолевого маркера ГЦР. При этом следует учитывать, что ГЦР может протекать без повышения альфа-фетопротеина [662]. По данным метаанализа, оценивающего возможности раннего выявления ГЦР при ЦП, добавление определения альфа-фетопротеина к УЗИ повышает чувствительность диагностики, но снижает специфичность [661].

КИ, оценивавших операционные характеристики различных методов раннего выявления ГЦР именно при АИГ, не проводилось. Согласно данным шведских исследователей, хотя риск гепатобилиарного рака при АИГ был повышен, однако он ниже показателей, при которых скрининговое наблюдение за пациентами с ЦП считается экономически эффективным [663]. Тем не менее все ведущие гепатологические ассоциации рекомендуют осуществлять скрининг ГЦР у пациентов с АИГ и ЦП [1, 1], а APASL —

наблюдение с точки зрения выявления ГЦР у всех пациентов с АИГ и строгое наблюдение у пациентов с ЦП, старшего возраста или с множественными рецидивами АИГ [137].

- **Рекомендуется проводить беседу с пациентами с АИГ, получающими ИСТ, о мерах профилактики рака кожи и необходимости выполнения рекомендаций по скринингу внепеченочных злокачественных новообразований для снижения риска их развития и своевременного выявления [1, 653, 654, 664].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: АИГ связан с повышенным риском развития внепеченочных злокачественных опухолей [663, 665, 666].

Около 5% пролеченных пациентов с АИГ заболевают внепеченочными злокачественными новообразованиями из различных типов клеток (шейка матки, лимфатическая ткань, молочная железа, мочевой пузырь, мягкие ткани и кожа) [667]. Немеланомный рак кожи является наиболее частым [668], а стандартизированный коэффициент заболеваемости для внепеченочных злокачественных новообразований составляет 2,7 (95% ДИ 1,8–3,9) [669].

В рамках общенационального шведского популяционного когортного исследования, включавшего 5268 взрослых с АИГ, показана связь с немеланомным раком кожи (ОР 2,69) и лимфомой (ОР 1,89). Анализ случаев у братьев и сестер дал аналогичные оценки риска развития любого вида рака (ОР 1,84) и ГЦР (ОР 23,10) [665].

Эти риски оправдывают стратегии профилактики, которые включают соблюдение стандартных мер по выявлению внепеченочной злокачественности. Для первичной профилактики немеланомного рака кожи требуется уменьшить воздействие солнечного света на кожу, в первую очередь избегать пиковых часов солнечной активности и не прибегать к искусственному загару. Следует информировать пациентов о вреде чрезмерной инсоляции, необходимости обращать внимание на изменения кожи и при выявлении любых изменений обращаться к дерматологу [1, 654, 664].

- **Рекомендуется пациентам с АИГ, получающим ИСТ, включающую ГК, для своевременного выявления катаракты и глаукомы выполнять ежегодный осмотр офтальмолога [1, 670].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В мультицентровом КИ, включавшем 476 пациентов со средним сроком наблюдения 13 лет (диапазон 1–40 лет), катаракта развилась у 9% пациентов в

среднем в возрасте 66 лет (от 36 до 86 лет). Дозы преднизона (преднизолона)**, превышающие 5 мг/день, повышали вероятность развития катаракты с учетом применения будесонида, пола и возраста на тот момент. Наличие ЦП не увеличивало вероятность развития катаракты (ОШ 0,7). Эффект преднизолона** на вероятность развития катаракты сохранялся в течение 1 года. Применение будесонида** также повышало вероятность развития катаракты, этот эффект не зависел от применения преднизона (преднизолона) в течение предыдущих 1–3 лет [400, 669].

- **Рекомендуется пациентам с АИГ перед началом терапии ГК, а также на фоне ИСТ, включающей ГК, проводить активный мониторинг МПКТ методом рентгеноденситометрии (рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости) каждые 1–3 года (в зависимости от базового значения МПКТ), а также оценивать риски остеопоретических переломов с помощью прогностического инструмента FRAX для своевременного выявления остеопороза [366, 671, 672, 673, 674].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Остеопороз — распространенное внепеченочное осложнение АИГ. Возрастное ухудшение микроархитектуры кортикальной кости, скорее всего, является основным фактором, способствующим наблюдаемому повышению риска переломов у этих пациентов [672].

Почти 20% пациентов с АИГ старше 50 лет имеют остеопороз. Известно, что основными факторами риска остеопороза считаются: прошлый или длительный прием ГК, постменопаузальный статус, низкоэнергетические (малотравматичные) переломы в прошлом и возраст (>65 лет для женщин и >70 лет для мужчин) [675]. К независимым факторами риска остеопороза при АИГ относят: пожилой возраст, длительность приема ГК (>90 мес.), ИМТ < 23 кг/м^2 и фиброз печени (жесткость печени при ТЭ > 8 кПа) [671].

Основным инструментальным методом диагностики остеопороза является измерение МПКТ методом рентгеноденситометрии (двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, DEXA) [675]. Оценка МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничных позвонков и бедер у пациентов с факторами риска остеопороза должна проводиться исходно и каждые 1–3 года у взрослых пациентов, имеющих факторы риска остеопороза.

Для оценки вероятности перелома у пациента, принимающего системные ГК, помимо денситометрии, рекомендуется использовать способ FRAX (https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs) [675]. Это метод прогнозирования вероятности остеопоретических переломов на основе оценки клинических факторов риска с учетом МПКТ и без него в области шейки бедра по данным рентгеноденситометрии. FRAX определяет абсолютный риск перелома у мужчин и женщин старше 40 лет (у женщин в постменопаузе) в течение ближайших 10 лет. Он рассчитывается отдельно для каждой страны, для России — по модели, апробированной на российской популяции. При высоких рисках переломов по FRAX решение вопроса о противоостеопоретической терапии проводится вне зависимости от данных рентгеноденситометрии.

EASL рекомендует проводить исследование DEXA у пациентов с ХЗП со следующей частотой: 1 раз в 2–3 года — при нормальном значении T-score > –1,5; каждые 1–2 года — при остеопении T-score ≤ –1,.5 и > –2,5; ежегодно — при остеопорозе T-score ≤ –2,5 [366]. Однако конкретных данных, подтверждающих эту рекомендацию именно при АИГ, нет.

При выявлении снижения МПКТ дальнейшая кратность обследования определяется КР «Остеопороз и остеопатии». Согласно им, проведение двухэнергетической рентгеноденситометрии (DEXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости у пациентов с ранее установленным остеопорозом выполняется с временным интервалом не менее 12 мес. от первого исследования [674].

- **Рекомендуется пациентам с АИГ, получающим терапию ГК, принимать в профилактических дозах холекальциферол (400–800 МЕ/сут) и препараты кальция (1000–1200 мг/сут), а при развитии недостаточности/дефицита витамина D осуществлять коррекцию для снижения риска осложнений [1, 366, 676, 677, 678, 679].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Остеопороз, вызванный ГК, является одной из наиболее распространенных форм метаболического заболевания костей. Применение ГК является значимым фактором риска развития вторичного остеопороза у пациентов с АИГ. У пациентов, которые получают высокие дозы ГК (суточная доза 15 мг и более, кумулятивная доза более 1 г), существенно повышается риск переломов [366].

Рекомендуется при расчете 10-летней вероятности развития патологических переломов (FRAX) у пациентов, принимающих преднизолон** в течение 3 мес. и более,

увеличить индивидуальный показатель на 15% в связи с повышенным риском вероятности перелома [674].

Кроме того, считается, что уровень кальция является фактором регенерации печени [680].

Исследование биохимических параметров крови: уровней общего кальция, креатинина (с расчетом СКФ), неорганического фосфора, глюкозы, активности ЩФ следует проводить всем пациентам с впервые установленным диагнозом остеопороза, а также при неэффективности ранее назначенной терапии с целью дифференциальной диагностики с другими причинами повышенной хрупкости скелета [674].

Применение препаратов кальция и холекальциферола для профилактики остеопороза поддерживается результатами эпидемиологических исследований с доказанными снижением или обратимостью естественной утраты костной ткани [674]. Потребление кальция (1000–1200 мг/день) и витамина D (не менее 400–800 МЕ/день), в том числе за счет рационального питания, рекомендуется пациентам, получающим ГК [675, 681]. Однако исследований, подтверждающих или опровергающих эти предложения при лечении АИГ, не проводилось.

EASL предлагает оценивать сывороточный уровень 25(OH)D и добавлять пероральный витамин D пациентам с ХЗП при показателе <20 нг/мл (до достижения уровня >30 нг/мл) [366]. AASLD рекомендует пациентам, получающим терапию ГК, принимать в профилактических дозах препараты витамина D (400–800 МЕ/сут) и кальция (1000–1200 мг/сут) [1].

Метаанализ РКИ по профилактике и лечению остеопороза у пациентов, получавших ГК, с помощью активных аналогов витамина D_3 продемонстрировал благоприятное воздействие на минеральную плотность костей и снижение риска переломов позвонков (ОР 0,56) [682].

Основой профилактики и лечения остеопороза являются изменения образа жизни: питание, физическая активность и предотвращение падений. Регулярные упражнения с весовой нагрузкой могут помочь контролировать массу тела и устранить неподвижность как причину еще большей потери костной массы [674, 681], улучшая устойчивость пациентов к остеопорозу и снижая риски переломов, однако наиболее эффективные варианты физической активности для этой цели не определены [683].

- **Рекомендуется пациентам с АИГ рассмотреть определение содержания общего 25(OH)D в сыворотке крови для выявления и своевременной коррекции недостаточности или дефицита витамина D [681, 684, 685, 686].**

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: При ряде клинических состояний (прием определенных лекарственных препаратов, таких как ГК, низкий синтез витамина 25(OH)D, нарушения функции печени) следует оценивать статус витамина D [687].

Дефицит витамина D обычно присутствует у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями печени, в том числе с АИГ, может быть связан с гистологической активностью, прогрессирующим фиброзом печени и отсутствием ответа на ГК-терапию при АИГ [676].

Недостаточность витамина D (сывороточный уровень 25(OH)D ≤ 29 нг/мл) встречается у 68–81% пациентов с АИГ [684], а дефицит витамина D (сывороточный уровень 25(OH)D < 20 нг/мл) — в 20% случаев [685]. Тяжелый дефицит витамина D является негативным прогностическим биомаркером при АИГ [684, 685, 688]. Эти данные определяют потребность в оценке уровня 25(OH)D в сыворотке крови у всех пациентов при постановке диагноза и необходимость коррекции витамина D по клиническим показаниям.

Не исследовались оптимальные сроки контроля сывороточного 25(OH)D. Предполагается, что он должен определяться при постановке диагноза. Рутинное динамическое исследование концентрации 25(OH)D при приеме холекальциферола не рекомендуется. Повторная оценка уровня 25(OH)D рекомендуется у пациентов с исходным тяжелым дефицитом витамина D (или сохраняющимся риском тяжелого дефицита) через 8–12 нед., у остальных пациентов — не ранее чем через 6 мес. лечения. Определение 25(OH)D после применения препаратов нативного витамина D в лечебных дозах рекомендуется проводить как минимум через три дня с момента последнего приема препарата. При определении уровней 25(OH)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода [686, 689].

- **Рекомендуется при выявлении остеопороза при АИГ проводить противоостеопоретическое лечение с целью снижения риска переломов совместно с врачом-эндокринологом [671, 674, 690, 691, 692, 693, 694, 695].**

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: EASL рекомендует в лечении остеопении и остеопороза при АИГ использовать препараты кальция (1000–1200 мг/сут), витамина D (400–800 МЕ/сут или 260 мкг/каждые 2 нед.) для поддержания их нормального уровня, а бифосфонаты (а также

новые противоостеопоретические лекарственные средства) — для лечения остеопороза [366].

Бисфосфонаты (корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани) являются антикатаболическими препаратами, которые увеличивают массу костей и снижают частоту переломов при постменопаузальном остеопорозе. Многочисленные исследования подтверждают эффективность их применения в снижении риска переломов у женщин как с остеопорозом, так и с остеопенией в постменопаузе [674, 675, 681, 696, 697, 698]. Но их эффективность при АИЗП, кроме ПБХ, не полностью определена в основном из-за очень ограниченного количества исследований, включавших небольшое количество пациентов [699, 700, 701]. Этидронат, алендронат и ибандронат увеличивают массу костей у пациентов с ПБХ, и результаты у этих пациентов аналогичны результатам у пациентов с остеопорозом, связанным с другими причинами [702, 703, 704].

Американская гастроэнтерологическая ассоциация (American Gastroenterological Association, AGA) рекомендует бисфосфонаты для профилактики и лечения остеопороза у пациентов с известным остеопорозом, переломами вследствие хрупкости или на длительной терапии ГК (уровень убедительности рекомендаций D — при заболеваниях печени, A — относительно снижения риска переломов у женщин в постменопаузе и переломов позвонков у мужчин с остеопорозом и пациентов, принимающих ГК) [694].

Бисфосфонаты показали определенную положительную роль у пациентов с остеопорозом. Благоприятные эффекты были зарегистрированы при использовании золедроновой кислоты и еженедельнм приеме алендроната. Так, золедроновая кислота снижает метаболизм костей и приводит к снижению частоты переломов у пациентов [705, 706].

Серьезных побочных эффектов не наблюдалось, и потенциальные вредные эффекты бисфосфонатов не были зарегистрированы у пациентов с ХЗП.

Метаанализ показал эффективность в улучшении МПКТ при ГК-индуцированном остеопорозе не только бисфосфонатов, но и терипаратида и деносумаба [707]. Недавно Американская ассоциация клинических эндокринологов / Американская коллегия эндокринологии (AACE/ACE) рекомендовали деносумаб в качестве терапии 1-й линии для пациентов с высоким риском переломов и тем, которые не могут использовать пероральную терапию [708]. Опубликовано проспективное КИ эффективности и безопасности деносумаба в течение 12 мес. при ХЗП, в том числе при АИГ [691, 692]. Небольшое КИ по применению деносумаба показало улучшение плотности костей у пациентов с АИГ, леченных ГК [709].

Однако необходимы дальнейшие исследования по оптимальной противоостеопоретической терапии при АИГ.

- **Рекомендуется выполнение эзофагогастродуоденоскопии до начала ИСТ пациентам с АИГ, имеющим факторы риска развития эрозивно-язвенных поражений и кровотечений (язвенная болезнь (ЯБ) и (или) желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе), а также получающим нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по поводу сопутствующих заболеваний с целью предотвращения желудочно-кишечных осложнений [468, 710].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Существуют противоречивые данные относительно риска ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки у пациентов, получающих ГК. Два метаанализа не обнаружили повышенного риска ЯБ при приеме ГК, в то время как другой показал, что ЯБ является редким осложнением ГК, встречающимся у 0,4–1,8% пациентов [711, 712, 713]. В КИ («случай — контроль») не выявлено повышенного риска развития ЯБ при любой дозе или продолжительности терапии ГК [714].

Сочетание терапии ГК с НПВП резко увеличивает риск ЯБ [715]. Так, в КИ («случай — контрол»ь) наблюдалось значительное повышение риска развития язв среди пациентов, принимавших эту комбинацию (ОР 4,4) [711].

Метаанализ 71 РКИ показал низкий, но независимый риск кровотечения, вызванного ГК [712]. У пациентов, принимавших высокие дозы ГК, ОР развития желудочно-кишечных кровотечений был немного повышен (ОР 1,89) [716]. Метаанализ, сравнивающий применение ГК с плацебо, выявил повышенный риск кровотечения или перфорации, ограниченный только госпитализированными пациентами [717]. Метаанализ двойных слепых РКИ, сравнивающих ГК и плацебо и включавший 159 КИ (33 253 пациента), показал, что ГК повышают риск развития желудочно-кишечного кровотечения или перфорации на 40% преимущественно у госпитализированных пациентов, а в амбулаторных условиях он не является статистически значимым [717].

Пациентам, которым необходимо принимать комбинацию ГК и НПВП, рекомендуется назначать ингибиторы протонной помпы (ИПП). У пациентов с другими факторами риска ЯБ (ЯБ в анамнезе, госпитализация, прием других ульцерогенных лекарственных средств и т. п.), следует рассмотреть назначение ИПП. Тем, кто принимает

ГК без НПВП и не имеет других факторов риска, рутинное использование ИПП не рекомендуется [710].

Таким образом, профилактическое назначение антисекреторных средств на этапе индукционной терапии показано лишь пациентам с повышенным риском язвообразования. Однако, AASLD рекомендует при инициации терапии АИГ назначать ГК одновременно с антацидами [1]. В то же время способность антацидов предупреждать язвообразование в ЖКТ сомнительна [718] и они не входят в рекомендации по профилактике НПВП-гастропатий [720]. ИПП эффективно предотвращают появление повреждений гастроинтестинальной слизистой оболочки на фоне приема потенциально ульцерогенных препаратов [720].

- **Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии пациентам с АИГ и жесткостью печени по данным ТЭ >20 кПа, или количеством тромбоцитов в периферической крови менее ≤150×10^{9}/л, или доказанным ЦП для выявления варикозно-расширенных вен пищевода и желудка и оценки риска кровотечений [95].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Консенсус «Бавено VII» рекомендует для своевременного выявления клинически значимых проявлений ПГ выполнять эзофагогастродуоденоскопию пациентам с ЦП и жесткостью печени по данным ТЭ >20 кПа или количеством тромбоцитов в периферической крови менее ≤150×10^{9}/л [95]. Эта рекомендация относится к ЦП любой этиологии, АИГ в стадии ЦП; других пороговых показателей, на основании которых рекомендуется скрининг варикозного расширения вен пищевода, не разработано.

- **Рекомендуется при вакцинации пациентов с АИГ (в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниями) с целью снижения риска ее неэффективности выполнять вакцинацию до ИСТ или в период поддерживающей ИСТ, кроме случаев, требующих неотложной вакцинации [1, 174, 176, 721, 722, 723].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Пациенты с ХЗП и ЦП или без ЦП находятся в группе риска развития печеночной декомпенсации при заражении вирусными или бактериальными инфекциями. Некоторые инфекционные заболевания, профилактика которых возможна с

помощью вакцинации, могут быть более распространены или протекать тяжелее у пациентов с ХЗП, в том числе на стадии ЦП, и у реципиентов после ТП, чем среди населения в целом [722, 724]. Ряд консультативных комитетов по иммунизации в клинической практике в настоящее время рекомендуют вакцинацию при ХЗП против вируса гепатита А (HAV), ВГВ, гриппа, пневмококка, опоясывающего лишая, столбняка, дифтерии, коклюша и SARS-CoV-2 [723, 725]. Вакцинацию желательно проводить до начала ИСТ [726].

Систематический обзор и метаанализ 12 КИ, посвященных вакцинации против гриппа при ХЗП, показали, что уровень сероконверсии составил ~80% для штамма A/H_1N_1 и ~87% для штамма В. Хотя не было существенного влияния на смертность от всех причин, вакцинация снизила потребность в госпитализации на 27% [727].

Восприимчивость у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени к инфекции, вызванной вирусом гепатита А (ВГА) и вирусом гепатита В (ВГВ), составила 51 и 86% соответственно, а частота инфицирования составила 1,3 (для ВГА) и 1,4 (для ВГВ) на 1000 человеко-лет [721].

Пациентам, незащищенным от инфекций, вызванных ВГА и ВГВ, следует по возможности пройти вакцинацию перед ИСТ. Защитные антитела вырабатываются у всех пациентов, вакцинированных от ВГА, и у 76% пациентов, вакцинированных от ВГВ, при этом неудачи вакцинации в основном приписываются влиянию ИСТ [721, 723].

Не было обнаружено убедительной связи между вакцинацией против вируса гепатита В и возникновением аутоиммунных заболеваний: только одно исследование показало повышенный риск между иммунизацией против гепатита В и аутоиммунным заболеванием [728, 729].

Инактивированные вакцины предпочтительнее живых ослабленным лицам, получающим высокие дозы ИСТ, из-за риска распространения инфекции (скорее, потенциального, поскольку подобных случаев зарегистрировано мало) [723, 725, 730].

5.2 Наблюдение

- **Рекомендуется после достижения полного биохимического ответа на ИСТ у пациентов с АИГ выполнять регулярный контроль лабораторных показателей активности заболевания и безопасности лечения, включающий анализ крови биохимический общетерапевтический и исследование уровня иммуноглобулина G в крови для оценки эффективности лечения [1, 1, 137, 374, 375].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Оптимальные сроки контроля лабораторных и инструментальных показателей активности заболевания не изучались в КИ. Из лабораторных показателей требуется мониторинг клинического анализа крови, анализа крови биохимического (общетерапевтического) и уровня иммуноглобулина G в крови. Исследуемые параметры биохимического (общетерапевтического) анализа крови должны обязательно включать АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЩФ, креатинин, глюкозу, МНО. Они могут быть дополнены другими показателями безопасности в зависимости от назначенных лекарственных средств.

Ориентировочные сроки контроля лабораторных и инструментальных показателей указаны в табл. 2. Вопросы контроля лабораторных параметров у пациентов, не достигших ответа на терапию, рассматриваются в разделе «Лечение».

Отдельную проблему представляет риск активации латентных инфекций при ИСТ. Вопросы реактивации ВГВ рассмотрены в разделе 3.2.6.8.1. В регионах с высокой распространенностью туберкулеза целесообразен скрининг на его латентные формы до начала применения ИСТ. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (с изменениями и дополнениями) от 19.11.2020), взрослые, получающие ГК и ИСТ, должны проходить профилактические осмотры 1 раз в год [731].

- **Не рекомендуется для контроля над активностью заболевания повторное определение исходно выявленных аутоантител в период наблюдения за взрослыми пациентами с АИГ [1, 235].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Отдельные гепатологические ассоциации, помимо рутинных тестов, предлагают выполнять контроль аутоантител каждые 3 мес. [137]. Титры аутоантител АГМА и anti-LKM-1 у детей ориентировочно отражают тяжесть заболевания и реакцию на лечение [350], но у взрослых они очень слабо коррелируют с активностью заболевания, клиническим течением и ответом на лечение [316], поэтому нет необходимости регулярно контролировать этот параметр [1].

К исключениям можно отнести ситуации существенного изменения клинических проявлений, а также случаи исходно серонегативного АИГ, поскольку аутоантитела могут

появиться в дальнейшем и окончательно подтвердить диагноз [1, 235, 733]. Кроме того, повторное определение аутоантител может требоваться при дифференциации истинного АИГ и ЛИ-АПГ [357]. Но в этих случаях повторное определения аутоантител направлено не на контроль активности заболевания, а на уточнение диагноза.

- **Рекомендуется при АИГ после отмены ИСТ обеспечить пожизненное наблюдение, включающее анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, общий билирубин) и исследование уровня иммуноглобулина G в крови с периодичностью 1 раз в 3 мес. в течение первого года и 1 раз в 6 мес. в последующие годы для своевременного выявления рецидива АИГ и назначения ИСТ [1, 137, 309].**

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Рецидив чаще всего возникает в течение 1-го года после прекращения терапии, но может развиться и спустя многие годы и десятилетия [424, 442]. Так, по данным мультицентрового ретроспективного КИ, через год после отмены ИСТ 59% пациентов требуют повторного назначения ИСТ, а через 2 и 3 года их доля увеличивается до 73 и 81% соответственно [427]. Поэтому пациенты с АИГ после прекращения ИСТ нуждаются в постоянном многолетнем наблюдении. Оптимальная частота контрольных обследований не определялась в КИ, но, исходя из сроков рецидивов, предполагается, что лабораторный мониторинг (определение активности АЛТ и уровня IgG) должен выполняться каждые 3 мес. в течение 1 года после отмены терапии, а далее — каждые 6 мес. При сравнении лабораторных данных и гистологических характеристик состояния печени было показано, что пациенты, у которых эти лабораторные показатели находились в пределах референтных значений, имеют низкий риск прогрессирования фиброза [144]. Диспансерное наблюдение должно проводиться в течение всей жизни.

- **Рекомендуется пациентам со спонтанной ремиссией АИГ (отсутствием активности согласно клиническим, лабораторным и морфологическим данным) без тяжелого фиброза и ЦП проводить динамическое наблюдение 1 раз в 3 мес. (анализ крови биохимический общетерапевтический — АЛТ, АСТ, общий билирубин и исследование уровня иммуноглобулина G в крови) для своевременного выявления активности заболевания и назначения ИСТ [1, 309].**

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: АИГ может дебютировать повышением активности АЛТ и АСТ со спонтанной нормализацией. По данным ретроспективного анализа серии случаев, у 18% пациентов с АИГ в анамнезе имеется подобный эпизод повышения активности сывороточных трансаминаз, который разрешился спонтанно. При этом период времени, разделяющий две вспышки, составлял от 4 мес. до 23 лет (в среднем — 10 мес.), а пациенты со спонтанной нормализацией трансаминаз при реактивации процесса имели более высокую активность АЛТ в сыворотке, хуже отвечали на ИСТ и чаще нуждались в ТП [734]. Поэтому спонтанное выздоровление не должно вводить в заблуждение, а возможность реактивации процесса определяет необходимость тщательного наблюдения за этой категорией пациентов.

К пациентам со спонтанной ремиссией следует отнести лиц с данными о наличии АИГ (вероятный или определенный АИГ согласно вышеуказанным критериям диагноза) и отсутствием признаков активности заболевания согласно клиническим, лабораторным и гистологическим данным (ИГА < 3 баллов). Такие пациенты нуждаются в активном динамическом наблюдении (каждые 3 мес.) для своевременного выявления активации заболевания и назначения ИСТ [1, 309]. Исключением будут являться случаи спонтанной ремиссии у пациента в сочетании с выраженным фиброзом (F3) и ЦП. У таких пациентов следует рассмотреть назначение ИСТ, поскольку реактивация процесса может привести к быстрой декомпенсации [1, 309].

- **Рекомендуется выполнение ТЭ печени пациентам с АИГ для мониторинга течения заболевания, оценки выраженности фиброза и контроля над его прогрессией/регрессией при доступности указанного метода не ранее, чем через 6 мес. от начала ИСТ, а в дальнейшем — 1 раз в год [1, 170, 270, 273, 274]**.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В ретроспективном исследовании [273] была оценена в общей сложности 131 биопсия печени у 60 пациентов с АИГ и более 900 ТЭ у 125 пациентов с АИГ. В группе пациентов с АИГ с полной биохимической ремиссией показано статистически значимое снижение жесткости печени (–7,5% в год), что указывает на возможность контролировать регрессию фиброза с помощью ТЭ.

Уменьшение жесткости печени, оцененное методом ТЭ, коррелирует с биохимическим ответом, регрессией фиброза и благоприятным прогнозом при оценке через 6 мес. от начала ИСТ [273]. Однако результаты ТЭ не коррелируют с исходом после отмены

лечения и с гистологическим исследованием для прогнозирования устойчивой ремиссии после лечения, и роль ТЭ в прогнозировании рецидива неизвестна.

Усиление воспалительной активности, как правило, отражается повышением активности АЛТ в сыворотке крови и может приводить к повышению жесткости печени при ТЭ [734, 735]. В этом случае снижается достоверность метода, так как повышенные показатели жесткости не соответствуют разработанным критериям для истинной оценки стадии фиброза. Поэтому рекомендуется выполнять ТЭ через 6 мес. лечения, когда воспалительные процессы в печени будут подавлены и могут быть получены более достоверные данные о выраженности фиброза и при условии активности АЛТ < 5 ВГН [270].

- **Рекомендуется проведение эластометрии печени 2D-SWE пациентам с АИГ для мониторинга течения заболевания, контроля над прогрессией/регрессией фиброза при недоступности ТЭ и доступности указанного метода [276].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Отличные от ТЭ методы эластографии пока недостаточно изучались у пациентов с АИГ [736, 737, 738], но могут быть использованы при недоступности ТЭ. Так, в ретроспективном исследовании, включавшем 103 пациента с АИГ, жесткость печени оценивалась 2D-SWE эластометрией. AUROC при выявлении значительного фиброза, тяжелого фиброза и ЦП составили 0,84; 0,84 и 0,94, а пороговые значения жесткости печени для прогнозирования значительного фиброза, тяжелого фиброза и ЦП — 10,0; 15,8 и 19,3 кПа соответственно. Поскольку 2D-SWE эластометрия печени является альтернативой ТЭ, то выбор сроков ее проведения будет аналогичен ТЭ.

При наличии ЦП у пациента с АИГ наблюдение и профилактические мероприятии должны проводиться как для пациента с ЦП согласно действующим КР «Цирроз и фиброз печени».

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию при АИГ

— ОТАИГ с признаками нарастающей острой печеночной недостаточности;

— декомпенсированный ЦП с осложнениями ПГ и (или) с признаками выраженной или нарастающей печеночной недостаточности, требующими незамедлительной коррекции, в том числе с выраженной ПЭ.

- **Рекомендуется госпитализировать пациентов с ОТАИГ и декомпенсированным ЦП с осложнениями ПГ и (или) признаками выраженной или нарастающей печеночной недостаточности для обеспечения лечения и постоянного наблюдения [739, 740].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

6.2 Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию при АИГ

— дебют или рецидив АИГ с признаками печеночной недостаточности или выраженными клиническими или лабораторными проявлениями;

— неэффективность терапии на амбулаторном этапе;

— необходимость проведения диагностических процедур, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, биопсия печени);

— необходимость проведения дифференциально-диагностических мероприятий для исключения других причин поражения печени, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, биопсия печени);

— необходимость эскалации доз препаратов или перехода на следующую линию лечения, требующее круглосуточного динамического наблюдения, либо невозможность выполнения активного динамического наблюдения в амбулаторном порядке;

— декомпенсация ЦП с осложнениями ПГ и печеночной недостаточностью, не требующими незамедлительной коррекции;

— сочетание АИГ с другими состояниями, осложняющими течение заболевания, требующими мультидисциплинарного ведения пациента и (или) круглосуточного наблюдения;

— подозрение на АИГ *de novo* у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

6.3 Показания к выписке пациента из медицинской организации

— устойчивое снижение клинико-лабораторных признаков активности заболевания;

— компенсация развившихся осложнений, послуживших причиной госпитализации;

— отсутствие тяжелых побочных эффектов скорректированного курса проводимой терапии;

— возможность перорального приема лекарственных средств и отсутствие необходимости их парентерального применения на регулярной основе.

6.4 Иные организационные технологии

Эпидемиологическая безопасность пациента высокая, однако необходимо учитывать иммуносупрессивный эффект базовых средств лечения и повышенный риск бактериальных и грибковых инфекций, контагиозность которых зависит от возбудителя.

Консультации других специалистов:

— ревматолог (при сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями);

— дерматолог (при наличии кожных проявлений для оценки их связи с АИГ или верификации сопутствующего кожного заболевания, не связанного с АИГ);

— эндокринолог (при подозрении на аутоиммунный тиреоидит);

— офтальмолог (дифференциальный диагноз с БВ, при сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями);

— невропатолог (дифференциальный диагноз с БВ, при сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями);

— хирург на стадии декомпенсированного ЦП (специалист по лечению ПГ);

— хирург-трансплантолог на стадии декомпенсированного ЦП или при ОТАИГ (решение вопроса о ТП);

— фтизиатр в регионах с высокой распространенностью туберкулеза — всем пациентам перед назначением ИСТ и генно-инженерной биологической терапии;

— психиатр (при подозрении на развитие тревожных и депрессивных расстройств);

— медицинский психолог.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный	Да/нет
2	Проведен общий (клинический) анализ крови	Да/нет

3	Проведен биохимический общетерапевтический анализ крови (включающий АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общий билирубин и его фракции, общий белок, альбумин, глюкозу, креатинин, натрий, калий	Да/нет
4	Проведен анализ крови — коагулограмма с определением показателей: МНО, протромбиновый индекс, протромбиновое время	Да/нет
5	Проведено исследование уровня иммуноглобулинов класса G и (или) γ-глобулинов в сыворотке крови	Да/нет
6	При возникновении подозрений на развитие коморбидного иммунозависимого заболевания у пациента с АИГ проведена консультация профильного специалиста (ревматолога, пульмонолога, гематолога, эндокринолога, дерматолога, офтальмолога, невропатолога)	Да/нет
7	Проведено определение содержания сывороточных аутоантител с помощью метода нРИФ: АНА, анти-LKM-1, АГМА, АМА	Да/нет
8	При отрицательном результате выявления аутоантител с помощью нРИФ проведено определение содержания анти-SLA/LP и анти-LC-1, антител к цитоплазме нейтрофилов в крови	Да/нет
9	При отсутствии противопоказаний проведена биопсия печени до назначения ИСТ	Да/нет
10	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет
11	Вероятность диагноза АИГ оценена по упрощенным диагностическим критериям IAIHG (E.M. Hennes с соавт., 2008), включающим наличие аутоантител, уровень иммуноглобулина G в крови, исключение вирусных гепатитов и гистологическую оценку биоптата печени	Да/нет
12	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия до начала ИСТ пациенту с АИГ, имеющему факторы риска развития эрозивно-язвенных поражений и кровотечений (ЯБ и (или) желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе), а также получающему НПВП по поводу сопутствующих заболеваний	Да/нет
13	Выполнена госпитализация пациента с острым тяжелым АИГ или декомпенсированным ЦП и осложнениями ПГ и (или) с признаками выраженной или нарастающей печеночной недостаточности	Да/нет

14	При активном АИГ назначена ИСТ (комбинация преднизолона и азатиоприна или альтернативные схемы)	Да/нет

Список литературы

1. Mack C.L., Adams D., Assis D. N., Kerkar N., Manns M., Mayo M. et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72(2):671–722. https://doi.org/10.1002/hep.31065.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015;63(4):971–1004. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030.
3. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н. и др. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):100–119. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119.
4. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmmune hepatitis. Cell Mol Immunol. 2022;19(2):158–176. https://doi.org/10.1038/s41423-021-00768-8.
5. Czaja A.J. Incorporating the Molecular Mimicry of Environmental Antigens into the Causality of Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. 2023;68(7):2824–2842. https://doi.org/10.1007/s10620-023-07967-5.
6. Béland K., Lapierre P., Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2009;15(9):1025–1034. https://doi.org/10.3748/wjg.15.1025.
7. Sebode M., Weiler-Normann C., Liwinski T., Schramm C. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. Front Immunol. 2018;9:609. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00609.
8. Vento S., Guella L., Mirandola F., Cainelli F., Di Perri G., Solbiati M. et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. Lancet. 1995;346(8975):608–609. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91438-2.
9. Волчкова Е.А., Легкова К.С., Топчий Т.Б. Коронавирусная инфекция в роли триггера аутоиммунного гепатита. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(2):259–264. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201374.
10. Cohen S.M., O'Connor A.M., Hart J., Merel N.H., Te H.S. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. Menopause. 2004;11(5):575–577. https://doi.org/10.1097/01.gme.0000142914.55849.6a.

11. Zheng E., Navarro V. Liver injury due to herbal and dietary supplements: A review of individual ingredients. Clin Liver Dis (Hoboken). 2016;7(4):80–83. https://doi.org/10.1002/cld.541.
12. Alla V., Abraham J., Siddiqui J., Raina D., Wu G.Y., Chalasani N.P. et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. J Clin Gastroenterol. 2006;40(8):757–761. https://doi.org/10.1097/00004836-200609000-00018.
13. Czaja A.J. Examining pathogenic concepts of autoimmune hepatitis for cues to future investigations and interventions. World J Gastroenterol. 2019;25(45):6579–6606. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i45.6579.
14. Thomsen H., Li X., Sundquist K., Sundquist J., Försti A., Hemminki K. Familial associations between autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis and other autoimmune diseases. PLoS ONE. 2020;15(10):e0240794. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240794.
15. Lv T., Li M., Zeng N., Zhang J., Li S., Chen S. et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(10):1676–1684. https://doi.org/10.1111/jgh.14746.
16. Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A. et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2023;65:102280. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102280.
17. Voskuhl R. Sex differences in autoimmune diseases. Biol Sex Differ. 2011;2(1):1. https://doi.org/10.1186/2042-6410-2-1.
18. Miozzo M., Selmi K., Gentilin B., Grati F.R., Sirchia S., Oertelt S. et al. Preferential loss of the X chromosome, but accidental inactivation, characterize primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2007;46(2):456–462. https://doi.org/10.1002/hep.21696.
19. Czaja A.J., dos Santos R.M., Porto A., Santrach P.J., Moore S.B. Immune phenotype of chronic liver disease. Dig. Dis. Sci. 1998;43:2149–2155. https://doi.org/10.1023/a:1018836004279.
20. McCarthy M., Raval A.P. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. J Neuroinflammation. 2020;17(1):317. https://doi.org/10.1186/s12974-020-01998-9.

21. Pollard K.M. Gender differences in autoimmunity associated with exposure to environmental factors. J Autoimmun. 2012;38(2-3):J177–186. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.007.
22. Czaja A.J. Epigenetic changes and their implications in autoimmune hepatitis. Eur J Clin Invest. 2018;48(4):e12899. https://doi.org/10.1111/eci.12899.
23. Zachou K., Arvaniti P., Lyberopoulou A., Dalekos G.N. Impact of genetic and environmental factors on autoimmune hepatitis. J Transl Autoimmun. 2021;4:100125. https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100125.
24. Meda F., Folci M., Baccarelli A., Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. Cell Mol Immunol. 2011;8(3):226–236. https://doi.org/10.1038/cmi.2010.78.
25. Jeffries M.A., Sawalha A.H. Autoimmune disease in the epigenetic era: how has epigenetics changed our understanding of disease and how can we expect the field to evolve? Expet Rev Clin Immunol. 2015;11(1):45–58. https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.994507.
26. Longhi M.S., Hussain M.J., Mitry R.R., Arora S.K., Mieli-Vergani G., Vergani D. et al. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. J Immunol. 2006;176(7):4484–4491. https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.7.4484.
27. Ferri S., Longhi M.S., De Molo C., Lalanne C., Muratori P., Granito A. et al. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010;52(3):999–1007. https://doi.org/10.1002/hep.23792.
28. Liberal R., Grant C.R., Holder B.S., Cardone J., Martinez-Llordella M., Ma Y. et al. In autoimmune hepatitis type 1 or the autoimmune hepatitis-sclerosing cholangitis variant defective regulatory T-cell responsiveness to IL-2 results in low IL-10 production and impaired suppression. Hepatology. 2015;62(3):863–875. https://doi.org/10.1002/hep.27884.
29. Peiseler M., Sebode M., Franke B., Wortmann F., Schwinge D., Quaas A. et al. FOXP3+ regulatory T cells in autoimmune hepatitis are fully functional and not reduced in frequency. J Hepatol. 2012;57(1):125–132. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.029 .
30. John K., Hardtke-Wolenski M., Jaeckel E., Manns M.P., Schulze-Osthoff K., Bantel H. Increased apoptosis of regulatory T cells in patients with active autoimmune hepatitis. Cell Death Dis. 2017;8(12):3219. https://doi.org/10.1038/s41419-017-0010-y.

31. Wang H., Feng X., Yan W., Tian D. Regulatory T Cells in Autoimmune Hepatitis: Unveiling Their Roles in Mouse Models and Patients. Front Immunol. 2020;11:575572. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575572.
32. Yuming Z., Ruqi T., Gershwin M.E., Xiong M. Autoimmune Hepatitis: Pathophysiology. Clin Liver Dis. 2024;28(1):15–35. https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.06.003.
33. Rosser E.C., de Gruijter N.M., Matei D.E. Mini-Review: Gut-Microbiota and the Sex-Bias in Autoimmunity — Lessons Learnt From Animal Models. Front Med (Lausanne). 2022;9:910561. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.910561.
34. Zhang X., Chen B.D., Zhao L.D., Li H. The Gut Microbiota: Emerging Evidence in Autoimmune Diseases. Trends Mol Med. 2020;26(9):862–873. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.04.001.
35. Cheng Z., Yang L., Chu H. The Gut Microbiota: A Novel Player in Autoimmune Hepatitis. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:947382. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.947382.
36. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. HLA, gut microbiome and hepatic autoimmunity. Front Immunol. 2022;13:980768. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.980768.
37. Wang J., Zhu N., Su X., Gao Y., Yang R. Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. Cells. 2023;12(5):793. https://doi.org/10.3390/cells12050793.
38. Fu Y., Li J., Zhu Y., Chen C., Liu J., Gu S. et al. Causal effects of gut microbiome on autoimmune liver disease: A two-sample Mendelian randomization study. BMC Med Genomics. 2023;16(1):232. https://doi.org/10.1186/s12920-023-01670-0.
39. Czaja A.J., Donaldson P.T. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. Immunol Rev. 2000;174:250–259. https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2002.017401.
40. Webb G.J., Hirschfield G.M. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity. J Autoimmun. 2016;66:25–39. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.016.
41. Ma Y., Su H., Yuksel M., Longhi M.S., McPhail M.J., Wang P. et al. Human Leukocyte Antigen Profile Predicts Severity of Autoimmune Liver Disease in Children of European Ancestry. Hepatology. 2021;74(4):2032–2046. https://doi.org/10.1002/hep. 31893.
42. Li Y., Zhou L., Huang Z., Yang Y., Zhang J., Yang L. et al. Chinese AIH Consortium. Fine mapping identifies independent HLA associations in autoimmune hepatitis type 1. JHEP Rep. 2023;6(1):100926. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100926.

43. Donaldson P.T., Doherty D.G., Hayllar K.M., McFarlane I.G., Johnson P.J., Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: Human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. Hepatology. 1991;13(4):701–706. https://doi.org/10.1002/hep.1840130415.
44. Cancado E.L.R, Goldbaum-Crescente J., Terrabuio D.R.B. HLA-related genetic susceptibility in autoimmune hepatitis according to autoantibody profile. Front Immunol. 2022;13:1032591. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1032591.
45. Lapierre P., Alvarez F. Type 2 autoimmune hepatitis: Genetic susceptibility. Front Immunol. 2022;13:1025343. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1025343.
46. Strettell M.D., Donaldson P.T., Thomson L.J., Santrach P.J., Moore S.B., Czaja A.J. et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 1997;112(6):2028–2035. https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9178696.
47. Van Gerven N.M., de Boer Y.S., Zwiers A., Verwer B.J., Drenth J.P., van Hoek B. et al. HLA-DRB1*03:01 and HLA-DRB1*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1. Genes Immun. 2015;16(4):247–252. https://doi.org/10.1038/gene.2014.82.
48. Czaja A.J., Donaldson P.T. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol. 2002;97(8):2051–2057. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05921.x.
49. Higuchi T., Oka S., Furukawa H., Tohma S., Yatsuhashi H., Migita K. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. Hum Genomics. 2021;15(1):6. https://doi.org/10.1186/s40246-020-00301-4.
50. Garuti F., Neri A., Avanzato F., Gramenzi A., Rampoldi D., Rucci P. et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. Liver Int. 2021;41(3):585–597. https://doi.org/10.1111/liv.14735.
51. Барановский А.Ю., Мительглик У.А., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Зубарева А.С., Семенов Н.В. и др. HLA-антигены I и II класса при аутоиммунных заболеваниях печени в Северо-Западном регионе России. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010;(4):55–58.
52. Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г., Власенко Н.В., Бодунова Н.А., Винницкая Е.В и др. Встречаемость аллелей генов HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1 при аутоиммунном

гепатите (результаты одноцентрового исследования). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (в печати).

53. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrumpf E. International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol. 2011;54(2):374–385. https://doi.org/0.1016/j.jhep.2010.09.002.
54. Czaja A.J. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013;58(2):326–43 https://doi.org/10.1007/s10620-012-2367-1.
55. Gregorio G.V., Portmann B., Karani J., Harrison P., Donaldson P.T., Vergani D. et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology. 2001;33(3):544–553. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22131.
56. Lindgren S., Glaumann H., Almer S., Bergquist A., Björnsson E., Broomé U. et al. Transitions between variant forms of primary biliary cirrhosis during long-term follow-up. Eur J Intern Med. 2009;20(4):398–402. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.12.011.
57. Poupon R., Chazouilleres O., Corpechot C., Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2006;44(1):85–90. https://doi.org/10.1002/hep.21229.
58. Ricciuto A., Kamath B.M., Hirschfield G.M., Trivedi P.J. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? J Hepatol. 2023;79(2):567–575. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.030.
59. Woodward J., Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. Hepatology. 2001;33(4):994–1002. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.23316.
60. Bonder A., Retana A., Winston D.M., Leung J., Kaplan M.M. Prevalence of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(7):609–612. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.019.
61. Gheorghe L., Iacob S., Gheorghe C., Iacob R., Simionov I., Vadan R. et al. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16(6):585–592. https://doi.org/10.1097/00042737-200406000-00012.
62. Hov J.R., Boberg K.M., Taraldsrud E., Vesterhus M., Boyadzhieva M., Solberg I.C. et al. Antineutrophil antibodies define clinical and genetic subgroups in primary sclerosing cholangitis. Liver Int. 2017;37(3):458–465. https://doi.org/10.1111/liv.13238.

63. Deneau M.R., El-Matary W., Valentino P.L., Abdou R., Alqoaer K., Amin M. et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. Hepatology. 2017;66(2):518–527. https://doi.org/10.1002/hep.29204.
64. Mago S., Wu G.Y. Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: A Review. J Clin Transl Hepatol. 2020;8(3):336–346. https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00036.
65. Heurgué A., Vitry F., Diebold M.D., Yaziji N., Bernard-Chabert B., Pennaforte J.L. et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. Gastroenterol Clin Biol. 2007;31(1):17–25. https://doi.org/10.1016/s0399-8320(07)89323-7.
66. Lohse A.W., zum Büschenfelde K.H., Franz B., Kanzler S., Gerken G., Dienes H.P. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatitic form of PBC in genetically susceptible individuals. Hepatology. 1999;29(4):1078–1084. https://doi.org/10.1002/hep.510290409.
67. Graf M., Lange C.M., Langer M.M., Schattenberg J.M., Seessle J., Dietz J. et al. Primary Biliary Cholangitis (PBC)-Autoimmune Hepatitis (AIH) Variant Syndrome: Clinical Features, Response to Therapy and Long-Term Outcome. J Clin Med. 2023;12(22):7047. https://doi.org/10.3390/jcm12227047.
68. Stoelinga A.E.C., Biewenga M., Drenth J.P.H., Verhelst X., van der Meer A.J.P., de Boer Y.S. et al. Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy. JHEP Rep. 2024;6(7):101088. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101088.
69. Bittencourt P.L., Farias A.Q., Porta G., Cançado E.L., Miura I., Pugliese R. et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. J Clin Gastroenterol. 2008;42(3):300–305. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31802dbdfc.
70. Teufel A., Weinmann A., Kahaly G.J., Centner .C, Piendl A., Worns M. et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. J. Clin. Gastroenterol. 2010;44(3):208–213. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d.
71. Mirzaagha F., Azali S.H., Islami F., Zamani F., Khalilipour E., Khatibian M. et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. Dig Liver Dis. 2010;42(9):620–623. https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.02.006.

72. Muratori P., Fabbri A., Lalanne C., Lenzi M., Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(10):1175–1179. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000424.
73. Olivo Pallo P.A., de Souza F.H.C., Miossi R., Shinjo S.K. Mycophenolate mofetil in patients with refractory systemic autoimmune myopathies: case series. Adv Rheumatol. 2018;58(1):34. https://doi.org/10.1186/s42358-018-0035-7.
74. Wong G.W., Yeong T., Lawrence D., Yeoman A.D., Verma S., Heneghan M.A. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. Liver Int. 2017;37(3):449–457. https://doi.org/10.1111/liv.13236.
75. Volta U., De Franceschi L., Molinaro N., Cassani F., Muratori L., Lenzi M. et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 1998;43(10):2190–2195. https://doi.org/10.1023/a:1026650118759.
76. Van Gerven N.M., Bakker S.F., de Boer Y.S., Witte B.I., Bontkes H., van Nieuwkerk C.M. et al. Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(10):1104–1107. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000172.
77. Czaja A.J. Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. 2017;62(9):2277–2292. https://doi.org/10.1007/s10620-017-4675-y .
78. Katsumi T., Ueno Y. Epidemiology and surveillance of autoimmune hepatitis in Asia. Liver Int. 2022;42(9):2015–2022. https://doi.org/10.1111/liv.15155.
79. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. Clin Mol Hepatol. 2021;27(1):58–69. https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0189.
80. Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И., Черемина Н.А., Ибрагимова А.В. Региональные клинико-эпидемиологические особенности аутоиммунных заболеваний печени. Практическая медицина. 2011;55:214–215.
81. Mercado L.A., Gil-Lopez F., Chirila R.M., Harnois D.M. Autoimmune Hepatitis: A Diagnostic and Therapeutic Overview. Diagnostics (Basel). 2024;14(4):382. https://doi.org/10.3390/diagnostics14040382.
82. Chen J., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(2):117–124. https://doi.org/10.1111/apt.12563.

83. Tunio N.A., Mansoor E., Sheriff M.Z., Cooper G.S., Sclair S.N., Cohen S.M. Epidemiology of Autoimmune Hepatitis (AIH) in the United States Between 2014 and 2019: A Population-based National Study. J Clin Gastroenterol. 2021;55(10):903–910. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001449.
84. Tanaka A., Mori M., Matsumoto K., Ohira H., Tazuma S., Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. Hepatol Res. 2019;49(8):881–889. https://doi.org/10.1111/hepr.1334 .
85. Tansel A., Katz L.H., El-Serag HB, Thrift A.P., Parepally M., Shakhatreh M.H. et al. Incidence and Determinants of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(8):1207–1217.e4. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.006.
86. Pasta A., Pieri G., Plaz Torres M.C., Trevisani F., Giannini E.G. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) Group. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2024;81(3);e131–e132. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.025.
87. Valean S., Acalovschi M., Dumitrascu D.L., Ciobanu L., Nagy G., Chira R. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis — a systematic review of the literature published between 1989-2016. Med Pharm Rep. 2019;92(2):99–105. https://doi.org/10.15386/mpr-1228.
88. Colapietro F., Maisonneuve P., Lytvyak E., Beuers U., Verdonk R.C., van der Meer A.J. et al. Dutch AIH Study Group. International Autoimmune Hepatitis Group. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2024;80(1):53–61. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.09.010.
89. Gleeson D., Heneghan M.A. British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut. 2011;60(12):1611–1629. https://doi.org/10.1136/gut.2010.235259 .
90. Muratori P., Lalanne C., Fabbri A., Cassani F., Lenzi M., Muratori L. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(12):1281–1287. https://doi.org/10.1111/apt.13210.
91. Maggiore G., Bernard O., Mosca A., Ballot E., Johanet C., Jacquemin E. Long-term outcomes of patients with type 1 or 2 autoimmune hepatitis presenting in childhood. J Hepatol. 2023;78(5):979–988. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.013.
92. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology. 1994;19(6):1513–1520.

93. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Тихонов И.Н. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации. М.; 2021. 99 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/715_1.
94. Lee M.J. A review of liver fibrosis and cirrhosis regression. J Pathol Transl Med. 2023;57(4):189–195. https://doi.org/10.4132/jptm.2023.05.24.
95. De Franchis R.; Baveno V.I. Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015;63(3):743–752. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022.
96. de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C. Baveno VII Faculty. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959–974. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022.
97. Ferrari R., Pappas G., Agostinelli D., Muratori P., Muratori L., Lenzi M. et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the ‘acute’ type. QJM. 2004;97(7):407–412. https://doi.org/10.1093/qjmed/hch072.
98. Werner M., Prytz H., Ohlsson B., Almer S., Björnsson E., Bergquist A. et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. Scand J Gastroenterol. 2008;43(10):1232–1240. https://doi.org/10.1080/00365520802130183.
99. Wong G.W., Heneghan M.A. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. Dig Dis. 2015;33(Suppl. 2):25–35. https://doi.org/10.1159/000440707.
100. Czaja A.J., Carpenter H.A. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. Hepatology. 2006;43(3):532–538. https://doi.org/10.1002/hep.21074.
101. Smolka V., Tkachyk O., Ehrmann J., Karaskova E., Zapalka M., Volejnikova J. Acute onset of autoimmune hepatitis in children and adolescents. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2020;19(1):17–21. https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.08.004.
102. Sundaram S., Kiran S., Mazumdar S., Shukla A. Overlap Syndrome between Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. ACG Case Rep J. 2018;5:e54. https://doi.org/10.14309/crj.2018.54.
103. Oliveira E.M., Oliveira P.M., Becker V., Dellavance A., Andrade L.E., Lanzoni V. et al. Overlapping of primary biliary cirrhosis and small duct primary sclerosing cholangitis: first case report. J Clin Med Res. 2012;4(6):429–433. https://doi.org/10.4021/jocmr1060w.

104. Krawitt E.L. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med. 2006;354(1):54–66. https://doi.org/10.1056/NEJMra050408.

105. Watt F.E., James O.F., Jones D.E. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. QJM. 2004;97(7):397–406. https://doi.org/10.1093/qjmed/hch078.

106. Lefkowitch J.H., Apfelbaum T.F., Weinberg L., Forester G. Acute liver biopsy lesions in early autoimmune ("lupoid") chronic active hepatitis. Liver. 1984;4(6):379–386. https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1984.tb00954.x.

107. Takahashi H., Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. Hepatol Res. 2011;41(6):498–504. https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2011.00808.x.

108. Rahim M.N., Liberal R., Miquel R., Heaton N.D., Heneghan M.A. Acute Severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation? Liver Transpl. 2019;25(6):946–959. https://doi.org/10.1002/lt.25451.

109. Kessler W.R., Cummings O.W., Eckert G., Chalasani N., Lumeng L., Kwo P.Y. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(7):625–631. https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00246-0.

110. Czaja A.J. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013;58(4):897–914. https://doi.org/10.1007/s10620-012-2445-4.

111. Yeoman A.D., Westbrook R.H., Zen Y., Bernal W., Al-Chalabi T., Wendon J.A. et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. J Hepatol. 2014;61(4):876–882. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.021.

112. Miyake Y., Iwasaki Y., Kobashi H., Yasunaka T., Ikeda F., Takaki A. et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation in Japan. Dig Liver Dis. 2010;42(1):51–54. https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.04.009.

113. Fujiwara K., Fukuda Y., Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. J Gastroenterol. 2008;43(12):951–958. https://doi.org/10.1007/s00535-008-2254-x.

114. Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., Oda S., Nakano M., Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. J Gastroenterol. 2011;46(3):378–390. https://doi.org/10.1007/s00535-010-0316-3.

115. Iwai M., Jo M., Ishii M., Mori T., Harada Y. Comparison of clinical features and liver histology in acute and chronic autoimmune hepatitis. Hepatol Res. 2008;38(8):784–789. https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2008.00347.x.

116. Буеверов А.О., Коблов С.В., Богомолов П.О. Иммунологическая ремиссия как основание для снижения доз иммуносупрессоров при аутоиммунном гепатите: результаты моноцентрового наблюдательного исследования. Росийский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):31–36. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-31-36.

117. Yamamoto K., Miyake Y., Ohira H., Suzuki Y., Zeniya M., Onji M. et al. Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. Hepatol Res. 2013;43(6):630–638. https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2012.01109.x.

118. Yoshizawa K., Joshita S., Matsumoto A., Umemura T., Tanaka E., Morita S. et al. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the Ueda area, Japan. Hepatol Res. 2016;46(9):878–883. https://doi.org/10.1111/hepr.12639.

119. Abe M., Onji M., Kawai-Ninomiya K., Michitaka K., Matsuura B., Hiasa Y. et al. Clinicopathologic features of the severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(2):255–258. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.011.

120. Fujiwara K., Yasui S., Yokosuka O. Autoimmune acute liver failure: an emerging etiology for intractable acute liver failure. Hepatol Int. 2013;7(2):335–346. https://doi.org/10.1007/s12072-012-9402-3.

121. Nguyen Canh H., Harada K., Ouchi H., Sato Y., Tsuneyama K., Kage M. et al. Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. J Clin Pathol. 2017;70(11):961–969. https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-204271.

122. Takahashi A., Arinaga-Hino T., Ohira H., Torimura T., Zeniya M., Abe M. et al. Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. J Gastroenterol. 2017;52(5):631–640. https://doi.org/10.1007/s00535-016-1267-0.

123. Abe K., Kanno Y., Okai K., Katsushima F., Monoe K., Saito H. et al. Centrilobular necrosis in acute presentation of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. World J Hepatol. 2012;4(9):262–267. https://doi.org/10.4254/wjh.v4.i9.262.

124. Aizawa Y., Abe H., Sugita T., Seki N., Chuganji Y., Furumoto Y. et al. Centrilobular zonal necrosis as a hallmark of a distinctive subtype of autoimmune hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(4):391–397. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000545.

125. Kogan J., Safadi R., Ashur Y., Shouval D., Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. J Clin Gastroenterol. 2002;35(1):75–81. https://doi.org/10.1097/00004836-200207000-00016.

126. Feld J.J., Dinh H., Arenovich T., Marcus V.A., Wanless I.R., Heathcote E.J. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology. 2005;42(1):53–62. https://doi.org/10.1002/hep.20732.

127. Grønbaek L., Vilstrup H., Pedersen L., Jepsen P. Extrahepatic autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis and their relatives: A Danish nationwide cohort study. Liver Int. 2019;39(1):205–214. https://doi.org/10.1111/liv.13963.

128. Muratori P., Lalanne C., Barbato E., Fabbri A., Cassani F., Lenzi M. et al. Features and Progression of Asymptomatic Autoimmune Hepatitis in Italy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(1):139–146. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.017.

129. Czaja A.J. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int. 2009;29(6):816–823. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008. 01904.x.

130. Lemoinne S., Heurgue A., Bouzbib C., Hanslik B., Gournay J., Nguyen-Khac E. et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of autoimmune hepatitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022;46(1):101772. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101772.

131. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2022;77(3):807–824. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001.

132. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. Drugs. 2019;79(Suppl. 1):5–9. https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z.

133. Yang S., Zhang N., Li X., Li Y., Zhou L., Wei Y. et al. A Case of Autoimmune Hepatitis Initially Manifesting as Hepatic Encephalopathy. Cureus. 2024;16(6):e62890. https://doi.org/10.7759/cureus.62890.

134. Mendizabal M., Marciano S., Videla M.G., Anders M., Zerega A., Balderramo D.C. et al. Fulminant presentation of autoimmune hepatitis: clinical features and early predictors of corticosteroid treatment failure. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(6):644–648. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000353.

135. Yu H., Chen Y., Jiang P. Prognostic value of hepatic encephalopathy for survival of patients with liver failure: A systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol. 2019;18(4):607–612. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.01.006.

136. Zhang Z., Wang J., Wang H., Li Y., Zhu .L, Chen Y. et al. Develop and validate a novel online AIHI-nomogram to predict severe liver inflammation in patients with autoimmune hepatitis. Ann Hepatol. 2023;28(6):101134. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101134 .

137. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of autoimmune hepatitis 2022. Clin Mol Hepatol. 2023;29(3):542–592. https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0087.

138. Wang G., Tanaka A., Zhao H., Jia J., Ma X., Harada K. et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. Hepatol Int. 2021;15(2):223–257. https://doi.org/10.1007/s12072-021-10170-1.

139. Ustaoglu M., Aktas G., Kucukdemirci O., Goren I., Bas B. Could a reduced hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score predict autoimmune hepatitis and degree of liver fibrosis? Rev Assoc Med Bras (1992). 2024;70(1):e20230905. https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230905.

140. Ивашкин В.Т. Пропедевтика внутренних болезней. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 936 с.

141. Ginès P., Krag A., Abraldes J.G., Solà E., Fabrellas N., Kamath P.S. Liver cirrhosis. Lancet. 2021;398(10308):1359–1376. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X.

142. Chowdry S., Rubin E., Sass D.A. Acute autoimmune hepatitis presenting with peripheral blood eosinophilia. Ann Hepatol. 2012;11(4):559–563. https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31473-5.

143. Muratori L., Lohse A.W., Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. BMJ. 2023;380:e070201. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070201.

144. Flikshteyn B., Amer K., Tafesh Z., Pyrsopoulos N.T. Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. Clin Liver Dis. 2024;28(1):37–50. https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.06.004.

145. Lüth S., Herkel J., Kanzler S., Frenzel C., Galle P.R., Dienes H.P. et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol. 2008;42(8):926–930. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318154af74.

146. Jensen A.H., Ytting H., Werge M.P., Rashu E.B., Hetland L.E., Thing M. et al. Patients with autoimmune liver disease have glucose disturbances that mechanistically differ from steatotic liver disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2024;326(6):G736–G746. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00047.2024.

147. Spasovski G., Vanholder R., Allolio B., Annane D., Ball S., Bichet D. et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol. 2014;170(3):G1–47. https://doi.org/10.1530/EJE-13-1020.

148. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010;51(6):2193–213. https://doi.org/10.1002/hep.23584.

149. Pape S., Snijders R.J.A.L.M., Gevers T.J.G., Chazouilleres O., Dalekos G.N., Hirschfield G.M. et al. International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) collaborators. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2022;76(4):841–849. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.041.

150. Chen Y, Liu J, Wang J, Wu W, Wang H, Liu Y, et al. Liver inflammation activity in patients with autoimmune hepatitis with normal alanine aminotransferase and immunoglobulin G levels. J Transl Autoimmun. 2023;8:100220. https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2023.100220.

151. Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Карев В.Е., Барановский А.Ю. Дифференциальная диагностика аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза и перекрестного синдрома. Доктор.Ру. 2013;(9):61–68.

152. Dhaliwal H.K., Hoeroldt B.S., Dube A.K., McFarlane E., Underwood J.C., Karajeh M.A. et al. Long-term prognostic significance of persisting histological activity despite biochemical remission in autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol. 2015;110(7):993–999. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.139.

153. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G.K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A. et al. Review article: autoimmune hepatitis — current management and challenges. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(8):887–913. https://doi.org/10.1111/apt.12470.

154. Muratori P., Granito A., Quarneti C., Ferri S., Menichella R., Cassani F. et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. J Hepatol. 2009;50(6):1210–1218. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.020.

155. Panayi V., Froud O.J., Vine L., Laurent P., Woolson K.L., Hunter J.G. et al. The natural history of autoimmune hepatitis presenting with jaundice. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(6):640–645. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000085.

156. Slack A., Yeoman A., Wendon J. Renal dysfunction in chronic liver disease. Crit Care. 2010;14(2):214. https://doi.org/10.1186/cc8855.

157. Yau A.A., Buchkremer F. Hyponatremia in the Context of Liver Disease. Adv Kidney Dis Health. 2024;31(2):139–146. https://doi.org/10.1053/j.akdh.2023.12.009.

158. Ryu J.Y., Baek S.H., Kim S. Evidence-based hyponatremia management in liver disease. Clin Mol Hepatol. 2023;29(4):924–944. https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0090.

159. Gurnani V., Kumar N., Khan S.I., Nawaz M.U., Ahmed H., Naz S. et al. Biochemical Risk Factors Associated With Hyperkalemia in Cirrhotic Patients. Cureus. 2021;13(9):e18356. https://doi.org/10.7759/cureus.18356.

160. Ahdoot R.S., Hsiung J.T., Agiro A., Brahmbhatt Y.G., Cooper K., Fawaz S. et al. Liver Disease Is a Risk Factor for Recurrent Hyperkalemia: A Retrospective Cohort Study. J Clin Med. 2023;12(14):4562. https://doi.org/10.3390/jcm12144562.

161. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и индивидуальному фиброзу и циррозу печени и их течениям. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):56–102. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.

162. Tanaka A., Harada K. Acute presentation of autoimmune hepatitis — from acute hepatitis to ALF and ACLF. Hepatol Int. 2024;18(5):1385–1395. https://doi.org/10.1007/s12072-024-10714-1.

163. Li Y.N., Ma H., Zhou L., Zhang J., Guo L.P., Li S.Q. et al. Autoimmune Hepatitis-related Cirrhosis: Clinical Features and Effectiveness of Immunosuppressive Treatment in Chinese Patients. Chin Med J (Engl). 2016;129(20):2434–2440. https://doi.org/10.4103/0366-6999.191760.

164. Oliveira L.C., Porta G., Marin M.L., Bittencourt P.L., Kalil J., Goldberg A.C. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. Autoimmun Rev. 2011;10(4):189–193. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.024.

165. Umemura T., Ota M. Genetic factors affect the etiology, clinical characteristics and outcome of autoimmune hepatitis. Clin J Gastroenterol. 2015;8(6):360–366. https://doi.org/10.1007/s12328-015-0620-9.

166. Engel B., Laschtowitz A., Janik M. K., Junge N., Baumann U., Milkiewicz, P. et al. (2021). Genetic aspects of adult and pediatric autoimmune hepatitis: A concise review. European Journal of Medical Genetics. 2021;64(6):104214. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104214.

167. De Boer Y.S., van Gerven N.M., Zwiers A., Verwer B.J., van Hoek B., van Erpecum K.J. et al. Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. LifeLines Cohort Study; Study of Health in Pomerania. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. Gastroenterology. 2014;147(2):443–452.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.022.

168. Dong B., Chen Y., Lyu G., Yang X. Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis-4 Index for Detecting Liver Fibrosis in Patients With Autoimmune Hepatitis: A Meta-Analysis. Front Immunol. 2022;13:892454. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.892454.

169. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659–689. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025.

170. Sheptulina A., Shirokova E., Nekrasova T., Blum H., Ivashkin V. Platelet count to spleen diameter ratio non-invasively identifies severe fibrosis and cirrhosis in patients with autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(12):1956–1962. https://doi.org/10.1111/jgh.13407.

171. Wu S., Yang Z., Zhou J., Zeng N., He Z., Zhan S. et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. Hepatol Int. 2019;13(1):91–101. https://doi.org/10.1007/s12072-018-9907-5.

172. Rigopoulou E.I., Zachou K., Gatselis N., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Autoimmune hepatitis in patients with chronic HBV and HCV infections: patterns of clinical characteristics, disease progression and outcome. Ann Hepatol. 2014;13(1):127–135. https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30914-7.

173. Gatselis N.K., Zachou K., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. World J Gastroenterol. 2015;21(1):60–83. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.60.

174. Dalekos G.N., Koskinas J., Papatheodoridis G.V. Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Ann Gastroenterol. 2019;32(1):1–23. https://doi.org/10.20524/aog.2018.0330.

175. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370–398. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021.

176. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015;148(1):221–244.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.038.

177. Loomba R., Liang T.J. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. Gastroenterology. 2017;152(6):1297–1309. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.009.

178. Sakhuja P., Goyal S. Autoimmune Hepatitis: From Evolution to Current Status — A Pathologist's Perspective. Diagnostics (Basel). 2024;14(2):210. https://doi.org/10.3390/diagnostics14020210.

179. Omagari K., Masuda J., Kato Y., Nakata K., Kanematsu T., Kusumoto Y. et al. Re-analysis of clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis using the revised scoring system proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group. Intern Med. 2000;39(12):1008–1012. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.39.1008.

180. Gigi E., Lagopoulos V., Liakos A. Management of autoimmune hepatitis induced by hepatitis delta virus. World J Gastroenterol. 2024;30(8):799–805. https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i8.799.

181. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L. et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(1):169–176. https://doi.org/10.1002/hep.22322.

182. 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):929–938. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80297-9.

183. Tiniakos D.G., Brain J.G., Bury Y.A. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis. Dig Dis. 2015;33(Suppl. 2):53–64. https://doi.org/10.1159/000440747.

184. Lohse A.W. Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis: Scores and More. Dig Dis. 2015;33(Suppl. 2):47–52. https://doi.org/10.1159/000440709.

185. Bach N., Thung S.N., Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. Hepatology. 1992;15(4):572–577. https://doi.org/10.1002/hep.1840150403.

186. Muratori P., Granito A., Pappas G., Muratori L. Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. Hepatology. 2009;49(5):1782–1783. https://doi.org/10.1002/hep.22825.

187. Райхельсон К.Л., Мительглик У.А., Зубарева А.С., Дунаева Н.В., Булгакова Т.В., Лапин С.В. и др. Встречаемость аутоантител у больных с аутоиммунными заболеваниями печени и вирусным гепатитом С. Медицинская иммунология. 2013;15(4):351–360. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-4-351-360.

188. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D. et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology:Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. Liver Int. 2022;42(5):1058–1069. https://doi.org/10.1111/liv.15217.

189. Mieli-Vergani G., Vergani D., Czaja A.J., Manns M.P., Krawitt E.L., Vierling J.M. et al. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18017. https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.17.

190. Ferri S., Muratori L., Lenzi M., Granito A., Bianchi F.B., Vergani D. HCV and autoimmunity. Curr Pharm Des. 2008;14(17):1678–1685. https://doi.org/10.2174/138161208784746824 .

191. Manns M. P. Hepatotropic viruses and autoimmunity 1997. J Viral Hepat. 1997;4(Suppl. 1):7–10. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.1997.tb00154x.

192. Tabak F., Ozdemir F., Tabak O., Erer B., Tahan V., Ozaras R. Autoimmune hepatitis induced by the prolonged hepatitis A virus infection. Ann Hepatol. 2008;7(2):177–179. https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31878-2.

193. Taubert R., Diestelhorst J., Junge N., Kirstein M.M., Pischke S., Vogel A. et al. Increased seroprevalence of HAV and parvovirus B19 in children and of HEV in adults at diagnosis of autoimmune hepatitis. Sci Rep. 2018;8(1):17452. https://doi.org/10.1038/s41598-018-35882-7.

194. Pischke S., Gisa A., Suneetha P.V., Wiegand S.B., Taubert R., Schlue J. et al. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. PLoS ONE. 2014;9(1):e85330. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085330.

195. Kwong S., Meyerson C., Zheng W., Kassardjian A., Stanzione N., Zhang K. et al. Acute hepatitis and acute liver failure: Pathologic diagnosis and differential diagnosis. Semin Diagn Pathol. 2019;36(6):404–414. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.005.

196. Stravitz R.T., Lee W.M. Acute liver failure. Lancet. 2019;394(10201):869–881. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31894-X.

197. Montrief T., Koyfman A., Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. Am J Emerg Med. 2019;37(2):329–337. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.10.032.

198. Ren M., Lu C., Zhou M., Jiang X., Li X., Liu N. The intersection of virus infection and liver disease: A comprehensive review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. WIREs Mech Dis. 2024;16(3):e1640. https://doi.org/10.1002/wsbm.1640.

199. Шестакова И.В., Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Прокопенко Е.И., Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. Цитомегаловирусная болезнь у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2016. 47 с. Режим доступа: https://www.skib-krasnodar.ru/spetsialistam/resursnyj-tsentr/nozologii/item/klinicheskie-rekomendatsii-tsitomegalovirusnaya-bolezn-u-vzroslykh.

200. Drebber U., Kasper H.U., Krupacz J., Haferkamp K., Kern M.A., Steffen H.M. et al. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. J Hepatol. 2006;44(5):879–885. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.02.006.

201. Ader F., Chatellier D., Le Berre R., Morand P., Fourrier F. Fulminant Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject. Med Mal Infect. 2006;36(7):396–398. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.03.002.

202. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Панюкова Е.М., Шестакова И.В. Инфекционный мононуклеоз у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2014. 74 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/Inf_mononuclpdf23/?ysclid=m0wfifvc51696870826.

203. Аверкина Н.А., Анисимова И.В., Багаева М.Э., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Быкова О.В. и др. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): клинические рекомендации. М.; 2024. 79 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/376_3.

204. Zabolotsky A., Frankel R., Siddiqui A. Wilson’s Disease Mimicking Autoimmune Hepatitis in a Patient With Fulminant Hepatic Failure. American Journal of Gastroenterology. 2014;109:S128.

205. Santos B.C., Guedes L.R., Faria L.C., Couto C.A. Wilson’s disease presentation resembling autoimmune hepatitis. BMJ Case Rep. 2019;12(10):e230721. https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230721.

206. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson’s disease. J Hepatol. 2025;82(4):690–728. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.11.007.

207. Jańczyk W., Bierła J.B., Trojanowska I., Wierzbicka-Rucińska A., Cukrowska B., Socha P. Prevalence and Significance of Autoantibody Seropositivity in Children with Wilson’s Disease. Diagnostics (Basel). 2023;13(4):768. https://doi.org/10.3390/diagnostics13040768.

208. Milkiewicz P., Saksena S., Hubscher S.G., Elias E. Wilson’s disease with superimposed autoimmune features: report of two cases and review. J Gastroenterol Hepatol. 2000;15(5):570–574. https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02158.x.

209. Loudianos G., Zappu A., Lepori M.B., Dessì V., Mameli E., Orrù S. et al. Acute Liver Failure Because of Wilson Disease With Overlapping Autoimmune Hepatitis Features: The Coexistence of Two Diseases? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(2):e23–24. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000557.

210. Yener S., Akarsu M., Karacanci C., Sengul B., Topalak O., Biberoglu K. et al. Wilson’s disease with coexisting autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19(1):114–116. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03254.x.

211. Dara N., Imanzadeh F., Sayyari A.A., Nasri P., Hosseini A.H. Simultaneous Presentation of Wilson’s Disease and Autoimmune Hepatitis; A Case Report and Review of Literature. Hepat Mon. 2015;15(6):e29043. https://doi.org/10.5812/hepatmon.29043.

212. Давыдов Д.А., Никифорова Э.А., Ким А.А., Карев В.Е., Якубовский А.В., Райхельсон К.Л. Клиническое наблюдение: пациент со слабостью, кожными высыпаниями, повышением активности трансаминаз и уровня билирубина. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):64–73. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-64-73.

213. Hounoki H., Shinoda K., Ogawa R., Taki H., Tsuneyama K., Tobe K. Simultaneously developed polymyositis and autoimmune hepatitis. BMJ Case Rep. 2011:bcr0920114763. https://doi.org/10.1136/bcr.09.2011.4763.

214. Hirschfield G.M., Gill P., Neuberger J. The Liver in Systemic Disease: A Clinician's Guide to Abnormal Liver Tests. Hoboken, NJ: Wile; 2023. 288 p.
215. De Santis M., Crotti C., Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27(4):543–551. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.06.01.
216. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022;77(2):479–502. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033.
217. Bollimunta P., Ganipisetti V., Tun N.N. Autoimmune Hepatitis Mimicking Hemochromatosis: 2931. Am J Gastroenterol. 2017;112:S1565. https://doi.org/10.14309/00000434-201710001-02932.
218. Acharya G.K., Liao H.I., Frunza-Stefan S., Patel R., Khaing M. Autoimmune Hepatitis: Diagnostic Dilemma When It Is Disguised as Iron Overload Syndrome. J Clin Exp Hepatol. 2017;7(3):269–273. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.03.006.
219. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G., Torti F.M., Torti S.V. Serum ferritin: Past, present and future. Biochim Biophys Acta. 2010;1800(8):760–769. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
220. An I.C., Tiwari A.K., Ameda S., Laird-Fick H.S. Autoimmune hepatitis: diagnostic dilemma in the setting of suspected iron overload. Case Rep Gastrointest Med. 2013:872987. https://doi.org/10.1155/2013/872987.
221. Allen K.J., Gurrin L.C., Constantine C.C., Osborne N.J., Delatycki M.B., Nicoll A.J. et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. N Engl J Med. 2008;358(3):221–230. https://doi.org/10.1056/NEJMoa073286.
222. Chauhan S., Zackria R., Mukhopadhyay D.K. Autoimmune Hepatitis in the Setting of Iron Overload Secondary to Heterozygous HFE Gene Mutation. Cureus. 2022;14(8):e27614. https://doi.org/10.7759/cureus.27614 .
223. Mogahed E.A., Soliman H.M., Morgan D.S., Elaal H.M.A., Khattab R.A.E.R.M., Eid R.A, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis among children with autoimmune hepatitis. Ital J Pediatr. 2024;50(1):72. https://doi.org/10.1186/s13052-024-01639-4.
224. Nastasio S., Sciveres M., Riva S., Filippeschi I.P., Vajro P., Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(6):671–674. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828b1dfa.

225. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Терапевтический архив. 2017;89(3):94–107. https://doi.org/10.17116/terarkh201789394-107.

226. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Semrad C., Kelly C.P., Greer K.B., Limketkai B.N. et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2023;118(1):59–76. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002075.

227. Fröhlich-Reiterer E.E., Hofer S., Kaspers S., Herbst A., Kordonouri O., Schwarz H.P. et al. DPV-Wiss Study Group. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus — data from a German/Austrian multicentre survey. Pediatr Diabetes. 2008;9(6):546–553. https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00435.x.

228. Terziroli Beretta-Piccoli B., Invernizzi P., Gershwin M.E., Mainetti C. Skin Manifestations Associated with Autoimmune Liver Diseases: a Systematic Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;53(3):394–412. https://doi.org/10.1007/s12016-017-8649-9.

229. Chivu A.M., Bălășescu E., Pandia L.D., Nedelcu R.I., Brînzea A., Turcu G. et al. Vitiligo-Thyroid Disease Association: When, in Whom, and Why Should It Be Suspected? A Systematic Review. J Pers Med. 2022;12(12):2048. https://doi.org/10.3390/jpm12122048.

230. Li Y., Yan L., Wang R., Wang Q., You Z., Li B. et al. Serum Immunoglobulin G Levels Predict Biochemical and Histological Remission of Autoimmune Hepatitis Type 1: A Single-Center Experience and Literature Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;62(2):292–300. https://doi.org/10.1007/s12016-021-08833-w.

231. Heurgué-Berlot A., Bresson-Hadni S., Ehrhard F., Bernard-Chabert B., Diebold M.-D., Thiéfin G. Significance and prognostic value of serum gamma-globulin level in type 1 auto-immune hepatitis : a retrospective study in 101 patients. Hepatology. 2011;54(4):914A–915A.

232. Hartl J., Miquel R., Zachou K., Wong G.W., Asghar A., Pape S. et al. Features and outcome of AIH patients without elevation of IgG. JHEP Rep. 2020;2(3):100094. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100094.

233. Fallatah H.I., Akbar H.O. Elevated serum immunoglobulin G levels in patients with chronic liver disease in comparison to patients with autoimmune hepatitis. Libyan J Med. 2010;5. https://doi.org/10.3402/ljm.v5i0.4857.

234. Muratori L., Lohse A.W., Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. BMJ. 2023;380:e070201 https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070201.

235. Muñoz-Sánchez G., Pérez-Isidro A., Ortiz de Landazuri I., López-Gómez A., Bravo-Gallego L.Y., Garcia-Ormaechea M. et al. On Behalf Of The Geai-Sei Workshop Participants. Working Algorithms and Detection Methods of Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease: A Nationwide Study. Diagnostics (Basel). 2022;12(3):697. https://doi.org/10.3390/diagnostics12030697.

236. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cançado E.L., Mackay I.R., Manns M.P. et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2004;41(4):677–683. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.002.

237. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;63(2):124–137. https://doi.org/10.1007/s12016-021-08888-9.

238. Galaski J., Weiler-Normann C., Schakat M., Zachou K., Muratori P., Lampalzer S. et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. J Hepatol. 2021;74(2):312–320. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.032.

239. Damoiseaux J., Andrade L.E.C., Carballo O.G., Conrad K., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J. et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. Ann Rheum Dis. 2019;78(7):879–889. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214436.

240. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Мазинг А.В., Тотолян А.А. Русскоязычная адаптация международной номенклатуры типов свечения ядра и цитоплазмы клетки (ICAP) для стандартизации выявления антинуклеарного фактора Медицинская иммунология. 2020;22(6):1195–1214. https://doi.org/10.15789/1563-0625-RVO-2067.

241. Zhang W.C., Zhao F.R., Chen J., Chen W.X. Meta-analysis: diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis. PLoS ONE. 2014;9(3):e92267. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092267.

242. Villalta D., Girolami E., Alessio M.G., Sorrentino M.C., Tampoia M., Brusca I. et al. Study Group on Autoimmune Diseases of the Italian Society of Laboratory Medicine,

Italy. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis. J Clin Lab Anal. 2016;30(1):41–46. https://doi.org/10.1002/jcla.21813.

243. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. The clinical usage and definition of autoantibodies in immune-mediated liver disease: A comprehensive overview. J Autoimmun. 2018:144–158. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.004.

244. Homberg J.C., Abuaf N., Bernard O., Islam S., Alvarez F., Khalil S.H. et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. Hepatology. 1987;7(6):1333–1339. https://doi.org/10.1002/hep.1840070626.

245. Duclos-Vallée J.C., Nishioka M., Hosomi N., Arima K., Leclercq A., Bach J.F. et al. Interferon therapy in LKM-1 positive patients with chronic hepatitis C: follow-up by a quantitative radioligand assay for CYP2D6 antibody detection. J Hepatol. 1998;28(6):965–970. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(98)80344-9.

246. Manns M.P., Johnson E.F., Griffin K.J., Tan E.M., Sullivan K.F. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. J Clin Invest. 1989;83(3):1066–1072. https://doi.org/10.1172/JCI113949.

247. Hu S., Zhao F., Wang Q., Chen W.X. The accuracy of the anti-mitochondrial antibody and the M2 subtype test for diagnosis of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2014;52(11):1533–1542. https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0926.

248. Colapietro F., Lleo A., Generali E. Antimitochondrial Antibodies: from Bench to Bedside. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;63(2):166–177. https://doi.org/10.1007/s12016-021-08904-y.

249. Targan S.R., Landers C., Vidrich A., Czaja A.J. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 1995;108(4):1159–1166. https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90215-5.

250. Wies I., Brunner S., Henninger J., Herkel J., Kanzler .S, Meyer zum Büschenfelde K.H. et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. Lancet. 2000;355(9214):1510–1515. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02166-8.

251. Ma Y., Okamoto M., Thomas M.G., Bogdanos D.P., Lopes A.R., Portmann B. et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. Hepatology. 2002;35(3):658–664. https://doi.org/10.1053/jhep.2002.32092.

252. Zachou K., Weiler-Normann C., Muratori L., Muratori P., Lohse A.W., Dalekos G.N. Permanent immunosuppression in SLA/LP-positive autoimmune hepatitis is required although overall response and survival are similar. Liver Int. 2020;40(2):368–376. https://doi.org/10.1111/liv.14280.

253. Vitozzi S., Djilali-Saiah I., Lapierre P., Alvarez F. Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. Autoimmunity. 2002;35(8):485–492. https://doi.org/10.1080/0891693021000056712.

254. Zachou K., Gampeta S., Gatselis N.K., Oikonomou K., Goulis J., Manoussakis M.N. et al. Anti-SLA/LP alone or in combination with anti-Ro52 and fine specificity of anti-Ro52 antibodies in patients with autoimmune hepatitis. Liver Int. 2015;35(2):660–672. https://doi.org/10.1111/liv.12658.

255. Muratori L., Cataleta M., Muratori P., Manotti P., Lenzi M., Cassani F. et al. Detection of anti-liver cytosol antibody type 1 (anti-LC1) by immuno-diffusion, counterimmunoelectrophoresis and immunoblotting: com-parison of different techniques. J Immunol Methods. 1995;187(2):259–264. https://doi.org/10.1016/0022-1759(95)00192-X.

256. Roozendaal C., de Jong M.A., van den Berg A.P., van Wijk R.T., Limburg P.C., Kallenberg C.G. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. J Hepatol. 2000;32(5):734–741. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80241-x.

257. Terjung B., Herzog V., Worman H.J., Gestmann I., Bauer C., Sauerbruch T. et al. Atypical antineutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel diseases and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins. Hepatology. 1998;28(2):332–340. https://doi.org/10.1002/hep.510280207.

258. Moiseev S., Cohen Tervaert J.W., Arimura Y., Bogdanos D.P., Csernok E., Damoiseaux J. et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. Autoimmun Rev. 2020;19(9):102618. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102618.

259. Terjung B., Söhne J., Lechtenberg B., Gottwein J., Muennich M., Herzog V. et al. p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. Gut. 2010;59(6):808–816. https://doi.org/10.1136/gut.2008.157818.

260. Dong Y., Potthoff A., Klinger C., Barreiros A.P., Pietrawski D., Dietrich C.F. Ultrasound findings in autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2018;24(15):1583–1590. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i15.1583.

261. Malik N., Venkatesh S.K. Imaging of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. Abdom Radiol (NY). 2017;42(1):19–27. https://doi.org/10.1007/s00261-016-1019-x.

262. Manns M.P., Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. Hepatology. 2006;43(2 Suppl. 1):S132–144. https://doi.org/10.1002/hep.21059.

263. Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. М.: Практическая медицина; 2016. 416 с.

264. Dietrich C.F., Stryjek-Kaminska D., Teuber G., Lee J.H., Caspary W.F., Zeuzem S. Perihepatic lymph nodes as a marker of antiviral response in patients with chronic hepatitis C infection. AJR Am J Roentgenol. 2000;174(3):699–704. https://doi.org/10.2214/ajr.174.3.1740699.

265. Schreiber-Dietrich D., Pohl M., Cui X.W., Braden B., Dietrich C.F., Chiorean L. Perihepatic lymphadenopathy in children with chronic viral hepatitis. J Ultrason. 2015;15(61):137–150. https://doi.org/10.15557/JoU.2015.0012.

266. Dietrich C.F., Leuschner M.S., Zeuzem S., Herrmann G., Sarrazin C., Caspary W.F. et al. Peri-hepatic lymphadenopathy in primary biliary cirrhosis reflects progression of the disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11(7):747–753.

267. Braden B., Faust D., Ignee A., Schreiber D., Hirche T., Dietrich C.F. Clinical relevance of perihepatic lymphadenopathy in acute and chronic liver disease. J Clin Gastroenterol. 2008;42(8):931–936. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31811edcf7.

268. Hirche T.O., Russler J., Braden B., Schuessler G., Zeuzem S., Wehrmann T. et al. Sonographic detection of perihepatic lymphadenopathy is an indicator for primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis. 2004;19(6):586–594. https://doi.org/10.1007/s00384-004-0598-0.

269. Barreiros A.P., Chiorean L., Braden B., Dietrich C.F. Ultrasound in rare diffuse liver disease. Z Gastroenterol. 2014;52(11):1247–1256. https://doi.org/10.1055/s-0034-1384996.

270. Czaja A.J., Carpenter H.A. Autoimmune Hepatitis Overlap Syndromes and Liver Pathology. Gastroenterol Clin North Am. 2017;46(2):345–364. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.01.008.

271. Hartl J., Denzer U., Ehlken H., Zenouzi R., Peiseler M., Sebode M. et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. J Hepatol. 2016;65(4):769–775. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.023.

272. Xu Q., Sheng L., Bao H., Chen X., Guo C., Li H. et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(3):639–644. https://doi.org/10.1111/jgh.13508.

273. Mahmud N., Doshi S.D., Forde K.A., Khungar V. Transient elastography reliably estimates liver fibrosis in autoimmune hepatitis. Clin Exp Hepatol. 2019;5(3):244–249. https://doi.org/10.5114/ceh.2019.87639.

274. Hartl J., Ehlken H., Sebode M., Peiseler M., Krech T., Zenouzi R. et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2018;68(4):754–763. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.020.

275. Guo L., Zheng L., Hu L., Zhou H., Yu L., Liang W. Transient Elastography (FibroScan) Performs Better Than Non-Invasive Markers in Assessing Liver Fibrosis and Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis Patients. Med Sci Monit. 2017;23:5106–5112. https://doi.org/10.12659/msm.907300.

276. Zeng J., Huang Z.P., Zheng J., Wu T., Zheng R.Q. Non-invasive assessment of liver fibrosis using two-dimensional shear wave elastography in patients with autoimmune liver diseases. World J Gastroenterol. 2017;23(26):4839–4846. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i26.4839.

277. Xing X., Yan Y., Shen Y., Xue M., Wang X., Luo X. et al. Liver fibrosis with two-dimensional shear-wave elastography in patients with autoimmune hepatitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(7):631–638. https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1779589.

278. Li C., Dhyani M., Bhan A.K., Grajo J.R., Pratt D.S., Gee M.S. et al. Diagnostic Performance of Shear Wave Elastography in Patients With Autoimmune Liver Disease. J Ultrasound Med. 2019;38(1):103–111. https://doi.org/10.1002/jum.14668.

279. Карев В.Е., Марченко Н.В, Семенов Н.В., Смирнов Д.Р., Троцюк С.П., Барановский А.Ю. Морфологическая дифференциальная диагностика аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита в клинической практике. Профилактическая и клиническая медицина. 2013;15(4):43–49.

280. Rastogi V., Sharma R., Misra S.R., Yadav L., Sharma V. Emperipolesis — a review. J Clin Diagn Res. 2014;8(12):ZM01–02. https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10361.5299.

281. Balitzer D., Shafizadeh N., Peters M.G., Ferrell L.D., Alshak N., Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. Mod Pathol. 2017;30(5):773–783. https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.267.

282. Stravitz R.T., Lefkowitch J.H., Fontana R.J., Gershwin M.E., Leung P.S., Sterling R.K. et al. Acute Liver Failure Study Group. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. Hepatology. 2011;53(2):517–526. https://doi.org/10.1002/hep.24080.

283. De Luca-Johnson J., Wangensteen K.J., Hanson J., Krawitt E., Wilcox R. Natural History of Patients Presenting with Autoimmune Hepatitis and Coincident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Dig Dis Sci. 2016;61(9):2710–2720. https://doi.org/10.1007/s10620-016-4213-3.

284. Takahashi A., Arinaga–Hino T., Ohira H., Abe K., Torimura T., Zeniya M. et al. Japan AIH Study Group (JAIHSG). Non–alcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis. JGH Open. 2018;2(2):54–58. https://doi.org/10.1002/jgh3.12046.

285. Brunt EM. Liver biopsy diagnosis of hepatitis: clues to clinically-meaningful reporting. Mo Med. 2010;107(2):113–118.

286. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1996;24(2):289–293. https://doi.org/10.1002/hep.510240201 .

287. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981;1(5):431–435. https://doi.org/10.1002/hep.1840010511.

288. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1994;20(1):15–20.

289. Ishak K.G. Chronic hepatitis: morphology and nomenclature. Mod Pathol 1994;7(6):690–713.

290. Romano-Munive A.F., Moctezuma-Velázquez C., Sauma-Rodríguez J., Ramos-Martínez P., Torre-Delgadillo A. CD138 immunohistochemistry identifies more plasma

cells compared with hematoxylin and eosin staining in autoimmune hepatitis. An observational study. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2024;89(1):52–56. https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.

291. Malhotra V., Sakhuja P., Gondal R. Immunohistochemistry in liver diseases. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19(s7):S364–S368. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03704.x.

292. Covelli C., Sacchi D., Sarcognato S., Cazzagon N., Grillo F., Baciorri F. et al. Pathology of autoimmune hepatitis. Pathologica. 2021;113(3):185–193. https://doi.org/10.32074/1591-951X-241.

293. Ozsen M., Adim S.B., Akyildiz E.U., Gurel S. The role of immunohistochemical staining with CK7 in the differential diagnosis of autoimmune hepatitis. Bratisl Lek Listy. 2019;120(11):839–842. https://doi.org/10.4149/BLL_2019_139.

294. Moreira R.K., Revetta F., Koehler E., Washington M.K. Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease. World J Gastroenterol. 2010;16(4):453–457. https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i4.453.

295. Карев В.Е., Марченко Н.В., Пальгова Л.К., Лобзин Ю.В., Барановский А.Ю. Экспрессия bcl-2 в ткани печени пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом С. Журнал инфектологии. 2013;5(4):14–19. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-4-14-19.

296. Umemura T., Zen Y., Hamano H., Kawa S., Nakanuma Y., Kiyosawa K. Immunoglobin G4-hepatopathy: association of immunoglobin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. Hepatology. 2007;46(2):463–471. https://doi.org/10.1002/hep.21700.

297. Tanaka A, Notohara K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective. Hepatol Res. 2021;51(8):850–859. https://doi.org/10.1111/hepr.13683.

298. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 марта 2016 г. № 179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований».

299. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K., Yi E.E., Sato Y., Yoshino T. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012;25(9):1181–1192. https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72.

300. 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;40(12):1130–1138. https://doi.org/10.1007/s00535-005-1711-z.

301. Vuppalanchi R., Gould R.J., Wilson L.A., Unalp-Arida A., Cummings O.W., Chalasani N. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. Hepatol Int. 2012;6(1):379–385. https://doi.org/10.1007/s12072-011-9277-8.

302. Tsuneyama K., Baba H., Kikuchi K., Nishida T., Nomoto K., Hayashi S. et al. Autoimmune features in metabolic liver disease: a single-center experience and review of the literature. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;45(1):143–148. https://doi.org/10.1007/s12016-013-8383-x.

303. Adams L.A., Lindor K.D., Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. Am J Gastroenterol. 2004;99(7):1316–1320. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30444.x.

304. De Roza M.A., Lamba M., Goh G.B., Lum J.H., Cheah M.C., Ngu J.H.J. Immunoglobulin G in non-alcoholic steatohepatitis predicts clinical outcome: A prospective multi-centre cohort study. World J Gastroenterol. 2021;27(43):7563–7571. https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i43.7563.

305. McPherson S., Henderson E., Burt A.D., Day C.P., Anstee Q.M. Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2014;60(5):1055–1062. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.010.

306. Sun S.M., Wang Y.Y., Zhang Q., Liu L., Meng G., Yao Z.X. et al. Serum levels of immunoglobulins in an adult population and their relationship with nonalcoholic fatty liver disease. J Dig Dis. 2018;19(8):498–507. https://doi.org/10.1111/1751-2980.12646.

307. Qiu D., Wang Q., Wang H., Xie Q., Zang G., Jiang H. et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. J Hepatol. 2011;54(2):340–347. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.032.

308. Candia R., Norero B., Agüero C., Díaz L., Ortega J.P., Wolff R. et al. Validation of the Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis in Chilean-Hispanic Patients. Ann Hepatol. 2017;16(5):772–779. https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.2787.

309. Ducazu O., Degroote H., Geerts A., Hoorens A., Schouten J., Van Vlierberghe H. et al. Diagnostic and prognostic scoring systems for autoimmune hepatitis: a review. Acta Gastroenterol Belg. 2021;84(3):487–495. https://doi.org/10.51821/84.3.014.

310. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Белоусова Е.А., Буеверов А.О. и др. Ключевые положения Российского консенсуса по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Фарматека. 2017;(s5-17):47–55. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35736.

311. Gatselis N.K., Zachou K., Papamichalis P., Koukoulis G.K., Gabeta S., Dalekos G.N., Rigopoulou E.I. 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;42(11): 807–812. https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.03.005.

312. Muñoz-Espinosa L., Alarcon G., Mercado-Moreira A., Cordero P., Caballero E., Avalos V. et al. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. Autoimmunity. 2011;44(7):543–548. https://doi.org/10.3109/08916934.2011.592884.

313. Kim B.H., Kim Y.J., Jeong S.H., Tak W.Y., Ahn S.H., Lee Y.J. et al. Clinical features of autoimmune hepatitis and comparison of two diagnostic criteria in Korea: a nationwide, multicenter study. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(1):128–134. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07292.x.

314. Yeoman A.D., Westbrook R.H., Al-Chalabi T., Carey I., Heaton N.D., Portmann B.C. et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. Hepatology. 2009;50(2):538–545. https://doi.org/10.1002/hep.23042.

315. Lohse A.W. Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more. J Hepatol. 2011;54(2):193–194. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.013.

316. McFarlane I.G. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. Biomed Pharmacother. 1999;53(5-6):255–263. https://doi.org/10.1016/S0753-3322(99)80096-1.

317. Czaja A.J. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999;30(3):394–401. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80096-8.

318. Czaja A.J. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2012;57(3):610–624. https://doi.org/10.1007/s10620-011-2017-z.

319. Czaja A.J. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. Dig Dis Sci. 2011;56(12):3421–3438. https://doi.org/10.1007/s10620-011-1769-9.

320. Gassert D.J., Garcia H., Tanaka K., Reinus J.F. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2007;52(9):2433–2437. https://doi.org/10.1007/s10620-006-9665-4.

321. Heringlake S., Schütte A., Flemming P., Schmiegel W., Manns M.P., Tillmann H.L. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: High prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. Z Gastroenterol. 2009;47(5):417–423. https://doi.org/10.1055/s-0028-1109146.

322. Mehendiratta V., Mitroo P., Bombonati A., Navarro V.J., Rossi .S, Rubin R. et al. Serologic markers do not predict histologic severity or response to treatment in patients with autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(1):98103. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.043.

323. Seo S., Toutounjian R., Conrad A., Blatt L., Tong M.J. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(9):1410–1414. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05365.x.

324. Miyake Y., Yamamoto K. Current status of autoimmune hepatitis in Japan. Acta Med Okayama. 2008;62(4):217–226. https://doi.org/10.18926/AMO/30943.

325. Bernal W., Ma Y., Smith H.M., Portmann B., Wendon J., Vergani D. The significance of autoantibodies and immunoglobulins in acute liver failure: a cohort study. J Hepatol. 2007;47(5):664–670. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.05.011.

326. Hiramatsu A., Takahashi S., Aikata H., Azakami T., Katamura Y., Kawaoka T. et al. Etiology and outcome of acute liver failure: retrospective analysis of 50 patients treated at a single center. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(8 Pt 1):1216–1222. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05402.x.

327. Baeres M., Herkel J., Czaja A.J., Wies I., Kanzler S., Cancado E.L. et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. Gut. 2002;51(2):259–264. https://doi.org/10.1136/gut.51.2.259.

328. Kanzler S., Weidemann C., Gerken G., Löhr H.F., Galle P.R., Meyer zum Büschenfelde K.H. et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999;31(4):635–640. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80342-0.

329. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145–172. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022.

330. Винницкая Е.В., Абдулхаков С.Р., Абдурахманов Д.Т., Алиханов Р.Б., Бакулин И.Г., Белоусова Е.А. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам Российского Консенсуса по

диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита. Москва, 2018 г.). Терапевтический архив. 2019;91(2):9–15. https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000075.

331. Kenny R.P., Czaja A.J., Ludwig J., Dickson E.R. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. Dig Dis Sci. 1986;31(7):705–711. https://doi.org/10.1007/BF01296447.

332. 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-naïve patients. J Hepatol. 2011;55(3):636–646. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.032.

333. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и дп. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(2):41–57. Режим доступа: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/1001.

334. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M., Alvaro D., Frøkjær J.B., Buttgereit F. et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease — UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2020;8(6):637–666. https://doi.org/10.1177/2050640620934911.

335. Minaga K., Watanabe T., Chung H., Kudo M. Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease. World J Gastroenterol. 2019;25(19):2308–2314. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i19.2308.

336. Kuiper E.M., Zondervan P.E., van Buuren H.R. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(6):530–534. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.03.004.

337. Trivedi P.J., Hirschfield G.M. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(6):517–533. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05223.x.

338. Milkiewicz P., Krawczyk M., Wunsch E., Ponsioen C., Hirschfield G.M., Hubscher S.G. Primary Sclerosing Cholangitis With Features of Autoimmune Hepatitis: Exploring the Global Variation in Management. Hepatol Commun. 2020;4(3):399–408. https://doi.org/10.1002/hep4.1467.

339. Czaja A.J., Carpenter H.A., Manns M.P. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. Gastroenterology. 1993;105(5):1522–1528. https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90160-e.

340. O'Brien C., Joshi S., Feld J.J., Guindi M., Dienes H.P., Heathcote E.J. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(2):550–556. https://doi.org/10.1002/hep.22380.

341. Czaja A.J., Carpenter H.A. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. Hepatology. 2001;34(4 Pt 1):659–665. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.27562.

342. Lewin M., Vilgrain V., Ozenne V., Lemoine M., Wendum D., Paradis V. et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. Hepatology. 2009;50(2):528–537. https://doi.org/10.1002/hep.23024.

343. Kaya M., Angulo P., Lindor K.D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. J Hepatol. 2000;33(4):537–542. https://doi.org/10.1034/j.1600-0641.2000.033004537.x.

344. Liu F., Pan Z.G., Ye J., Xu D., Guo H., Li G.P. et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: simplified criteria may be effective in the diagnosis in Chinese patients. J Dig Dis. 2014;15(12):660–668. https://doi.org/10.1111/1751-2980.12196.

345. Chazouillères O., Wendum D., Serfaty L., Montembault S., Rosmorduc O., Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology. 1998;28(2):296–301. https://doi.org/10.1002/hep.510280203.

346. Stoelinga A.E.C., Tushuizen M.E., van Hoek B. Reply to: "Challenges in the diagnosis and management of AIH-PBC syndrome". JHEP Rep. 2024;7(1):101248. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101248.

347. Zhang W., De D., Mohammed K.A., Munigala S., Chen G., Lai J.P. et al. New scoring classification for primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Hepatol Commun. 2018;2(3):245–253. https://doi.org/10.1002/hep4.1148.

348. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2022;77(3):761–806. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.011.

349. Floreani A., Rizzotto E.R., Ferrara F., Carderi I., Caroli D., Blasone L. et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. Am J Gastroenterol. 2005;100(7):1516–1522. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41841.x.

350. Weismüller T.J., Trivedi P.J., Bergquist A., Imam M., Lenzen H., Ponsioen C.Y. et al. International PSC Study Group. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. Gastroenterology. 2017;152(8):1975–1984.e8. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.038.

351. Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., Czubkowski P., Debray D., Dezsofi A. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(2):345–360. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001801.

352. Olsson R., Glaumann H., Almer S., Broomé U., Lebrun B., Bergquist A. et al. High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. Eur J Intern Med. 2009;20(2):190–196. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.06.004.

353. Muratori P., Muratori L., Gershwin M.E., Czaja A.J., Pappas G., MacCariello S. et al. 'True' antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both? Clin Exp Immunol. 2004;135(1):154–158. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02332.x.

354. Czaja A.J. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(9):1430–1438. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.039.

355. Zhang X., Lin X., Li X., Guan L., Li Y., Wang N. Ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis overlap syndrome: a case report and literature review. Front Immunol. 2023;14:1132072. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1132072**.**

356. Voss J., Schneider C.V., Kleinjans M., Bruns T., Trautwein C., Strnad P. Hepatobiliary phenotype of individuals with chronic intestinal disorders. Sci Rep. 2021;11(1):19954. https://doi.org/10.1038/s41598-021-98843-7.

357. Perdigoto R., Carpenter H.A., Czaja A.J. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1992;14(2-3):325–331. https://doi.org/10.1016/0168-8278(92)90178-r.

358. Andrade R.J., Aithal G.P., de Boer Y.S., Liberal R., Gerbes A., Regev A. et al. IAIHG and EASL DHILI Consortium. Nomenclature, diagnosis and management of drug-

induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. J Hepatol. 2023;79(3): 853–866. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.033.

359. García-Cortés M., Ortega-Alonso A., Matilla-Cabello G., Medina-Cáliz I., Castiella A., Conde I. et al. Clinical presentation, causative drugs and outcome of patients with autoimmune features in two prospective DILI registries. Liver Int. 2023;43(8):1749–1760. https://doi.org/10.1111/liv.15623.

360. Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S., Kamath P.S., Takahashi N., Sanderson S. et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology. 2010;51(6):2040–2048. https://doi.org/10.1002/hep.23588.

361. Björnsson E.S., Medina-Caliz I., Andrade R.J., Lucena M.I. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. Hepatol Commun. 2022;6(8):1895–1909. https://doi.org/10.1002/hep4.1959.

362. Codoni G., Kirchner T., Engel B., Villamil A.M., Efe C., Stättermayer A.F. et al. Histological and serological features of acute liver injury after SARS-CoV-2 vaccination. JHEP Rep. 2022;5(1):100605. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100605.

363. Xu Z., Qi G., Liu X., Li Z., Zhang A., Ma J. et al. Hepatotoxicity in immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study from 2014–2021. PLoS ONE. 2023;18(3):e0281983. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281983.

364. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2022. 58 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/747_1.

365. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.Аи соавт. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):101–131. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.

366. García-Cortés M., Pinazo-Bandera J.M., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. Clin Liver Dis (Hoboken). 2024;23(1):e0172. https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000172.

367. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70(1):172–193. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024.

368. Bischoff S.C., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T. et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2020;39(12):3533–3562. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.001.

369. Grossar L., Raevens S., van Steenkiste C., Colle I., de Vloo C., Orlent H. et al. External validation of the IAIHG autoimmune hepatitis response criteria in a multicentric real-world cohort. JHEP Reports. 2024;6(9):101149. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101149.

370. Hartl J., Venna V., Ehlken H., Peiseler M., Sebode M., Weiler-Normann C. et al. Fibrosis regression in autoimmune hepatitis. Z Gastroenterol. 2015;53-A2_1. https://doi.org/10.1055/s-0035-1567973.

371. Dufour J.F., DeLellis R., Kaplan M.M. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. Ann Intern Med. 1997;127(11):981–985. https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00006.

372. Czaja A.J., Carpenter H.A. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2004;40(4):646–652. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.01.009.

373. Czaja A.J. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. Gut Liver. 2016;10(2):177–203. https://doi.org/10.5009/gnl15352.

374. Lamers M.M., van Oijen M.G., Pronk M., Drenth J.P. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. J Hepatol. 2010;53(1):191–198. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.037.

375. 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):820–833.

376. Murray-Lyon I.M., Stern R.B., Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. Lancet. 1973;301(7806):735–737. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)92125-9.

377. Snijders R.J.A.L.M., Stoelinga A.E.C., Gevers T.J.G., Pape S., Biewenga M., Tushuizen M.E. et al. Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naive autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2024;80(4):576–585. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.11.032.

378. Cook G.C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Q J Med. 1971;40(158):159–185. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067264.

379. Kirk A.P., Jain S., Pocock S., Thomas H.C., Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. Gut. 1980;21(1):78–83. https://doi.org/10.1136/gut.21.1.78.

380. Zhang C., Wu S.S., Dong X.Q., Wu Z., Zhao H., Wang G.Q. The efficacy and safety of different doses of glucocorticoid for autoimmune hepatitis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(52):e18313. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018313.

381. Schramm C., Weiler-Normann C., Wiegard C., Hellweg S., Muller S., Lohse A.W. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010;52(6):2247–2248. https://doi.org/10.1002/hep.23840.

382. Pape S., Gevers T.J.G., Belias M., Mustafajev I.F., Vrolijk J.M., van Hoek B. et al. Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(10):2068–2075.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.035.

383. Relling M.V., Schwab M., Whirl-Carrillo M., Suarez-Kurtz G., Pui C.H., Stein C.M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(5):1095–1105. https://doi.org/10.1002/cpt.1304.

384. Абрамова Т.О. Ген NUDT15. Генокарта: генетическая энциклопедия. 2024. Режим доступа: https://www.genokarta.ru/gene/NUDT15.

385. Samochatova E.V., Chupova N.V., Rudneva A., Makarova O., Nasedkina T.V., Fedorova O.E. et al. TPMT genetic variations in populations of the Russian Federation. Pediatr Blood Cancer. 2009;52(2):203–208. https://doi.org/10.1002/pbc.21837.

386. Игнатова А.К., Калинина И.И., Евсеев Д.А., Антонова К.С., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Клинические наблюдения тиопурин-индуцированной миелотоксичности у пациентов с острыми лейкозами и обоснование преимуществ фармакогенетического подхода при назначении 6-меркаптопурина. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(1):128–135. https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-1-128-135.

387. Bayoumy A.B., Ansari A.R., Mulder C.J.J., Schmiegelow K., Florin T., De Boer N.K.H. Innovating Thiopurine Therapeutic Drug Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis on DNA-Thioguanine Nucleotides (DNA-TG) as an Inclusive Biomarker in Thiopurine Therapy. Clin Pharmacokinet. 2024;63(8):1089–1109. https://doi.org/10.1007/s40262-024-01393-0.

388. Котова Е.С., Гаврилина О.А., Судариков А.Б. Значение полиморфизмов генов TPMT, NUDT15 в метаболизме 6-меркаптопурина у больных острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами. Гематология и трансфузиология. 2021;66(2):253–262. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-253-262.

389. Heneghan M.A., Allan M.L., Bornstein J.D., Muir A.J., Tendler D.A. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2006;45(4):584–591. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.05.011.

390. Czaja A.J., Carpenter H.A. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2006;51(5):968–975. https://doi.org/10.1007/s10620-006-9336-5.

391. Lohse A.W., Sebode M., Jørgensen M.H., Ytting H., Karlsen T.H., Kelly D. et al. European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2020;73(6):1496–1506. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.023.

392. Ferucci E.D., Hurlburt K.J., Mayo M.J., Livingston S., Deubner H., Gove J. et al. Azathioprine metabolite measurements are not useful in following treatment of autoimmune hepatitis in Alaska Native and other non-Caucasian people. Can J Gastroenterol. 2011;25(1):21–27. https://doi.org/10.1155/2011/137476.

393. Rahim M.N., Miquel R., Heneghan M.A. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. JHEP Rep. 2020;2(6):100149. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100149.

394. Yassin W, Nasser R, Veitsman E, Saadi T. The Effectiveness of Measuring Thiopurine Metabolites in the Treatment of Autoimmune Hepatitis Patients. Turk J Gastroenterol. 2024;35(3):232–238. https://doi.org/10.5152/tjg.2024.22838.

395. Hindorf U., Jahed K., Bergquist A., Verbaan H., Prytz H., Wallerstedt S. et al. Characterisation and utility of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolite

measurements in autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2010;52(1):106–111. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.10.004.

396. Fontana R.J., Li Y.J., Phillips E., Saeed N., Barnhart H., Kleiner D. et al. Drug Induced Liver Injury Network. Allopurinol hepatotoxicity is associated with human leukocyte antigen Class I alleles. Liver Int. 2021;41(8):1884–1893. https://doi.org/10.1111/liv.14903.

397. Kreijne J.E., de Veer R.C., de Boer N.K., Dijkstra G., West R., Moorsel S.A.W. et al. Dutch Initiative on Crohn, Colitis (ICC). Real-life study of safety of thiopurine-allopurinol combination therapy in inflammatory bowel disease: myelotoxicity and hepatotoxicity rarely affect maintenance treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(4):407–415. https://doi.org/10.1111/apt.15402.

398. Hübener S., Oo Y.H., Than N.N., Hübener P., Weiler-Normann C., Lohse A.W. et al. Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(3):445–453. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.037.

399. Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W., Lurie Y., Rust C., Zuckerman E. et al. European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 2010;139(4):1198–1206. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.046.

400. Baven-Pronk M.A.M.C., Biewenga M., van Silfhout J.J., van den Berg A.P., van Buuren H.R., Verwer B.J. et al. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. Clin Transl Gastroenterol. 2018;9(6):165. https://doi.org/10.1038/s41424-018-0028-1.

401. Van den Brand F.F., van der Veen K.S., Lissenberg-Witte B.I., de Boer Y.S., van Hoek B., Drenth J.P.H. et al. Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Adverse events related to low dose corticosteroids in autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(10):1120–1126. https://doi.org/10.1111/apt.15528.

402. Lohse A.W., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2011;55(1):171–182. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12. 012.

403. Geier A., Gartung C., Dietrich C.G., Wasmuth H.E., Reinartz P., Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. World J Gastroenterol. 2003;9(12):2681–2685. https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i12.2681.

404. Efe C., Ozaslan E., Kav T., Purnak T., Shorbagi A., Ozkayar O. et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. Autoimmun Rev. 2012;11(5):330–334. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.09.006.

405. Miyake Y., Iwasaki Y., Kobashi H., Yasunaka T., Ikeda F., Takaki A. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis. Hepatol Int. 2009;3(4): 556–562. https://doi.org/10.1007/s12072-009-9155-9.

406. Yoshikawa M., Tsujii T., Matsumura K., Yamao J., Matsumura Y., Kubo R. et al. Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. Hepatology. 1992;16(2):358–364. https://doi.org/10.1002/hep.1840160213.

407. Ishizaki K., Iwaki T., Kinoshita S., Koyama M., Fukunari A., Tanaka H. et al. Ursodeoxycholic acid protects concanavalin A-induced mouse liver injury through inhibition of intrahepatic tumor necrosis factor-alpha and macrophage inflammatory protein-2 production. Eur J Pharmacol. 2008;578(1):57–64. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.08.031.

408. Nakamura K., Yoneda M., Yokohama S., Tamori K., Sato Y., Aso K. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 1998;13(5):490–495. https://doi.org/10.1111/j.1440–1746.1998.tb00674.x.

409. Heathcote J. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 1998;13(5):457–459. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1998.tb00667.x.

410. Czaja A.J., Carpenter H.A., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: A randomized placebo-controlled treatment trial. Hepatol. 1999;30(6):1381–1386. https://doi.org/10.1002/hep.510300603.

411. De Lemos-Bonotto M., Valle-Tovo C., Costabeber A.M., Mattos A.A., Azeredo-da-Silva A.L.F. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(2):212–216. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001019.

412. Selvarajah V., Montano-Loza A.J., Czaja A.J. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(8):691–707. https://doi.org/10.1111/apt.12042.

413. Efe C., Hagström H., Ytting H., Bhanji R.A., Müller N.F., Wang Q. et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(12):1950–1956.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.001.

414. Hanouneh M., Ritchie M.M., Ascha M., Ascha M.S., Chedid A., Sanguankeo A. et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. Scand J Gastroenterol. 2019;54(1):76–80. https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1551498.

415. Ascha M., Hanouneh M., Zein N., McCullough A., Hanouneh I. The Utility of Tacrolimus in the Management of Adults with Difficult-to-Treat Autoimmune Hepatitis: Review of Literature. Am J Gastroenterol. 2016;111:S385. https://doi.org/10.14309/00000434-201610001-00878.

416. Abdollahi M., Khalilian Ekrami N., Ghojazadeh M., Boezen H.M., Somi M., Alizadeh B.Z. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? World J Gastroenterol. 2020;26(38):5896–5910. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i38.5896.

417. Efe C., Lytvyak E., Eşkazan T., Liberal R., Androutsakos T., Turan Gökçe D. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with autoimmune hepatitis. Hepatology. 2024. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001089.

418. Hadžić N., Deheragoda M., Worth A., Bansal S., Samyn M., Kusters M. JAK Inhibition in STAT1 Gain-of-Function-Mediated Treatment-Resistant Autoimmune Hepatitis. N Engl J Med. 2024;390(3):284–286. https://doi.org/10.1056/NEJMc2311867.

419. Than N.N., Hodson J., Schmidt-Martin D., Taubert R., Wawman R.E., Botter M. et al. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. JHEP Rep. 2019;1(6):437–445. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.10.005.

420. Nedelkopoulou N., Vadamalayan B., Vergani D., Mieli-Vergani G. Anti-TNFalpha treatment in children and adolescents with combined inflammatory bowel disease and autoimmune liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(1):100–105. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001759.

421. Averbukh L.D., Wu G.Y. Role of biologics in the development of autoimmune hepatitis: a review. J Clin Transl Hepatol. 2018;6(4):402–409. https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00039.

422. Kolev M., Sarbu A.C., Möller B., Maurer B., Kollert F., Semmo N. Belimumab treatment in autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis — a case series. J Transl Autoimmun. 2023;6:100189. https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2023.100189.

423. Arvaniti P., Giannoulis G., Gabeta S., Zachou K., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. JHEP Rep. 2020;2(4):100123. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100123.

424. Guirguis J., Alonso Y., Lopez R., Carey W. Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance. Gastroenterol Rep (Oxf). 2018;6(4):284–290. https://doi.org/10.1093/gastro/goy020.

425. Czaja A.J. Review article: permanent drug withdrawal is desirable and achievable for autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(10):1043–1058. https://doi.org/10.1111/apt.12701.

426. Harrison L., Gleeson D. Stopping immunosuppressive treatment in autoimmune hepatitis (AIH): Is it justified (and in whom and when)? Liver Int. 2019;39(4):610–620. https://doi.org/10.1111/liv.14051.

427. Czaja A.J., Menon K.V., Carpenter H.A. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. Hepatology. 2002;35(4):890–897. https://doi.org/10.1053/jhep.2002.32485.

428. Van Gerven N.M., Verwer B.J., Witte B.I., van Hoek B., Coenraad M.J., van Erpecum K.J. et al. Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. J Hepatol. 2013;58(1):141–147. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.009.

429. Ohana M., Hajiro K., Okazaki K., Haga H., Kobashi Y. Clinical subgroup of autoimmune hepatitis type 1 sustaining remission without additional drugs. Hepatogastroenterology. 1998;45(23):1667–1672.

430. Hartl J., Ehlken H., Weiler-Normann C., Sebode M., Kreuels B., Pannicke N. et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015;62(3):642–646. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.018.

431. Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. Am J Gastroenterol. 2007;102(5):1005–1012. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01153.x.

432. Czaja A.J., Davis G.L., Ludwig J., Taswell H.F. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. Hepatology. 1984;4(4):622–627. https://doi.org/10.1002/hep.1840040409.

433. Czaja A.J., Carpenter H.A. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int. 2003;23(2):116–123. https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2003.00810.x.

434. Verma S., Gunuwan B., Mendler M., Govindrajan S., Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. Am J Gastroenterol. 2004;99(8):1510–1516. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30457.x.

435. Abe K., Katsushima F., Kanno Y., Takahashi A., Yokokawa J., Ohira H. et al. Clinical features of cirrhosis in Japanese patients with type I autoimmune hepatitis. Intern Med. 2012;51(24):3323–3328. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.8372.

436. Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int. 2007;27(4):507–515. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01444.x.

437. Vergani D., Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(4):607–613. https://doi.org/10.1517/14656566.2011.524206.

438. Chung Y., Rahim M.N., Graham J.J., Zen Y., Heneghan M.A. An update on the pharmacological management of autoimmune hepatitis. Expert Opin Pharmacother. 2021;22(11):1475–1488. https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1895747.

439. Czaja A.J., Ammon H.V., Summerskill W.H. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. Gastroenterology. 1980;78(3):518–523.

440. Czaja A.J., Wolf A.M., Baggenstoss A.H. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. Gastroenterology. 1981;80(4):687–692.

441. Kerkar N., Annunziato R.A., Foley L., Schmeidler J., Rumbo C., Emre S. et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. J

Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43(5):629–634. https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000239735.87111.ba.

442. Kil J.S., Lee J.H., Han A.R., Kang J.Y., Won H.J., Jung H.Y. et al. Long-term treatment outcomes for autoimmune hepatitis in Korea. J Korean Med Sci. 2010;25(1):54–60. https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.1.54.

443. Czaja A.J. Late relapse of type 1 autoimmune hepatitis after corticosteroid withdrawal. Dig Dis Sci. 2010;55(6):1761–1769. https://doi.org/10.1007/s10620-010-1243-0.

444. Hegarty J.E., Nouri Aria K.T., Portmann B., Eddleston A.L., Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology. 1983;3(5):685–689. https://doi.org/10.1002/hep.1840030510.

445. De Martin E., Coilly A., Chazouillères O., Roux O., Peron J.M., Houssel-Debry P. et al. FILFOIE consortium — France. Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: The SURFASA score. J Hepatol. 2021;74(6):1325–1334. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.033.

446. Téllez L., Sánchez Rodríguez E., Rodríguez de Santiago E., Llovet L., Gómez-Outomuro A., Díaz–Fontenla F. et al. Early predictors of corticosteroid response in acute severe autoimmune hepatitis: a nationwide multicenter study. Aliment Pharmacol Ther. 2022;56(1):131–143. https://doi.org/10.1111/apt.16926.

447. Zachou K., Arvaniti P., Azariadis K., Lygoura V., Gatselis N.K., Lyberopoulou A. et al. Prompt initiation of high-dose i.v. corticosteroids seems to prevent progression to liver failure in patients with original acute severe autoimmune hepatitis. Hepatol Res. 2019;49(1):96–104. https://doi.org/10.1111/hepr.13252.

448. Samuel D., De Martin E., Berg T., Berenguer M., Burra P., Fondevila C. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. J Hepatol. 2024;81(6):1040–1086. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032.

449. Dalekos G.N., Gatselis N.K., Zachou K. Acute Severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation? Liver Transpl. 2019;25(10):1588–1589. https://doi.org/10.1002/lt.25615.

450. Moenne-Loccoz R., Severac F., Baumert T.F., Habersetzer F. Usefulness of corticosteroids as first-line therapy in patients with acute severe autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2016;65(2):444–446. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.023.

451. Yeoman A.D., Westbrook R.H., Zen Y., Maninchedda P., Portmann B.C., Devlin J. et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of

autoimmune hepatitis. Hepatology. 2011;53(3):926–934. https://doi.org/10.1002/hep.24141.

452. Ichai P., Duclos-Vallée J.C., Guettier C., Hamida S.B., Antonini T., Delvart V. et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. Liver Transpl. 2007;13(7):996–1003. https://doi.org/10.1002/lt.21036.

453. Karkhanis J., Verna E.C., Chang M.S., Stravitz R.T., Schilsky M., Lee W.M. et al. Acute Liver Failure Study Group. Steroid use in acute liver failure. Hepatology. 2014;59(2):612–621. https://doi.org/10.1002/hep.26678.

454. Fujiwara K., Nakayama N., Kato N., Yokosuka O., Tsubouchi H., Takikawa H. et al. Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Infectious complications and timing for liver transplantation in autoimmune acute liver failure in Japan: a subanalysis based on nationwide surveys between 2010 and 2015. J Gastroenterol. 2020;55(9):888–898. https://doi.org/10.1007/s00535-020-01699-3.

455. Anastasiou O.E., Dogan-Cavus B., Kucukoglu O., Baba H., Kahraman A., Gerken G. et al. Corticosteroid Therapy Improves the Outcome of Autoimmune Hepatitis-Induced Acute Liver Failure. Digestion. 2018;98(2):104–111. https://doi.org/10.1159/000487940.

456. Anand L., Choudhury A., Bihari C., Sharma B.C., Kumar M., Maiwall R. et al. APASL ACLF (APASL ACLF Research Consortium) Working Party. Flare of Autoimmune Hepatitis Causing Acute on Chronic Liver Failure: Diagnosis and Response to Corticosteroid Therapy. Hepatology. 2019;70(2):587–596. https://doi.org/10.1002/hep.30205.

457. Sharma S., Agarwal S., Saraya A., Choudhury A.K., Saigal S., Soin A.S. et al. APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working party. Identifying the early predictors of non-response to steroids in patients with flare of autoimmune hepatitis causing acute-on-chronic liver failure. Hepatol Int. 2023;17(4):989–999. https://doi.org/10.1007/s12072-023-10482-4.

458. Sharma S., Agarwal S., Gopi S., Anand A., Mohta S., Gunjan D. et al. Determinants of Outcomes in Autoimmune Hepatitis Presenting as Acute on Chronic Liver Failure Without Extrahepatic Organ Dysfunction upon Treatment With Steroids. J Clin Exp Hepatol. 2021;11(2):171–180. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.08.007.

459. Eshraghian A., Taghavi A., Nikeghbalian S. Outcomes of patients with acute severe autoimmune hepatitis: Predictors of non-response to corticosteroids and need for liver

transplantation. United European Gastroenterol J. 2024;12(7):911–918. https://doi.org/10.1002/ueg2.12582.

460. Biewenga M., Inderson A., Tushuizen M.E., Crobach A.S.L.P., van Hoek B. Early Predictors of Short-Term Prognosis in Acute and Acute Severe Autoimmune Hepatitis. Liver Transpl. 2020;26(12):1573–1581. https://doi.org/10.1002/lt.25906.

461. Noguchi F., Chu P.S., Yoshida A., Taniki N., Morikawa R., Hasegawa Y. et al. Early Dynamics of MELD Scores Predict Corticosteroid Responsiveness to Severe Acute-Onset Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(11):2641–2643.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.06.006.

462. Lin S., Hall A., Kumar R., Quaglia A., Jalan R. Validation of the SURFASA score to define steroid responsiveness in patients with acute autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2022;76(2):485–487. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.013.

463. De Martin E., Coilly A., Houssel-Debry P., Ollivier-Hourmand I., Heurgue-Berlot A., Artru F, et al. Treatment and prognosis of acute severe autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2017;66(1):S4. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30270-2.

464. Das S., Khanna A., Biswas T., Anmol, Sood V., Lal Raghuvanshi B.B. et al. Surfasa score for prediction of steroid response in children and adolescents with severe autoimmune hepatitis. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 2024:14(1):102292. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.102292.

465. João M., Carvalhana S., Moura M., Freitas L.C., Silva A., Figueiredo P. et al. Severe acute autoimmune hepatitis: How to early predict who will not respond to corticosteroids and needs urgent liver transplantation? Dig Liver Dis. 2022;54(12):1681–1685. https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.08.035.

466. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. World J Gastroenterol. 2017;23(33):6030–6048. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6030.

467. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бакулин И.Г., Парфенов А.И., Ильченко А.Ю., Никитин И.Г. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения аутоиммунного гепатита (по материалам Российского консенсуса 2017 г.). Терапевтический архив. 2018;90(2):12–8. https://doi.org/10.26442/terarkh201890212–18.

468. Manns M.P., Lohse A.W., Vergani D. Autoimmune hepatitis-Update 2015. J Hepatol. 2015;62(Suppl. 1):S100–111. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.005.

469. Wang Z., Sheng L., Yang Y., Yang F., Xiao X., Hua J. et al. The Management of Autoimmune Hepatitis Patients with Decompensated Cirrhosis: Real-World Experience and a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;52(3):424–435. https://doi.org/10.1007/s12016-016-8583-2.

470. Sahu A., Jha A., Kasundra A., Shah A., Bohra S. The Management of Autoimmune Hepatitis with Decompensated Cirrhosis with Corticosteroids — Real World Data. J Clin Exp Hepatol. 2023;13(Suppl. 1):S98–S99. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.07.063.

471. Liberal R., de Boer Y.S., Heneghan M.A. Established and novel therapeutic options for autoimmune hepatitis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(4):315–326. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30328-9.

472. Vierling J.M., Kerkar N., Czaja A.J., Mack C.L., Adams D., Assis D. et al. Immunosuppressive Treatment Regimens in Autoimmune Hepatitis: Systematic Reviews and Meta-Analyses Supporting American Association for the Study of Liver Diseases Guidelines. Hepatology. 2020;72(2):753–769. https://doi.org/10.1002/hep.31407.

473. Czaja A.J. Current and future treatments of autoimmune hepatitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;3(3):269–291. https://doi.org/10.1586/egh.09.15.

474. Stirnimann G., Ebadi M., Mason A.L., Montano-Loza A.J. Cirrhosis and Autoimmune Liver Disease. Curr Hepatology Rep. 2019;18:49–58. https://doi.org/10.1007/s11901-019-00449-1.

475. Burak K.W., Swain M.G., Santodomingo-Garzon T., Lee S.S., Urbanski S.J., Aspinall A.I. et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. Can J Gastroenterol. 2013;27(5):273–280. https://doi.org/10.1155/2013/512624.

476. Fernández J., Clària J., Amorós A., Aguilar F., Castro M., Casulleras M. et al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. Gastroenterology. 2019;157(1):149–162. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.021.

477. Huang C.-H., Lee C.-H., Chang C. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Decompensated Liver Cirrhosis — A Literature Review. Livers. 2022; 2(3):214–232. https://doi.org/10.3390/livers2030018.

478. Kulkarni A.V., Avadhanam M., Karandikar P., Rakam K., Gupta A., Simhadri V. et al. Antibiotics With or Without Rifaximin for Acute Hepatic Encephalopathy in Critically Ill Patients With Cirrhosis: A Double-Blind, Randomized Controlled (ARiE)

Trial. Am J Gastroenterol. 2024;119(5):864–874. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002575.

479. Habib S., Patel N., Yarlagadda S., Hsu C.H., Patel S., Schader L. et al. Safety and efficacy of antibiotics among acutely decompensated cirrhosis patients. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(11):1882–1888. https://doi.org/10.1111/jgh.14267.

480. Tanaka, T., Sugawara, Y., Kokudo, N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. Intractable Rare Dis Res. 2015;4(1):33–38. https://doi.org/10.5582/irdr.2014.01034.

481. Reich D.J., Fiel I., Guarrera J.V., Emre S., Guy S.R., Schwartz M.E. et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. Hepatology. 2000;32(4 Pt 1):693–700. https://doi.org/10.1053/jhep.2000.16666.

482. Di Cocco P., Orlando G., Clemente K., Corona L.E., Rizza V., De Luca L.D. et al. Autoimmune hepatitis after liver transplantation. In: Abdeldayem H., Allam N. (eds.). Liver Transplantation — Technical Issues and Complications. InTech; 2012. https://doi.org/10.5772/29902.

483. Kelly C., Zen Y., Heneghan M.A. Post-Transplant Immunosuppression in Autoimmune Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2023;13(2):350–359. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.07.002.

484. World Health Organisation. Definition of an older or elderly person. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health.

485. Singh S., Bajorek B. Defining ‘elderly’ in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. Pharm Pract (Granada). 2014;12(4):489. https://doi.org/10.4321/s1886-36552014000400007.

486. Al-Chalabi T., Boccato S., Portmann B.C., McFarlane I.G., Heneghan M.A. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. J Hepatol. 2006;45(4):575–583. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.04.007.

487. Sonthalia N., Jain S., Thanage R., Junare P., Chandnani S., Pawar V. et al. Clinical, serological, histopathological and treatment profile of autoimmune hepatitis in the elderly. Clin Exp Hepatol. 2020;6(1):13–19. https://doi.org/10.5114/ceh.2020.93051.

488. Dalekos G.N., Azariadis K., Lygoura V., Arvaniti P., Gampeta S., Gatselis N.K. Autoimmune hepatitis in patients aged 70 years or older: Disease characteristics, treatment response and outcome. Liver Int. 2021;41(7):1592–1599. https://doi.org/10.1111/liv.14900.

489. Miyake Y., Iwasaki Y., Takaki A., Kobashi H., Sakaguchi K., Shiratori Y. Clinical features of Japanese elderly patients with type 1 autoimmune hepatitis. Intern Med. 2007;46(24):1945–1949. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0420.

490. Durazzo M., Lupi G., Scandella M., Ferro A., Gruden G. Autoimmune hepatitis treatment in the elderly: A systematic review. World J Gastroenterol. 2019;25(22):2809–2818. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i22.2809.

491. Rizvi S., Gawrieh S. Autoimmune Hepatitis in the Elderly: Diagnosis and Pharmacologic Management. Drugs Aging. 2018;35(7):589–602. https://doi.org/10.1007/s40266-018-0556-0.

492. Muratori L., Ansgar W Lohse A.W., Lenzi M. Clinical Review. State of the Art Review. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. BMJ. 2023;380:e070201. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070201.

493. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита М.; 2013. 20 с. Режим доступа: https://www.skib-krasnodar.ru/spetsialistam/resursnyj-tsentr/nozologii/item/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-autoimmunnogo-gepatita-2013.

494. Braga A., Vasconcelos C., Braga J. Autoimmune hepatitis and pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020;68:23–31. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.007.

495. Grønbaek L., Vilstrup H., Jepsen P. Pregnancy and birth outcomes in a Danish nationwide cohort of women with autoimmune hepatitis and matched population controls. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(6):655–663. https://doi.org/10.1111/apt.14925.

496. Llovet LP, Horta D, Eliz MG, Berenguer M, Fábrega E, Sáez-Royuela F, et al. Presentation and Outcomes of Pregnancy in Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(13):2819–2821. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.030.

497. Muratori P, Loffreda S, Muratori L, Ferrari R, Afandi K, Cassani F, et al. Spontaneous remission of autoimmune hepatitis during pregnancy. Dig Liver Dis. 2002;34(8):608–609. https://doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80098-6.

498. Si T., Huang Z., Hegarty R., Ma Y., Heneghan M.A. Systematic review with meta-analysis: outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2022;55(11):1368–1378. https://doi.org/10.1111/apt.16924.

499. Chung Y.Y., Heneghan M.A. Autoimmune hepatitis in pregnancy: Pearls and pitfalls. Hepatology. 2022;76(2):502–517. https://doi.org/10.1002/hep.32410.

500. Westbrook R.H., Dusheiko G., Williamson C. Pregnancy and liver disease. J Hepatol. 2016;64(4):933–945. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030.

501. Samuel D., Riordan S., Strasser S., Kurtovic J., Singh-Grewel I., Koorey D. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(7):622–624. https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00245-9.

502. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol. 2023;79(3):768–828. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.006.

503. Schramm C., Herkel J., Beuers U., Kanzler S., Galle P.R., Lohse A.W. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. Am J Gastroenterol. 2006;101(3):556–560. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00479.x.

504. Heneghan M.A., Norris S.M., O'Grady J.G., Harrison P.M., McFarlane I.G. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Gut. 2001;48(1):97–102. https://doi.org/10.1136/gut.48.1.97.

505. Westbrook R.H., Yeoman A.D., Kriese S., Heneghan M.A. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. J Autoimmun. 2012;38(2-3):J239–244. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.12.002.

506. Terrabuio D.R., Abrantes-Lemos C.P., Carrilho F.J., Cançado E.L. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. J Clin Gastroenterol. 2009;43(4):350–356. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318176b8c5.

507. Wang C.W., Grab J., Tana M.M., Irani R.A., Sarkar M. Outcomes of pregnancy in autoimmune hepatitis: A population-based study. Hepatology. 2022;75(1):5–12. https://doi.org/10.1002/hep.32132.

508. Stokkeland K., Ludvigsson J.F., Hultcrantz R., Ekbom A., Höijer J., Bottai M. et al. Increased risk of preterm birth in women with autoimmune hepatitis — a nationwide cohort study. Liver Int. 2016;36(1):76–83. https://doi.org/10.1111/liv.12901.

509. Tran T.T., Ahn J., Reau N.S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. Am J Gastroenterol. 2016;111(2):176–194. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.430.

510. Werner M., Björnsson E., Prytz H., Lindgren S., Almer S., Broomé U. et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and

breastfeeding? Scand J Gastroenterol. 2007;42(8):986–991. https://doi.org/10.1080/00365520601155266.

511. Centers for Disease Control and Prevention. National birth defects prevention study (NBDPS). Available at: https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/nbdps.html.

512. Hviid A., Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. CMAJ. 2011;183(7):796–804. https://doi.org/10.1503/cmaj.101063.

513. Akbari M., Shah S., Velayos F.S., Mahadevan U., Cheifetz A.S. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(1):15–22. https://doi.org/10.1002/ibd.22948.

514. Federal Drug Administration. FDA alerts health care professionals of pregnancy problems associated with thiopurines. Available at: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-professionals-pregnancy-problems-associated-thiopurines.

515. De Meij T.G., Jharap B., Kneepkens C.M., van Bodegraven A.A., de Boer N.K. Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(1):38–43. https://doi.org/10.1111/apt.12334.

516. De Boer N.K., Jarbandhan S.V., de Graaf P., Mulder C.J., van Elburg R.M., van Bodegraven A.A. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. Am J Gastroenterol. 2006;101(6):1390–1392. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00538.x.

517. Hoeltzenbein M., Elefant E., Vial T., Finkel-Pekarsky V., Stephens S., Clementi M. et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. Am J Med Genet A. 2012;158A(3):588–596. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35223.

518. Coscia L.A., Armenti D.P., King R.W., Sifontis N.M., Constantinescu S., Moritz M.J. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. J Pediatr Genet. 2015;4(2):42–55. https://doi.org/10.1055/s-0035-1556743.

519. Buchel E., Van Steenbergen W., Nevens F., Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. Am J Gastroenterol. 2002;97(12):3160–3165. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07124.x.

520. Zhang T., Hu Y., Xiang Z. Changes of serum immunoglobulin level in healthy pregnant women and establishment of its reference interval. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021;46(1):53–59. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.

521. Freedman B.L., Danford C.J., Patwardhan V., Bonder A. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020;9(5):1449. https://doi.org/10.3390/jcm9051449.

522. Silveira M.G., Talwalkar J.A., Angulo P., Lindor K.D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. Am J Gastroenterol. 2007;102(6):1244–1250. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01136.x.

523. Al-Chalabi T., Portmann B.C., Bernal W., McFarlane I.G., Heneghan M.A. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(2):209–220. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03722.x.

524. Chazouillères O., Wendum D., Serfaty L., Rosmorduc O., Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Hepatol. 2006;44(2):400–406. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.017.

525. Rust C., Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. World J Gastroenterol. 2008;14(21):3368–3373. https://doi.org/10.3748/wjg.14.3368.

526. Ozaslan E., Efe C., Heurgué-Berlot A., Kav T., Masi C., Purnak T. et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(5):863–869. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.021.

527. Gomez E., Garcia Buey L., Molina E., Casado M., Conde I., Berenguer M. et al. Effectiveness and Safety of Obeticholic Acid in a Southern European Multicentre Cohort of Patients with Primary Biliary Cholangitis and Suboptimal Response to Ursodeoxycholic Acid. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(4):519–530. https://doi.org/10.1111/apt.16181.

528. D'Amato D., De Vincentis A., Malinverno F., Viganò M., Alvaro D., Pompili M. et al. Real-World Experience with Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cholangitis. JHEP Rep. 2021;3(2):100248. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100248.

529. Floreani A., Gabbia D., De Martin S. Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis. Biomedicines. 2022;10(10):2464. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102464.

530. Ferrari F., Ranucci G., Aloi M., Della Volpe L., Viola F., Miele E. et al. A promising medium-term follow-up of pediatric sclerosing cholangitis: Mild phenotype or early diagnosis? Hepatol. Res. 2018;48(7):556–565. https://doi.org/10.1111/hepr.13059.

531. Karlsen T.H., Folseraas T., Thorburn D., Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis — a comprehensive review. J Hepatol. 2017;67(6):1298–1323. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022.

532. Zenouzi R., Lohse A.W. Long-term outcome in PSC/AIH "overlap syndrome": does immunosuppression also treat the PSC component? J Hepatol. 2014;61(5):1189–1191. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.002.

533. Boberg K.M., Egeland T., Schrumpf E. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. Scand J Gastroenterol. 2003;38(9):991–995. https://doi.org/10.1080/00365520310005172.

534. Lüth S., Kanzler S., Frenzel C., Kasper H.U., Dienes H.P., Schramm C. et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. J Clin Gastroenterol. 2009;43(1):75–80. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318157c614.

535. Yadav V., Irfan R., Safdar S., Sunkara V., Ekhator C., Pendyala P.R. et al. Advances in Understanding and Managing Autoimmune Hepatitis: A Narrative Review. Cureus. 2023;15(8):e43973. https://doi.org/10.7759/cureus.43973.

536. Harrison W.B., Dijkmans B.A.C. Combination treatment in autoimmune diseases. Springer; 2002. 215 p.

537. Wang C.R., Tsai H.W. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. World J Gastroenterol. 2022;28(23):2527–2545. https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i23.2527.

538. Awad C., Elsbernd P. Monotherapy for Multiple Autoimmune Diseases: The Novel Use of Ofatumumab for Concurrent Multiple Sclerosis and Autoimmune Hepatitis. Am J Gastroenterol. 2022;117(10S):e1990. https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000869012.17922.0a.

539. Guo L., Zhou L., Zhang N., Deng B., Wang B. Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists. Gastroenterol Res Pract. 2017:2376231. https://doi.org/10.1155/2017/2376231.

540. Sirotti S., Generali E., Ceribelli A., Isailovic N., De Santis M., Selmi C. Personalized medicine in rheumatology: the paradigm of serum autoantibodies. Auto Immun Highlights. 2017;8(1):10. https://doi.org/10.1007/s13317-017-0098-1.

541. Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Шоломова В.И., Розина Т.П., Янакаева А.Ш., Французевич Л.У. и др. Варианты поражения легких при аутоиммунных заболеваниях печени. Терапевтический архив. 2018;90(8):107–112. https://doi.org/10.26442/terarkh2018908107-112.

542. Malekzadeh R., Nasseri-Moghaddam S., Kaviani M.J., Taheri H., Kamalian N., Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2001;46(6):1321–1327. https://doi.org/10.1023/a:1010683817344.

543. Person J.L., McHutchison J.G., Fong T.L., Redeker A.G. A case of cyclosporine-sensitive, steroid-resistant, autoimmune chronic active hepatitis. J Clin Gastroenterol. 1993;17(4):317–320. https://doi.org/10.1097/00004836-199312000-00012.

544. Sherman K.E., Narkewicz M., Pinto P.C. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. J Hepatol. 1994;21(6):1040–1047. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80615-4.

545. Jackson L.D., Song E. Cyclosporin in the treatment of corticosteroid resistant autoimmune chronic active hepatitis. Gut. 1995;36(3):459–461. https://doi.org/10.1136/gut.36.3.459.

546. 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):805–809. https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000139050.67178.be.

547. Larsen F.S., Vainer B., Eefsen M., Bjerring P.N., Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2007;13(23):3232–3236. https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i23.3232.

548. Van Thiel D.H., Wright H., Carroll P., Abu-Elmagd K., Rodriguez-Rilo H., McMichael J. et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. Am J Gastroenterol. 1995;90(5):771–776.

549. Duchini A., McHutchison J.G., Pockros P.J. LKM-positive autoimmune hepatitis in the western United States: a case series. Am J Gastroenterol. 2000;95(11):3238–3241. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03207.x.

550. Chatur N., Ramji A., Bain V.G., Ma M.M., Marotta P.J., Ghent C.N. et al. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian association for the study of liver (CASL) experience with mycophenolate mofetil and tacrolimus. Liver Int. 2005;25(4):723–727. doi 10.1111/j.1478-3231.2005.01107.x.

551. Chatrath H., Allen L., Boyer T.D. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. Am J Med. 2014;127(11):1128–1131. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.06.016.

552. Weiler-Normann C., Wiegard C., Schramm C., Lohse A.W. A case of difficult-to-treat autoimmune hepatitis successfully managed by TNF-alpha blockade. Am J Gastroenterol. 2009;104(11):2877–2878. https://doi.org/10.1038/ajg.2009.433.

553. 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;58(3):529–534. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.010.

554. Barth E., Clawson J. A Case of Autoimmune Hepatitis Treated with Rituximab. Case Rep Gastroenterol. 2010;4(3):502–509. https://doi.org/10.1159/000322693.

555. Burak K.W., Urbanski S.J., Swain M.G. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. J Hepatol. 1998;29(6):990–993. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(98)80128-1.

556. Haridy J., Nicoll A., Sood S. Methotrexate Therapy for Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(2):288–289. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.07.003.

557. Herman D., Ghazipura M., Barnes H., Macrea M., Knight S.L., Silver R.M. et al. Mycophenolate in Patients with Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2024;21(1):136–150. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202301-054OC.

558. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J., Aringer M., Arnaud L., Bae S.C. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(1):15–29. https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762.

559. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St Clair E.W., Arayssi T., Carandang K. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021;73(7):924–939. https://doi.org/10.1002/acr.24596.

560. Nam J.L., Takase-Minegishi K., Ramiro S., Chatzidionysiou K., Smolen J.S., van der Heijde D. et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a

systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):1113–1136. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210713.

561. Dalekos G.N., Gatselis N.K., Zachou K., Koukoulis G.K. NAFLD and autoimmune hepatitis: Do not judge a book by its cover. Eur J Intern Med. 2020;75:1–9. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.001.

562. Liu P., Li M., Zhao L., Yu H., Zhao C., Chen J. et al. Impact of hepatic steatosis on treatment response of autoimmune hepatitis: A retrospective multicentre analysis. Front Immunol. 2022;13:1040029. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1040029.

563. Zachou K., Azariadis K., Lytvyak E., Snijders R.J.A.L.M., Takahashi A., Gatselis N.K. et al. International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Treatment responses and outcomes in patients with autoimmune hepatitis and concomitant features of non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep. 2023;5(8):100778. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100778.

564. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):94–152. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152.

565. Ивашкин В.Т., Чуланов В.П., Мамонова Н.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):84–124. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124.

566. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. Clin Mol Hepatol. 2016;22(2):219–237. https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0024.

567. Reddy K.R., Beavers K.L., Hammond S.P., Lim J.K., Falck-Ytter Y.T. American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association

Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015;148(1):215–219. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.039.

568. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M. et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Clin Liver Dis (Hoboken). 2018;12(1):33–34. https://doi.org/10.1002/cld.728.

569. Cholongitas E., Tziomalos K., Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. World J Gastroenterol. 2015;21(6):1738–1748. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1738.

570. Viganò M., Serra G., Casella G., Grossi G., Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immune-mediated disorders. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(7):917–926. https://doi.org/10.1080/14712598.2016.1177017.

571. Lau G., Yu M.L., Wong G., Thompson A., Ghazinian H., Hou J.L. et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. Hepatol Int. 2021;15(5):1031–1048. https://doi.org/10.1007/s12072-021-10239-x.

572. Nakamoto S., Kanda T., Nakaseko C., Sakaida E., Ohwada C., Takeuchi M. et al. Reactivation of hepatitis B virus in hematopoietic stem cell transplant recipients in Japan: efficacy of nucleos(t)ide analogues for prevention and treatment. Int J Mol Sci. 2014;15(11):21455–21467. https://doi.org/10.3390/ijms151121455.

573. Бацких С.Н. Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(1):7–19. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-7-19.

574. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560–1599. https://doi.org/10.1002/hep.29800.

575. Сбикина Е.С., Винницкая Е.В., Бацких С.Н., Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Хайменова Т.Ю. и др. Оценка возможного влияния вирусов гепатита на развитие и течение аутоиммунных заболеваний печени. Терапевтический архив. 2023;95(2):173–178. https://doi.org/10.26442/00403660.2023.02.202113.

576. Koffas A., Dolman G.E., Kennedy P.T. Hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. Clin Med (Lond). 2018;18(3):212–218. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-3-212.

577. Martínez-Rebollar M., Pascual P.P., de la Mora L., Londoño M.C., Llovet L.P., Forns X. et al. Contributing awareness of autoimmune hepatitis in HIV patients. AIDS. 2019;33(13):2103–2105. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002299.

578. Murunga E., Andersson M., van Rensburg C. Autoimmune hepatitis: a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected patients? Scand J Gastroenterol. 2016;51(7):814–818. https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1157888.

579. Kaku Y., Kodama S., Higuchi M., Nakamura A., Nakamura M., Kaieda T. et al. Corticoid therapy for overlapping syndromes in an HIV-positive patient. Intern Med. 2015;54(2):223–230. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.3094.

580. German V., Vassiloyanakopoulos A., Sampaziotis D., Giannakos G. Autoimmune hepatitis in an HIV infected patient that responded to antiretroviral therapy. Scand J Infect Dis. 2005;37(2):148–151. https://doi.org/10.1080/00365540510026841.

581. Puius Y.A., Dove L.M., Brust D.G., Shah D.P., Lefkowitch J.H. Three cases of autoimmune hepatitis in HIV-infected patients. J Clin Gastroenterol. 2008;42(4):425–429. https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225591.08825.3e.

582. Wan D.W., Marks K., Yantiss R.K., Talal A.H. Autoimmune hepatitis in the HIV-infected patient: a therapeutic dilemma. AIDS Patient Care STDS. 2009;23(6):407–413. https://doi.org/10.1089/apc.2008.0149.

583. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.

584. Björnsson E.S., Vucic V., Stirnimann G., Robles-Díaz M. Role of Corticosteroids in Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022;13:820724. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820724.

585. Niu H., Ma J., Medina-Caliz I., Robles-Diaz M., Bonilla-Toyos E., Ghabril M. et al. Potential benefit and lack of serious risk from corticosteroids in drug-induced liver injury: An international, multicentre, propensity score-matched analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2023;57(8):886–896. https://doi.org/10.1111/apt.17373.

586. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-2):64–77. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-40.

587. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019;70(6):1222–1261. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014.

588. Wang C., Liu J., Yao J., Ju S., Wang Y., Yang C. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with autoimmune hepatitis-induced cirrhosis and variceal bleeding. Abdom Radiol (NY). 2022;47(4):1464–1472. https://doi.org/10.1007/s00261-022-03465-w

589. Iwakiri Y., Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. JHEP Rep. 2021;3(4):100316. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100316.

590. Trebicka J., Reiberger T., Laleman W. Gut-Liver Axis Links Portal Hypertension to Acute-on-Chronic Liver Failure. Visc Med. 2018;34(4):270–275. https://doi.org/10.1159/000490262.

591. Abe K., Takahashi A., Sato Y., Okai K., Katsushima F., Monoe K. et al. Case of idiopathic portal hypertension complicated with autoimmune hepatitis. Hepatol Res. 2013;43(9):984–990. https://doi.org/10.1111/hepr.12038.

592. Roberts S.K., Therneau T.M., Czaja A.J. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 1996;110(3):848–857. https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8608895.

593. Hatoum S., Rockey D.C. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis induced cirrhosis after immunosuppressive treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2024;36(6):742–749. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002714.

594. Albillos A., Bañares R., González M., Catalina M.V., Molinero L.M. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. J Hepatol. 2005;43(6):990–996. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.06.005.

595. Bai M., Qi X.S., Yang Z.P., Yang M., Fan D.M., Han G.H. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(10):2704–2714. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2704.

596. Chen R.P., Zhu Ge X.J., Huang Z.M., Ye X.H., Hu C.Y., Lu G.R. et al. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: metaregression and trial sequential meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2014;48(3):290–299. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182a115e9.

597. García-Pagán J.C., Saffo S., Mandorfer M., Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? JHEP Rep. 2020;2(4):100122. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100122.

598. Mendizabal M., Cançado G.G.L., Albillos A. Evolving portal hypertension through Baveno VII recommendations. Ann Hepatol. 2024;29(1):101180. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101180.

599. Larrue H., D'Amico G., Olivas P., Lv Y., Bucsics T., Rudler M. et al. TIPS prevents further decompensation and improves survival in patients with cirrhosis and portal hypertension in an individual patient data meta-analysis. J Hepatol. 2023;79(3):692–703. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.028.

600. Murillo Perez C.F., Ivanics T., Claasen M.P.A.W., Yoon P., Wallace D., Selzner N. et al. Trends in liver transplantation for autoimmune liver diseases: a Canadian study. Can J Surg. 2022.12;65(5):E665–E674. https://doi.org/10.1503/cjs.012121.

601. Heinemann M., Adam R., Berenguer M., Mirza D., Malek-Hosseini S.A., O'Grady J.G. et al. All the other contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Longterm Survival After Liver Transplantation for Autoimmune Hepatitis: Results From the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl. 2020;26(7):866–877. https://doi.org/10.1002/lt.25739.

602. Abaalkhail F.A., Al Sebayel M.I., Shagrani M.A., O'Hali W.A., Almasri N.M., Alalwan A.A. et al. Clinical Practice Guidelines for Liver Transplantation in Saudi Arabia. Saudi Med J. 2021;42(9):927–968. https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.9.20210126.

603. Keeling S.S., McDonald M.F., Anand A., Goff C.R., Christmann C.R., Barrett S.C. et al. Do Patients with Autoimmune Conditions Have Less Access to Liver Transplantation despite Superior Outcomes? J Pers Med. 2022;12(7):1159. https://doi.org/10.3390/jpm12071159.

604. Goyes D., Barba R., Medina-Morales E., Saberi B., Patwardhan V., Bonder A. Waitlist mortality in patients with autoimmune liver diseases. Ann Hepatol. 2022;27(6):100742. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100742.

605. Adam R., Karam V., Delvart V., O'Grady J., Mirza D., Klempnauer .J, et al. All contributing centers (www. eltr.org). European Liver and Intestine Transplant Association

(ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol. 2012;57(3):675–688. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.015.

606. Harputluoglu M, Caliskan AR, Akbulut S. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: Indications, and recurrent and de novo autoimmune hepatitis. World J Transplant. 2022;12(3):59–64. https://doi.org/10.5500/wjt.v12.i3.59.

607. Kasraianfard A., Moradi A.M., Nassiri-Toosi M., Jafarian A. Liver Transplant in Patients With Autoimmune Hepatitis: A Large Single-Center Study. Exp Clin Transplant. 2024;22(Suppl. 1):247–251. https://doi.org/10.6002/ect.MESOT2023.P65.

608. Mottershead M., Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver diseases. World J Gastroenterol. 2008;14(21):3388–3395. https://doi.org/10.3748/wjg.14.3388.

609. Wiesner R., Edwards E., Freeman R., Harper A., Kim R., Kamath P. et al. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124(1):91–96. https://doi.org/10.1053/gast.2003.50016.

610. Habib S., Berk B., Chang C.C., Demetris A.J., Fontes P., Dvorchik I. et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. Liver Transpl. 2006;12(3):440–447. https://doi.org/10.1002/lt.20721.

611. Machicao V.I. Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Score: The Evolution in the Prioritization of Liver Transplantation. Clin Liver Dis. 2017;21(2):275–287. https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.12.014.

612. Freeman RB Jr., Gish R.G., Harper A., Davis G.L., Vierling J., Lieblein L. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. Liver Transpl. 2006;12(12 Suppl. 3):S128–36. https://doi.org/10.1002/lt.20979.

613. Goldberg D.S., Olthoff K.M. Standardizing MELD Exceptions: Current Challenges and Future Directions. Curr Transplant Rep. 2014;1(4):232–237. https://doi.org/10.1007/s40472-014-0027-4.

614. Kim W.R., Mannalithara A., Heimbach J.K., Kamath P.S., Asrani S.K., Biggins S.W. et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. Gastroenterology. 2021;161(6):1887–1895.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.050.

615. Lin H.Y., Loi P.L., Ng J., Shen L., Teo W.Q., Chung A. et al. MELD3.0 is superior to MELDNa and MELD for prediction of mortality in patients with cirrhosis: An external validation in a multi-ethnic population. JGH Open. 2024;8(6):e13098. https://doi.org/10.1002/jgh3.13098.

616. Tejedor M., Bellón J.M., Fernández de la Varga M., Peralta P., Montalvá E., Selzner N. et al. Validation of MELD3.0 in 2 centers from different continents. Hepatol Commun. 2024;8(8):e0504. https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000504.

617. Abaalkhail F.A., Al Sebayel M.I., Shagrani M.A., O'Hali W.A., Almasri N.M., Alalwan A.A. et al. Clinical Practice Guidelines for Liver Transplantation in Saudi Arabia. Saudi Med J. 2021;42(9):927–968. https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.9.20210126.

618. Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., Новрузбеков М.С. Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. Трансплантология. 2022;14(4):421–431. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-421-431.

619. Aravinthan A.D., Doyle A.C., Issachar A., Dib M., Peretz .D, Cattral M.S. et al. First-Degree Living-Related Donor Liver Transplantation in Autoimmune Liver Diseases. Am J Transplant. 2016;16(12):3512–3521. https://doi.org/10.1111/ajt.13828.

620. Stirnimann G., Ebadi M., Czaja A.J., Montano-Loza A.J. Recurrent and De Novo Autoimmune Hepatitis. Liver Transpl. 2019;25(1):152–166. https://doi.org/10.1002/Lt.25375.

621. Montano-Loza A.J., Ronca V., Ebadi M., Hansen B.E., Hirschfield G., Elwir S. et al. International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. J Hepatol. 2022;77(1):84–97. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.022.

622. Henson J.B., King L.Y. Post-Transplant Management and Complications of Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cholangitis, and Primary Sclerosing Cholangitis including Disease Recurrence. Clin Liver Dis. 2024;28(1):193–207. https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.07.009.

623. Kerkar N., Yanni G. 'De novo' and 'recurrent' autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review. J Autoimmun. 2016;66:17–24. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.017.

624. Demetris A.J., Adeyi O., Bellamy C.O., Clouston A., Charlotte F., Czaja A. et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. Hepatology. 2006;44(2):489–501. https://doi.org/10.1002/hep.21280.

625. Bellamy C.O.C., O'Leary J.G., Adeyi O., Baddour N., Batal I., Bucuvalas J. et al. Banff 2022 Liver Group Meeting report: Monitoring long-term allograft health. Am J Transplant. 2024;24(6):905–917. https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.03.008.

626. Demetris A.J., Bellamy C., Hübscher S.G., O'Leary J., Randhawa P.S., Feng S. et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. Am J Transplant. 2016;16(10):2816–2835. https://doi.org/10.1111/ajt.13909.

627. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Восканян Ю.В., Веселкова А.Ю. Патология трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде. Трансплантология. 2023;15(3):359–375. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-359-375.

628. Montano-Loza A.J., Vargas-Vorackova F., Ma M., Bain V.G., Burak K., Kumar T. et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. Liver Int. 2012;32(9):1426–1433. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02832.x.

629. Montano-Loza A.J., Bhanji R.A., Wasilenko S., Mason A.L. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(4):485–500. https://doi.org/10.1111/apt.13894.

630. Krishnamoorthy T.L., Miezynska-Kurtycz J., Hodson J., Gunson B.K., Neuberger J., Milkiewicz P. et al. Long-term corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease. Liver Transpl. 2016;22(1):34–41. https://doi.org/10.1002/Lt.24323.

631. Готье С.В., Мойсюк Я.Г. (ред.). Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. М.: Е-ното; 2014. 420 с.

632. Theocharidou E., Heneghan M.A. Con: Steroids Should Not Be Withdrawn in Transplant Recipients With Autoimmune Hepatitis. Liver Transpl. 2018;24(8):1113–1118. https://doi.org/10.1002/Lt.25205.

633. Ritland S. Exercise and liver disease. Sports Med. 1988;6(2):121–126. https://doi.org/10.2165/00007256-198806020-00006.

634. Chauhan A., Adams D.H. Exercise alters the hepatic immunophenotype to protect against inflammatory liver disease. Hepatology. 2018;67(5):2041–2043. https://doi.org/10.1002/hep.29657.

635. Huber Y., Gehrke N., Biedenbach J., Helmig S., Simon P., Straub B.K. et al. Voluntary distance running prevents TNF-mediated liver injury in mice through alterations

of the intrahepatic immune milieu. Cell Death Dis. 2017;8(6):e2893. https://doi.org/10.1038/cddis.2017.266.

636. Flachenecker P. Autoimmune diseases and rehabilitation. Autoimmun Rev. 2012;11(3):219–225. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.05.016.

637. Naftaly J.P., Feldman E.C.H., Greenley R.N. Perceived Stigma in Patients with Autoimmune Hepatitis. J Clin Psychol Med Settings. 2024;31(2):455–464. https://doi.org/10.1007/s10880-023-09983-z.

638. Герасимова О.А., Михайличенко Т.Г., Жеребцов Ф.К., Райхельсон К.Л., Мительглик У.А. Некоторые теоретические аспекты комплексного клинико-психологического исследования больных аутоиммунными заболеваниями печени с исходом в цирроз перед трансплантацией печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010;12(3):62–68. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2010-3-62-68.

639. Марченко Н.В,, Михайличенко Т.Г., Райхельсон К.Л., Барановский А.Ю. Выраженность тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени на разных стадиях заболевания. Врач. 2014;(7):24–27.

640. Janik M.K., Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Moskwa M., Kruk B., Krawczyk M. et al. Autoimmune hepatitis exerts a profound, negative effect on health-related quality of life: A prospective, single-centre study. Liver Int. 2019;39(1):215–221. https://doi.org/10.1111/liv.13960.

641. Салиев К.Г., Винницкая Е.В., Хомерики С.Г., Сбикина Е.С., Кейян В.А., Дорофеев А.С. и др. Особенности течения аутоиммунного гепатита у женщин перименопаузального периода: ретроспективное исследование. Фарматека. 2020;(6):65–70. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.65-70.

642. Grønbæk L., Omeife H., Ban L., Crooks C.J., Card T.R., Jepsen P. et al. Smoking is a Risk Factor for Autoimmune Hepatitis: An English Registry-Based Case-Control Study. Clin Epidemiol. 2024;16:23–30. https://doi.org/10.2147/CLEP.S439219.

643. Sockalingam S., Blank D., Abdelhamid N., Abbey S.E., Hirschfield G.M. Identifying opportunities to improve management of autoimmune hepatitis: evaluation of drug adherence and psychosocial factors. J Hepatol. 2012;57(6):1299–1304. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.07.032.

644. Snijders R.J., Milkiewicz P., Schramm C., Gevers T.J. Health-related quality of life in autoimmune hepatitis. World J Hepatol. 2021;13(11):1642–1652. https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1642.

645. Yoshizawa K., Matsumoto A., Ichijo T., Umemura T., Joshita S., Komatsu M. et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology. 2012;56(2):668–676. https://doi.org/10.1002/hep.25658.

646. Kanzler S., Löhr H., Gerken G., Galle P.R., Lohse A.W. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. Z Gastroenterol. 2001;39(5):339–341, 344–348. https://doi.org/10.1055/s-2001-13708.

647. Newman W.G., Payne K., Tricker K., Roberts S.A., Fargher E., Pushpakom S. et al. TARGET study recruitment team. A pragmatic randomized controlled trial of thiopurine methyltransferase genotyping prior to azathioprine treatment: the TARGET study. Pharmacogenomics. 2011;12(6):815–826. https://doi.org/10.2217/pgs.11.32.

648. Weiler-Normann C., Lohse A.W. Treatment adherence — room for improvement, not only in autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2012;57(6):1168–1170. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.002.

649. Schramm C., Wahl I., Weiler-Normann C., Voigt K., Wiegard C., Glaubke C. et al. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2014;60(3):618–624. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.035.

650. Takahashi A., Moriya K., Ohira H., Arinaga-Hino T., Zeniya M., Torimura T. et al. Japan AIH Study Group. Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey. PLoS ONE. 2018;13(10):e0204772. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204772.

651. Wong L.L., Fisher H.F., Stocken D.D., Rice S., Khanna A., Heneghan M.A. et al. UK-AIH Consortium. The Impact of Autoimmune Hepatitis and Its Treatment on Health Utility. Hepatology. 2018;68(4):1487–1497. https://doi.org/10.1002/hep.30031.

652. Bozzini A.B., Neder L., Silva C.A., Porta G. Decreased health-related quality of life in children and adolescents with autoimmune hepatitis. J Pediatr (Rio J). 2019;95(1):87–93. https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.10.013.

653. Singal A., Volk M.L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., Rogers M.A. et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(1):37–47. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x.

654. Czaja A.J. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(4):343–364. https://doi.org/10.1111/apt.12381.

655. Migita K., Watanabe Y., Jiuchi Y., Nakamura Y., Saito A., Yagura M. et al. Japanese NHO-Liver-network study group. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). Liver Int. 2012;32(5):837–844. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02734.x.

656. Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol. 2008;103(8):1944–1951. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01922.x.

657. Hino-Arinaga T., Ide T., Kuromatsu R., Miyajima I., Ogata K., Kuwahara R. et al. Autoimmune Hepatitis Study Group. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. J Gastroenterol. 2012;47(5):569–576. https://doi.org/10.1007/s00535-011-0519-2.

658. Yeoman A.D., Al-Chalabi T., Karani J.B., Quaglia A., Devlin J., Mieli-Vergani G. et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. Hepatology. 2008;48(3):863–870. https://doi.org/10.1002/hep.22432.

659. Ohira H., Abe K., Takahashi A., Zeniya M., Ichida T. Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. J Gastroenterol. 2013;48(1):109–114. https://doi.org/10.1007/s00535-012-0616-x.

660. Dakhoul L., Jones K.R., Gawrieh S., Ghabril M., McShane C., Vuppalanchi R. et al. Older Age and Disease Duration Are Highly Associated with Hepatocellular Carcinoma in Patients with Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. 2019;64(6):1705–1710. https://doi.org/10.1007/s10620-018-5441-5.

661. Tzartzeva K., Obi J., Rich N.E., Parikh N.D., Marrero J.A., Yopp A. et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. Gastroenterology. 2018;154(6):1706–1718.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.064.

662. Fu C.C., Wei C.Y., Chu C.J., Lee P.C., Huo T.I., Huang Y.H. et al. The outcomes and prognostic factors of patients with hepatocellular carcinoma and normal serum alpha fetoprotein levels. J Formos Med Assoc. 2023;122(7):593–602. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.11.006.

663. Danielsson Borssén Å., Almer S., Prytz H., Wallerstedt S., Friis-Liby I.L., Bergquist A. et al. Hepatocellular and extrahepatic cancer in patients with autoimmune

hepatitis — a long-term follow-up study in 634 Swedish patients. Scand J Gastroenterol. 2015;50(2):217–223. https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983154.

664. Bath-Hextall F., Leonardi-Bee J,. Somchand N., Webster A,. Delitt J., Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2007(4):CD005414. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005414.pub2.

665. Sharma R., Verna E.C,. Simon T.G., Söderling J., Hagström H., Green P.H.R. et al. Cancer Risk in Patients With Autoimmune Hepatitis: A Nationwide Population-Based Cohort Study With Histopathology. Am J Epidemiol. 2022;191(2):298–319. https://doi.org/10.1093/aje/kwab1.

666. Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013;58(6):1459–1476. https://doi.org/10.1007/s10620-012-2525-5.

667. Wang K.K., Czaja A.J., Beaver S.J., Go V.L. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. Hepatology. 1989;10(1):39–43. https://doi.org/10.1002/hep.1840100110.

668. Leung J, Dowling L, Obadan I, Davis J, Bonis PA, Kaplan MM, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2010;55:3218–3223. https://doi.org/10.1007/s10620-010-1145-1.

669. Ngu J.H., Gearry R.B., Frampton C.M., Stedman C.A. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. Hepatology. 2012;55(2):522–529. https://doi.org/10.1002/hep.24743.

670. De Tommaso A.M., Santos D.S., Novaes P., Arieta C.E., Hessel G. Steroid-induced cataracts in patients with autoimmune hepatitis. Acta Gastroenterol Latinoam. 2003;33(2):93-97.

671. Beuschlein F., Else T., Bancos I., Hahner S., Hamidi O., van Hulsteijn L. et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2024;190(5):G25–G51. https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae029.

672. Schmidt T., Schmidt C., Strahl A., Mussawy H., Rolvien T., Jandl N.M. et al. A System to Determine Risk of Osteoporosis in Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(1):226–233.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.043.

673. Schmidt C., Stürznickel J., Strahl A., Oheim R., Weiler-Normann C., Sebode M. et al. Bone microarchitecture in patients with autoimmune hepatitis. J Bone Miner Res. 2021;36(7):1316–1325. https://doi.org/10.1002/jbmr.4289.

674. Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Борисов А.А., Марченко Н.В. Барановский А.Ю. Костный метаболизм, минеральная плотность костной ткани и абсолютный риск костных переломов при аутоиммунных заболеваниях печени. Доктор.Ру. 2015;(2-1):29–33.

675. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Остеопороз: клинические рекомендации. М.; 2021. 105 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/87_4.

676. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. (ред.). Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение: клинические рекомендации. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 272 с. Режим доступа: https://endoinfo.ru/guidelines/rus_osteoporos2009.pdf.

677. Czaja A.J., Montano-Loza A.J. Evolving Role of Vitamin D in Immune-Mediated Disease and Its Implications in Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. 2019;64(2):324–344. https://doi.org/10.1007/s10620-018-5351-6.

678. Sergi C.M. Vitamin D supplementation for autoimmune hepatitis: A need for further investigation. World J Hepatol. 2022;14(1):295–299. https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.295.

679. Homik J., Suarez-Almazor M.E., Shea B., Cranney A., Wells G., Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;1998(2):CD000952. https://doi.org/10.1002/14651858.

680. Stellon A.J., Davies A., Compston J., Williams R. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy. Gastroenterology. 1985;89(5):1078–1083. https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90212-4.

681. Oliva-Vilarnau N., Hankeova S., Vorrink S.U., Mkrtchian S., Andersson E.R., Lauschke V.M. Calcium Signaling in Liver Injury and Regeneration. Front Med (Lausanne). 2018;5:192. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00192.

682. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders. Gastroenterology 2003;125(3):937–940. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01060-6.

683. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A., Lems W.F., Bijlsma J.W. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a

review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporos Int. 2004;15(8):589–602. https://doi.org/10.1007/s00198-004-1614-5.

684. Hoffmann I., Kohl M., von Stengel S., Jakob F., Kerschan-Schindl K., Lange U. et al. Exercise and the prevention of major osteoporotic fractures in adults: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on intensity progression and study duration. Osteoporos Int. 2023;34(1):15–28. https://doi.org/10.1007/s00198-022-06592-8.

685. Efe C., Kav T., Aydin C., Cengiz M., Imga N.N., Purnak T. et al. Low serum vitamin D levels are associated with severe histological features and poor response to therapy in patients with autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2014;59(12):3035–3042. https://doi.org/10.1007/s10620-014-3267-3.

686. Ebadi M., Bhanji R.A., Mazurak V.C., Lytvyak E., Mason A., Czaja A.J. et al. Severe vitamin D deficiency is a prognostic biomarker in autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(2):173–182. https://doi.org/10.1111/apt.15029.

687. Zhao S., Gardner K., Taylor W., Marks E., Goodson N. Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing. London J Prim Care (Abingdon). 2015;7(2):15–22. https://doi.org/10.1080/17571472.2015.11493430.

688. Giustina A., Bilezikian J.P., Adler R.A., Banfi G., Bikle D.D., Binkley N.C. et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. Endocr Rev. 2024;45(5):625–654. https://doi.org/10.1210/endrev/bnae009.

689. Abe K., Fujita M., Hayashi M., Takahashi A., Ohira H. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with severe necroinflammatory activity and inflammatory cytokine production in type I autoimmune hepatitis. PLoS ONE. 2020;15(11):e0239481. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239481.

690. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Рожинская Л.Я. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(4):4–26. https://doi.org/10.14341/osteo12937.

691. Collier J.D., Ninkovic M., Compston J.E. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. Gut. 2002;50(Suppl. 1):i1–9. https://doi.org/10.1136/gut.50.suppl_1.i1.

692. Saeki C., Saito M., Oikawa T., Nakano M., Torisu Y., Saruta M. et al. Effects of denosumab treatment in chronic liver disease patients with osteoporosis. World J Gastroenterol. 2020;26(33):4960–4971. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i33.4960.

693. Arase Y., Tsuruya K., Hirose S., Ogiwara N., Yokota M., Anzai K. et al. Efficacy and Safety of 3-Year Denosumab Therapy for Osteoporosis in Patients With Autoimmune Liver Diseases. Hepatology. 2020;71(2):757–759. https://doi.org/10.1002/hep.30904.

694. Long M.D., Thiny M.T., Sandler R.S., Gangarosa L.M. Bone health in a tertiary-care gastroenterology and hepatology population. Dig Dis Sci. 2010;55(8):2263–2269. https://doi.org/10.1007/s10620-010-1130-8.

695. Leslie W.D., Bernstein C.N., Leboff M.S. American Gastroenterological Association Clinical Practice Commitee. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. Gastroenterology. 2003;125(3):941–966. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01062-x.

696. Raterman H.G., Bultink I.E.M., Lems W.F. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Drugs. 2019;79(10):1065–1087. https://doi.org/10.1007/s40265-019-01145-6.

697. Fardellone P., Lello S., Cano A., de Sá Moreira E., De Oliveira R.W., Julian G.S. et al. Real-world adherence and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a systematic review. Clin Ther. 2019;41(8):1576–1588. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.001.

698. Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H., Hooper M., Roux C., Brandi M.L. et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000;11(1):83–91. https://doi.org/10.1007/s001980050010.

699. Black D.M., Reid I.R., Boonen S., Bucci-Rechtweg C., Cauley J.A., Cosman F. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2012;27(2):243–254. https://doi.org/10.1002/jbmr.1494.

700. Wolfhagen F.H., van Buuren H.R., den Ouden J.W., Hop W.C., van Leeuwen J.P., Schalm S.W. et al. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. J Hepatol. 1997;26(2):325–330. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80048-7.

701. Guañabens N., Monegal A., Cerdá D., Muxí Á., Gifre L., Peris P. et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2013;58(6):2070–2078. https://doi.org/10.1002/hep.26466.

702. Zein C.O., Jorgensen R.A., Clarke B., Wenger D.E., Keach J.C., Angulo P. et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. Hepatology. 2005;42(4):762–771. https://doi.org/10.1002/hep.20866.

703. Guañabens N., Parés A., Monegal A., Peris P., Pons F., Alvarez L. et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. Gastroenterology. 1997;113(1):219–224. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70098-2.

704. Guañabens N., Parés A., Ros I., Alvarez L., Pons F., Caballería L. et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2003;98(10):2268–2274. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07639.x.

705. Parés A., Guañabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. J Hepatol. 2006;45(3):445–453. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.06.007.

706. Crawford B.A., Kam C., Pavlovic J., Byth K., Handelsman D.J., Angus P.W. et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2006;144(4):239–248. https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-4-200602210-00005.

707. Atamaz F., Hepguler S., Akyildiz M., Karasu Z., Kilic M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. Osteoporos Int. 2006;17(6):942–949. https://doi.org/10.1007/s00198-006-0082-5.

708. Dong L., Jiang L., Xu Z., Zhang X. Denosumab, teriparatide and bisphosphonates for glucocorticoid-induced osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis. Front Pharmacol. 2024;15:1336075. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1336075.

709. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocr. Pract. 2016;22(9):1111–1118. https://doi.org/10.4158/EP161435.ESGL.

710. Furlow B. Denosumab Prevents Osteoporosis in Autoimmune Liver Diseases. Medical Professionals Reference. 2016. Available at: https://www.empr.com/home/mpr-first-report/aasld-2016/denosumab-prevents-osteoporosis-in-autoimmune-liver-diseases/.

711. Liu D., Ahmet A., Ward L., Krishnamoorthy P., Mandelcorn E.D., Leigh R. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic

corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013;9(1):30. https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30.

712. Conn H.O., Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med. 1994;236(6):619–632. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb00855.x.

713. Messer J., Reitman D., Sacks H.S., Smith H.Jr., Chalmers T.C. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. N Engl J Med. 1983;309(1):21–24. https://doi.org/10.1056/NEJM198307073090105.

714. Dorlo T.P., Jager N.G., Beijnen J.H., Schellens J.H. Protonpompremmers bij systemisch glucocorticoïdgebruik. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157(19):A5540. Available at: https://www.ntvg.nl/artikelen/protonpompremmers-bij-systemisch-glucocorticoidgebruik.

715. Piper J.M., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med. 1991;114(9):735–740. https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-9-735.

716. Chrousos G.A., Kattah J.C., Beck R.W., Cleary P.A. Side effects of glucocorticoid treatment. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. JAMA. 1993;269(16):2110–2112. https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500160080036.

717. García Rodríguez L.A., Lin K.J., Hernández-Díaz S., Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. Circulation. 2011;123(10):1108–1115. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973008.

718. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2014;4(5):e004587. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004587.

719. Sievert W., Stern A.I., Lambert J.R., Peacock T. Low-dose antacids and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in humans. J Clin Gastroenterol. 1991;13(Suppl. 1):S145–148. https://doi.org/10.1097/00004836-199112001-00024.

720. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.

721. Yang M., He M., Zhao M., Zou B., Liu J., Luo L.M. et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. Curr Med Res Opin. 2017;33(6):973–980. https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1281110.

722. Wörns M.A., Teufel A., Kanzler S., Shrestha A., Victor A., Otto G. et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. Am J Gastroenterol. 2008;103(1):138–146. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01609.x.

723. Ballester M.P., Jalan R., Mehta G. Vaccination in liver diseases and liver Transplantation: Recommendations, implications and opportunities in the post-covid era. JHEP Rep. 2023;5(8):100776. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100776.

724. Duclos-Vallée J.C., Debray D., De Martin E., Beux E.L., Louvet A. Best practice guidelines for France regarding the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022;46(4):101871. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101871.

725. Rhee Y., Sha B.E., Santos C.A.Q. Optimizing Vaccination in Adult Patients With Liver Disease and Liver Transplantation. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020;15(2):63–68. https://doi.org/10.1002/cld.898.

726. Alukal J.J., Naqvi H.A., Thuluvath P.J. Vaccination in Chronic Liver Disease: An Update. J Clin Exp Hepatol. 2022;12(3):937–947. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.12.003 .

727. Danziger-Isakov L., Kumar D. AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13563. https://doi.org/10.1111/ctr.13563.

728. Härmälä S., Parisinos C.A., Shallcross L., O'Brien A., Hayward A. Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019;9:e031070. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031070.

729. Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. Expert Opin Drug Saf. 2003;2(3):225–231. https://doi.org/10.1517/14740338.2.3.225.

730. Elwood J.M., Ameratunga R. Autoimmune diseases after hepatitis B immunization in adults: Literature review and meta-analysis, with reference to

‘autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants’ (ASIA). Vaccine. 2018;36(38):5796–5802. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.074.

731. Verolet C.M., Posfay-Barbe K.M. Live virus vaccines in transplantation: friend or foe? Curr Infect Dis Rep. 2015;17(4):472. https://doi.org/10.1007/s11908-015-0472-y.

732. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (с изменениями и дополнениями) от 19.11.2020).

733. Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. World J Gastroenterol. 2008;14(21):3374–3387. https://doi.org/10.3748/wjg.14.3374.

734. Dufour J.F., Zimmermann M., Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. J Hepatol. 2002;37(6):748–752. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00329-x.

735. Romanque P., Stickel F., Dufour J.F. Disproportionally high results of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis. Liver Int. 2008;28(8):1177–1178. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01743.x.

736. Wong G.L. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). Gastroenterol Rep (Oxf). 2013;1(1):19–26. https://doi.org/10.1093/gastro/got007.

737. Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J., Manduca A., Grimm R.C., Rossman P.J. et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(10):1207–1213.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.06.012.

738. Wang J., Malik N., Yin M., Smyrk T.C., Czaja A.J., Ehman R.L. et al. Magnetic resonance elastography is accurate in detecting advanced fibrosis in autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2017;23(5):859–868. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.859.

739. Xiao H., Shi M., Xie Y., Chi X. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2017;12(11):e0186660. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186660.

740. Буеверов А.О. Аутоиммунный гепатит. В: Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.). Гастроэнтерология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

741. Wakil A., Muzahim Y., Awadallah M., Kumar V., Mazzaferro N., Greenberg P. et al. Trends of autoimmune liver disease inpatient hospitalization and mortality from 2011

to 2017: A United States nationwide analysis. World J Hepatol. 2024;16(7):1029–1038. https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i7.1029.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Руководитель рабочей группы:

1. **Ивашкин Владимир Трофимович —** д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), президент РОПИП, президент РГА. Конфликт интересов отсутствует.

Соруководители рабочей группы:

2. **Драпкина Оксана Михайловна —** д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, президент РОПНИЗ. Конфликт интересов отсутствует.
3. **Лила Александр Михайлович —** д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член Правления и Президиума АРР. Конфликт интересов отсутствует.
4. **Насонов Евгений Львович —** д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», президент АРР. Конфликт интересов отсутствует.

Секретариат рабочей группы:

5. **Винницкая Елена Владимировна —** д-р мед. наук, зав. отделом гепатологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
6. **Ивашкин Константин Владимирович —** д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует
7. **Райхельсон Карина Леонидовна —** д-р мед. наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского

института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

8. **Сандлер Юлия Григорьевна —** канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии, врач центра диагностики заболеваний печени ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.

Рабочая группа:

9. **Абдулганиева Диана Ильдаровна —** д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
10. **Абдурахманов Джамал Тинович** — д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Конфликт интересов отсутствует.
11. **Александрова Елена Николаевна** — д-р мед. наук, зав. лабораторией клинической иммунологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
12. **Алиханов Руслан Богданович** — д-р мед. наук, зав. отд. хирургической трансплантологии органов и тканей, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
13. **Бакулин Игорь Геннадьевич —** д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
14. **Бацких Сергей Николаевич** — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Центра диагностики заболеваний печени ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
15. **Буеверов Алексей Олегович —** д-р мед. наук, профессор курса «гепатология», ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский

областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Конфликт интересов отсутствует.

16. **Воробьев Сергей Леонидович** — канд. мед. наук, директор ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», вице-президент РООП. Конфликт интересов отсутствует.
17. **Герасимова Ольга Анатольевна —** д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела трансплантации и клеточных технологий, руководитель амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
18. **Гречишникова Василиса Романовна —** ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует
19. **Долгушина Анастасия Ильинична —** д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
20. **Жаркова Мария Сергеевна —** канд. мед. наук, зав. отделением гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.
21. **Журавлева Мария Сергеевна —** канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
22. **Ильченко Людмила Юрьевна —** д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университета имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
23. **Карев Вадим Евгеньевич —** д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отделом патоморфологии, зав. лабораторией патоморфологии клиники ФГБУ «Федеральный

научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.

24. **Кляритская Ирина Львовна —** д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Конфликт интересов отсутствует.
25. **Корочанская Наталья Всеволодовна —** д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
26. **Кравчук Юрий Алексеевич —** д-р мед. наук, профессор ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. Конфликт интересов отсутствует.
27. **Кучерявый Юрий Александрович** — канд. мед. наук, доцент, зав. отделением гастроэнтерологии АО «Ильинская больница». Конфликт интересов отсутствует.
28. **Лапин Сергей Владимирович —** канд. мед. наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
29. **Ливзан Мария Анатольевна —** д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель группы «Наука» научно-образовательного медицинского кластера СФО «Сибирский», главный внештатный специалист-терапевт МЗ РФ по СФО. Конфликт интересов отсутствует.
30. **Надинская Мария Юрьевна —** канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.

31. **Марченко Наталья Валерьевна —** канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.
32. **Маслянский Алексей Леонидович —** д-р мед. наук, заведующий НИЛ ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», научный консультант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Конфликт интересов отсутствует.
33. **Никитин Игорь Геннадьевич —** д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
34. **Некрасова Татьяна Петровна —** канд. мед. наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.
35. **Пазенко Екатерина Владимировна —** канд. мед. наук, младший научный сотрудник гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.
36. **Прашнова Мария Константиновна —** канд. мед. наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.
37. **Оковитый Сергей Владимирович —** д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и

гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.

38. **Сайфутдинов Рафик Галимзянович —** д-р мед. наук, профессор Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
39. **Салиев Кирилл Германович —** канд. мед. наук, младший научный сотрудник Центра диагностики заболеваний печени ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
40. **Сказываева Екатерина Васильевна** — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
41. **Сюткин Владимир Евгеньевич** — д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический научный центр им А. И. Бурназяна» ФМБА России, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента зравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
42. **Хайменова Татьяна Юрьевна —** канд. мед. наук, зав. отделением заболеваний печени ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
43. **Хомерики Сергей Германович —** д-р мед. наук, профессор патоморфологического отделения ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
44. **Шептулина Анна Фароковна —** канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории экспериментальной и профилактической гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

45. **Широкова Елена Николаевна —** д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

КР по оказанию медицинской помощи пациентам с АИГ составлены в соответствии с требованиями по разработке КР медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации» (с изменениями от 28.09.2023).

КР основаны на доказательном клиническом опыте, описывающем действия врача, по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению, реабилитации и профилактике АИГ.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-гастроэнтеролог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач общей практики (семейный врач).
4. Врач-ревматолог.
5. Врачи других специальностей, занимающиеся диагностикой и ведением пациентов с АИГ, а также ассоциированными и коморбидными заболеваниями.

Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время рекомендации не заменяют личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей течения АИГ и мнения пациентов. Настоящие рекомендации учитывают накопленный российский и международный опыт ведения пациентов с АИГ и базируются на соглашении специалистов [3], КР крупных гепатологических ассоциаций [1, 2, 137, 138].

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа

2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай — контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и (или) их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления КР предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции

доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные КР разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н (с изменениями от 12.07.2018) «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.03.2020 № 148н «О внесении изменений в раздел II “Номенклатура медицинских услуг” номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н».

Основные препараты для иммуносупрессивной терапии АИГ

Наименование препарата	Путь введения	Доза	Линия терапии	Соответствие инструкции (ГРЛС)	Показания для применения в соответствии с инструкцией ГРЛС	Основные противопоказания со стороны заболевания печени
Преднизолон**	Внутривенно	1–1,5 мг/кг/сут	1-я	Да	Острый гепатит	—
	Внутрь	1–1,5 мг/кг/сут	1-я	Да	Воспаление печени (гепатит)	—
Азатиоприн**	Внутрь	1,0–2,5 мг/кг/сут	1-я	Да	Аутоиммунный хронический активный гепатит	Декомпенсированный ЦП; острый тяжелый АИГ
Микофенолата мофетил#	Внутрь	1–2 г/сут	1-я	Нет	—	Острый тяжелый АИГ
Будесонид**	Внутрь	9 мг/сут	2-я	Да	АИГ без гистологических признаков ЦП	Острый тяжелый АИГ, ЦП
Меркаптопурин#	Внутрь	0,5–1 мг/кг/сут	2-я	Нет	—	—
Циклоспорин#	Внутрь	2 мг/кг 2 раза в день,	3-я	Нет	—	—

		целевая концентрация в крови 100–200 нг/мл,				
Такролимус#	Внутрь	0,1 мг/кг 2 раза в день (для пролонгированной формы 1 раз в день), целевая концентрация в крови 6–8 нг/мл	3-я	Нет	—	—

** Лекарственный препарат, входящий в Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

Применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется согласно Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ с изменениями.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

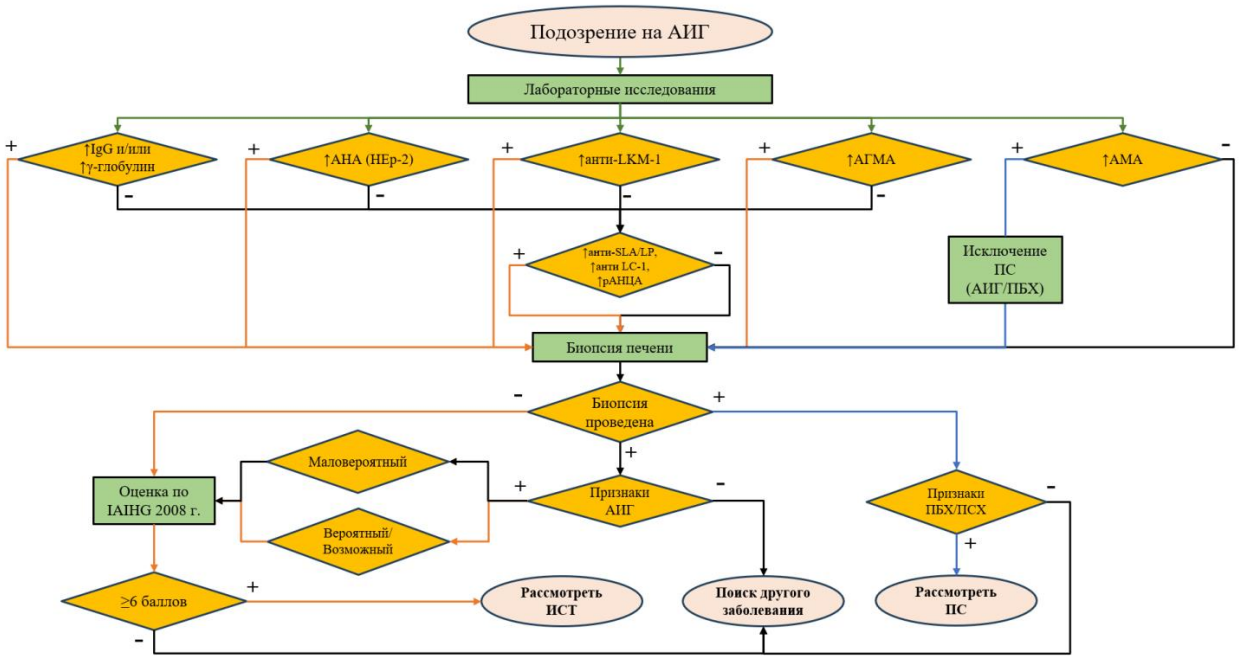


Рисунок Б1. Алгоритм диагностики аутоиммунного гепатита

Сокращения:
АГМА — антитела к гладким мышцам
АНА (НЕр-2) — антинуклеарные антитела на НЕр-2-клетках
анти-LC-1 — антитела к цитозольному антигену 1-го типа
анти-LKM-1 — антитела к микросомам печени-почек 1-го типа
анти-SLA/LP — антитела к растворимому антигену печени / печеночно-панкреатическому антигену
ИСТ — иммуносупрессивная терапия
ПБХ — первичный билиарный холангит
ПС — перекрестный синдром
ПСХ — первичный склерозирующий холангит
IAIHG — International AutoImmune Hepatitis Group (Международная рабочая группа по аутоиммунному гепатиту)
IgG — иммуноглобулин G
рАНЦА — перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Условные обозначения: трек зеленого цвета — общий для всех пациентов, трек оранжевого цвета — подтверждающие результаты, трек черного цвета — отрицательные результаты, неисключающие диагноз, трек синего цвета — возможен перекрестный синдром.

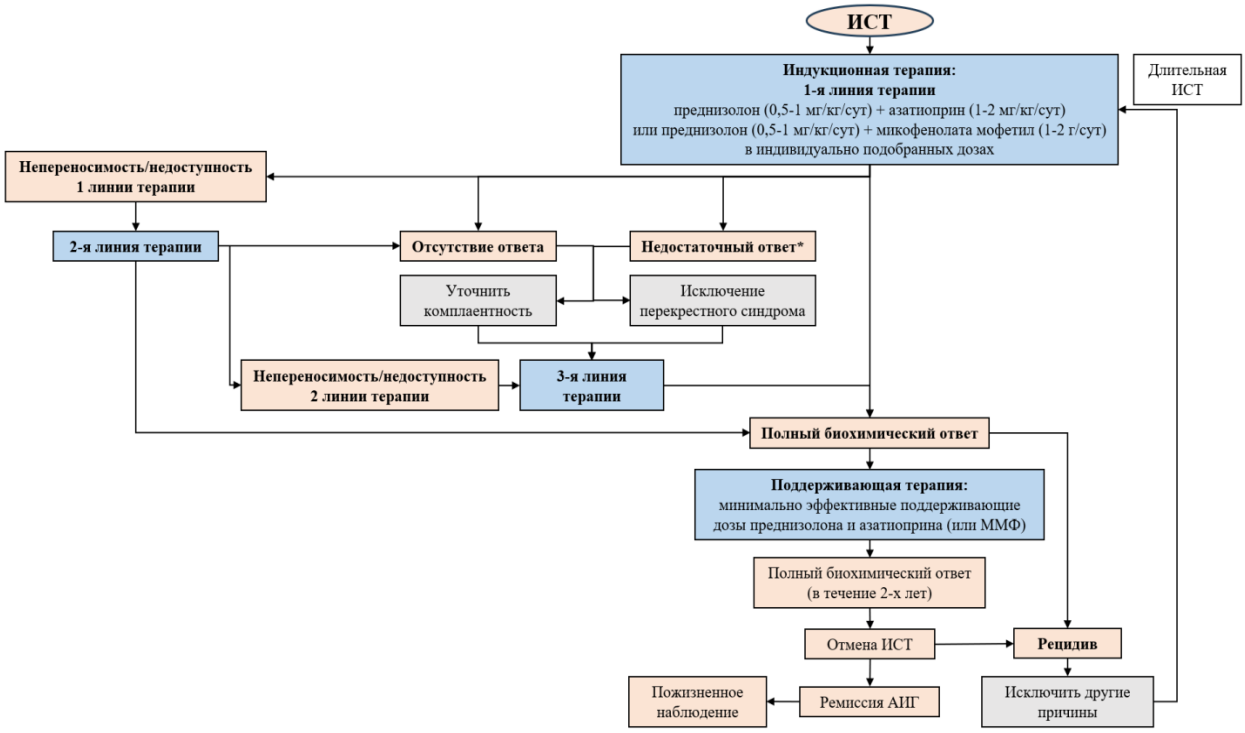


Рисунок Б2. Алгоритм иммуносупрессивной терапии АИГ

* При недостаточном ответе на терапию у пациентов, получающих азатиоприн, определить уровень его метаболитов в крови (при доступности метода) для оценки приверженности к лечению и оптимального подбора дозы, а также рассмотреть возможность коррекции метаболизма препарата #аллопуринолом в дозе 100 мг/сут.

Сокращения: АИГ — аутоиммунный гепатит; ИСТ — иммуносупрессивная терапия.

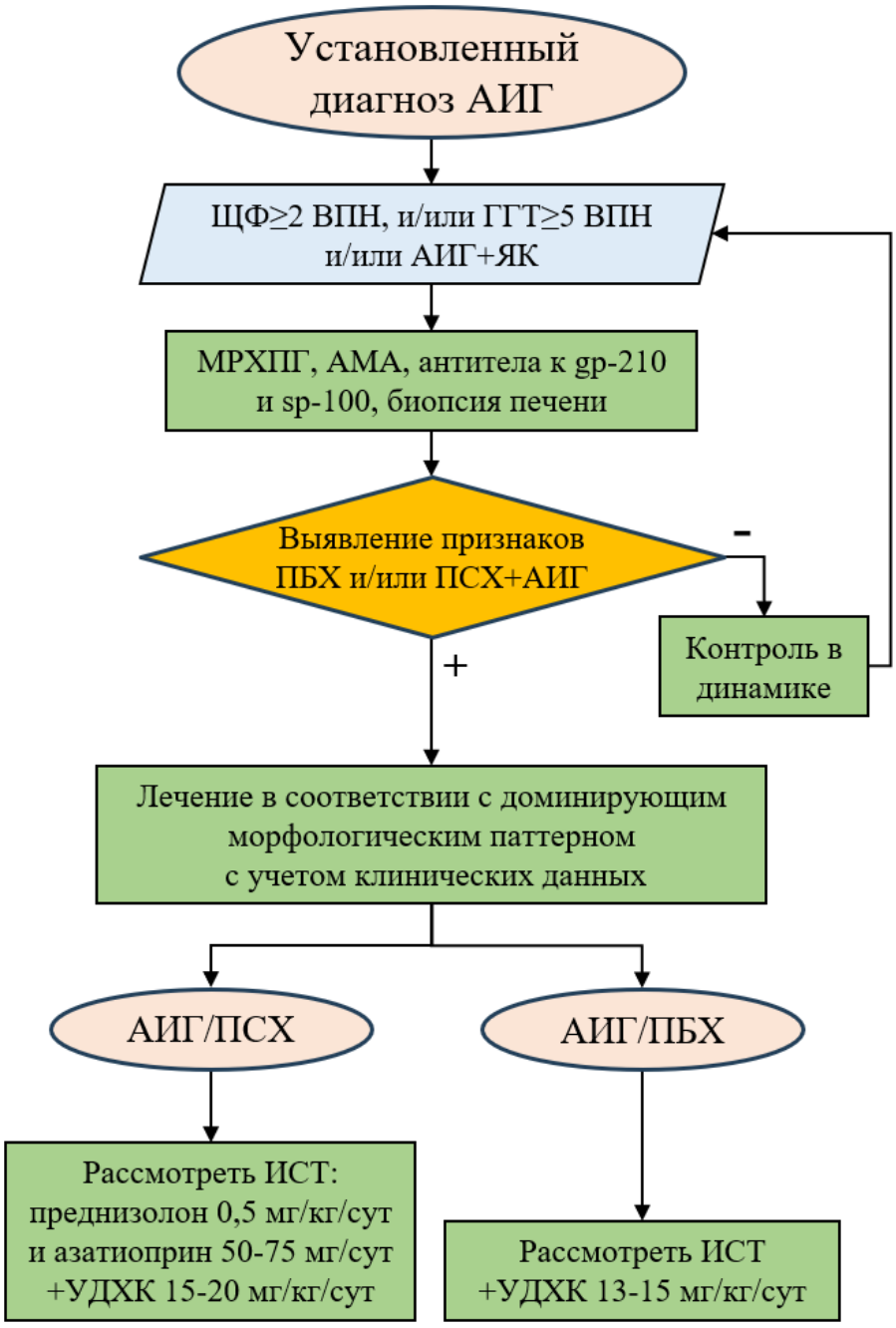


Рисунок Б3. Алгоритм обследования пациента с АИГ и холестазом либо язвенным колитом
Сокращения: АИГ — аутоиммунный гепатит; ВПН — верхний предел нормы; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ИСТ — иммуносупрессивная терапия; МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография; ПБХ — первичный билиарный холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; ЩФ — щелочная фосфотаза; ЯК — язвенный колит; АМА — антимитохондриальные антитела; антитела sp-100, gp-210 — аутоантитела к белку sp-100, гликопротеину gp-210.

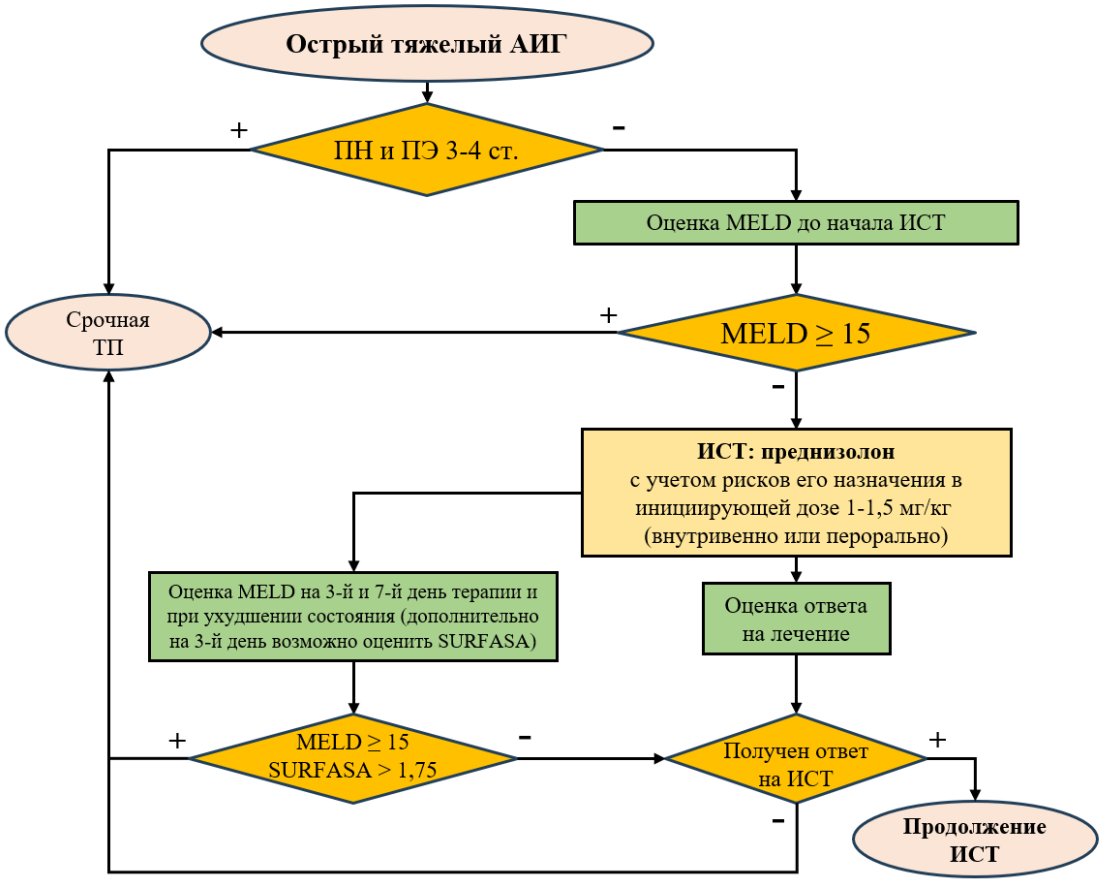


Рисунок Б4. Алгоритм тактики ведения пациента с ОТАИГ

Сокращения: ПН — печеночная недостаточность; ПЭ — печеночная энцефалопатия; ТП — трансплантация печени; ИСТ — иммуносупрессивная терапия; MELD — модель оценки терминальной стадии заболеваний печени; SURFASA — система для прогнозирования ответа на ГК-терапию у пациентов с тяжелым острым аутоиммунным гепатитом.

Приложение В. Информация для пациента

Уважаемый пациент! Аутоиммунный гепатит (АИГ) — это заболевание, при котором иммунная система организма по не до конца известным причинам начинает воспринимать собственные клетки печени как чужеродные, вырабатывать против них антитела, вызывать воспаление и в конечном счете повреждение. АИГ без лечения вызывает гибель печеночных клеток, развитие фиброза печени (образование рубцовой ткани) и приводит к циррозу и печеночной недостаточности.

Лечение АИГ у большинства пациентов требует многолетнего, иногда пожизненного приема лекарств, подавляющих иммунную атаку на ткани печени (иммуносупрессивная терапия). Это лечение в подавляющем большинстве случаев предотвращает развитие цирроза и терминальной стадии заболевания печени, а зачастую и обеспечивает обратное развитие фиброза и восстановление печеночной ткани, что дает возможность прожить долгую и полноценную жизнь, а также избежать инвалидизации. Если раньше АИГ считался заболеванием, быстро приводящим к смерти, то в последние десятилетия продолжительность жизни пациентов с АИГ не отличается от популяционной (населения в целом). Женщины с АИГ при хорошем ответе на лечение могут планировать беременность и родить здорового ребенка (прием основных препаратов, используемых в лечении, за исключением ММФ, не противопоказан при зачатии и во время беременности). На фоне терапии возможно развитие некоторых осложнений (инфекций, уменьшения МПКТ и др.), поэтому ее проведение требует регулярного наблюдения у врача и контроля.

Научно обоснованных данных, свидетельствующих о том, что какая-либо конкретная диета у пациентов с АИГ улучшает течение и исход, не получено. Некоторые диетические ограничения требуются только пациентам с декомпенсированным циррозом, в остальных случаях возможно обычное сбалансированное питание и достаточная физическая активность.

Следует избегать любых воздействий, которые могут активировать иммунную систему и привести к неконтролируемому течению заболевания (лекарственных средств и биологически активных добавок с иммуностимулирующим эффектом, лекарственных трав, длительной инсоляции, некоторых физиотерапевтических процедур).

Строгое выполнение врачебных рекомендаций и регулярное врачебное наблюдение являются залогом успешного лечения.

Приложение Г1–Г9. Шкалы оценки, опросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Пересмотренная система диагностики АИГ Международной группы по изучению АИГ (IAIHG), 1999.

Название на русском языке: Пересмотренная система диагностики АИГ Международной группы по изучению АИГ (IAIHG), 1999.

Оригинальное название: Revised scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis.

Источник: 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):929–938. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80297-9.

Тип: шкала оценки.

Назначение: диагностика АИГ.

Содержание (шаблон):

Признак	Баллы
Женский пол	+2
Соотношение ЩФ:АСТ (или АЛТ): <1,5 1,5–3,0 >3,0	 +2 0 –2
γ-глобулины или IgG (выше ВГН): >2,0 1,5–2,0 1,0–1,5 <1,0	 +3 +2 +1 0
АНФ, АГМА или анти-LKM1: >1 : 80 1 : 80 1 : 40 <1 : 40	 +3 +2 +1 0
Позитивные АМА	–4
Среднее потребление алкоголя (г/сут): <25 >60	 +2 –2
Маркеры вирусных гепатитов: Положительные Отрицательные	 –3 +3
Использование лекарств: Да Нет	 –4 +1

Гистологические данные: Интерфейсный гепатит Лимфоплазмоцитарная инфильтрация Розетки Ни один из вышеперечисленных Билиарные изменения Другие особенности	 +3 +1 +1 –5 –3 –3
Другое аутоиммунное заболевание у пациента или родственников 1-й степени родства	+2

Ключ (интерпретация):

- диагноз «определенный АИГ» — > 15 баллов;
- «вероятный АИГ» — 10–15 баллов.

Примечания: АИГ — аутоиммунный гепатит, ЩФ — щелочная фосфатаза, АСТ — аспартатаминотрансаминаза, АЛТ — аланинаминотрансаминаза, АНА — антинуклеарные антитела, АГМА — антитела к гладким мышцам, антитела, анти-LKM — антитела к микросомам печени/почек, АМА — антимитохондриальные антитела, ВГН — верхняя граница нормы.

Приложение Г2. Упрощенные критерии для диагностики АИГ, рекомендуемые к применению Международной рабочей группой по аутоиммунному гепатиту (IAIHG)

Название на русском языке: Упрощенные критерии для диагностики АИГ.

Оригинальное название: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis.

Источник: Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(1):169–176. https://doi.org/10.1002/hep.22322.

Тип (подчеркнуть): шкала оценки.

Назначение: диагностика АИГ.

Содержание (шаблон):

Критерий	Баллы
Повышение уровня сывороточного иммуноглобулина G: >16 г/л >18,5 г/л	 1 2
Позитивные аутоантитела: АНА, АГМА или анти-LKM > 1 : 40 (нРИФ) АНА, АГМА или анти-LKM > 1 : 80 (нРИФ) или анти-SLA (SEPSECS) +	 1 2
Гистологическая картина: Не противоречит диагнозу АИГ (возможный АИГ) Характерна для АИГ (вероятный АИГ)	 1 2
Отсутствие вирусного гепатита	2

Ключ (интерпретация):

- диагноз «определенный АИГ» — > 7 баллов;
- «вероятный АИГ» > 6 баллов.

Примечания: АИГ — аутоиммунный гепатит, АНА — антинуклеарные антитела, АГМА — антитела к гладким мышцам, антитела, анти-LKM — антитела к микросомам печени/почек, АМА — антимитохондриальные антитела, анти-SLA (SEPSECS) — антитела к растворимому антигену печени (SEPSECS), нРИФ — непрямая реакция иммунофлуоресценции.

Приложение Г3. Классификация степени тяжести ЦП по Чайлд — Тюркотт — Пью (Child — Turcotte — Pugh)

Название на русском языке: Классификация степени тяжести цирроза печени по Чайлд — Тюркотт — Пью (Child — Turcotte — Pugh).

Оригинальное название: Child — Turcotte — Pugh (CTP) score.

Источник: Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg. 1964;1:1–85; Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60(8):646–649. https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817; Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. J Hepatol. 2005;42(Suppl. 1):S100–S107. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка прогностического класса цирроза печени.

Содержание (шаблон):

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина (мг/дл)	<2,0	2–3	>3,0
Уровень альбумина (мг/л)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Удлинение ПВ (сек)	1–3	4–6	>6,0

Ключ (интерпретация):

Общее количество баллов	Класс
5–6	A
7–9	B
10–15	C

Пояснения: класс А (хорошо компенсированная функция печени); выживаемость в течение года — около 100%; класс В (выраженные нарушения функции печени); выживаемость в течение года — около 80%; класс С (декомпенсация заболевания и функции печени); выживаемость в течение года — около 45%. При сумме баллов <5 средняя продолжительность жизни пациентов без ТП составляет 6,4 года, а при сумме ≥12 — 2 мес.

Приложение Г4. Алгоритм гистологической оценки METAVIR

Название на русском языке: Алгоритм гистологической оценки хронического гепатита METAVIR.

Оригинальное название: Algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis METAVIR.

Источник: Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology. 1996;24(2):289–293. https://doi.org/10.1002/hep.510240201; Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1994;20(1):15–20.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка гистологической активности и стадии фиброза при хроническом гепатите.

Содержание (шаблон):

Критерии	Гистологические признаки	Баллы
Активность (А)		
Ступенчатые некрозы	Отсутствует	0
	Очаговое поражение пограничной пластинки в некоторых портальных трактах	1
	Диффузное поражение пограничной пластинки в некоторых портальных трактах или очаговое поражение перипортальной зоны	2

	Диффузное поражение перипортальной зоны всех портальных трактов	3
Очаговые лобулярные (воспалительные) некрозы	Отсутствуют	0
	Хотя бы один воспалительный некроз на дольку	1
Мостовидные некрозы	Отсутствуют	0
	Есть	1
Портальное воспаление	Отсутствует	0
	Мононуклеарные инфильтраты в некоторых портальных трактах	1
	Мононуклеарные инфильтраты во всех портальных трактах	2
	Крупные и плотные мононуклеарные инфильтраты во всех портальных трактах	3

Фиброз (F)	
Гистологические признаки	Стадия фиброза
Нет фиброза	F0
Звездчатое расширение портальных трактов без септ	F1
Расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами	F2
Множественные порто-центральные септы без цирроза	F3
Цирроз	F4

Ключ (интерпретация):

Гистологическая активность хронического гепатита (А) определяется совокупностью выраженности некровоспалительного процесса в паренхиме печени (перипортальное и внутридольковое воспаление). Выраженность портального воспаления в расчете показателя гистологической активности хронического гепатита не учитывается.

Ступенчатые некрозы	Внутридольковое воспаление	ИГА
0 — нет	0 — нет	А0
	1 — умеренное	А1
	2 — выраженное	А2

1 — слабые	0, 1	A1
	2	A2
2 — умеренные	0, 1	A2
	2	A3
3 — выраженные	0, 1, 2	A3

Пояснения: A1 — слабая гистологическая активность хронического гепатита; A2 — умеренная гистологическая активность хронического гепатита; A3 — высокая гистологическая активность хронического гепатита. Степень выраженности фиброза (стадия заболевания) градируется от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (цирроз печени с изменением нормального строения и ангиоархитектоники органа).

Приложение Г5. Индекс гистологической активности по R.G. Knodell

Название на русском языке: Система оценки гистологической активности Knodell (индекс гистологической активности по R.G. Knodell).

Оригинальное название: Numerical scoring system for assessing histological activity (Knodell histology activity index).

Источник: Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981;1(5):431–435. https://doi.org/10.1002/hep.1840010511.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка гистологической активности и стадии фиброза при хроническом гепатите.

Содержание (шаблон):

A. Оценка активности

Группа признаков	Характеристика проявлений	Оценка
I. Порто-перипортальные некрозы	Отсутствуют	0
	Слабо выраженные ступенчатые некрозы	1
	Умеренно выраженные ступенчатые некрозы, занимающие менее 50% окружности большинства портальных трактов	3
	Обширные ступенчатые некрозы, занимающие более 50% окружности большинства портальных трактов	4
	Умеренно выраженные ступенчатые + мостовидные некрозы	5

	Обширные ступенчатые + мостовидные некрозы	6
	Мультилобулярные некрозы	10
II. Внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов	Отсутствуют	0
	Слабо выраженные (ацидофильные тельца, баллонная дегенерация и (или) рассыпанные фокусы гепатоцеллюлярных некрозов в менее чем 1/3 долек или узлов)	1
	Умеренно выраженные, захватывающие 1/3–2/3 долек или узлов	3
	Значительно выраженные, захватывающие более 2/3 долек или узлов	4
III. Портальное воспаление	Отсутствует	0
	Слабо выраженное (воспалительная инфильтрация в менее 1/3 трактов)	1
	Умеренно выраженное (воспалительная инфильтрация в 1/3–2/3 трактов)	3
	Значительно выраженное (воспалительная инфильтрация более чем в 2/3 трактов)	4

Ключ (интерпретация):

Гистологическая активность хронического гепатита (ИГА по Knodell) является совокупностью выраженности некровоспалительного процесса процесса в паренхиме печени (перипортальное (I) и внутридольковое (II) воспаление), а также портального воспаления (III). Интерпретация результатов определения гистологической активности хронического гепатита предполагает выделение хронического гепатита с минимальной, слабой, умеренной и выраженной активностью.

Серов В.В., Севергина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С. Архив патологии. 1996;(4):61 –64.

ИГА	Активность процесса
1–3	Хронический гепатит с минимальной активностью
4–8	Хронический гепатит со слабо выраженной активностью
9–12	Хронический гепатит с умеренной активностью
13–18	Тяжелый хронический гепатит

Б. Оценка стадии

Характеристика проявлений	Оценка
Фиброз отсутствует	0
Расширение портальных трактов за счет фиброза	1
Мостовидный фиброз (порто-портальные или порто-центральные септы)	3
Цирроз	4

Ключ (интерпретация):

Стадия хронического гепатита (степень выраженности фиброза) предполагает градацию от отсутствия фиброза печени (0) до цирроза (4) — цирроз печени с изменением нормального строения и ангиоархитектоники органа. Стадия 2 классификацией не предусмотрена.

Приложение Г6. Гистологические критерии установления вероятности АИГ

Название на русском языке: гистологические критерии установления вероятности АИГ.

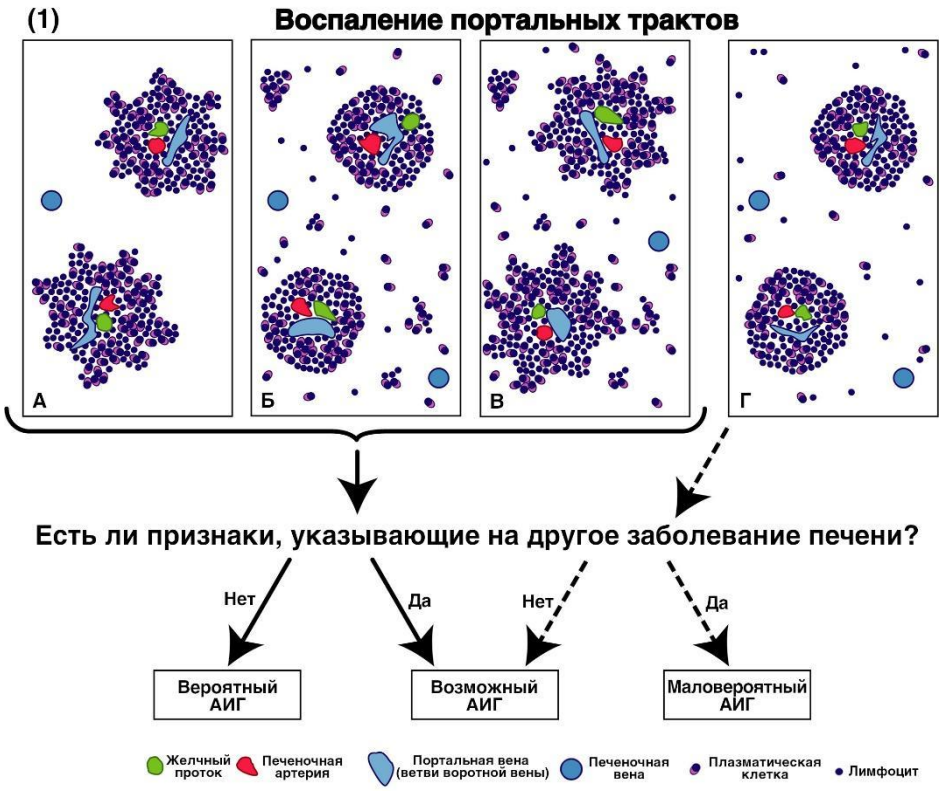
Оригинальное название: Schematic summary of the criteria to define the likelihood of AIH.

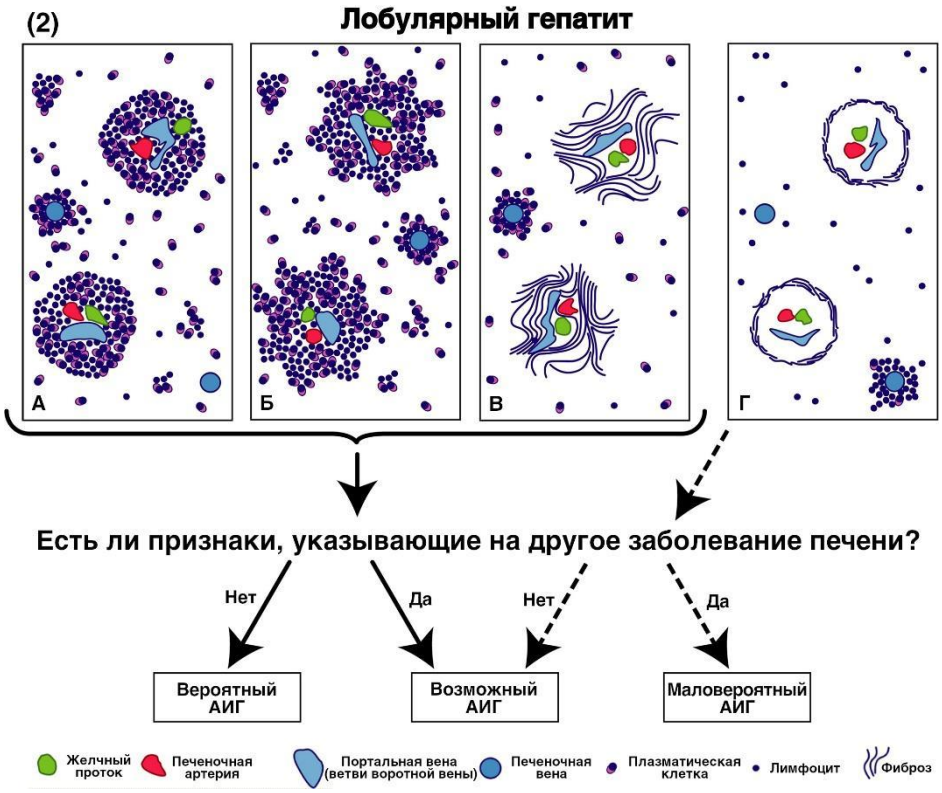
Источник: Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D. et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. Liver Int. 2022;42(5):1058–1069. https://doi.org/10.1111/liv.15217.

Тип: алгоритм.

Назначение: оценка вероятности АИГ при патолого-анатомическом исследовании.

Содержание (шаблон):





Ключ (интерпретация):

(1) Наличие преимущественно портального лимфоплазмоцитарного инфильтрата с (А) более чем умеренным интерфейсным гепатитом, или (Б) более чем умеренным лобулярным гепатитом, или (В) более чем умеренным лобулярным и интерфейсным

гепатитом при отсутствии гистологических признаков, указывающих на другое заболевание печени, С ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ свидетельствует об АИГ (сплошные стрелки). В случае наличия гистологических признаков, указывающих на другое заболевание печени, варианты А, Б или В свидетельствуют о ВОЗМОЖНОМ АИГ (сплошные стрелки). Преимущественно портальный лимфоплазмоцитарный инфильтрат без более чем умеренного лобулярного или интерфейсного гепатита (Г) при отсутствии гистологических признаков другого заболевания печени указывает на ВОЗМОЖНЫЙ АИГ, но МАЛОВЕРОЯТНО, что это АИГ, если присутствует другое заболевание печени (пунктирные стрелки).

(2) Наличие преимущественно лобулярного гепатита более чем умеренной степени тяжести с наличием центролобулярного некровоспаления или без него, а также (А) лимфоплазмоцитарного инфильтрата, или (Б) интерфейсного гепатита, или (В) портального фиброза при отсутствии гистологических признаков, указывающих на другое заболевание печени, с ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ свидетельствует об АИГ (сплошные стрелки). В случае наличия гистологических признаков, указывающих на другое заболевание печени, варианты А, Б или В свидетельствуют о ВОЗМОЖНОМ АИГ (сплошные стрелки). Лобулярное воспаление любой степени выраженности с наличием центролобулярного некровоспаления или без него, но без лимфоплазмоцитарного инфильтрата, интерфейсного гепатита или портального фиброза (Г) при отсутствии гистологических признаков другого заболевания печени указывает на ВОЗМОЖНЫЙ АИГ, но МАЛОВЕРОЯТНО, что это АИГ, если присутствует другое заболевание печени (пунктирные стрелки).

Приложение Г7. Парижские критерии АИГ/ПБХ

Источник: Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L., Montembault S., Rosmorduc O., Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology. 1998;28(2):296–301. https://doi.org/10.1002/hep.510280203.

Тип: шкала оценки (критерии).

Назначение: диагностика АИГ/ПБХ.

Содержание (шаблон):

Критерии ПБХ при АИГ/ПБХ	Критерии АИГ при АИГ/ПБХ
Активность ЩФ ≥ 2 ВПН и (или) ГГТ ≥ 5 ВГН Наличие АМА	Активность сывороточной АЛТ ≥ 5 ВГН Уровень сывороточного IgG ≥ 2 ВГН или наличие АГМА Гистологическая картина умеренного или тяжелого «пограничного» гепатита

Характерная морфологическая картина: типичные повреждения желчных протоков («цветущие» желчные протоки)	(перипортальные или перисептальные лимфоцитарные ступенчатые некрозы) в биоптате

Ключ (интерпретация):

Для постановки диагноза АИГ/ПБХ требуется выявить два критерия из трех АИГ и два критерия их трех ПБХ.

Приложение Г8. MELD (Model for End-Stage Liver Disease) \

Оригинальное название: Model to predict survival in patients with end-stage liver disease (Model for End-Stage Liver Disease, MELD).

Источник: Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., Kremers W., Therneau T.M., Kosberg C.L. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001;33(2):464–470. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172; Sharma P., Schaubel D.E., Goodrich N.P., Merion R.M. Serum sodium and survival benefit of liver transplantation. Liver Transpl. 2015;21(3):308–313. https://doi.org/10.1002/lt.24063.

Тип: модель оценки.

Назначение: оценка выживаемости при заболевании печени, определение показаний к ТП.

Содержание (шаблон):

MELD = (0,957 * ln (креатинин сыворотки, мг/дл * 88,4[1]) + 0,378 * ln (билирубин сыворотки, мг/дл * 117,104[2]) + 1,120 * ln (МНО) + 0,643) * 10 (при проведении гемодиализа как минимум дважды за последние 7 дней креатинин равняется 4,0 мг/дл)

MELD-Na = MELD (оригинальный) + 1,32 * (137-натрий) – [0,033 * MELD (оригинальный) * (137-натрий сыворотки)]

ln — натуральный логарифм; МНО — международное нормализованное отношение.

[1] коэффициент пересчета креатинина из мг/дл в мкмоль/л.

[2] коэффициент пересчета билирубина из мг/дл в мкмоль/л.

Значения <1 мг/дл (<88,4 мкмоль/л креатинина и <17,104 мкмоль/л билирубина) принимаются равными 1.

Ключ (интерпретация):

Количество баллов по шкале MELD и трехмесячная летальность:

40 и более — летальности 71,3%;

30–39 — летальности 52,6%;

20–29 — летальности 19,6%;

10–19 — летальность6,0%;

<9 — летальность1,9%.

Приложение Г9. Модель SURFASA

Оригинальное название: SURFASA.

Источник: De Martin E., Coilly A., Chazouillères O., Roux O., Peron J.M., Houssel-Debry P. et al. Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: The SURFASA score. J Hepatol. 2021;74(6):1325–1334. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.033.

Назначение: оценка ответа на лечение ГК при ОТ АИГ, определение показаний к ТП.

Тип: модель оценки.

Содержание (шаблон):

SURFASA = [–6,80 + 1,92 ∗ (D0-МНО) + 1,94 ∗ (Δ%3-МНО) + 1,64 ∗ (Δ%3-билирубин)]

Ключ (интерпретация):

Показатель менее –0,9 — вероятность ответа на лечение 75%; выше 1,75 — риск смерти или ТП — 85–100%.