

Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL)*

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — первое заболевание печени, для которого эффективная терапия (лечение кортикостероидами) была убедительно доказана результатами контролируемых клинических исследований. Но и спустя 50 лет диагностика и лечение АИГ по-прежнему сопря-

жены с большими трудностями. Такая противоречивая ситуация обусловлена двумя основными причинами. Во-первых, АИГ — относительно редкое заболевание, а во-вторых — весьма гетерогенное.

Как и при других редких заболеваниях, проведение клинических исследований затруднено нехваткой пациентов, которых можно включить в исследование. С другой стороны, что, возможно, и более важно, фармацевтическая промышленность проявляет слабый интерес к разработке эффективных специфических лекарственных средств для редких заболеваний, поскольку рынок сбыта этих продуктов весьма ограничен. Большое разнообразие характеристик пациентов и клинических проявлений заболевания препятствуют проведению исследований, направленных как на диагностику, так и на лечение. Спектр возрастных характеристик заболевших очень широк — от грудных детей до 80-летних стариков. АИГ может иметь как практически незаметное субклиническое течение, так и острое, иногда с развитием молниеносной печеночной недостаточности. Иногда течение АИГ существенно меняется, периоды кажущейся спонтанной ремиссии сменяются резкими обострениями или вялым течением. АИГ может быть связан с рядом других заболеваний печени, в частности с холестатическими заболеваниями — первичным билиарным циррозом (ПБЦ) или первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), а также с лекарственным повреждением печени (ЛПП), алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) или вирусным гепатитом. Каждое состояние по-своему затрудняет диагностику и лечение. Несмотря на эти сложности, в диагностике и лечении АИГ достигнуты заметные успехи. В настоящее время у пациентов, которые лечатся в специализированных центрах, наблюдается очень хороший прогноз как в отношении продолжительности жизни, так и ее качества.

Цель данных рекомендаций по клинической практике — обеспечить гепатологов и врачей общей практики методическими указаниями по диагностике и лечению АИГ с целью улучшить оказание медицинской помощи пациентам. Учитывая недостаточное количество данных, полученных в ходе крупных контролируемых исследований, многие рекомендации основаны на согласованном мнении экспертов. В определенной степени это можно рассматривать как недостаток, однако в то же время в этом есть и своя сильная сторона: согласованность мнений в данных рекомендациях достигнута в ходе интенсивных обсуждений экспертами из крупных клинических центров. Члены основной согласительной группы имеют опыт непосредственного лечения более 1000 пациентов с АИГ. Данные рекомендации изучены как правлением

Получено 30 июня 2015 г.; принято в печать 30 июня 2015 г.

Руководитель правления: Ansgar W. Lohse.

Члены рабочей группы: Olivier Chazouilleres, George Dalekos, Joost Drenth, Michael Heneghan, Harald Hofer, Frank Lammert, Marco Lenzi.

* Адрес для переписки: EASL office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

E-mail: easloffice@easloffice.eu.

Сокращения: 6-МП — 6-меркаптопурин; 6-ТГН — 6-тиогуаниновые нуклеотиды; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; AASLD — Американская ассоциация по изучению заболеваний печени; ACG — Американская коллегия гастроэнтерологов; AGA — Американская гастроэнтерологическая ассоциация; AMA — антимитохондриальные антитела; ANA — антинуклеарные антитела; ANCA — антитела к цитоплазме нейтрофилов; APESCED — синдром аутоиммунной полиэндокринопатии, кандидоза, эктодермальной дистрофии; BSG — Британское общество гастроэнтерологов; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; HLA — человеческие лейкоцитарные антигены; HRQoL — связанное со здоровьем качество жизни; IAIGH — Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита; SMA — антитела к гладким мышцам; АИГ — аутоиммунный гепатит; АлАТ — аланинаминотрансфераза; анти-LC — антитела к цитозольному антигену печени; анти-LKM — антитела к микросомам печени и почек; анти-LP — антитела к белкам печени и поджелудочной железы; анти-SLA — антитела к растворимым печеночным антигенам; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; АСХ — аутоиммунный склерозирующий холангит; ВГН — верхняя граница нормы; ГГТ — γ -глутамилтрансфераза; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ДРА — двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия; ИАГ — индекс активности гепатита; ИКН — ингибиторы кальциневрина; ИФА — иммуноферментный анализ; ЛПП — лекарственное поражение печени; ММФ — микофенолата мофетил; МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; НВЗК — неспецифические воспалительные заболевания кишечника; ОИТН — отделение интенсивной терапии новорожденных; ПБЦ — первичный билиарный цирроз; ПСП — показатели, сообщаемые пациентами; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; РНИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции; ТМТ — тиопуринометилтрансфераза; ТП — трансплантация печени; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Таблица 1. Классификация рекомендаций по степени доказательности

I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследования без рандомизации
II-2	Когортные аналитические исследования или исследования типа «случай-контроль»
II-3	Множественные наблюдения, существенные неконтролируемые эксперименты
III	Мнение признанных авторитетов, описательная эпидемиология

С изменениями из [1].

Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), так и внешними экспертами, тоже обладающими большим личным опытом. Таким образом, рекомендации представляют собой источник информации и указаний, основанных на максимально накопленном на сегодня опыте. В то же время мы сформулировали ключевые научные вопросы, которые возникли в ходе согласительных обсуждений вследствие ограниченности наших знаний. Все рекомендации подразумевают единогласное (100 %) согласие авторов. Классификация степени доказательности рекомендаций основана на системе оценки качества доказательств и убедительности рекомендаций GRADE (табл. 1) [1].

Эпидемиология АИГ

АИГ — не проходящее самостоятельно хроническое заболевание печени, поражающее в основном женщин и характеризующееся гипергаммаглобулинемией (даже в отсутствие цирроза), наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, перипортальным гепатитом при гистологическом исследовании и благоприятным ответом на иммуносупрессию [2–5]. Без лечения заболевание часто ведет к циррозу, печеночной недостаточности и смерти.

АИГ считается редким заболеванием, его распространенность составляет 16–18 случаев на 100 000 жителей Европы [6–11]. До недавнего времени сведения о заболеваемости и распространенности АИГ на популяционном уровне изучались только в 2 исследованиях [6, 9]. Следует отметить, что более высокая распространенность установлена в регионах с достаточно стабильным населением. Например, среди коренных жителей Аляски распространенность АИГ составляет 42,9 случая на 100 000 населения [12], в Новой Зеландии — 24,5 случая на 100 000 [9]. В ходе проведенного в Дании общенационального популяционного исследования оценена заболеваемость и распространенность АИГ практически за 20-летний период — с 1994 по 2012 г. За этот период выявлен 1721 пациент с АИГ [13]. Наиболее поразительный вывод, сделанный исследователями, — это значительный рост заболеваемости АИГ, что невозможно было связать с относительным изменением уровня регистрации заболевания. Заболеваемость АИГ в Дании за период с 1994 по 2012 г. практически удвоилась, достигнув в 2012 г. распространенности 24 на 100 000 (35 на 100 000 среди женщин) [13].

Наблюдается некоторая вариабельность распространенности и клинических проявлений АИГ в зависимости от этнической принадлежности. Среди коренных жителей Аляски отмечается высокая частота острой желтушной формы начала заболевания [12], а среди коренного населения Северной Америки заболевание встречается чаще и протекает тяжелее, чем у выходцев из Европы [14]. У афроамериканцев чаще встречается цирроз, чаще наблюдается неудача лечения и более высокая смертность по сравнению с белыми американцами [15, 16]. У мексиканских метисов чаще обнаруживают цирроз при первом обследовании [17], а у пациентов латиноамериканского происхождения наблюдается агрессивное течение (как биохимически, так и гистологически) с очень высокой частотой развития цирроза и холестаза [18, 19]. У лиц азиатского происхождения и неевропейских европеоидов исходы весьма неблагоприятны [18, 20]. Несмотря на то что большинство из упомянутых выше исследований были ретроспективными и проведены в специализированных клиниках США, эти наблюдения сформировали мнение о вариабельности клинических фенотипов и исходов АИГ в различных этнических группах в пределах одной страны и между странами. Эти различия могут служить отражением генетической предрасположенности, воздействия местных этиологических факторов и/или фармакогеномных механизмов. Вместе с тем они могут быть обусловлены и сложными социально-экономическими причинами, такими как особенности оказания медицинской помощи, несвоевременная диагностика, конкурирующие факторы риска [21].

1. Распространенность АИГ в Европе составляет 15–25 случаев на 100 000 жителей. Наблюдается рост заболеваемости как среди женщин, так и мужчин (II-2). АИГ развивается в любых популяциях и во всех возрастных группах (II-2).

Клинический спектр

Клинические проявления АИГ

В начале 1950-х годов шведский врач Ян Вальденстрем [22], а затем Kunkel et al. [23] описали новый вид хронического гепатита с определенными особенностями, такими как предрасположенность к заболеванию у молодых женщин, прогрессирующий характер течения и обычно смертельный исход, наличие артралгии, эндокринной дисфункции, кожных стрий и угревой сыпи, очень высокий уровень иммуноглобулинов в сыворотке, коррелирующий с повышением содержания плазматических клеток в печени. В 1955 г. у этих пациентов установлен феномен клеток красной волчанки, на основании чего группа Яна Маккея [24] в 1956 г. предложила термин «волчаночный гепатит». Спустя десятилетие этот термин был заменен термином «аутоиммунный гепатит» [25], который в 1990-е годы после череды нескольких прочих терминов был принят Международной группой по изучению АИГ (IAIHG) [26].

В настоящее время установлено, что АИГ представляет собой клинически особый синдром, характеризу-

ющийся значительной гетерогенностью клинических, лабораторных и гистологических проявлений (табл. 2). Таким образом, об АИГ следует думать при обследовании любого пациента с острым или хроническим поражением печени, особенно при наличии гипергаммаглобулинемии, а также если у пациента имеются проявления аутоиммунных заболеваний (табл. 3) [2–4, 26–28]. Этим заболеванием также страдают мужчины (около 25–30 % всех пациентов с АИГ). Оно может развиваться в любом возрасте и у лиц любой этнической группы [8–13, 29–33]. В большинстве исследований отмечен бимодальный характер распределения пациентов по возрасту на момент обращения за медицинской помощью: один пик в детском/подростковом возрасте, второй — в среднем возрасте, между 4-м и 6-м десятилетием жизни [8, 11, 13, 33, 34]. Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют об увеличении доли пациентов старшей возрастной группы (> 65 лет) [30–32, 35]. Не так давно стала очевидной необходимость уделять внимание и показателям связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL), поскольку у пациентов с АИГ наблюдается высокий уровень нарушения психики с проявлениями депрессии и тревоги, на которое раньше не обращали внимания [36].

Спектр клинических проявлений разнообразен — от отсутствия явных проявлений поражения печени до тяжелой формы, практически идентичной острому или молниеносному вирусному гепатиту (см. табл. 2) [3, 4, 37].

Таблица 3. Дифференциальная диагностика аутоиммунного гепатита

Другие аутоиммунные заболевания печени:
– первичный билиарный цирроз
– первичный склерозирующий холангит (включая первичный склерозирующий холангит мелких протоков)
– IgG4-ассоциированный холангит
Хронический вирусный гепатит:
– хронический гепатит В с или без гепатита D
– хронический гепатит С
Холангиопатия вследствие ВИЧ-инфекции
Алкогольная болезнь печени
Лекарственное поражение печени
Гранулематозный гепатит
Гемохроматоз
Неалкогольный стеатогепатит
Дефицит α1-антитрипсина
Болезнь Вильсона
Системная красная волчанка
Целиакия

Действительно, примерно у 25 % пациентов на момент обращения за медицинской помощью наблюдаются острые проявления АИГ, фенотипически сходные с острым гепатитом другой этиологии [33, 38]. Острое проявление АИГ может быть обусловлено двумя различными клиническими формами. Одна из них — обострение хронического

Таблица 2. Спектр клинических проявлений аутоиммунного гепатита

Характеристика	
Больные	<ul style="list-style-type: none"> Любой возраст (с бимодальным распределением, обычно максимум в пубертатный период и между 30 и 60 годами; значительная часть пациентов заболевают и в более старшем возрасте [> 65 лет]) Оба пола (♀/♂ ≈ 3:1) Все этнические группы
Первые проявления заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Широкий спектр — от бессимптомного течения до острого/тяжелого или даже молниеносного Наиболее частое клиническое проявление заболевания (2/3 пациентов) характеризуется стертым началом или без каких-либо симптомов либо наличием одного или нескольких из следующих неспецифических проявлений: утомляемость, ощущение нездоровья, боль в правом верхнем квадранте живота, сонливость, недомогание, отсутствие аппетита, снижение массы тела, тошнота, сыпь, периодически возникающая желтуха и полиартралгия мелких суставов без артрита. Иногда пациенты вспоминают, что подобные симптомы были и несколько лет назад Возможно острое начало АИГ (около 25 % пациентов); наблюдаются две различные клинические формы (острое обострение хронического АИГ и истинный острый АИГ без гистологических проявлений хронического поражения печени); у пациентов с острым началом обычно определяется центрилобулярная зона некроза (центральный перивенулит), аутоантитела или другие классические проявления могут отсутствовать, не всегда отмечается эффект от приема кортикостероидов У 1/3 пациентов на момент установления диагноза уже имеется цирроз печени независимо от наличия симптомов. Это обусловлено скрытым течением заболевания и несвоевременным диагнозом
Субклассификация	<ul style="list-style-type: none"> АИГ-1: более частый тип АИГ (около 90 % случаев); определяются ANA, SMA или анти-SLA/LP; ассоциация с HLA DR3, DR4 и DR13; любой возраст на момент появления клинических и гистологических проявлений различной тяжести; редко неэффективность лечения, однако переменная частота рецидивов после отмены препаратов и различная потребность в длительной поддерживающей терапии АИГ-2: до 10 % случаев АИГ; определяются анти-LKM1, анти-LC1, редко анти-LKM3; ассоциация с HLA DR3 и DR7; начинается обычно в детстве и молодом взрослом возрасте; клинически и гистопатологически обычно характеризуется острым тяжелым течением; лечение часто оказывается неэффективным; часто возникают рецидивы после отмены препаратов; очень часто требуется длительное поддерживающее лечение АИГ-3: SLA/LP-позитивный, в остальном сходен с АИГ-1; часто определяются антитела Ro52. Может протекать более тяжело
Результаты физикального исследования	<ul style="list-style-type: none"> Зависят от клинического статуса заболевания и могут быть от полной нормы до признаков и симптомов хронического поражения печени и/или портальной гипертензии
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> ГЦР на фоне АИГ развивается реже, чем при других заболеваниях печени. Он четко связан с циррозом, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения всех пациентов с циррозом на фоне АИГ Осложнения, связанные с лечением, также играют значимую роль почти у 25 % пациентов. Чаще всего они связаны с длительным приемом кортикостероидов либо токсическим действием азатиоприна и/или непереносимостью лекарственных средств

АИГ (обострение недиагностированного или неправильно диагностированного АИГ), другая — истинный острый АИГ без хронических гистологических изменений (острая форма АИГ; см. табл. 2) [33, 37–39]. Следует отметить, что у некоторых пациентов с острым проявлением АИГ уровень иммуноглобулина G (IgG) может быть в пределах нормы, а антитела к гладким мышцам (SMA) при первом скрининге могут отсутствовать, в связи с чем клиницист может и не заподозрить АИГ [3, 4, 34, 40, 41]. В таких случаях целесообразно выполнить более широкое и чувствительное серологическое исследование на маркеры аутоиммунного поражения печени. Необходимо сказать, что в некоторых случаях аутоантитела могут определяться лишь спустя несколько месяцев после начала заболевания. Не следует забывать, что острые случаи АИГ могут, хотя и редко, переходить в острую печеночную недостаточность. Установление АИГ в качестве причины острого гепатита и/или молниеносной печеночной недостаточности имеет большое значение, поскольку промедление с постановкой диагноза и началом лечения ухудшает прогноз АИГ, тогда как своевременная иммуносупрессия с использованием кортикостероидов позволяет избежать необходимости трансплантации печени (ТП) [33, 37–39, 41–43].

Примерно у $1/3$ пациентов клиническая картина характеризуется наличием одного или нескольких неспецифических симптомов (см. табл. 2) [8, 11, 13, 18, 21, 29, 33, 44, 45]. Также часто встречается аменорея. А вот пятнисто-папулезная сыпь и необъяснимое небольшое повышение температуры тела наблюдаются редко. Параметры физикального исследования могут быть в пределах нормы. Возможна гепатомегалия, иногда с болью в области правого подреберья, спленомегалия. Когда развивается выраженный цирроз, можно обнаружить признаки хронического поражения печени — ладонную эритему и сосудистые звездочки. На поздних стадиях доминирует клиническая картина портальной гипертензии. Наблюдается асцит, варикозное расширение вен пищевода, гастропатия, обусловленная портальной гипертензией, цитопения вследствие гиперспленизма, а также печеночная энцефалопатия.

Почти в $1/3$ случаев наблюдается бессимптомное начало с постепенным прогрессированием без выраженной симптоматики. Диагноз обычно устанавливают в ходе обследования по поводу необъяснимого повышения активности сывороточных аминотрансфераз, обнаруженного при диспансерном осмотре либо в связи с обследованием по другим поводам [8, 11, 13, 29–32, 44, 45]. Однако на момент установления диагноза примерно у $1/3$ взрослых и почти у $1/2$ детей уже наблюдается поздняя стадия с циррозом, который, как показывают результаты большинства исследований, связан с меньшей общей продолжительностью жизни независимо от наличия или отсутствия симптомов [8, 13, 29, 44–47]. Последний факт, наряду с гистологическими признаками хронического поражения печени в биопсийном материале у части пациентов с острыми проявлениями, означает наличие у них в течение длительного времени субклинического процесса [37, 38, 42]. Это одна из значительных трудностей диагностики, поскольку появлению симптомов часто предшествует субклиническое течение заболевания, а с другой

стороны, после первых проявлений возможны длительные периоды субклинического течения.

В зависимости от определяемых аутоантител заболевание классифицируют на два или три подтипа. Изначально было предложено два основных подтипа, АИГ-1 и АИГ-2 (см. табл. 2). АИГ-1 характеризуется присутствием антинуклеарных антител (ANA) и/или SMA [3, 4, 27, 28, 34, 40]. АИГ-2 характеризуется наличием специфических антител типа 1 к микросомам печени/почек (анти-LKM1) либо, нечасто, анти-LKM типа 3 (анти-LKM3) и/или антител к цитозольному антигену печени типа 1 (анти-LC1) [3, 4, 27, 28, 34, 40]. Вначале это деление было основано только на определении циркулирующих антител, но впоследствии были описаны и другие отличия (см. табл. 2). Обнаружение аутоантител к растворимым печеночным антигенам (анти-SLA), которые, как оказалось впоследствии, идентичны ранее описанным антителам к белкам печени/поджелудочной железы (анти-LP) и поэтому названы антителами анти-SLA/LP, позволило выделить третий подтип — АИГ-3 (см. табл. 2) [48]. Различия между АИГ-1 и АИГ-3 выражены меньше, чем между АИГ-1 и АИГ-2. Некоторые авторы отмечают более тяжелое течение заболевания и необходимость иммуносупрессии на протяжении всей жизни у большинства, если не у всех пациентов с АИГ-3 [48–50]. Обоснованность данного деления АИГ на подтипы в настоящее время служит предметом дискуссий [3].

Специфические проявления АИГ

Варианты АИГ и холестатического поражения печени

У некоторых пациентов с АИГ наблюдаются либо одновременно, либо последовательно возникающие клинические, биохимические, серологические и/или гистологические проявления ПБЦ либо ПСХ [51]. И наоборот, у некоторых пациентов с диагнозом ПБЦ или ПСХ имеются проявления АИГ. Сегодня для описания этих явлений у пациентов с проявлениями как АИГ, так и ПБЦ или ПСХ используется несколько терминов, в частности «наслаивающиеся синдромы», «гепатитные формы ПБЦ», «вторичный аутоиммунный гепатит», «аутоиммунный холангит», «аутоиммунный склерозирующий холангит», «комбинированный гепатитный/холестатический синдром» [51–54]. Наиболее подходящей терминологией в отсутствие ясного понимания патогенеза этих вариантов представляется описательное обозначение этих вариантных форм (например, ПБЦ с признаками АИГ).

Общепризнанные критерии этих вариантных состояний отсутствуют, поэтому в разных исследованиях применяют различные характеристики этих заболеваний, что затрудняет создание стандартизованных рекомендаций. Недавно от имени IAING международная рабочая группа выполнила критический обзор «наслаивающихся синдромов» и установила низкую чувствительность систем количественной оценки (пересмотренных или упрощенных) для постановки диагноза АИГ у пациентов с наслаивающимися клиническими проявлениями [51], что соответствует и результатам предыдущих исследований (табл. 4) [55]. В связи с этим имеющиеся системы количественной

Таблица 4. Специфические характеристики и проявления аутоиммунного гепатита

Характеристика	
Клинические проявления при особых состояниях	<ul style="list-style-type: none"> У некоторых пациентов в рамках проявлений АИГ наблюдаются признаки либо ПБЦ, либо ПСХ (вариантные формы). Несмотря на реальность существования этих форм, диагноз поставить трудно в связи с отсутствием общепризнанных критериев. Сопутствующие холестатические проявления обуславливают необходимость исследования на АМА и проведения холангиографии (особенно у детей — АСХ) Проявление АИГ возможно у беременных или (чаще) после родов. Обычно во время беременности активность заболевания угасает, но после родов часто возникают обострения; осложнения у матери и плода такие же, как в общей популяции АИГ-подобное заболевание может развиваться после трансплантации печени по поводу других заболеваний (АИГ <i>de novo</i>)
Специфические характеристики	<ul style="list-style-type: none"> Описано развитие заболевания после вирусных инфекций (например, гепатит А, вирус Эпштейна—Барр, вирус герпеса 6-го типа, корь). АИГ следует рассматривать в качестве диагноза в случаях, когда необъяснимый и длительный гепатит наблюдается после вирусной инфекции Развитие после приема препаратов, добавок или растительных препаратов (лекарственно-индуцированный АИГ — трудно дифференцировать с ЛПП). В большинстве случаев заболевание связано с применением нитрофурантоина и миноциклина. С заболеванием связано также лечение биологическими препаратами (блокада ФНО-α), а также после применения интерферона-α при лечении гепатита С Часто встречаются сопутствующие аутоиммунные или иммуноопосредованные заболевания у пациентов или родственников первой степени (тиреоидит Хасимото — сильнейшая связь; тиреотоксикоз, витилиго, алопеция, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа, НВЗК, псориаз, системная красная волчанка, синдром Шегрена, целиакия, панникулит, мононеврит, пигментная крапивница, синдром Свита, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, полимиозит, гемолитическая анемия, увеит) Необычная форма АИГ встречается у 10–18 % пациентов с АРЕСЕС, известным как АПС-1

ФНО — фактор некроза опухолей; АПС-1 — аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа.

оценки не рекомендуется использовать для диагностики АИГ у пациентов данной группы. Перипортальный (пограничный) гепатит — основополагающий компонент заболевания, поэтому при обследовании пациента с наслаивающимися проявлениями обязательно следует делать биопсию печени. Степень перипортального гепатита может считаться мерой активности АИГ-подобного заболевания независимо от наличия сопутствующего холестатического поражения печени [51].

Единого мнения о патогенезе этих вариантных форм пока не сложилось, остается невыясненным, представляет ли данный синдром отдельную нозологическую форму либо это вариант ПБЦ, ПСХ или АИГ. Есть мнение, что признаки АИГ развиваются у пациентов с иммуноопосредованным холестатическим поражением печени и генетической предрасположенностью к АИГ, о чем свидетельствует высокая распространенность HLA-генов DR3 или DR4 у больных ПБЦ с признаками АИГ, что привело к появлению термина «вторичный АИГ» у пациентов с ПБЦ и наслаивающимися признаками АИГ [56]. В этом плане понятие «наслаивающийся», которое предполагает наличие двух различных заболеваний, не совсем уместно. Следует учитывать, что вариантные формы АИГ не следует гипердиагностировать, дабы не подвергнуть пациентов с ПБЦ или ПСХ неоправданному риску побочных эффектов терапии кортикостероидами.

Сочетание проявлений АИГ и ПБЦ. В отсутствие кодифицированного подхода к диагностике сведения о распространенности данной формы варьируют. В целом считается, что распространенность варианта АИГ-ПБЦ составляет 8–10 % среди взрослых с диагнозом ПБЦ или АИГ [57, 58]. В настоящее время для диагностики варианта АИГ-ПБЦ чаще всего применяют Парижские критерии — наличие не менее двух из трех основных критериев каждого заболевания. Например, для ПБЦ: 1) активность щелочной фосфатазы (ЩФ) $\geq 2 \times$ ВГН (верхняя граница нормы) или

γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) $\geq 5 \times$ ВГН; 2) наличие антимитохондриальных антител (АМА); 3) выраженные поражения желчных протоков в биопсийном препарате печени; для АИГ: 1) активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) $\geq 5 \times$ ВГН; 2) сывороточный уровень IgG $\geq 2 \times$ ВГН или присутствие SMA; 3) в биопсийном препарате печени умеренный или выраженный перипортальный или перисептальный лимфоцитарный мелкоочаговый ступенчатый некроз [57]. Действительно, в одном из недавно выполненных исследований [59] установлено, что критерии, четко определенные ранее Chazouilleres et al. [57], с высокой чувствительностью (92 %) и специфичностью (97 %) позволяют выявить пациентов с клиническим диагнозом варианта АИГ-ПБЦ. Кроме того, рекомендации EASL 2009 г. по лечению холестатических поражений печени придерживаются этих диагностических критериев, но указывают на обязательное наличие гистологической картины умеренного или выраженного лимфоцитарного мелкоочагового некроза (перипортальный гепатит). В рекомендациях отмечено, что эти варианты всегда следует иметь в виду, если диагностированный ПБЦ слабо реагирует на применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), поскольку это связано с выбором особой тактики лечения (например, иммуносупрессии) [60]. Одновременное наличие признаков обоих заболеваний — обычное явление, однако следует отметить, что в отдельных случаях начало АИГ по времени не соответствует развитию ПБЦ — обычно ПБЦ развивается раньше. Тем не менее в большинстве случаев можно установить одно первичное расстройство (доминирующее заболевание). Обычно это ПБЦ [51].

Сочетание проявлений АИГ и ПСХ. Сосуществование признаков АИГ и ПСХ описано и у детей, и у взрослых. Предполагается, что такая комбинация наблюдается у значительной части пациентов молодого возраста с аутоиммунным поражением печени [51–54, 61]. К сожалению, диагностические критерии этих состояний определены

еще хуже, чем для варианта АИГ-ПБЦ. В результате опубликованные показатели распространенности весьма разнятся. Чаще всего речь идет об уровне распространенности примерно 7–14 % [51]. Диагноз ПСХ крупного протока всегда должен быть основан на типичной холангиографической картине. При этом следует учитывать, что ложная картина склероза внутрипеченочного билиарного дерева возможна при любом заболевании печени с обширным фиброзом и узелковой регенерацией или при циррозе [62]. Кроме того, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) может дать ложноположительный результат вследствие недостаточно высокой специфичности. В некоторых случаях отмечаются варианты формы ПСХ мелких протоков (нормальная холангиограмма) в сочетании с АИГ, однако следует сказать, что примерно у 10 % пациентов с типичным АИГ с или без язвенного колита могут наблюдаться гистологические признаки поражения желчных протоков, что делает этот диагноз особенно неопределенным [63]. В клинической практике диагноз АИГ-ПСХ устанавливают пациенту с выраженными холангиографическими или гистологическими признаками ПСХ в сочетании с яркими биохимическими, серологическими и гистологическими проявлениями АИГ. Пациенты с признаками АИГ и ПСХ также нуждаются в иммуносупрессии [64, 65].

Следует отметить, что почти у половины детей с АИГ описана особая нозологическая форма, характеризующаяся как наличием проявлений АИГ, так и склерозирующего холангита. На этом основании Mieli-Vergani et al. [52] ввели термин «аутоиммунный склерозирующий холангит» (АСХ), указывающий на необходимость исследования состояния билиарного дерева, по крайней мере с помощью МРХПГ, у всех детей с диагнозом АИГ (см. табл. 4) [52, 54]. В настоящее время считается, что этот вариант наблюдается только у детей, поскольку результаты проспективного исследования у взрослых с АИГ дали отрицательный результат. Поэтому если АИГ развился в зрелом возрасте, то в отсутствие признаков холестаза проводить МРХПГ нецелесообразно [62]. Однако МРХПГ рекомендуется выполнять практически всем молодым взрослым с АИГ и проявлениями холестаза, а также пациентам с АИГ с продолжающимся холестазом (даже при условии адекватной иммуносупрессии) с целью выявить ПСХ как основное или сопутствующее заболевание.

IgG4-ассоциированный АИГ. В эпоху изучения IgG4-ассоциированных заболеваний роль IgG4 изучена и у пациентов с АИГ [66, 67]. Обычно IgG4-ассоциированное поражение печени входит в дифференциальный диагноз ПСХ с проявлениями холангиопатии и желтухи. Имеются лишь единичные сообщения из Японии. Подтверждений из других источников пока нет. В связи с этим пока трудно судить, существует ли АИГ-подобное IgG4-ассоциированное поражение печени как отдельное заболевание.

Таким образом, на основании имеющихся весьма ограниченных знаний об этиопатогенезе АИГ, ПБЦ и ПСХ дать определение диагностических критериев этих вариантов форм АИГ очень трудно. В практической работе аутоиммунные поражения печени лучше классифицировать в зависимости от основных клинических и гистологиче-

ских проявлений на АИГ, ПБЦ или ПСХ с указанием дополнительных признаков соответствующего другого иммуноопосредованного поражения печени (например, ПБЦ с проявлениями АИГ). Кроме того, низкая распространенность этих вариантов свидетельствует о непрактичности планирования рандомизированных контролируемых исследований для изучения вопросов лечения этих заболеваний. Однако, поскольку эти варианты состояния все-таки встречаются, пациенты с ПБЦ или ПСХ с проявлениями АИГ могут нуждаться в специфических подходах к лечению [68]. В целом при наличии проявлений АИГ необходимо назначать соответствующее лечение, поскольку нелеченный АИГ характеризуется неблагоприятным прогнозом, а ответ на лечение обычно очень хороший.

ЛПП и АИГ

Между ЛПП и АИГ существует сложная связь, понять которую до конца пока не удастся. В принципе, возможно три варианта развития процесса [69, 70]:

- 1) ЛПП с сильным иммуноаллергическим компонентом, имитирующим АИГ;
- 2) АИГ, имитирующий ЛПП, если пациент в течение последних недель принимал какие-либо препараты, а после их отмены произошло спонтанное улучшение;
- 3) АИГ, спровоцированный предполагаемым препаратом (ЛПП-индуцированный АИГ).

Встречаются все три варианта. Поскольку и иммуноаллергическое ЛПП, и АИГ опосредованы специфическими иммунными реакциями на антигены в гепатоцитах, неудивительно, что эти состояния характеризуются некоторыми общими клиническими и гистологическими проявлениями. Тем не менее важно проводить дифференциальный диагноз между этими состояниями и учитывать влияние на патогенез АИГ.

Лекарственно-индуцированный АИГ особенно хорошо описан для препаратов, которые больше не применяются, — тиениловой кислоты и дигидралазина [71, 72]. Реактивные метаболиты этих препаратов, образующиеся в печени, связываются с клеточными белками, например компонентами СУР450: СУР2С9 в случае тиениловой кислоты и СУР1А2 в случае дигидралазина. Затем эти комплексы распознаются иммунной системой как неоантигены [71, 72]. Из препаратов, широко используемых в настоящее время, развитие лекарственно-индуцированного АИГ описано при применении нитрофурантоина и миноциклина [73]. При сравнении пациентов с лекарственно-индуцированным АИГ с пациентами с идиопатическим АИГ установлено две группы со сходными клиническими и гистологическими проявлениями, хотя в первом случае гистологическая активность ниже и, по-видимому, не требует долгосрочной иммуносупрессии [74].

Гистологическая дифференциальная диагностика ЛПП и АИГ довольно сложна. В одном из недавних исследований установлены различия, достаточные для того, чтобы патолог по гистологической картине мог предположить правильный диагноз [75]. Тем не менее дифференциальная диагностика часто бывает очень трудна, по-



Рис. 1. Рекомендуемый алгоритм диагностики АИГ с определением четырех аутоантител методом РНИФ или твердофазного ИФА. Для подтверждения воспалительного гепатита, а также определения стадии поражения и активности всегда необходима биопсия печени.

* Для того чтобы не пропустить поздний рецидив АИГ, необходимо длительное наблюдение (например, обследование каждые 6 мес. в течение 3 лет).

сколько для установления ЛПП не существует надежных диагностических критериев. Как и в случае с АИГ, диагноз главным образом основан на клинических и серологических показателях [76]. Несмотря на сложность оценки частоты лекарственно-индуцированного АИГ-подобного синдрома, на его долю приходится около 9–12 % случаев с классическими проявлениями АИГ [74, 77]. Важным элементом диагностики этого синдрома служит анамнез пациента, из которого вытекает недавнее воздействие препаратов, способных вызывать АИГ-ЛПП [74]. В 30 % случаев могут наблюдаться проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка, сыпь и эозинофилия [78]. Отсутствие цирроза на момент обращения пациента также служит показателем в пользу АИГ-ЛПП [78]. АИГ-ЛПП с тяжелым течением обычно поддается лечению высокими дозами кортикостероидов по такой же схеме, как и лечение тяжелого АИГ (если лечение начато без промедления). Иногда только наблюдение позволяет дифференцировать АИГ и ЛПП: после отмены кортикостероидов ЛПП не рецидивирует, тогда как идиопатический АИГ после прекращения иммуносупрессии практически всегда рецидивирует в течение нескольких месяцев. В неопределенных случаях рекомендуется назначить пробное лечение кортикостероидами и тщательно наблюдать за состоянием пациента при снижении дозы или их отмене (см. алгоритм лечения на рис. 1).

АИГ и беременность

АИГ во время беременности диагностируется очень редко, но, как и другие аутоиммунные заболевания, может

проявиться в послеродовой период. У пациенток с ранее диагностированным АИГ возможны улучшение или даже спонтанная ремиссия во время беременности. После родов нередко происходят обострения [79–84]. Считается, что это связано с восстановлением иммунитета после родов. Таким образом, АИГ обязательно следует рассматривать как возможный диагноз при дифференциальной диагностике дисфункции печени, особенно при наличии гипергаммаглобулинемии с селективным повышением уровня IgG в послеродовой период, а также во время беременности, поскольку обострения возможны в любое время в течение беременности. Эффективная иммуносупрессия позволяет наступить беременности у молодых женщин с АИГ, у которых наблюдалась аменорея до начала лечения. Во время беременности иммуносупрессию почти всегда необходимо поддерживать, что обычно позволяет обеспечить благополучное завершение беременности.

Вирусный гепатит и АИГ

Есть мнение, что у восприимчивых лиц АИГ может быть индуцирован вирусными инфекциями. Описан целый ряд таких случаев [3, 4, 85, 86]. Молекулярная мимикрия между вирусными эпитопами и эпитопами аутоантигенов подтверждает концепцию вирус-индуцированного АИГ. С другой стороны, имеющиеся немногочисленные публикации не лишены диагностической систематической ошибки двух видов. Во-первых, у пациентов с субклиническим ранее не распознанным АИГ диагноз может быть установлен при случайном развитии вирусного гепатита. Во-вторых, у пациентов с острым АИГ и выраженной гипергаммаглобулинемией могут наблюдаться ложноположительные результаты серодиагностики вирусных маркеров. С другой стороны, развитие АИГ или признаков АИГ также отмечено у некоторых пациентов с гепатитом С после лечения интерфероном-α [87, 88] и редко во время острого гепатита С даже после элиминации вируса [89]. Дифференциальная диагностика между АИГ и хроническим гепатитом С в прошлом была сложна, в частности, из-за иммуностимулирующих побочных эффектов интерферона-α, однако вследствие внедрения безынтерфероновых схем лечения это больше не является клинической проблемой. Гепатит С следует лечить в первую очередь. Если воспалительное поражение печени сохраняется, следует подумать о диагнозе АИГ.

АИГ de novo у пациентов, перенесших трансплантацию печени

АИГ или АИГ-подобный синдром может развиваться как у взрослых, так и у детей после ТП по поводу других заболеваний. Подобную ситуацию называют АИГ de novo [90, 91], хотя более уместными можно считать другие термины, такие как «посттрансплантационный иммунный гепатит» или «дисфункция трансплантата, имитирующая АИГ», «посттрансплантационный плазмоцитарный гепатит», поскольку пересаженные гепатоциты, прямо говоря, не являются «своими» для организма и, соответственно, процесс в строгом смысле нельзя считать аутоиммунным [5, 92]. Так или иначе, но своевременное распознавание

Клинические рекомендации

этого состояния позволяет избежать отторжения трансплантата и еще одной ТП, а также обеспечивает более высокую продолжительность жизни, учитывая эффективность более активной иммуносупрессии с применением кортикостероидов и азатиоприна, как при идиопатическом АИГ [90].

Ассоциированные аутоиммунные состояния

АИГ ассоциирован с наличием широкого спектра других аутоиммунных или иммуноопосредованных заболеваний (см. табл. 4) [8, 13, 29, 45, 93–96]. У пациентов с АИГ нередко встречаются сопутствующие аутоиммунные заболевания, отражающие весь возможный диапазон данной патологии. Таким образом, представляется целесообразным пациентам с АИГ более глубоко обследовать на другие аутоиммунные заболевания, особенно на аутоиммунный тиреоидит, как на этапе установления диагноза, так и регулярно в период диспансерного наблюдения [95]. Помимо наличия аутоиммунных заболеваний у самого пациента с АИГ они с более высокой частотой встречаются у родственников первой степени этих больных, поэтому необходимо глубоко анализировать семейный анамнез. Личный и семейный анамнез также помогает выявить редкие варианты АИГ вследствие аутосомно-рецессивных генетических aberrаций, например синдром АРЕСЕСД (синдром аутоиммунной полиэндокринопатии, кандидоза, эктодермальной дистрофии), также известный как аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, который вызван мутациями гена аутоиммунной регуляции (AIRE) и характеризуется хроническим слизисто-кожным кандидозом, эктодермальной дистрофией и аутоиммунной деструкцией нескольких эндокринных органов, приводящей главным образом к гипопаратиреозу, недостаточности коры надпочечников и половых желез у женщин (см. табл. 4) [8, 13, 29, 45, 93–96].

Осложнения АИГ

В целом АИГ дает такие же осложнения, как и любое другое острое или хроническое прогрессирующее заболевание печени. При острых проявлениях преобладает риск поражения печени и инфекционных осложнений, которые могут усиливаться на фоне иммуносупрессивной терапии. При хроническом заболевании, особенно в недиагностированных случаях или при недостаточно активном лечении, развиваются осложнения цирроза. В частности, известным последствием АИГ-ассоциированного цирроза является гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), хотя в сочетании с АИГ он возникает значительно реже, чем при других заболеваниях, приводящих к развитию цирроза печени (см. табл. 2) [3, 11, 13, 97, 98]. В одном из недавних популяционных исследований установлено, что у пациентов с АИГ значительно повышен риск злокачественного заболевания печени или других органов [99]. В ходе исследований, проведенных в Дании, Германии, Нидерландах, Великобритании, США и Японии, в качестве особого фактора риска установлен мужской пол, а присутствие цирроза служило общим предрасполагающим фактором к развитию ГЦР, частота которого в популяции

с циррозом составила 1–2 % в год [11, 13, 97, 98, 100–102]. Рекомендации по диспансеризации пациентов с АИГ и циррозом не валидированы, однако, учитывая высокий риск ГЦР, пациентам с циррозом печени целесообразно каждые 6 мес. выполнять УЗИ печени.

Кроме осложнений, связанных с самим заболеванием печени, следует учитывать осложнения длительной иммуносупрессии. Оба риска могут быть взаимосвязаны. Следует отметить, что у 5 % пациентов непредсказуемо развиваются внепеченочные злокачественные опухоли различного клеточного типа с преобладанием немеланомного рака кожи [99, 103]. Возможно, этот риск главным образом связан с длительной иммуносупрессией, необходимой большинству пациентов. Насколько риск развития внепеченочных злокачественных опухолей отличается от риска в нормальной популяции, неизвестно. Тем не менее разумным представляется обследовать пациентов с АИГ на другие злокачественные новообразования, используя стандартные подходы к скринингу.

2. Диагноз АИГ следует подозревать у любого пациента с острым и хроническим поражением печени, особенно на фоне гипергаммаглобулинемии (**II-2**).
3. Важную роль играет быстрая своевременная диагностика, поскольку нелеченый АИГ характеризуется высокой смертностью (**I**).
4. Примерно у $\frac{1}{3}$ взрослых и $\frac{1}{2}$ детей с АИГ на момент обращения за медицинской помощью имеется цирроз печени (**II-2**).
5. Возможно острое проявление АИГ либо внезапное обострение ранее не диагностированного АИГ или начало острого АИГ без гистологических изменений, характерных для хронического заболевания (**II-2**).
6. АИГ связан с различными другими аутоиммунными заболеваниями (**II-2**).
7. Всем детям с диагнозом АИГ следует выполнять (МР-) холангиографию для исключения АСХ (**II-2**).
8. Пациентам с АИГ и циррозом следует проводить УЗИ каждые 6 мес. с целью скрининга ГЦР (**II-2**).
9. В ходе консультации с пациентами следует обсуждать меры УФ-защиты при применении иммунодепрессантов. Рекомендуется наблюдение у дерматолога для исключения немеланомного рака кожи после длительной иммуносупрессии (**III**).

План обследования и диагностические критерии

Диагноз АИГ обычно основан на типичных проявлениях заболевания и исключении других причин хронического поражения печени (см. табл. 2 и 4). Группой экспертов IAHG в 1993 г. были кодифицированы диагностические критерии АИГ и диагностическая система количественной оценки [26]. В 1999 г. они были пересмотрены [27], а недавно предложены в упрощенном виде для повседневного применения в клинической практике (табл. 5 и 6) [28].

Таблица 5. Критерии диагностики аутоиммунного гепатита, на которых основана диагностическая балльная система, предложенная в 1999 г. IAHG²⁷

Достоверный диагноз АИГ	Вероятный диагноз АИГ
Нормальный уровень α1-антитрипсина	Частичный дефицит α1-антитрипсина
Нормальный уровень церулоплазмينا	Диагностически незначимый уровень церулоплазмينا/меди
Нормальный уровень железа и ферритина	Диагностически незначимые изменения железа и/или ферритина
Отсутствует активная инфекция, вызванная вирусами гепатита А, В, С	Отсутствует активная инфекция, вызванная вирусами гепатита А, В, С
Ежедневное потребление алкоголя < 25 г/сут	Ежедневное потребление алкоголя < 50 г/сут
Отсутствие в анамнезе недавнего приема гепатотоксичных препаратов	Отсутствие в анамнезе недавнего приема гепатотоксичных препаратов
Преобладает повышенная активность АсАТ/АлАТ	Преобладает повышенная активность АсАТ/АлАТ
Уровень γ-глобулинов или IgG > 1,5 × ВГН	Гипергаммаглобулинемия любой степени
ANA, SMA, анти-LKM1 > 1:80 у взрослых и > 1:20 у детей	ANA, SMA, анти-LKM1 > 1:40 у взрослых
АМА отсутствуют	Другие аутоантитела
Гистология печени	Гистология печени
Перипортальный гепатит, умеренный или тяжелый	Перипортальный гепатит, умеренный или тяжелый
Отсутствие поражения билиарного дерева, гранулем или выраженных изменений, характерных для другого заболевания	Отсутствие поражения билиарного дерева, гранулем или выраженных изменений, характерных для другого заболевания

Очевидные проявления позволяют заподозрить АИГ, а применение опубликованных критериев (см. табл. 5 и 6) — поставить диагноз [26]. К сожалению, в значительной части случаев диагноз поставить трудно. Рекомендуется направить пациента к гепатологу с опытом диагностики и лечения АИГ. У пациентов с бессимптомным началом и постепенным прогрессированием без явных симптомов диагноз будет основан главным образом на лабораторных данных. Таким образом, план обследования включает такие центральные элементы, как циркулирующие органонеспецифические аутоантитела, ассоциированные с поликлональной гипергаммаглобулинемией, и типичная или характерная гистологическая картина в отсутствие маркеров вирусного гепатита. Гистологическое исследование также служит основой для установления диагноза.

Лабораторные показатели

Типичный биохимический профиль заболевания обычно характеризуется преимущественно картиной гепатита с уровнем билирубина и активностью аминотрансфераз, начиная от небольшого до более чем 50-кратного превышения ВГН, нормальной или умеренно повышенной активностью ферментов, характерных для холестаза [4, 26–28]. Однако степень повышения активности АлАТ не отражает гистологическую тяжесть АИГ. Следует отметить: недавно проведенные исследования показали, что наряду с увеличением активности аминотрансфераз у пациентов с АИГ может быть повышена активность ГГТ (но не ЩФ), причем этот показатель можно использовать как независимый прогностический фактор [29, 45]. Учитывая волнообразное течение заболевания, активность аминотрансфераз и ГГТ может спонтанно нормализоваться (спонтанная биохимическая ремиссия), несмотря на сохраняющиеся гистологические признаки воспалительной активности, а иногда и сильного воспаления. Подобные спонтанные биохимические ремиссии имеют критическое значение, поскольку иногда они приводят к задержке и/или недооценке диагноза, т. к. кли-

Таблица 6. Упрощенные диагностические критерии IAHG [28]

Признак/показатель	Дискриминатор	Оценка
ANA или SMA+	≥ 1:40	+1 ^a
ANA или SMA+	≥ 1:80	+2 ^a
или LKM+	≥ 1:40	+2 ^a
или SLA/LP+	Любой титр	+2 ^a
Уровень IgG или γ-глобулинов	> ВГН	+1
	> 1,1 × ВГН	+2
Гистология печени (наличие гепатита — необходимый признак)	Соответствует АИГ	+1
	Типична для АИГ	+2
	Нетипична	0
Отсутствие вирусного гепатита	Нет	0
	Да	+2

Аутоиммунный гепатит: ≥ 7. Вероятно аутоиммунный гепатит: ≥ 6.

^a Добавление баллов для каждого из определяемых антител (максимум 2 балла).

Типичная гистология АИГ предполагает наличие каждого из следующих признаков: перипортальный гепатит, лимфоцитарный/лимфоплазмодитарный инфильтраты в портальных трактах и распространяющийся на дольки, эмпериполез (активное проникновение одной клетки в более крупную клетку без повреждения последней) и формирование гепатоцитарных розеток. Гистологическая картина, соответствующая АИГ: хронический гепатит с лимфоцитарной инфильтрацией без всего комплекса проявлений, считающихся типичными. Нетипичная картина — наличие признаков другого заболевания, например стеатогепатита.

нические признаки заболевания могут появиться вновь лишь спустя несколько месяцев или лет либо не появиться вообще. Такой характер течения заболевания позволяет объяснить наличие цирроза почти у 1/3 пациентов на момент первоначального установления диагноза.

Повышение уровня γ-глобулина или IgG в сыворотке наблюдается почти у 85 % пациентов с АИГ даже в отсутствие цирроза [29, 104, 105]. Распространенность этого явления ниже у пациентов с острым началом заболевания, при котором у большего числа больных (25–39 %) уровень IgG находится в пределах нормы [106, 107]. Высокий уровень IgG — отличительная особенность, по-

Клинические рекомендации

скольким уровни IgA и IgM обычно находятся в пределах нормы [28]. Повышенный уровень IgA или IgM указывает на возможное наличие других заболеваний, например на алкогольный стеатогепатит и ПБЦ соответственно.

Важно подчеркнуть, что диапазон нормы для уровня γ -глобулинов и IgG достаточно широк. Это позволяет объяснить, почему у части пациентов на момент установления диагноза наблюдается «нормальный» уровень IgG. У многих, если не у всех, больных уровень IgG находится на ВГН и значительно падает после начала лечения, иногда даже ниже нижней границы нормы. Поскольку у этих пациентов наблюдается очень низкий естественный уровень IgG, у них происходит относительное повышение этого показателя, который, тем не менее, находится в пределах статистически нормального диапазона, что препятствует установлению диагноза. Эту гипотезу подтверждает падение уровня IgG в процессе лечения. Действительно, уровень иммуноглобулинов имеет большое значение и служит ценным маркером ответа на лечение и достижения ремиссии. Как было установлено, достижение нормального уровня иммуноглобулинов четко коррелирует со снижением воспалительной активности, даже несмотря на то, что при нормальном уровне IgG может наблюдаться некоторая воспалительная активность (индекс активности гепатита [ИАГ] 5–6) [108]. Нормализация активности аминотрансфераз и уровня IgG, таким образом, рассматривается как диагностический маркер полной биохимической ремиссии [34].

Отсутствие вирусных маркеров — один из четырех элементов, включенных в упрощенные диагностические критерии АИГ [28], но в странах с высокой распространенностью вирусного гепатита возможно одновременное сочетание АИГ и вирусного гепатита [109–111]. В

этих случаях, если в качестве одного из критериев АИГ считать отсутствие вирусного гепатита, то АИГ может остаться недиагностированным и, соответственно, без лечения. Обычно АИГ характеризуется более агрессивным течением и худшим прогнозом, чем вирусный гепатит (В или С). Тщательная оценка биопсии печени и определение аутоиммунных маркеров позволяют установить присутствие двойного механизма поражения печени. С внедрением безинтерфероновых схем терапии гепатита С лечить АИГ в сочетании с вирусным гепатитом стало легче. В относительно легких случаях вначале следует лечить гепатит С, а затем повторно оценивать состояние печени.

Аутоантитела

Аутоантитела — основной показатель АИГ. Это важная часть диагностики. Реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) — предпочтительный и основной метод определения аутоантител в повседневной практике [112], за исключением анти-SLA/LP (рис. 2). Анализ выполняют на свежемороженом субстрате, полученном от грызунов, который обычно включает почку, печень и желудок. Такая комбинация позволяет определять ANA, SMA, анти-LKM1, а также редкие антитела анти-LC1 и анти-LKM3, если анти-LKM1 отсутствуют. В то же время АМА легко определяются путем предварительного РНИФ-скрининга, что помогает установить сочетание или варианты формы АИГ-ПБЦ. Положительную сыворотку следует титровать. У взрослых значительным титром считается 1:40 и выше при выполнении РНИФ. У детей на диагноз АИГ указывают титры ANA или SMA 1:20; анти-LKM1 1:10, если их

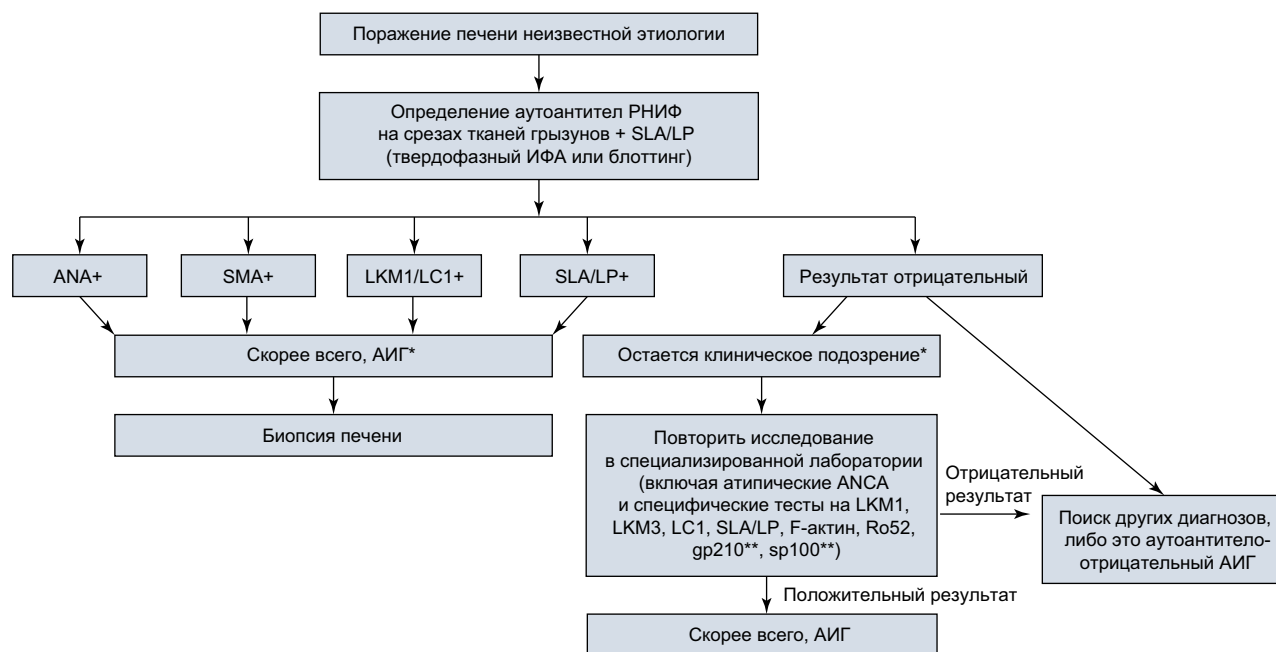


Рис. 2. Эмпирический алгоритм для пациентов с подозрением на АИГ или ЛПП, основанный на оценке ответа на лечение

* Определение уровня IgG.

** Эти антитела высокоспецифичны для диагноза ПБЦ.

оценивают в комплексе с другими лабораторными и клиническими показателями, указывающими на данное заболевание [54]. Другие иммуногистохимические методы, в частности твердофазный иммуоферментный анализ (ИФА) или иммуноблоттинг, могут использоваться для определения таких антител, как анти-LKM1, анти-LKM3, анти-LC1 и анти-SLA/LP. Точные мишени для анти-SLA/LP установлены на молекулярном уровне и используются в твердофазных анализах [4, 112, 113].

ANA и SMA служат маркерами АИГ-1, который наблюдается у 75 % пациентов [8, 11, 29], но не являются специфическими и обладают широким диапазоном гетерогенности в плане антигенной специфичности, а также широкого спектра титров. Характер флюоресценции ANA в Hep2-клетках при АИГ обычно гомогенный, хотя нередко встречается и пятнистое окрашивание. Эти антитела обнаруживают у 43 % пациентов с АИГ-1 [29]. Их наличие связано с разнообразными антигенами, включая гистоны, двухцепочечную ДНК (15 %), хроматин и рибонуклеопротеидные комплексы. Какого-либо одного паттерна или комбинации, патогномоничных для АИГ, не существует. Исследования различных вариантов окрашивания на ANA не имеют практического клинического и диагностического значения в повседневной практике, поэтому использование Hep2-клеток для скрининга АИГ не рекомендуется [112–114]. SMA реагируют с несколькими элементами цитоскелета, включая F-актин. Распространенность антител к актину, по данным литературы, составляет 41 %. При использовании в качестве субстрата для РНИФ срезов почки можно установить такие паттерны окрашивания, как SMAск (сосуды/клубочки) и SMAсск (сосуды/клубочки/каналы). Эти паттерны часто связаны с АИГ, но непатогномоничны для него. Они коррелируют с антигенностью F-актина [112]. В рамках диагностики АИГ можно использовать анализ на SMA к актину. Эти антитела также можно определять с помощью твердофазного ИФА [114, 115]. Однако РНИФ превосходит твердофазный ИФА и обеспечивает более высокую специфичность/чувствительность при определении SMA. Фактически актин — это не единственный целевой антиген АИГ-специфической SMA-реактивности, поэтому при выполнении твердофазного ИФА можно пропустить диагноз примерно в 20 % случаев [4, 112, 113, 116–118]. Реактивность на ANA и SMA часто наблюдается в одной сыворотке, что повышает мощность анализа.

Анти-LKM1 и/или анти-LC1 служат серологическими маркерами АИГ-2. Оба антитела нередко сосуществуют. В группе из 38 пациентов с АИГ-2 распространенность анти-LKM1 составила 66 %, анти-LC1 — 53 % [29]. В отличие от гетерогенности антигенов для ANA и SMA главная мишень-аутоантиген для анти-LKM1 установлена четко — это цитохром P4502D6 (CYP2D6), для анти-LC1 — форминотрансфераза циклодезаминаза (FTCD). Несмотря на то что целевой антиген четко установлен, ни анти-LKM1, ни анти-LC1 неспецифичны для АИГ. Они описаны у небольшой части (5–10 %) взрослых и детей с хроническим гепатитом С [87, 88, 119–123]. Наличие гомологичных последовательностей у CYP2D6 и белков вируса гепатита С (HCV) служит основой для появления анти-LKM1-антител у пациентов с гепатитом С, которые

генетически предрасположены к АИГ (главным образом, DRB1*07-позитивные), через механизм молекулярной мимикрии [124]. Среди других вирусных белков также встречаются гомологи антигена-мишени для анти-LKM1 [5]. Кроме того, антитела к LKM1 описаны в трансплантах печени пациентов с болезнью Вильсона после эпизода отторжения [125].

Анти-SLA/LP — единственное аутоантитело, специфичное для АИГ и поэтому обладающее высокой диагностической значимостью. Установлено, что антигеном-мишенью для этого антитела служит синтаза (S), конвертирующая O-фосфосерил-тРНК (Sep) в селеноцистеинил-тРНК (Sec). Терминологически правильное название этой синтазы — SepSecS [126, 127]. Разработаны коммерческие наборы для определения анти-SLA/LP (твердофазный ИФА и дот-иммуноблоттинг) [126, 128]. Анти-SLA/LP определяются примерно у 30 % пациентов с АИГ и чаще связаны с наличием обычных аутоантител, нередко с анти-Ro52 [128–132], но иногда их обнаруживают как единственное антитело. Наличие этих антител позволяет выявить пациентов с более тяжелым поражением печени и худшим исходом [49, 50, 133, 134], хотя прогностическая значимость их однозначно не установлена [129, 132].

Целесообразно дальнейшее определение аутоантител, особенно в случаях, когда перечисленные выше анализы оказались отрицательными. Антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) определяют, используя фиксированные в этаноле человеческие нейтрофилы с разведением сыворотки 1:20. У пациентов с АИГ-1 также часто присутствуют атипичные ANCA, поначалу считавшиеся специфичными для ПСХ и неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (НВЗК) [135, 136]. Последние данные свидетельствуют о том, что антиген-мишень локализован в ядерной мембране, в связи с чем некоторые авторы описывают эти антитела как перинуклеарные антинейтрофильные ядерные (p-ANNA) [137, 138]. Положительное окрашивание может служить дополнительным показателем в пользу диагноза АИГ, особенно если анализ на другие аутоантитела дал отрицательный результат [27, 112]. AMA, специфический серологический маркер ПБЦ, иногда (8–12 %) [139, 140] обнаруживается у пациентов с классическим фенотипом АИГ без признаков ПБЦ и может служить показателем наличия ПБЦ как сопутствующего или основного заболевания. Так или иначе, пациентов следует классифицировать и лечить в соответствии с клиническими данными.

Серологическое исследование при аутоиммунных заболеваниях остается ахиллесовой пятой диагностики АИГ. Фактически для выполнения РНИФ с использованием тканей грызунов (по мнению комитета по аутоиммунной серологии IAHG, это лучший метод определения аутоантител) требуются опытные лаборанты, а сам метод трудоемок и недостаточно стандартизован. В реальной жизни получение собственными силами качественных срезов для РНИФ представляется невыполнимой задачей. На рынке имеются коммерческие субстраты, хотя их качество не всегда хорошее. Эти субстраты для продления срока годности обрабатывают консервантами, которые дают фоновое окрашивание, что может затруднить интерпретацию картины флюоресценции.

В связи с этим набирают популярность другие методы, например твердофазный ИФА. Этому способствует внедрение наборов, основанных на рекомбинантных/очищенных антигенах-мишенях (СYP2D6, FTCD, SLA/LP, F-актин). Однако использование твердофазного ИФА в качестве единственного основного исследования на АИГ-ассоциированные аутоантитела невозможно, поскольку отсутствует комбинация молекулярных маркеров для надежного определения ANA и SMA, тогда как этот метод дает такие же результаты, как и РНИФ, при определении аутоантител (анти-LKM1, анти-LC1), антигены-мишени которых установлены на молекулярном уровне [141]. На рис. 2 представлен алгоритм определения аутоантител при АИГ.

Титры и специфичность аутоантител в течение болезни могут меняться. У пациентов, которые были серонегативными на момент установления диагноза, аутоантитела могут быть обнаружены позднее [142, 143]. Фактически повторное исследование позволяет обнаружить аутоантитела и поставить правильный диагноз [27, 112, 113]. У взрослых титры аутоантител очень слабо коррелируют с активностью заболевания, клиническим течением и ответом на лечение [144], поэтому нет необходимости регулярно контролировать этот параметр, за исключением существенного изменения клинических проявлений. У детей же титры аутоантител могут служить ценными биомаркерами активности процесса и показателем ответа на лечение [145]. В частности, титр анти-LC1, коррелируя с активностью заболевания, значительно (> 50 %) снижается или исчезает во время ремиссии и резко повышается во время рецидива [146].

Обнаружение аутоантител играет главную роль в диагнозе АИГ. Персонал лаборатории и клиницисты должны повышать свой опыт оценки проявлений заболевания и интерпретации аутоиммунных серологических показателей поражения печени, чтобы принести максимальную пользу своим пациентам. Эти лабораторные исследования следует назначать целенаправленно, исходя из убедительных клинических данных, а результаты нельзя интерпретировать без учета конкретной клинической ситуации. Лишь после этого можно принимать здравые обоснованные решения и использовать серологическую диагностику во благо пациентов. Наконец, не во всех лабораториях можно сделать полный комплекс аутоиммунных серологических тестов. Важно найти те лаборатории, которые могут дать полную характеристику сыворотки пациента, особенно в неопределенных случаях.

Гистология

Необходимым условием для постановки диагноза АИГ служит биопсия печени [26–28]. Помимо целей диагностики гистологическое исследование необходимо для выбора тактики лечения и, если нет противопоказаний, должно быть выполнено до начала лечения [27, 28]. В случае тяжелой коагулопатии можно использовать доступ через яремную вену, в частности при остром/молниеносном начале заболевания. С другой стороны, доказана безопасность биопсии под визуальным контролем в ходе мини-лапароскопии [147], даже в случаях выражен-

ной коагулопатии [148]. Эта процедура позволяет получить и некоторую дополнительную информацию [147, 149]. Для АИГ типичны перипортальный (пограничный) гепатит с плотными плазмочитарными и лимфоплазмочитарными инфильтратами, образование гепатоцитарных розеток, эмпериполез (активное проникновение одной клетки в более крупную клетку без повреждения последней), отек гепатоцитов и/или пикнотический некроз [28, 150, 151]. Плазматические клетки обычно скапливаются на границе между стромой и паренхимой, а также определяются по всей дольке, хотя их малочисленность в воспалительном инфильтрате (34 % всех случаев) не препятствует установлению диагноза [150, 152, 153]. Морфологических признаков, которые можно было бы назвать патогномоничными для АИГ, не существует. Перипортальный гепатит — неспецифический признак; его можно обнаружить у пациентов с лекарственным, вирусным или иммуноопосредованным поражением печени.

Такие признаки выраженной воспалительной активности, как панлобулярный гепатит, мостовидный некроз и массивный некроз, встречаются реже и могут наблюдаться при остром начале заболевания [27]. Характерная гистологическая картина представлена панацитарным гепатитом (коллапс паренхимы), который особенно часто встречается в биоптатах, взятых в период острого начала заболевания. Эта картина весьма похожа на лекарственный гепатит [154, 155]. Может наблюдаться, наоборот, периферический некроз (3-я зона Раппапорта), который также напоминает острое токсическое поражение печени [107, 156, 157]. Эти гистологические варианты поражения печени недавно были предложены исследовательской группой по изучению острой печеночной недостаточности Институтов здоровья США в качестве комплекса диагностических критериев АИГ, проявляющегося острой печеночной недостаточностью [37]. Дополнительные проявления в случаях острой печеночной недостаточности, вызванной АИГ, включают присутствие портальных лимфоидных фолликулов, воспалительный инфильтрат, богатый плазматическими клетками, и центральный перивенулит [37, 107]. В повторных биоптатах печени, полученных у пациентов с острым началом заболевания, отмечен переход от периферического гепатита к перипортальному [158]. Эти наблюдения говорят о том, что перивенулярные изменения могут быть ранним гистологическим проявлением АИГ, которое отсутствует в биоптатах, полученных позже. Могут наблюдаться и другие изменения, такие как гранулемы, холангит, стеатоз или стеатогепатит, однако в случае значительной выраженности они уменьшают вероятность диагноза АИГ. В 10 % случаев описан воспалительный лимфоцитарный инфильтрат желчных протоков. У этих лиц обычно отсутствуют клинические, серологические и иммунологические признаки ПБЦ, а при лечении кортикостероидами наблюдается хороший ответ, как у пациентов с классическим АИГ [63, 159]. На момент установления диагноза присутствует фиброз различной стадии. Примерно у $1/3$ пациентов уже отмечается цирроз [150, 151, 160]. При макроскопической оценке путем мини-лапароскопии частота выявления цирроза повышается до $1/3$ случаев, поскольку крупно-

узловой характер цирроза при АИГ может обусловить ложноотрицательный результат биопсийного исследования при отсутствии фиброзных перегородок между регенерирующими дольками [147, 161]. Интересно, что гистологические проявления некрвоспалительной активности и тяжести АИГ нередко не соответствуют биохимической активности заболевания [27, 28, 34, 40]. Таким образом, биопсия печени позволяет получить прогностическую информацию и обосновать тактику лечения. Например, наличие цирроза влияет на выбор и дозу иммуносупрессивных препаратов и указывает на необходимость регулярного обследования пациента на предмет таких осложнений, как варикозное расширение вен пищевода и ГЦР. Лучше всего, если гистологические препараты изучит опытный гистопатолог, который в наиболее сложных случаях должен обсудить вопрос с клиницистом. Патолог должен оценить воспалительную активность по ИАГ, для того чтобы за выраженностью воспаления можно было следить во время лечения и диспансерного наблюдения. Несмотря на растущий интерес к неинвазивным методам оценки фиброза и воспаления, большинство исследований этих методик выполнено у пациентов с гепатитом С, а в отношении АИГ данные весьма скудные. Ограниченность клинического применения этих методов при АИГ, в частности ультразвуковой эластографии печени, обусловлена наложением некрвоспалительных изменений в фазе обострения заболевания на изменения, связанные с циррозом соответствующей стадии [162]. Недавно был предложен неинвазивный диагностический индекс прогнозирования воспалительной активности и тяжести фиброза, основанный на стандартных лабораторных показателях у пациентов с АИГ, который служит удобным средством контроля активности заболевания во время лечения, но в настоящее время он не способен заменить биопсию, особенно на момент установления диагноза [163].

Диагностические количественные критерии

В 1999 г. IAHG опубликовала комплексную балльную систему, которая предусматривает ранжирование каждого клинического, лабораторного и гистологического показателя, а также ответ на лечение кортикостероидами [27]. Эта система изначально была разработана для выделения однородных когорт пациентов с АИГ для участия в клинических исследованиях, а не для диагностики АИГ у конкретного человека. Эта система была апробирована в нескольких работах [164–166], и, несмотря на то что она разработана как инструмент для обеспечения сопоставимости популяций в клинических исследованиях, она получила широкое распространение в клинической практике для оценки пациентов с наличием нескольких признаков заболевания или атипичными проявлениями, которые невозможно оценить с помощью описательных критериев [167]. Основные признаки, на которых основана эта диагностическая система, представлены в табл. 5. Препятствием для использования этой шкалы в клинике служит ее сложность и неспособность четко дифференцировать АИГ и холестатические синдромы. В 2008 г. IAHG разработа-

ла упрощенную шкалу для повседневной клинической практики [28]. Она основана на четырех параметрах: наличие и титр аутоантител, определяемых РНИФ или твердофазным ИФА (для анти-SLA/LP), концентрация IgG в сыворотке, наличие типичной или совместимой гистологической картины, отсутствие маркеров вирусного гепатита (см. табл. 6). По сравнению с первой системой упрощенный вариант обладает несколько меньшей чувствительностью (95 vs 100 %), но более высокой специфичностью (90 vs 73 %) и точностью (92 vs 82 %) [55, 166, 168, 169]. Как показывают некоторые исследования, эта система хорошо работает у пациентов с вариантом АИГ-ПБЦ [168, 170]. Эта система не оценивает ответ на лечение кортикостероидами [169], который является дополнительным критерием, а прежде всего служит руководством для начала лечения, когда сведений об ответе на лечение, естественно, быть не может. Данная упрощенная оценочная система позволяет исключить АИГ у пациентов с другими заболеваниями и сопутствующими иммунными нарушениями [166, 170], но вместе с тем несет более высокую вероятность ошибочного исключения диагноза в атипичных случаях [166, 169, 171]. Для подтверждения этих наблюдений требуется проспективная оценка данных критериев.

Таким образом, упрощенными критериями удобно пользоваться, это хороший инструмент для применения в повседневной клинической практике. С другой стороны, в отсутствие диагностического «золотого стандарта» клиницисты должны полагаться на любую диагностическую систему только как на вспомогательное средство диагностики АИГ [172] и использовать критерии с учетом клинической ситуации. В этом контексте стандартные диагностические критерии не всегда позволяют поставить диагноз АИГ у пациентов с острым или молниеносным течением. Острый или молниеносный АИГ характеризуется внезапным появлением симптомов, часто с острой печеночной недостаточностью. Сложность установления диагноза связана с отсутствием общепринятого определения [173] и фенотипических характеристик АИГ. Фактически у 25–39 % пациентов с остро возникающим АИГ отмечается нормальный уровень IgG [106, 107], а у 9–17 % — не определяются циркулирующие аутоантитела [39, 106]. Более высокий процент пациентов с нормальным уровнем IgG в этой ситуации можно объяснить небольшой продолжительностью воспалительного процесса. Обязательно следует делать биопсию печени, хотя классические нарушения, патогномоничные для АИГ, нередко отсутствуют и наиболее выраженным изменением является периферический некроз [37, 156–158]. На сегодня имеется очень мало данных, касающихся применения опубликованных оценочных систем в условиях острого начала АИГ [169, 174]. У 70 пациентов с молниеносной печеночной недостаточностью пересмотренная балльная система указывает на диагноз АИГ в 40 % случаев, тогда как упрощенная система — только в 24 % [169]. В другой статье отмечено, что из 55 пациентов с острым/молниеносным началом АИГ оценка по пересмотренной шкале соответствовала АИГ в 91 % случаев, упрощенной версии — в 40 % [174]. Применение диагностических оценочных систем в подобных ситуациях необходимо более глубоко изучить в проспективных исследованиях.

10. АИГ — это клинический диагноз. Диагноз АИГ прежде всего основан на обнаружении аутоантител, гипергаммаглобулинемии и типичной или характерной гистологической картины (II-2).
11. Повышенный уровень IgG, особенно в отсутствие цирроза, служит отличительным признаком АИГ. Селективное повышение IgG при отсутствии повышения IgA и IgM особенно характерно для АИГ (II-3).
12. Нормальный уровень IgG или γ -глобулина не исключает диагноз АИГ. У большинства пациентов после начала лечения наблюдается снижение уровня IgG (III).
13. Циркулирующие органонеспецифические антитела определяются у большинства пациентов с АИГ. Профилирование аутоантител применяют для субклассификации пациентов с АИГ:
 - АИГ-1 (ANA и/или SMA-позитивные);
 - АИГ-2 (LKM1, LKM3 и/или LC-1 позитивные);
 - АИГ-3 (SLA/LP-позитивные).
 Клиническая значимость данной субклассификации пока не определена (II-2).
14. Непрямая иммунофлюоресценция служит методом выбора в качестве средства диагностики ANA, SMA, LKM и LC-1. Иммуноанализ (твердофазный ИФА, вестерн-блоттинг) служит методом выбора при диагностике SLA/LP. Методы и пороговые значения должны быть указаны лабораторией (III).
15. Гистологические проявления гепатита — предпосылка к установлению диагноза АИГ. Гистологическое исследование должно быть частью первичного обследования пациента (II-2).
16. Морфологических проявлений, патогномоничных для АИГ, не установлено. На АИГ указывает перипортальный гепатит, перипортальный некроз, эмпериполез и гепатоцитарные розетки. Эти признаки патолог должен указывать помимо выраженности гепатита (ИАГ) и стадии заболевания (II-2).
17. Перипортальный некроз может наблюдаться при остром начале АИГ. Он неотличим от ЛПП (II-3).
18. Упрощенная шкала (2008) IAIGH служит инструментом для использования в повседневной клинической практике (II-2). С учетом ответа на лечение пересмотренная шкала (1999) IAIGH позволяет поставить диагноз в трудных ситуациях (II-2).
19. Если у взрослых с АИГ определяются холестатические лабораторные изменения, следует рассмотреть целесообразность (МР-)холангиографии для диагностики склерозирующего холангита (II-3).
20. Как на этапе установления диагноза, так и в период наблюдения можно видеть сочетание признаков АИГ и холестатического заболевания печени. Пациентов с признаками холестаза следует обследовать как на ПБЦ, так и на ПСХ (II-2).

Лечение АИГ

Цель лечения АИГ — достижение полной ремиссии заболевания и предотвращение прогрессирования поражения печени. Для этого необходима практически постоянная

поддерживающая терапия или индукция устойчивой ремиссии с последующей отменой лечения (достижимо у меньшей части пациентов).

Современные схемы иммуносупрессивной терапии основаны на результатах исследований, опубликованных главным образом в 1970–1980-е годы [175–179]. В ходе этих исследований было установлено, что нелеченый умеренный или тяжелый АИГ (сливной некроз γ -глобулина $> 2 \times$ ВГН) характеризуется очень плохим прогнозом, а иммуносупрессивная терапия улучшает биохимические показатели функции печени, снижает выраженность симптомов и продлевает жизнь пациентов. Поскольку эти исследования выполнены до открытия HCV, вполне возможно, что в них участвовали и пациенты с гепатитом С.

Польза иммуносупрессивной терапии в плане улучшения исходов у пациентов пожилого возраста без клинических проявлений, со слабой некрвоспалительной активностью по данным биопсии печени не доказана, поэтому тактика лечения в этих случаях четко не регламентирована (рис. 3). Связанные с лечением побочные эффекты должны уравниваться риском субклинического прогрессирования заболевания и переходом в клинически выраженную болезнь, а также ожидаемым полным или устойчивым ответом на лечение. 10-летняя выживаемость нелеченых пациентов с легким течением заболевания составляет 67–90 % [180, 181]. В одном из неконтролируемых исследований у нелеченых пациентов без клинических проявлений продолжительность жизни была такой же, как и у больных, получавших иммуносу-



Рис. 3. Алгоритм лечения с индивидуализированным решением по поводу применения терапии кортикостероидами, исходя из результатов обследования. Например, лечение необходимо пациенту с активным заболеванием (повышение активности аминотрансфераз $> 3 \times$ ВГН и ИАГ $> 4/18$).

* Лечение может быть не показано пациенту с декомпенсированным циррозом, за исключением признаков выраженного воспаления в биоптате печени.

прессивную терапию [44]. Таким образом, вполне обоснованным может быть решение воздержаться от лечения, особенно при наличии относительных противопоказаний к применению кортикостероидов. Кроме того, возможно спонтанное разрешение АИГ [182]. Однако следует признать, что нелеченый АИГ характеризуется волнообразным непредсказуемым течением и у значительной части пациентов без клинических проявлений симптомы появляются с течением времени [44, 183] с возможным прогрессированием до терминальной стадии поражения печени с печеночной недостаточностью и развитием ГЦР [181]. Кроме того, поскольку АИГ — заболевание на всю жизнь и прогрессирующий фиброз может развиваться многие годы, прежде чем стать клинически выраженным, можно говорить о том, что проводившиеся наблюдательные исследования были слишком кратковременны и, возможно, включали слишком мало пациентов, чтобы доказать пользу иммуносупрессивной терапии при более мягком течении заболевания. Волнообразное течение заболевания и опасность субклинического прогрессирования указывают на то, что если пациент с легкой формой болезни не получает лечения, он все равно должен регулярно обследоваться, в т. ч. с выполнением биопсии печени, если происходит колебание активности АлАТ и/или уровня IgG (см. рис. 3). Пациентов с клиническими проявлениями и пациентов с выраженным фиброзом или циррозом всегда следует сразу начинать лечить, поскольку эти показатели служат отрицательными прогностическими факторами [44, 104, 160, 184]. Необходимо сказать, что даже при выраженном фиброзе и циррозе успешное лечение может приводить к значительному регрессу склеротических изменений. Учитывая прогрессирующий характер АИГ и эффективность иммуносупрессивной терапии, согласительная группа рекомендует проводить лечение всем пациентам с активным заболеванием.

21. Лечение АИГ должно быть направлено на достижение полного биохимического и гистологического разрешения заболевания, чтобы предупредить дальнейшее прогрессирование поражения печени (II-2).
22. Ведение пациентов с АИГ также должно предусматривать своевременное распознавание внепеченочных проявлений и симптомов, ассоциированных аутоиммунных заболеваний, а также наблюдение на предмет специфических для данного заболевания и связанных с лечением осложнений (III).
23. Все пациенты с активным АИГ должны получать лечение (I).
Дозу лекарственных средств следует подбирать в зависимости от активности заболевания (III).
Лечение иногда не требуется лишь пациентам с (спонтанной) ремиссией. Этим пациентов следует активно наблюдать и обследовать каждые 3–6 мес. (III).

Индукция ремиссии

В ряде контролируемых исследований, проведенных в 1960–1970-е годы, установлено увеличение продолжительности жизни пациентов, получающих кортикостероиды

с азатиоприном или без него [175–179]. В 1971 г. Cook et al. доказали увеличение продолжительности жизни пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, сравнив монотерапию преднизолоном (15 мг/сут) с плацебо. Уровни смертности заметно различались (14 vs 56 %) [175]. Через год эти результаты были подтверждены исследованием, проведенным в клинике Мейо. В ходе данного исследования сравнивали монотерапию преднизолоном (начиная с 60 мг/сут и снижая до 20 мг в течение 4 нед.), монотерапию азатиоприном (100 мг/сут), комбинированную терапию (преднизон, начиная с 30 мг/сут, снижая до поддерживающей дозы 10 мг/сут, в сочетании с азатиоприном 50 мг/сут) и плацебо [176]. Установлено, что использование монотерапии преднизолоном и комбинации преднизон + азатиоприн сопровождалось повышением продолжительности жизни (смертность 6 и 7 % по сравнению с 41 % в группе плацебо) [179]. Однако комбинированная терапия сопровождалась меньшим количеством побочных эффектов (10 vs 44 %) [185]. Гистологическая ремиссия через 18 мес. активной терапии преднизолоном достигнута у 75 % пациентов, однако она запаздывала на несколько месяцев относительно клинической и биохимической ремиссии. Результаты данного исследования показали, что монотерапия азатиоприном в качестве индукционной терапии сопровождается высокой смертностью (36 %). Murray-Lyon et al. также отметили высокую смертность при использовании монотерапии азатиоприном в качестве индукционной терапии по сравнению с преднизолоном (24 vs 5 %) [177].

Сравнивая другую стратегию с титрованием дозы преднизона (также начиная с 60 мг/сут) для поддержания активности сывороточных аминотрансфераз на уровне ниже 2 × ВГН, Summerskill et al. отметили меньшее количество тяжелых побочных эффектов по сравнению с применением фиксированной дозы (начиная с 60 мг/сут и снижая до 20 мг в течение 4 нед.) при сопоставимом влиянии на клинические симптомы и биохимические показатели. Однако гистологическая ремиссия через 24 и 36 нед. была достигнута только у 25 и 30 % пациентов соответственно [186]. В 1982 г. Tage-Jensen et al. еще раз продемонстрировали превосходство монотерапии преднизолоном по сравнению с монотерапией азатиоприном в отношении индукции ремиссии [187].

Несмотря на некоторые слабые стороны этих первых исследований (в то время анализ на HCV не выполняли), были получены доказательства того, что комбинация преднизо(ло)н + азатиоприн отличается наиболее благоприятными характеристиками, сочетая в себе высокую эффективность и минимальные побочные эффекты. Несмотря на то что монотерапия преднизолоном и комбинация преднизон + азатиоприн считаются одинаково эффективными [34], предпочтительной следует считать комбинированную терапию первой линии, особенно у пациентов с высокой вероятностью побочных эффектов (постменопауза, эмоциональная нестабильность, остеопороз, лабильный сахарный диабет, лабильная гипертензия, ожирение). Молодые женщины нередко выражают озабоченность по поводу увеличения массы тела и появления косметических дефектов вследствие лечения кортикостероидами, что может неблагоприятно сказаться на соблюдении требований лечения и его результатах. Таким образом, прагматический подход в выборе тактики

Таблица 7. Лечение взрослых с АИГ (масса тела 60 кг)

Неделя	Преднизолон, мг/сут (= 1 мг/кг массы тела)	Азатиоприн, мг/сут
1	60	—
2	50	—
3	40	50
4	30	50
5	25	100 ^а
6	20	100 ^а
7 + 8	15	100 ^а
8 + 9	12,5	100 ^а
С 10-й	10	100 ^а

Уменьшение дозы преднизолона до 7,5 мг/сут при условии нормализации активности aminотрансфераз и через 3 мес. до 5 мг/сут, постепенно отменив через 3–4-месячные интервалы в зависимости от факторов риска и ответа на лечение.

^а Азатиоприн 1–2 мг/кг в соответствии с массой тела.

лечения обеспечит наилучшие долгосрочные результаты. Рекомендуемые режимы дозирования представлены в табл. 7. Азатиоприн следует применять осмотрительно у пациентов со злокачественными новообразованиями, цитопенией, дефицитом тиопуринометилтрансферазы (ТМТ) (см. далее), а также у беременных. В этих ситуациях необходимо индивидуально оценивать соотношение риска и пользы (см. далее).

Кроме классического режима преднизолон + азатиоприн, который также рекомендован Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) [34] и Британским обществом гастроэнтерологов (BSG) [40], предложено несколько модификаций, используемых в клинической практике нескольких специализированных центров. Установлено, что более высокая доза преднизо(ло)на (до 1 мг/кг/сут) в комбинации с азатио-

прином обеспечивает более быструю нормализацию активности сывороточных aminотрансфераз у пациентов без цирроза [188]. Данная стратегия выглядит обнадеживающей, хотя отсутствие раннего снижения активности aminотрансфераз [185, 189] и отсутствие нормализации их активности [190–192] относятся к неблагоприятным прогностическим показателям успешности лечения. Надлежит доказать, что эта комбинация обеспечивает лучший долгосрочный результат и действительно подходит всем пациентам.

Еще одна обоснованная стратегия — отсроченное применение азатиоприна, т. е. начало лечения с монотерапии преднизолоном. Отсроченное применение азатиоприна (обычно примерно на 2 нед.) может оказаться прагматически эффективным в лечении пациентов с АИГ, поскольку, с одной стороны, позволяет решить вопросы с установлением диагноза, а с другой — избежать диагностической дилеммы разграничения азатиоприн-индуцированной гепатотоксичности и первичного отсутствия ответа на лечение. Гепатотоксическое действие азатиоприна наблюдается редко, однако у пациентов с поздней стадией поражения печени частота этого побочного эффекта повышается [3]. В целом терапию АИГ следует корректировать в зависимости от ответа, т. е. режимы лечения должны быть индивидуализированы в зависимости от наблюдаемой эффективности и переносимости терапии. Рекомендуемая стратегия индукции ремиссии представлена на рис. 4.

Лечение направлено на достижение полной биохимической и гистологической ремиссии. У пациентов с быстрым ответом с полной нормализацией активности aminотрансфераз и нормальным уровнем IgG в период наблюдения биопсия печени для подтверждения гистологической ремиссии обычно не требуется, поскольку

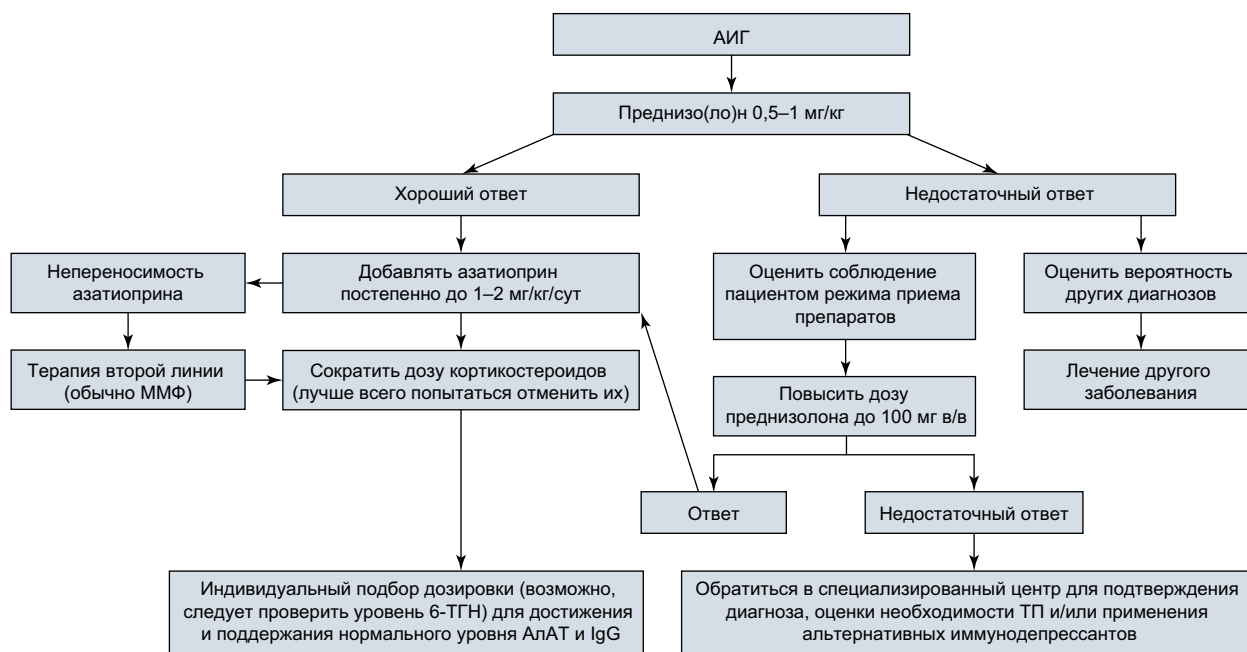


Рис. 4. Стратегия лечения АИГ. Необходима индукция ремиссии и длительная поддерживающая терапия. Индукция реализуется кортикостероидами, тиопурины добавляются в рамках стратегии без применения кортикостероидов. Лабораторные показатели — нормализация уровня IgG и АлАТ.

вероятность обнаружения значимой воспалительной активности, требующей усиления иммуносупрессии, крайне мала. Биопсия в период наблюдения, как и выполнение любой другой инвазивной процедуры, рекомендуется в случае, если от нее может зависеть дальнейшая тактика лечения. Это особенно относится к пациентам с неполным ответом на иммуносупрессию, а также к пациентам с побочными эффектами терапии. В этих случаях риск прогрессирования заболевания следует соотносить с возможными побочными эффектами. В этом отношении помогает оценка выраженности заболевания. Данные, полученные в ходе еще продолжающихся исследований, говорят о том, что в период наблюдения также можно использовать эластографию печени. Уменьшение эластичности печени может быть обусловлено как реактивацией заболевания с усилением воспалительной инфильтрации и отека, так и прогрессированием фиброза (либо и тем и другим).

В недавно завершеном проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании IIb фазы пациенты без цирроза [193] получали либо будесонид (9 мг/сут) и азатиоприн (1–2 мг/кг/сут) в течение 6 мес, либо преднизон и азатиоприн по стандартной схеме. Использование комбинации будесонид + азатиоприн чаще сопровождалось нормализацией активности аминотрансфераз и отличалось меньшим числом побочных эффектов по сравнению с комбинацией преднизон (40 мг/сут со снижением до 10 мг/сут) + азатиоприн (1–2 мг/кг/сут). Первая комбинация превосходила вторую при оценке по комбинированному итоговому показателю. Полная биохимическая ремиссия без специфических для кортикостероидов побочных эффектов установлена у 47 % пациентов, получавших будесонид, и у 18,4 % лиц, получавших преднизолон. Однако следует отметить, что данных контрольных гистологических исследований, а также отдаленных результатов пока нет. Частота ремиссии в контрольной группе в этом исследовании была очень низкой — заметно ниже, чем в ранее опубликованных наблюдениях из практики, возможно, из-за схемы снижения фиксированной дозы преднизона в соответствующей группе и применения объективно малой дозы преднизона. Несмотря на то что будесонид в данном исследовании пациенты получали в высокой дозе только до достижения ответа на лечение (в дальнейшем дозировка зависела от ответа на терапию), в контрольной группе лечение не корректировали, что могло обусловить появление систематической ошибки. Тем не менее в этом исследовании установлена эффективность будесонида при лечении АИГ. Успешное применение будесонида у пациентов с АИГ также подтверждают и другие небольшие публикации с анализом отдельных случаев [194–196], хотя описаны и неудачи лечения [197].

Решение о применении будесонида у конкретного пациента должно быть основано на балансе ожидаемого уменьшения выраженности побочных эффектов и неопределенности в отношении эффективности лечения, в т. ч. долгосрочной. Будесонид характеризуется 90%-м метаболизмом первого прохождения через печень, поэтому его не следует применять у больных с циррозом или перипеченочным шунтированием из-за высокого риска побочных эффектов в отсутствие у пациента эффективного

метаболизма первого прохождения [198, 199]. Кроме того, на решение влияет наличие сопутствующих внепеченочных иммуноопосредованных заболеваний, поскольку возможны их обострения [197, 200]. Таким образом, будесонид (9 мг/сут) в сочетании с азатиоприном следует применять у пациентов без цирроза, ранее не получавших лечения, с ранней стадией заболевания и высоким риском выраженных побочных эффектов при использовании кортикостероидов. Однако пока не накоплено достаточной информации для определения лучшей тактики снижения дозы будесонида. Учитывая короткий период полувыведения будесонида, остается неясным, можно ли снизить дозу до двукратного приема в сутки (6 мг) или 1 раз в день (3 мг) либо следует продолжать его прием 3 раза в день, снижая каждую отдельную дозу с 3 до 2 и 1 мг.

24. Первая линия терапии АИГ заключается в применении преднизо(ло)на (в начале лечения) с добавлением азатиоприна через 2 нед. (I). Начальная доза преднизо(ло)на составляет 0,5–1 мг/кг/сут. Более высокие дозы могут быстро индуцировать ремиссию, но ценой побочных эффектов, характерных для кортикостероидов (II-2).
25. Лечение азатиоприном можно начинать в любой ситуации, если уровень билирубина ниже 6 мг/дл (100 мкмоль/л), лучше всего через 2 нед. после начала лечения кортикостероидами. Начальная доза составляет 50 мг/сут. Ее повышают с учетом токсических проявлений и ответа до поддерживающей дозы 1–2 мг/кг (II-2).
26. Лечение АИГ зависит от наблюдаемого ответа. Схемы лечения должны быть индивидуализированы (III).

Наиболее желательный результат лечения — полная клиническая, биохимическая и гистологическая ремиссия с устойчивым ответом после окончания терапии. Однако у большинства пациентов этой цели достичь не удастся. У 80–90 % пациентов активность аминотрансфераз после начала иммуносупрессивной терапии быстро снижается. Примерно у 20 % пациентов устойчивая ремиссия после прекращения иммуносупрессивной терапии достигается применением ограниченной по времени терапии (медиана наблюдения более 6 лет) [201], причем этот показатель можно улучшить путем применения более строгих критериев перед отменой лечения (см. далее). Первичная неэффективность иммуносупрессивной терапии наблюдается лишь у небольшой доли больных АИГ. В случае отсутствия ответа (или при очень слабом ответе) всегда следует пересмотреть диагноз и/или проанализировать соблюдение пациентом режима лечения. Например, высокий риск неудачи лечения наблюдается у молодых лиц неевропейского происхождения с острым или молниеносным началом и проявлениями сливного некроза в ткани печени [20, 202–205]. Пациентов с печеночной недостаточностью и отсутствием эффекта в виде снижения уровня билирубина и индекса MELD на фоне лечения следует своевременно направить в центр по трансплантации, поскольку без ТП заболевание с такими проявлениями характеризуется высокой смертностью [42, 202–206]. У пациентов без печеночной недостаточности и не отве-

Клинические рекомендации

чающих на исходное лечение следует применять повышенные дозы препаратов или альтернативные стратегии лечения (описаны в разд. «Особые группы пациентов») [207].

27. Отсутствие достаточного ответа должно служить показанием к пересмотру диагноза и оценке степени соблюдения режима лечения (II-2).
28. У пациентов с неполным ответом, несмотря на повторное подтверждение диагноза и соблюдение режима лечения, следует повысить дозу преднизолона и азатиоприна или назначить другие препараты (см. разд. «Трудности лечения») (II-2).
29. Пациентов с острым тяжелым АИГ следует как можно раньше начинать лечить высокими дозами в/в вводимых кортикостероидов (≥ 1 мг/кг). Отсутствие улучшения в течение нескольких дней служит показанием к включению пациента в лист ожидания для первоочередной трансплантации печени (III).

Прекращение лечения

Большинство пациентов с АИГ хорошо отвечают на иммуносупрессивную терапию на основе кортикостероидов со снижением активности сывороточных аминотрансфераз до нормы [190, 208–210]. Целью лечения больных АИГ должна быть полная нормализация активности аминотрансфераз, а также нормализация уровня IgG, поскольку устойчивое повышение активности аминотрансфераз служит прогностическим показателем: 1) рецидива после отмены лечения; 2) активности процесса, установившейся при биопсийном исследовании; 3) прогрессирования цирроза; 4) неблагоприятного исхода [185, 190–192, 208, 211, 212].

Гистологическое разрешение заболевания обычно отстает от нормализации биохимических показателей [176]. Четко доказанного мнения об оптимальной продолжительности лечения нет. Однако, чтобы достичь гистологической ремиссии, лечение должно продолжаться достаточно долго, поскольку у пациентов с нормальной активностью АлАТ обнаруживают остаточный перипортальный гепатит, который служит прогностическим показателем рецидива заболевания [212]. Прогностическим показателем гистологической ремиссии, наряду с нормализацией активности сывороточных аминотрансфераз, служит нормализация уровня IgG в сыворотке [108].

Лечение должно продолжаться минимум 3 года и в течение не менее 24 мес. после полной нормализации активности аминотрансфераз сыворотки и уровня IgG (биохимическая ремиссия). Более длительное лечение может уменьшить частоту рецидивов. Пациентам с тяжелыми начальными проявлениями и низкой переносимостью индукционной терапии рекомендуется сделать биопсию печени перед отменой лечения, поскольку гистологическая картина позволяет прогнозировать прогрессирование фиброза и возникновение рецидива [108]. У пациентов с продолжающейся гистологической активностью заболевания (ИАГ > 3) иммуносупрессивную терапию прекращать нельзя, т. к. в противном случае практиче-

ски обязательно возникнет рецидив. В одной из недавно вышедших публикаций отмечено, что активность АлАТ < $0,5 \times$ ВГН наряду с уровнем IgG < 12 г/л характеризуются высокой прогностической значимостью в отношении возможности успешного прекращения лечения [213]. Можно попытаться отменить лечение с пошаговым снижением дозы иммунодепрессантов и регулярным наблюдением за состоянием пациента. Обострение активности АИГ во время поддерживающей терапии или после уменьшения интенсивности лечения требует повышения доз иммунодепрессантов и служит противопоказанием к полной отмене препаратов (рис. 5).

Рецидив заболевания после отмены препаратов наблюдается часто (50–90 %) и обычно возникает в первые 12 мес. после прекращения лечения [201, 214–216]. Однако рецидивы возможны и в более поздний срок, что свидетельствует о необходимости пожизненного диспансерного наблюдения даже без применения иммуносупрессивной терапии. Рецидивом в соответствии с критериями IАИГ считается повторное повышение активности АлАТ > $3 \times$ ВГН, хотя у пациентов может наблюдаться и менее выраженное повышение активности АлАТ и/или уровня IgG. Для подтверждения рецидива биопсия печени необязательна, поскольку повышение активности АлАТ имеет высокое прогностическое значение. Согласно данным литературы, более высокая частота рецидивов может быть связана со следующими факторами: 1) слабый ответ на иммуносупрессию; 2) персистирующее повышение активности сывороточных аминотрансфераз и/или уровня глобулинов и IgG; 3) остаточное воспаление в печени по данным биопсии; 4) уменьшение продолжительности лечения [191, 209, 211, 218, 219]. У пациентов с известным пусковым фактором на момент первого проявления заболевания рецидивы встречаются реже [74].

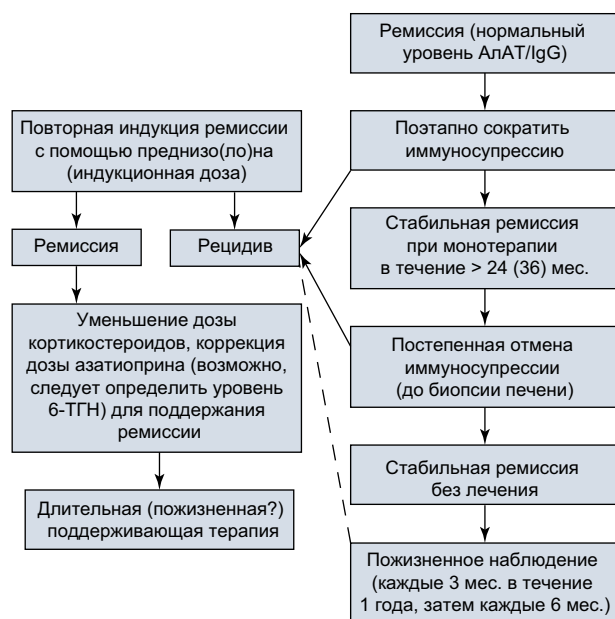


Рис. 5. Диспансерное наблюдение пациентов с АИГ, у которых установлена ремиссия. Обратите внимание, что после полной отмены препаратов ремиссия АИГ наблюдается нечасто и у большинства пациентов она не достигается.

Лечение рецидива соответствует первоначальному лечению преднизолоном и азатиоприном и столь же эффективно индуцирует ремиссию, как и первичная индукционная терапия. Тщательное наблюдение за состоянием пациента после прекращения лечения со своевременным выявлением рецидива позволяет реиндуцировать полную ремиссию меньшими дозами иммунодепрессантов. Важно отметить, что у пациентов, перенесших несколько рецидивов, возникает больше побочных эффектов и чаще наблюдаются неблагоприятные исходы [201, 208, 216, 220]. Таким образом, после рецидива рекомендуется длительное (вплоть до постоянного) поддерживающее лечение.

30. Биохимической ремиссией считается нормализация уровня IgG и аминотрансфераз. Гистологической ремиссией считаются нормальная гистологическая картина или минимальные проявления гепатита (ИАГ < 4) **(II-2)**.
31. Иммуносупрессивная терапия должна продолжаться минимум 3 года и в течение не менее 24 мес. после полной нормализации уровня аминотрансфераз и IgG **(II-2)**.
32. У пациентов без биохимической ремиссии лечение не прекращают. Если биохимическая ремиссия сохраняется в течение более 2 лет, перед прекращением лечения следует провести биопсию печени. Если гистологическая активность заболевания сохраняется (ИАГ > 3), лечение не прекращают **(II-2)**.
33. Лишь в некоторых случаях ремиссия сохраняется без поддерживающей терапии. Пробное прекращение лечения должно осуществляться при тесном сотрудничестве врача и пациента. Рецидив чаще всего возникает в течение 12 мес. после прекращения лечения, однако он может развиться и спустя несколько лет. Поэтому после отмены терапии пациенты должны активно наблюдаться. Диспансерное наблюдение продолжается в течение всей жизни. В случае рецидива повышение уровня IgG может предшествовать повышению активности аминотрансфераз **(II-2)**.
34. При лечении рецидива или обострения применяют те же дозы кортикостероидов, что и при индукционном режиме. Своевременное выявление рецидива позволяет применять более низкие дозы иммунодепрессантов для достижения полной ремиссии **(II-2)**.
35. В случае рецидива заболевания после адекватной иммуносупрессии и отмены препаратов либо в случае обострения на фоне адекватной поддерживающей терапии иммуносупрессивную терапию следует продолжать постоянно **(II-2)**.

Поддерживающая терапия

После возобновления терапии и достижения клинической и лабораторной ремиссии дозу азатиоприна по мере постепенной отмены преднизолона следует повысить до 2 мг/кг/сут. После этого азатиоприн следует применять постоянно в виде непрерывной поддерживающей терапии. Данные, касающиеся поддерживающей монотерапии азатиоприном в дозе 2 мг/кг/сут, свидетельствуют о вы-

соком уровне профилактики побочных эффектов терапии кортикостероидами и предотвращения рецидивов. Так, в течение года поддерживающей терапии азатиоприном не наблюдалось ни одного рецидива, а за медиану наблюдения 67 мес. частота ремиссии составила 83 % [179, 221, 222]. Во время поддерживающей терапии азатиоприном пациентов следует регулярно обследовать на наличие цитопении. Возможно повышение риска злокачественных заболеваний, хотя этот вопрос до конца не выяснен [223]. В одной небольшой публикации с анализом случаев отмены азатиоприна после медианы лечения 5 лет у 50 % развились рецидивы после медианы наблюдения 7 лет [35]. Основное преимущество лечения азатиоприном — возможность не применять кортикостероиды и, соответственно, избежать их долгосрочных побочных эффектов.

Альтернативная стратегия — применение преднизолона в минимальной возможной дозе, обеспечивающей поддержание активности сывороточных аминотрансфераз в пределах нормы. Основное преимущество использования низких доз преднизолона — возможность не назначать азатиоприн пациентам фертильного возраста и избавление от теоретически возможных рисков онко- и тератогенности. Пользу и потенциальные риски пожизненной поддерживающей терапии азатиоприном и преднизолоном следует обсудить с пациентом. Выбирать стратегию поддерживающей терапии у пациента, уже достигшего ремиссии, следует индивидуально. Необходимо учитывать такие факторы, как стадия поражения печени, тяжесть первых проявлений, переносимость индукционной терапии, показатели плотности костной ткани, сопутствующие заболевания и факторы риска, а также возраст пациента.

36. У пациентов с легкой формой заболевания и непереносимостью азатиоприна можно применять монотерапию преднизолоном **(II-2)**.
37. Во всех других случаях целью поддерживающей терапии является нестероидная монотерапия азатиоприном (или ММФ). Дозу препаратов при поддерживающей терапии следует подбирать так, чтобы обеспечить стабильную ремиссию с нормальным уровнем аминотрансфераз и IgG. Частоту рецидивов после отмены преднизолона можно уменьшить путем применения азатиоприна в дозе до 2 мг/кг/сут **(II-2)**.

Мониторинг во время лечения

К моменту начала лечения комбинацией преднизолон + азатиоприн пациент должен быть обследован по основным клиническим и лабораторным показателям, после этого в течение первых 4 нед. эти показатели следует регулярно контролировать. После уменьшения дозы кортикостероидов интервалы обследования можно увеличить до 1–3 мес. Пациенты с АИГ нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении, поскольку обострения и рецидивы заболевания нередко происходят даже после полной ремиссии. Рецидив после отмены лечения обычно возникает в течение 12 мес. Поэтому после отмены терапии больные должны активно наблюдаться. Во время поддерживающей терапии пациентов надлежит обследовать каждые 3–6 мес.

Дефицит тиопуринометилтрансферазы

ТМТ — это фермент, участвующий в метаболизме азатиоприна. Азатиоприн метаболизируется в 6-меркаптопурин (6-МП), а этот промежуточный метаболит затем превращается в печени либо в 6-тиогуанин, либо в 6-тио-мочевую кислоту, либо в 6-метилмеркаптопурин [224]. Генотипирование или оценка активности ТМТ, которая катализирует превращение 6-МП в неактивные продукты, в определенной степени позволяет прогнозировать токсичность азатиоприна [225–227].

6-тиогуаниновые нуклеотиды (6-ТГН), которые отвечают за иммуносупрессорные и противовоспалительные свойства азатиоприна, также могут оказывать миелосупрессивное токсическое действие [228]. Нарушение превращения 6-МП в 6-тио-мочевую кислоту ведет к усилению превращения 6-МП в 6-ТГН, что способствует повышению токсичности фиксированной дозы азатиоприна [229]. Низкая активность ТМТ связана с различными аллелями, чаще всего с *3А. Гомозиготность с полным дефицитом ТМТ встречается редко (0,3 %) и связана с очень низкой активностью фермента. В этой ситуации возможны серьезные побочные явления, связанные с накоплением активных метаболитов 6-МП, хотя генотипирование ТМТ дает достаточно переменные результаты в отношении прогнозирования токсичности [230, 231]. Вероятно, это обусловлено альтернативными путями метаболизма, переменной проницаемостью и возможной индукцией активности ТМТ субстратом [232]. Таким образом, измерение активности ТМТ или генотипирование не позволяют достоверно выявить пациентов, у которых разовьются побочные эффекты при использовании азатиоприна. У пациентов с непереносимостью азатиоприна активность ТМТ иногда бывает нормальной или близкой к нормальной [230, 233].

Кроме того, как было установлено у пациентов с НВЗК, этих побочных эффектов можно избежать путем использования низких доз при мониторинге содержания метаболитов в крови [234–236]. Гетерозиготность по аллелю, обуславливающему дефицит ТМТ, с промежуточным уровнем активности фермента определяется примерно у 10 % пациентов. У лиц с АИГ ни гетерозиготность, ни уровень метаболитов 6-МП не являются надежными прогностическими показателями эффективности или токсичности азатиоприна [231, 233, 237], а цитопения у этих лиц нередко обусловлена циррозом печени.

Однако, учитывая потенциально серьезные последствия лечения азатиоприном пациентов с дефицитом ТМТ, польза в отношении безопасности может перевесить аргументы против повсеместного определения активности ТМТ. Иными словами, если возможно, прежде чем начинать лечить пациента с АИГ азатиоприном, следует определить активность ТМТ. У больных с дефицитом ТМТ можно применять монотерапию преднизолоном или использовать меньшую дозу преднизолона в комбинации с микофенолата мофетилем (ММФ). Однако, поскольку токсические проявления применения азатиоприна чаще встречаются в отсутствие дефицита ТМТ, необходимо обеспечить регулярное обследование всех пациентов, начинающих лечение этим препаратом, даже после оценки активности ТМТ.

38. Определение концентрации 6-ТГН помогает скорректировать дозу азатиоприна и выявить возможное несоблюдение режима. Неопределяемая концентрация 6-ТГН может быть обусловлена нарушением метаболизма или несоблюдением режима лечения. Высокая концентрация 6-ТГН может свидетельствовать о токсическом действии препарата (II-2).

Особые группы пациентов

Беременные

При планировании лечения пациентов со стабильным АИГ часто возникают вопросы зачатия и беременности. Литературы, которой можно было бы обосновать рекомендации, нет.

В крупной группе пациентов, которые посещали клинику при Королевском колледже (Великобритания) в период с 1983 по 1998 г., у 18 пациенток было 35 беременностей; 31 беременность закончилась рождением живых младенцев, пороки развития зарегистрированы лишь в 2 случаях [82]. Обострения активности заболевания наблюдались во время 4 беременностей, а также в 4 случаях в течение 3 мес. после родов. В расширенной публикации этого же учреждения отмечена 81 беременность у 53 женщин, причем у 41 % беременных был цирроз печени [81]. На момент оплодотворения яйцеклетки 61 женщина (75 % беременных) получала терапию по поводу АИГ, 75 % из них — фармакотерапию. Из них 27 пациенток получали монотерапию преднизолоном (средняя доза 10 мг/сут, диапазон 2,5–40 мг), 7 — монотерапию азатиоприном (диапазон 1–2 мг/кг/сут), 25 — комбинированную терапию азатиоприном (диапазон 1–2 мг/кг/сут) и преднизолоном (средняя доза 5 мг/сут, диапазон 2,5–20 мг). Кроме того, 1 пациентка получала такролимус (2 мг/сут) в сочетании с преднизолоном [81]. Среди пациенток, получавших указанные препараты, у 46 (76 %) наблюдалось стабильное состояние более 1 года до зачатия.

Доля живорождений составила 73 % (59/81). В 12 (20 %) из 59 случаев имели место преждевременные роды, 6 (11 %) новорожденных нуждались в лечении в отделении интенсивной терапии для новорожденных (ОИТН). У матерей с циррозом печени на момент зачатия частота живорождений была ниже, а частота нуждаемости лечения новорожденных в ОИТН — выше. Общая частота осложнений беременности составила 31/81 (38 %) от числа всех зачатий. Обострение активности заболевания наблюдалось у 26/81 (33 %) беременных. Серьезные нежелательные явления у женщин (смерть, необходимость пересадки печени) во время беременности или в течение 12 мес. после родов либо декомпенсация функции печени во время беременности или в течение 3 мес. после родов наблюдались у 9 (11 %) пациенток, причем частота этих показателей статистически значимо была выше у женщин с циррозом печени. Лечение матерей не оказывало статистически значимого влияния на частоту живорождений, срок родоразрешения, невынашивание или продолжительность гестационного периода. Вероятность обострения АИГ была выше у пациенток, не получавших терапию либо

у которых уже имелось обострение в пределах года перед наступлением беременности. У пациенток с обострением, связанным с беременностью, была выше вероятность декомпенсации функции печени. Следует отметить, что каких-либо других врожденных аномалий, кроме описанных в первой статье [81], в дальнейшем не установлено.

В публикации из Германии описано 42 беременности у женщин с АИГ. Авторы отмечают 11 нежелательных исходов с 4 случаями серьезных осложнений у женщин [238]. Необъяснимые нежелательные исходы коррелировали с наличием анти-SLA/LP и анти-Ro/SSA. Обострения во время беременности наблюдались у 21 % пациенток. У 52 % женщин обострения развились после родов. При анализе 63 беременностей у пациенток с АИГ установлен более высокий процент выполнения кесаревых сечений, хотя увеличения частоты случаев мертворождения или пороков развития плода не наблюдалось [239].

Во всех этих крупных исследованиях явной связи между применением азатиоприна во время беременности и неблагоприятным исходом не установлено. В крупных исследованиях пациентов с НВЗК доказана относительная безопасность азатиоприна или 6-МП во время беременности [240]. Действительно, результаты метаанализа, направленного на оценку исхода у женщин с НВЗК, которые получали тиопурины, показали, что совокупное отношение шансов рождения ребенка с низкой массой тела, преждевременных родов и врожденных пороков развития составило соответственно 1,01 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,96–1,06), 1,67 (95% ДИ 1,26–2,20) и 1,45 (95% ДИ 0,99–2,13). У мужчин совокупное отношение рисков врожденных пороков развития было 1,87 (95% ДИ 0,67–5,25) [241].

Таким образом, продолжение приема этого препарата во время беременности оправданно. Более того, в одном небольшом исследовании с участием 14 пациенток, у которых во время беременности была снижена иммуносупрессия, установлено быстрое развитие обострения АИГ у 12 женщин [79].

АИГ также может обнаружиться в первое время во время беременности или (чаще) в ранний послеродовой период [80, 242]. Эти проявления должны лечиться так же, как и у небеременных. В целом данные крупных исследований подтверждают стратегию минимальной коррекции стандартной иммуносупрессии (преднизолон + азатиоприн) во время беременности так, чтобы риск обострения был минимальным и во время беременности, и в послеродовой период. То же следует сказать и о лечении ингибиторами кальциневрина (ИКН), хотя точные данные, касающиеся продолжения приема ИКН беременными, можно получить только из результатов исследований, посвященных трансплантации [79, 80, 243].

Окончательное решение модифицировать иммуносупрессию либо до наступления беременности, либо во время нее должно быть основано на оценке риска для пациентки и ее беременности. Безусловно, у пациенток с уже диагностированным циррозом риск нежелательных исходов как во время беременности, так и в первый год после родов максимальный, поэтому эта группа требует наибольшего внимания в это время. Несмотря на тот факт, что азатиоприн относится к препаратам категории D по классификации FDA (Управления по контролю за качеством

пищевых продуктов и лекарственных средств США) [244], азатиоприн и 6-МП показали относительную безопасность при беременности. ММФ, который относится к этой же категории, наоборот, несет значимо больший риск тератогенности и должен быть отменен перед планируемой беременностью и не применяться у беременных [245].

В отношении грудного вскармливания в контексте АИГ и иммуносупрессии имеются лишь скудные данные. Существующая информация получена в исследованиях с участием пациенток с другими заболеваниями, такими как НВЗК и ревматологическая патология. В целом азатиоприн или 6-МП считаются безопасными при грудном вскармливании, хотя в грудное молоко могут попадать небольшие количества метаболитов. Однако это не вызывает каких-либо осложнений у грудных детей [246, 247].

39. Контролируемый АИГ не служит противопоказанием ни к беременности, ни к грудному вскармливанию (II-2).

Следует продолжать поддерживающую терапию азатиоприном ± предниз(ло)н (II-2).

Небольшие обострения возможны в I триместре и особенно после родов. Для лечения этих обострений необходимо усиление иммуносупрессии (II-2).

ММФ при беременности противопоказан (II-2).

Дети

Как было описано в разд. «Эпидемиология АИГ», это заболевание встречается во всех возрастных группах и у лиц любой расы. Возрастает число пациентов, переходящих на медицинское обслуживание из детских или подростковых клиник. Общие принципы лечения АИГ в детском возрасте сходны с таковыми у взрослых, за некоторыми исключениями. Показания к терапии такие же [248]. В нескольких крупных исследованиях показано, что заболевание на момент обращения за медицинской помощью имеет более агрессивный характер, чем у взрослых. Связано ли это с наличием других аутоиммунных заболеваний, несвоевременным установлением диагноза или генетической предрасположенностью, остается невыясненным [249]. Наличие некоторых общих проявлений с другими заболеваниями, в частности АСХ, затрудняет путь к правильному диагнозу [52, 248, 250, 251].

Поскольку на момент постановки диагноза проявления цирроза наблюдаются более чем у 50 % детей, а более легкие формы заболевания обычно не встречаются, терапию следует начинать сразу после установления диагноза [52, 248, 250, 251]. Агрессивное течение заболевания, а также сведения о том, что несвоевременная диагностика ухудшает прогноз, обосновывают раннее применение медикаментозной терапии. Так же как и у взрослых, лечение допускается откладывать лишь в редких случаях, чаще всего при наличии цирроза без воспалительной активности и только после консультации с опытным гепатологом.

Схемы лечения детей с АИГ

По сравнению со взрослыми схемы лечения детей установлены преимущественно на основании опыта круп-

ных клинических центров и отражают соответствующие опыт и предпочтения этих лечебных учреждений [52, 248, 250–257]. До недавнего времени рандомизированных исследований по лечению АИГ у детей не предпринималось [258]. Однако, несмотря на отсутствие контролируемых исследований с участием детей с АИГ, в ряде публикаций подтверждается эффективность индукционных режимов на таком же уровне, как и у взрослых, с нормализацией активности ферментов печени у 90 % пациентов после 6–9 мес. терапии [52, 248, 250–252].

До настоящего времени основой терапии практически во всех схемах лечения детей является предниз(ло)н. Обычно его назначают в начальной дозе 1–2 мг/кг ежедневно (до 60 мг в сутки) [52, 248, 250, 251]. В отношении снижения дозы кортикостероида единого мнения не существует. В одних учреждениях считают целесообразным быстро переходить на прием кортикостероида через день, чтобы максимально сократить влияние на задержку роста. В других, наоборот, придерживаются практики применять ежедневно низкую дозу предниз(ло)на.

Поскольку и у врачей, и у родителей, и у самих детей имеются опасения относительно влияния высокодозной терапии на рост, развитие костей и косметические дефекты, всем детям обычно рекомендуется раннее начало лечения азатиоприном (1–2 мкг/кг/сут) или 6-МП (1,5 мг/кг/сут) [52, 248, 250, 251].

В одном из недавних важных исследований изучали альтернативный индукционный режим у детей и подростков с АИГ [258]. В настоящее время это единственное двойное слепое контролируемое исследование средств для лечения АИГ у детей. В нем в качестве альтернативы преднизону использовали будесонид. В этом проспективном двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании IIb фазы с активным контролем и продолжительностью 6 мес. участвовало 46 пациентов. 19 пациентов принимали будесонид (по 3 мг 2 или 3 раза в сутки), 27 — преднизон (40 мг/сут с уменьшением дозы до 10 мг/сут). В обеих группах пациенты получали азатиоприн (1–2 мг/кг/сут), после чего еще 6 мес. в открытом режиме принимали будесонид.

Основной изучаемый показатель эффективности — полная биохимическая ремиссия (нормализация активности АлАТ и АсАТ в сыворотке) при отсутствии у пациента заранее обговоренных специфических для кортикостероидов побочных эффектов. В результате между группами лечения будесонидом и преднизолом не установлено статистически значимого различия по доле пациентов, достигших основного изучаемого показателя (соответственно 3/19 [16 %] и 4/27 [15 %]) через 6 мес. лечения, а также по доле пациентов, у которых была достигнута биохимическая ремиссия (будесонид 6/19 [32 %]; преднизон 9/27 [33 %]), отсутствовали специфические для кортикостероидов побочные эффекты (будесонид 10/19 [53 %]; преднизон 10/27 [37 %]). В целом в группе лечения будесонидом прибавка массы тела была статистически значимо ниже ($1,2 \pm 3,5$ кг) по сравнению с группой преднизона ($5,1 \pm 4,9$ кг; $p = 0,006$). В последующей 6-месячной открытой части исследования будесонид получило 42 пациента, после чего у 46 % участников установлена полная ремиссия. На основании этих данных можно говорить о том, что будесонид с азатиоприном способны индуцировать

и поддерживать ремиссию у детей с АИГ и могут рассматриваться как альтернатива преднизолону у пациентов без цирроза. Долгосрочное влияние данной схемы лечения на развитие костей и рост еще предстоит оценить.

Применение азатиоприна отдельно в качестве поддерживающего режима у детей имеет определенные ограничения. У 4 из 5 больных, которым отменили кортикостероиды, сохранялась ремиссия [252]. Циклоспорин А также используется в качестве альтернативного индукционного режима, хотя преимуществ по сравнению со стандартной терапией не установлено [255]. ММФ у детей применяется в качестве терапии «спасения» при отсутствии эффекта от стандартного лечения [253]. Из 26 пациентов с аутоиммунным поражением печени ответ установлен у 18, причем у 14 больных произошла полная нормализация активности аминотрансфераз [253]. Интересно, что у 6 пациентов из тех, у кого отсутствовал эффект, имелся АСХ.

Как и взрослые, дети должны быть обследованы на наличие иммунитета к вирусам гепатитов А и В и, при необходимости, вакцинированы [259]. Также при установлении диагноза и при последующем наблюдении следует оценивать плотность костной ткани.

40. Детям с АИГ в начале лечения необходимо повысить дозу кортикостероидов. Принципы лечения АИГ у детей в остальном такие же, как у взрослых (II-2).

Сопутствующие заболевания и пожилой возраст

В определенных группах пациентов требуется индивидуализация терапии. Принимая решение о разработке стратегии лечения, необходимо оценить наличие сопутствующих заболеваний в сочетании с тяжестью заболевания и целями терапии. В этом отношении можно выделить некоторые категории пациентов: с признаками остеопороза на момент начала заболевания, сахарным диабетом и метаболическим синдромом, сопутствующим вирусным гепатитом (например, В или С). Аналогично следует задуматься о стратегии лечения пациентов, заболевших в пожилом возрасте, которые могут лучше реагировать на терапию и у которых также наблюдается меньше симптомов в начале заболевания [35, 44, 260].

Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста нередко наблюдается меньше симптомов при первом обращении [35, 44] и лучше биохимический ответ на лечение [35, 260, 261]. Следует сказать, что в подобном клиническом фенотипе более чувствительного к лечению заболевания, по крайней мере частично, играют роль генетические факторы, в частности высокая распространенность аллелей HLA DR4 среди населения западных стран. Согласно публикации авторов одного крупного центра в США, распространенность цирроза на момент обращения за медицинской помощью среди пациентов старше 60 лет составила 33 %. Аналогичный показатель в группе лиц моложе 30 лет на момент первого обращения за медицинской помощью составил 10 % [260]. Сходные данные о распространенности цирроза или выраженного фиброза (F3) на момент

первого обращения опубликованы в Японии [261]. У этих пациентов также отмечена высокая распространенность сопутствующих аутоиммунных заболеваний [260, 262]. В данных исследованиях больных старше 60 лет лечили стандартными схемами с применением кортикостероидов и азатиоприна.

У пациентов пожилого возраста с наличием цирроза или выраженным воспалением нерешенным вопросом остается наличие небольшой перипортальной активности с низким индексом некровоспалительных изменений в биоптатах [263]. В этом контексте неясно, следует ли этих пациентов лечить, особенно при наличии других сопутствующих заболеваний. В исследовании 1970-х годов 10-летняя выживаемость составила 90 % [180], хотя в последующем исследовании, проведенном в клинике Мейо, спектр исходов за 10 лет (диапазон 2,7–19,9 года) включал прогрессирующую печеночную недостаточность, асцит и ГЦР [181]. У этих пациентов с легкой формой заболевания, не получавших лечение, вероятность улучшения была ниже (12 vs 63 %), а 10-летняя выживаемость составила 67 % по сравнению с 98 % в контрольной группе, получавшей лечение [181]. Однако следует отметить, что эти исходы наблюдаются лишь у небольшого числа пациентов. В исследовании, проведенном в Канаде, установлено, что отсутствие симптомов на момент диагностики заболевания не означает худшего исхода по сравнению с получавшими лечение, хотя при дальнейшем наблюдении симптомы развиваются у 25 % пациентов [44]. Если смотреть прагматически, то решение о «бдительном ожидании» следует принимать с учетом клинической ситуации. Эти пациенты должны активно наблюдаться, поскольку в любой момент может произойти активация и рецидив, иногда через десятилетия после первого проявления. Если показатели функции печени остаются измененными или ухудшаются, то необходимо выполнить повторную биопсию печени и приступить к лечению.

Пациентам пожилого возраста или с сопутствующими заболеваниями подбирать кортикостероидную терапию следует очень аккуратно. При отсутствии цирроза и высокой вероятности связанного с лечением кортикостероидами обострения плохо контролируемого сахарного диабета, остеопороза, психоза рекомендуется выбрать будесонид 9 мг/сут + азатиоприн 1–2 мг/кг/сут [193]. Хотя эти показатели и не оценивали в долгосрочной перспективе, современные подходы склоняются именно к такой тактике. Рекомендуется ранняя отмена кортикостероида.

Остеопения/остеопороз

В исследованиях с классической ранней стандартной иммуносупрессией у пациентов с АИГ особые проблемы связаны с побочными эффектами на фоне использования схем с применением только кортикостероидов. Кушингоидное лицо, бычья шея установлены почти у 50 % пациентов, сахарный диабет — примерно у 15–20 % [176–178, 186]. Гипертензия, психоз, развитие катаракты, остеопороз, снижение высоты тел позвонков на фоне остеопороза составляли около 5–10 %. Несмотря на то что эти явления при комбинированных схемах наблюдались реже, распространенность их, тем не менее, составила почти 5 % [176–178, 186].

По имеющимся оценкам, остеопорозом в мире страдает более 200 млн человек. Основное осложнение этого состояния — повышенная ломкость костей, что в последующем ведет к снижению качества жизни, нетрудоспособности и смертности [264]. Несмотря на то что кортикостероид-индуцированный остеопороз наблюдается лишь у части лиц с остеопорозом, все равно он имеет значение в плане осложнений. Например, у пациентов с АИГ, которые получают несколько курсов высоких доз кортикостероидов (суточная доза 15 мг и более, кумулятивная доза более 1 г), существенно повышается риск перелома [265]. Здесь имеется большой простор для применения мер профилактики. Кроме того, несмотря на многочисленные данные в отношении влияния на состояние костной ткани, в США и Европе только 5–62 % пациентов, принимающих кортикостероиды, получают необходимую профилактику [266].

В 2003 г. опубликованы совместные рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) и Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), в которых отражена необходимость изменения образа жизни, а также применения медикаментозной терапии, включая препараты кальция, витамин D, бисфосфонаты, для профилактики и лечения остеопороза у пациентов, длительное время получающих кортикостероиды [267]. Применение этих рекомендаций у больных НВЗК позволяет выявлять остеопению и остеопороз до начала специфической терапии у большинства пациентов гастроэнтерологического профиля, соответствующих рекомендованным критериям для двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) [268]. Интересно, что оценка аналогичной стратегии в гастроэнтерологических и гепатологических центрах третьей степени США свидетельствует о том, что врачи этих центров чаще всего рекомендуют препараты для укрепления костей, изменения образа жизни или ДРА пациентам с АИГ, НВЗК, курильщикам, лицам с заболеванием печени или остеопорозом и остеопенией в анамнезе. Примечательно, что в данном исследовании установлено, что имевшийся ранее перелом, преклонный возраст, применение кортикостероидов и низкий индекс массы тела не коррелировали с рекомендациями врачей специализированных центров [269].

С практической точки зрения и в соответствии с предыдущими рекомендациями, относящимися к холестатическим заболеваниям печени и особенно ПБЦ, оценка минеральной плотности костей (ДРА) у больных АИГ служит ценным средством для выбора лечения и в идеале должна применяться у всех пациентов с впервые диагностированным АИГ. Кроме того, в течение 1–5 лет необходимы контрольные обследования в зависимости от исхода и общего риска остеопороза, хотя конкретных данных, подтверждающих эту рекомендацию, нет. Применение препаратов кальция и витамина D поддерживается результатами эпидемиологических исследований с доказанными снижением или обратимостью естественной утраты костной ткани, хотя исследований, подтверждающих или опровергающих эти предложения при лечении АИГ, не проводилось; общие принципы гормональной заместительной терапии эффективны у большинства женщин в постменопаузе. Имеются результаты исследований, показывающие эффективность бисфосфонатов (особенно алендроната), если остеопороз уже имеется [270, 271].

41. Перед началом терапии кортикостероидами необходимо измерить плотность костной ткани. Всем пациентам, получающим кортикостероидную терапию, необходимо принимать витамин D и препараты кальция (II-2).

Трудности лечения

Стандартное лечение эффективно у большинства, хотя и не у всех, пациентов. Даже при наличии эффекта у пациентов развиваются побочные явления, связанные с лечением. В зависимости от применяемых критериев ремиссии (полный ответ с нормальной активностью аминотрансфераз, нормализация уровня иммуноглобулина и нормальная гистологическая картина либо только биохимическая нормализация) минимум у 10–15 % пациентов наблюдается устойчивость к стандартному лечению как следствие несоблюдения, неполного соблюдения режима терапии либо в результате истинной устойчивости. Кроме того, у некоторых больных могут быть варианты синдромы с признаками ПСХ или ПБЦ, что не позволяет обеспечить полную нормализацию активности ферментов печени. Наконец, сопутствующие заболевания могут ограничить выбор вариантов лечения и тем самым повлиять на эффективность терапии.

Биохимический ответ на стандартную иммуносупрессию — обязательный критерий, часто он рассматривается как дополнительный диагностический признак. Поэтому при отсутствии эффекта следует оценить правильность поставленного диагноза и соблюдение режима лечения. Понятие «отсутствие ответа на лечение» у пациентов с АИГ не имеет четкого определения. Отсутствием ответа следует считать отсутствие снижения активности аминотрансфераз более чем на 25 % через 2 нед. С АИГ могут быть сходны многие заболевания: болезнь Вильсона, НАСГ, ЛПП и атипичные формы ПСХ или ПБЦ (вариантные синдромы). Эти заболевания могут оказаться нераспознанными при обращении пациента к врачу, поэтому при отсутствии ответа на лечение их следует рассмотреть в качестве возможных диагнозов. Более того, АИГ с течением времени может измениться, например с развитием холестатического синдрома, который будет устойчив к начатому лечению (вторичная неэффективность). Наконец, с течением времени на АИГ могут накладываться другие заболевания и состояния, например вирусная инфекция, побочные эффекты лекарственных средств или жировая дистрофия печени.

Отсутствие ответа на лечение

Следует рассмотреть различные степени отсутствия ответа: полное отсутствие (неудача лечения) с тяжелым состоянием или без него и неполный (частичный) ответ, обуславливающий необходимость индивидуализации терапии. У пациентов с неполным ответом, несмотря на повторное подтверждение диагноза и соблюдение режима лечения, следует повысить дозу преднизолона и азатиоприна или назначить другие препараты.

Неудача лечения

А. С тяжелым состоянием

Особенно трудный вариант — тяжелое острое начало заболевания. Действительно, неудача лечения более вероятна у пациентов с молниеносным течением заболевания. К сожалению, в литературе имеется мало публикаций, касающихся пациентов с острым тяжелым АИГ при первом обращении. Чаще всего это описание отдельных случаев или небольших групп пациентов с различными критериями включения [42, 206, 272, 273]. В результате остается неясным, следует ли этим больным проводить пробную терапию кортикостероидами, либо их следует вносить в приоритетную очередь для ТП, либо выполнять и то и другое; а если начат прием кортикостероидов, то как и через какое время следует делать вывод о неудаче медикаментозной терапии. Так или иначе, прогноз у этих пациентов неблагоприятный. Общая смертность составляет 19–45 %, а частота потребности в ТП — от 9 до 81 %. Самое крупное исследование было проведено в Великобритании. В нем участвовало 32 пациента с острым тяжелым АИГ с МНО (международное нормализованное отношение) $\geq 1,5$ без гистологического подтверждения цирроза [272]. 23 пациента получали кортикостероиды (≤ 40 мг/сут), 10 (48 %) из них нуждались в ТП. Остальные 9 больных, не получавших кортикостероиды, нуждались в ТП ($p = 0,01$). У пациентов, не получавших кортикостероиды, индекс MELD на момент установления диагноза был выше. У них наблюдалось статистически незначимое уменьшение эпизодов сепсиса, хотя различий между пациентами, получавшими и не получавшими кортикостероиды, по частоте развития сепсиса или смертности не было. Среди больных, получавших лечение, индексы MELD у лиц с эффективностью лечения не отличались от таковых у пациентов с неудачей лечения. 2 пациента с признаками печеночной энцефалопатии были избавлены от необходимости ТП за счет применения кортикостероидов. Умерло 6 (19 %) больных, все после трансплантации. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют (с очень низким уровнем доказательности) о том, что всем пациентам следует как можно раньше пробно назначить кортикостероиды в достаточно высокой дозе (> 1 мг/кг), лучше всего внутривенно [275]. При этом не следует забывать о риске инфекций и печеночной недостаточности и, возможно, профилактически применять антибиотики и противогрибковые препараты [206]. ТП рекомендуется рассматривать как альтернативу медикаментозной терапии, хотя оптимальные сроки ее выполнения неизвестны. Несмотря на то что порог неэффективности лечения не определен, установлено, что отсутствие в течение нескольких дней положительной динамики изменения уровня билирубина в сыворотке, индекса MELD-На или UKELD в течение нескольких дней с момента появления желтухи при АИГ имеет высокую отрицательную прогностическую значимость и служит показателем к раннему применению альтернативных вариантов лечения, включая ТП [204].

Б. Без тяжелого состояния

У других пациентов неудача лечения может быть определена как отсутствие улучшения или минимальное улучшение клинических и лабораторных показателей спустя несколько недель стандартной терапии, но без печеночной недостаточности. Очень редко (< 5 % случаев) бывает, что первоначальный диагноз и соблюдение режима лечения подтверждаются. При несоблюдении режима лечения или подозрении на измененный метаболизм азатиоприна рекомендуется определять активные метаболиты 6-ТГН, хотя их целевой диапазон при АИГ не определен. Обычно рекомендуется использовать такой же показатель, как при болезни Крона, — 235–450 пмоль на 8×10^8 эритроцитов [276, 277]. Недавно было установлено, что концентрация 6-ТГН > 220 пмоль на 8×10^8 эритроцитов коррелирует с ремиссией АИГ [278]. Пациентам без эффекта лечения или с очень медленным ответом AASLD и BSG обычно рекомендуют (на основании немногочисленных данных [207]) повысить дозу преднизолона до 60 мг/сут (в течение минимум 1 мес.) и азатиоприна до 2 мг/кг/сут [34, 40]. Клинические и лабораторные показатели могут улучшаться, но у большинства пациентов остается риск связанных с лечением побочных эффектов и/или прогрессирования заболевания [207]. В случае истинного отсутствия ответа может потребоваться другой вариант иммуносупрессии (см. далее). Этих пациентов следует как можно раньше проконсультировать у высококвалифицированных специалистов.

Неполный ответ

Неполным ответом считается наличие некоторого улучшения клинических, биохимических и гистологических показателей, но без достижения полного разрешения процесса. К этим проявлениям относятся высокая активность печеночных ферментов или наличие перипортального гепатита в биопсийном материале на фоне нормальных показателей функции печени. Учитывая возможность несоблюдения режима пациентом, оптимальная стратегия неясна. У некоторых больных, получающих лечение на основе будесонида, этот препарат (в дозе 9 мг/сут) не обеспечивает индукцию и/или поддержание ремиссии, в связи с чем следует рассмотреть целесообразность замены будесонида на преднизолона (начиная с дозы более 20 мг/сут) [279]. У других пациентов, получающих преднизолона, повышать его дозу до более 10 мг/сут в течение длительного времени обычно не рекомендуется из-за побочных эффектов [40]. Более привлекательным вариантом служит повышение дозы азатиоприна до 2 мг/кг/сут (доза для профилактики рецидива без кортикостероидов [222]) в сочетании с преднизолоном 5–10 мг/сут. Можно применять и другие иммунодепрессанты (см. далее). Независимо от используемой схемы, рекомендуется повторить биопсию печени спустя 18–24 мес. [40]. Идеальный показатель в виде полной биохимической и гистологической ремиссии у некоторых пациентов может оказаться недостижимым, поэтому целью лечения должно быть максимально возможное снижение активности печеночных ферментов с минимумом побочных эффектов. Несмотря на отсутствие

четкого порогового значения активности аминотрансфераз, считается, что лечение должно обеспечивать снижение этого показателя до не более чем $3 \times$ ВГН. Считается, что такие показатели связаны с меньшей вероятностью развития агрессивного перипортального гепатита и прогрессирования заболевания [212, 280]. В сложных случаях более надежным показателем успешности лечения могут служить гистологические критерии снижения активности заболевания (например, ИАГ < 5/18).

Альтернативные лекарственные средства при неудовлетворительном ответе

Современные варианты второй линии иммуносупрессивной терапии включают ММФ и ИКН (циклоsporин или такролимус). Многие препараты уже применялись с различной степенью успеха, но ни один из них не изучался в рандомизированном клиническом исследовании. Применение их при АИГ основано главным образом на экстраполяции опыта использования при ТП. Основное преимущество этих препаратов — мощное и быстрое иммуносупрессивное действие, но эти препараты обладают своими собственными побочными эффектами: гипертензия, нарушение функции почек, сахарный диабет, гиперлипидемия и неврологические нарушения у ИКН; диарея, лейкопения и тератогенное действие у ММФ; долгосрочное повышение риска развития злокачественных опухолей у обоих препаратов [281]. К сожалению, имеющиеся факты о применении этих препаратов при АИГ главным образом основаны на небольших, преимущественно ретроспективных, анализах отдельных случаев, интерпретации результатов которых мешает разнородность оценки исходов, вариабельность доз и показаний к терапии (отсутствие ответа или непереносимость).

ММФ

ММФ — ингибитор инозинмонофосфата, подавляющий пролиферацию как Т-, так и В-лимфоцитов [45]. В ходе ретроспективного неконтролируемого исследования изучали роль ММФ (1,5–2 г/сут) в комбинации с преднизолоном в качестве терапии первой линии у 59 пациентов с АИГ, ранее не получавших лечения. Установлено, что у 88 % больных наблюдался ответ на лечение (нормализация активности аминотрансфераз и уровня γ -глобулинов), у 37 % — ремиссия без преднизолона. Тяжелые побочные эффекты послужили причиной отмены ММФ только в 2 случаях [45]. Хотя эти результаты и выглядят обнадеживающими, необходимо изучить дополнительные данные, включая гистологический исход, и только потом рекомендовать ММФ в качестве альтернативной терапии первой линии. В ряде статей опубликованы результаты применения ММФ у пациентов с непереносимостью азатиоприна или без достаточного ответа на этот препарат. В большинстве исследований ММФ применяли в дозе 2 г/сут, разделенной на два приема. Несмотря на хорошую переносимость, почти у $1/3$ пациентов ММФ пришлось отменить вследствие побочных эффектов [282]. В случае непереносимости азатиоприна ММФ представляется эффективной альтернативой с частотой ответа от 43 (12/28) до 88 % (8/9) [283, 284]. У взрослых с рефрактерным заболеванием эффективность

Клинические рекомендации

намного ниже: биохимическая ремиссия наблюдалась у от 0 (0/12) до 25 % (2/8) пациентов, хотя улучшение биохимических показателей и снижение потребности в кортикостероидах установлены у большинства пациентов [283, 284]. У детей результаты более благоприятные: частота ответа составила 67 % (14/20) [253]. Следует учитывать, что ММФ противопоказан при беременности, поэтому у пациенток фертильного возраста потенциально предпочтительны другие препараты.

ИКН

В нескольких статьях с описанием отдельных случаев отмечена эффективность ИКН при лечении пациентов с рефрактерным заболеванием. Однако оказывается, что если начато лечение ИКН, то практически невозможно постепенно отменить эти препараты.

А. Циклоспорин

Опыт применения циклоспорина для лечения АИГ у детей связан с использованием этого препарата в рамках основной терапии тяжелого заболевания или для профилактики побочных эффектов кортикостероидов. В публикациях неизменно отмечается высокая эффективность с частотой биохимического ответа от 84 до 100 % [225, 256, 285]. Данных о применении циклоспорина у взрослых с рефрактерным АИГ намного меньше, тем не менее показана равно высокая частота биохимического ответа ($\geq 80\%$) при использовании дозы 2–3 мг/кг/сут (данные публикаций с описанием эффективности лечения максимум 6 пациентов) [286, 287]. Однако количество пролеченных пациентов невелико, о долгосрочных результатах не сообщается.

Б. Такролимус

Картина примерно такая же. Такролимус преимущественно применяли в качестве терапии «спасения» в дозе 1–6 мг/сут в небольших группах пациентов с максимальным количеством участников 13, либо в публикациях описаны результаты отдельных наблюдений [288, 289]. В самом крупном одноцентровом исследовании с участием больных с рефрактерным АИГ или непереносимостью других иммуносупрессивных препаратов у 12 из 13 участников при использовании такролимуса (средний минимальный уровень в сыворотке 6 нг/мл) достигнута нормализация показателей функции печени [290]. По данным другого центра, такролимус оказался эффективен у 7 из 9 пациентов с тяжелым рефрактерным АИГ [204]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что такролимус показал обнадеживающие результаты при лечении рефрактерного АИГ; кроме того, этот препарат представляется безопасным, хотя все опубликованные работы характеризуются коротким периодом наблюдения.

Другие иммуномодуляторы

Описаны отдельные случаи, в которых установлена эффективность других препаратов, таких как циклофос-

фамид (1–1,5 мг/кг/сут) [291], метотрексат (7,5 мг/нед.) [292], ритуксимаб (1000 мг через 2 нед.) [293], инфликсимаб (5 мг/кг в день 0, через 2 и 6 нед., затем каждые 4–8 нед. в зависимости от лабораторных показателей и клинического течения) [294]. Антитела к фактору некроза опухолей также способны индуцировать иммуноопосредованное поражение печени, похожее на АИГ [295, 296]. О применении и эффективности сиролимуса изначально шла речь в контексте посттрансплантационного АИГ [297], а затем в контексте рефрактерного АИГ без трансплантации (медиана минимальной концентрации 12,5 нг/мл): устойчивое снижение активности АлАТ $> 50\%$ наблюдалось у 4 из 5 пациентов, в т. ч. у 2 активность АлАТ нормализовалась [298]. К основным побочным эффектам сиролимуса относятся гиперлипидемия, протеинурия и отек, хотя относительно благоприятный профиль безопасности данного препарата делает его лобопытным вариантом. Дать какие-либо убедительные рекомендации на основании столь малой выборки невозможно. Следует учитывать, что более выраженная иммуносупрессия связана с тяжелыми инфекционными осложнениями, особенно у пациентов с циррозом [294].

Принятие решения основано на сложившейся практике, тяжести АИГ и особенностях пациента. Имеющиеся факты не позволяют рекомендовать какой-либо конкретный препарат второй линии тому или иному пациенту. Таким образом, применение этих экспериментальных препаратов терапии второй линии должно быть подкреплено мнением опытного специалиста. В целом, если начато лечение нестандартными средствами, дозы принимаемых иммунодепрессантов не меняют (за исключением перехода с азатиоприна на ММФ), постепенно уменьшая после достижения ответа.

42. При необходимости применения высоких доз кортикостероидов (> 20 мг/сут) в течение длительного времени лечение следует оптимизировать (комбинировать высокие дозы преднизолона с азатиоприном 2 мг/кг/сут). С другой стороны, можно попробовать лечение ИКН (циклоспорин или такролимус), инфликсимабом, метотрексатом или циклофосфамидом. Относительную эффективность препаратов второй линии в клинических исследованиях не изучали. Таким образом, эти препараты следует применять только после консультации пациента в специализированном центре (II-3).
43. У пациентов с неполным ответом на прием будесонида рекомендуется заменить его на преднизолоном (> 20 мг/сут вначале) (III).
44. У пациентов с неполным ответом на азатиоприн в сочетании с преднизолоном можно попробовать повысить дозу азатиоприна до 2 мг/кг/сут, применяя его с преднизолоном 5–10 мг/сут. Через 12–18 мес. рекомендуется провести повторную биопсию печени (II-3).
45. Полный ответ может оказаться недостижимым у некоторых пациентов, поэтому целью лечения должна быть минимальная возможная биохимическая активность с минимумом побочных эффектов. Может потребоваться гистологический контроль эффективности лечения и/или прогрессирования заболевания (II-3).

Несоблюдение режима лечения

Как при любом хроническом заболевании, длительное лечение может осложняться несоблюдением режима, особенно у детей раннего пубертатного возраста [299]. Подростки часто плохо соблюдают врачебные рекомендации, режим терапии и клинические назначения. Еще больше проблема может усилиться в связи с косметическими побочными эффектами кортикостероидов. Пациент даже может отрицать наличие заболевания, стремясь быть «нормальным» в плане своей независимости. В результате несоблюдение режима лечения в этой популяции играет основную роль в развитии рецидивов [300]. Необходим регулярный мониторинг приема иммуносупрессивных препаратов. Борьба за соблюдение режима лечения трудна и не должна основываться на осуждении пациента. Усилия, направленные на разъяснительную работу, социальную активность, стратегии поведения с целью повысить мотивацию имеют лучший результат при совместной работе нескольких специалистов, включая психолога, специалистов по работе с молодежью, средний медицинский персонал, которые способны поддерживать пациента в этот трудный период. На этом этапе в лечении больного должен участвовать как детский, так и взрослый гепатолог [301, 302].

46. Поддерживающая терапия и соблюдение режима лечения особенно важны у подростков и молодых взрослых (II-2).

Перевод пациента из педиатрической службы на медицинское обслуживание взрослых лучше всего осуществлять с участием специализированных служб, соблюдая мультидисциплинарный подход (II-3).

Непереносимость и побочные эффекты препаратов

Токсичность препарата вынуждает снижать его дозу или преждевременно отменять. Преднизон и преднизолон при АИГ дают многочисленные побочные эффекты (до 80 % через 2 года), включая косметические изменения (увеличение массы тела, округление лица, гирсутизм), сахарный диабет, эмоциональную нестабильность или психоз, гипертензию и остеопороз. Тяжелые побочные эффекты возникают главным образом при приеме доз более 20 мг/сут в течение более 18 мес., приводя к отмене препарата примерно у 15 % пациентов. Комбинация с азатиоприном характеризуется намного меньшей частотой побочных эффектов, характерных для кортикостероидов [179]. В крупном рандомизированном исследовании с участием 207 пациентов без цирроза печени Manns et al. сравнили преднизон и будесонид (9 мг/сут). Основное отличие между этими двумя группами через 6 мес. заключалось в снижении побочных эффектов кортикостероидов в группе лечения будесонидом (51,5 vs 26 % соответственно) [193]. По окончании 6-месячного периода исследования пациентов из группы лечения преднизолоном перевели на будесонид (6 мг/сут), после чего в течение 6 мес. было отмечено снижение частоты побочных эффектов кортикостероидов на 40 %. Таким

образом, при наличии эффекта от преднизо(ло)на в сочетании с побочными эффектами кортикостероидов можно рекомендовать перейти на будесонид (6 мг/сут). Альтернативный вариант — повысить дозу азатиоприна (2 мг/кг). Кроме того, возможен переход с азатиоприна на ММФ (2 г/сут) с последующей попыткой снизить дозу преднизо(ло)на, если доза азатиоприна лимитирована токсичностью препарата или побочными эффектами [283, 284].

При использовании азатиоприна для лечения АИГ побочные эффекты развиваются почти у 25 % пациентов, вынуждая в 10 % случаев отменять препарат. Побочные эффекты чаще встречаются у больных с циррозом. Примерно у 5 % больных в течение нескольких дней или недель развивается тяжелая ранняя реакция с артралгией, лихорадкой, кожной сыпью или панкреатитом, что требует незамедлительного прекращения приема препарата. Симптомы проходят за пару дней. Как уже отмечалось ранее, при непереносимости азатиоприна хорошей альтернативой представляется ММФ (2 г/сут). 6-МП можно попробовать даже при явной непереносимости азатиоприна, поскольку некоторые пациенты переносят этот активный метаболит [303]. Другие альтернативы — монотерапия кортикостероидами у пациентов с легким течением заболевания и слабым риском в отношении побочных эффектов кортикостероидов, включая высокую плотность костной ткани, а также использование препаратов, которые также применяют при отсутствии ответа на лечение. Эффективность и переносимость длительной монотерапии будесонидом не изучали.

47. У пациентов без цирроза в качестве индукционной терапии можно использовать будесонид в сочетании с азатиоприном. Эта же комбинация рекомендуется пациентам с сопутствующими заболеваниями, которые могут обостриться на фоне лечения преднизо(ло)ном (II-2). Долгосрочные данные безопасности и эффективности будесонида при АИГ отсутствуют (I).

48. Если азатиоприн в достаточной дозе не обеспечивает поддержание ремиссии у пациентов с ответом на преднизо(ло)н, но с тяжелыми специфическими для кортикостероидов побочными эффектами, рекомендуется заменить преднизо(ло)н на будесонид (II-3).

49. У пациентов с непереносимостью азатиоприна препаратом выбора второй линии терапии служит ММФ (II-2). Относительная эффективность и переносимость ММФ у других пациентов в сравнении с азатиоприном не установлена (II-2).

Альтернативный вариант — использование 6-МП или 6-ТГН при непереносимости азатиоприна (III).

Вариантные синдромы

Вследствие низкой распространенности вариантных синдромов, а также отсутствия общепринятого определения выполнить рандомизированные контролируемые исследования по этому направлению практически невозможно.

Сочетание проявлений ПБЦ и АИГ

При наличии признаков ПБЦ и АИГ заболевание протекает тяжелее, чем при обычном ПБЦ, и характеризуется более высокой частотой распространенного фиброза на момент установления диагноза (даже несмотря на молодой возраст). В большинстве публикаций (но не во всех) отмечается более неблагоприятный прогноз в отношении биохимического ответа на прием УДХК, прогрессирования фиброза и смертельных исходов, связанных с печеночной недостаточностью [58, 170, 304, 305]. Несмотря на отсутствие контролируемых исследований, в рекомендациях EASL на основании результатов небольших исследований указано на добавление кортикостероидов (предниз(ло)-на или будесонида) либо на момент установления диагноза вариантного синдрома, либо в случае недостаточного биохимического ответа после 3 мес. применения УДХК [58, 60, 304, 306]. Не так давно опубликованы результаты крупного многоцентрового исследования (88 пациентов), в ходе которого 30 больных в качестве терапии первой линии получали УДХК, 58 — комбинацию УДХК и иммунодепрессантов (преднизон ± азатиоприн). У пациентов с умеренным перипортальным гепатитом эффективность монотерапии УДХК и комбинированной терапии в отношении биохимического ответа была сходной (80 %), тогда как у больных с тяжелым гепатитом эффективность монотерапии УДХК была намного ниже (14 vs 71 %). Наличие распространенного фиброза было связано с отсутствием ответа на комбинированную терапию, но не на монотерапию УДХК. Иммуносупрессивные препараты второй линии (циклоsporин, такролимус и ММФ) давали биохимическую ремиссию у половины пациентов, у которых не было ответа на начальную иммуносупрессию [307]. Эти данные свидетельствуют в пользу комбинации УДХК и иммунодепрессантов в качестве терапии первой линии у больных ПБЦ и тяжелым перисептальным гепатитом. Высказывается мнение, что при наличии ответа на лечение дозу иммуносупрессивных препаратов при длительном лечении можно уменьшить, а частота успешного прекращения лечения выше, чем при классическом АИГ [304, 307]. Развитие АИГ у пациентов с ПБЦ, получавших УДХК (последовательный вариантный синдром), требует обязательного применения иммунодепрессантов [308].

Сочетание проявлений ПСХ и АИГ

У пациентов с признаками ПСХ и АИГ отмечены различные результаты терапии (обычно преднизолоном и азатиоприном с или без УДХК) [51]. Сделать какое-либо конкретное заключение невозможно из-за небольшого количества наблюдений, ретроспективного характера большинства исследований и разнородности схем лечения. У детей с АСХ, получавших иммунодепрессанты, при биопсийном исследовании печени может быть установлено уменьшение воспаления, хотя холангиографические изменения могут прогрессировать, а 10-летняя продолжительность жизни без необходимости ТП ниже (65 %), чем при АИГ (100 %) [52]. Комбинация УДХК и иммунодепрессантов может улучшить биохимические показатели, поэтому данный подход рекомендован EASL [60]. Как следует из публикаций, в которых описана практически одинаковая схема терапии (УДХК, преднизолон и

азатиоприн), включая 7 пациентов со средним периодом наблюдения 8 лет, данное лечение сопровождалось значительным падением активности аминотрансфераз, но отсутствием снижения активности ЩФ, а также, что более интересно, отсутствием изменения риска Мейо и более высокой продолжительностью жизни без необходимости трансплантации (100 %) по сравнению с 34 (43 %) случаями классического ПСХ при одинаковом периоде наблюдения и лечении УДХК [309]. Однако в долгосрочной перспективе (> 10 лет) в большинстве случаев наблюдается прогрессирование заболевания до цирроза [64]. Еще в одном исследовании отмечена такая же доля пациентов с вариантным синдромом АИГ-ПСХ (главным образом, молодые взрослые) и АИГ с достижением биохимического ответа при АИГ в течение 1 года лечения (хотя у разных пациентов комбинации азатиоприна, преднизона и УДХК варьировали), однако долгосрочный прогноз у пациентов с вариантным синдромом ПСХ-АИГ был хуже, чем при АИГ без ПСХ [310]. В совокупности все эти данные указывают на необходимость применения комбинации УДХК с иммуносупрессивными средствами у большинства пациентов с признаками ПСХ и АИГ, несмотря на отсутствие полноценных исследований [65].

50. У пациентов с АИГ с признаками ПБЦ (вариантный синдром АИГ-ПБЦ) рекомендуется комбинированная терапия УДХК и иммунодепрессантами (III). У пациентов с АИГ и признаками ПСХ (вариантный синдром АИГ-ПСХ) к иммунодепрессантам можно попробовать добавить УДХК (III). У пациентов с преобладанием проявлений АИГ альтернативным подходом служит начало лечения только иммунодепрессантами с добавлением УДХК в случае недостаточного ответа (III).

АИГ после ТП

Рецидивирующий и *de novo* АИГ может развиваться спустя годы после трансплантации. Его следует отличать от острого отторжения, хронического отторжения, вирусной инфекции и побочного эффекта лекарственных средств. Трудность установления диагноза обусловлена отсутствием специфического маркера. Рецидивирующий АИГ развивается примерно в 20–25 % случаев [311, 312]. Для его лечения обычно используют повышенную дозу кортикостероидов или возобновление их приема с или без азатиоприна либо ММФ [311, 313]. При отсутствии ответа может оказаться успешной замена азатиоприна/ММФ на сиролimus [297]. Профилактическое применение азатиоприна у пациентов, которым была пересажена печень в связи с АИГ, системно не оценивали, хотя такая тактика представляется оправданной.

АИГ *de novo* описан у 2–7 % пациентов после ТП по поводу разных заболеваний, не связанных с аутоиммунными процессами, особенно у детей [91, 312]. Стратегия лечения такая же, как при рецидивирующем АИГ [297, 314].

Наконец, пациентам с рецидивирующим или *de novo* АИГ следует рассмотреть возможность повторной трансплантации, если АИГ прогрессирует до потери трансплантата (при своевременном лечении это происходит редко) [91].

51. Лечение АИГ после трансплантации печени (рецидива или *de novo*) следует проводить в соответствии со стандартными принципами лечения АИГ (II-3).

Лечение АИГ в сочетании с сопутствующими заболеваниями печени

Неалкогольная жировая болезнь печени

НАЖБП — печеночное проявление широко распространенного метаболического синдрома, включающего ожирение и инсулинорезистентность, который, как известно, повышает риск прогрессирования других заболеваний печени, особенно хронического гепатита С [315, 316]. Поскольку и АИГ, и НАЖБП способны вызывать устойчивое повышение активности аминотрансфераз и появление аутоантител, важно иметь четкое представление о том, что именно следует лечить. Дифференциальная диагностика часто невозможна без биопсии печени. У пациентов с АИГ распространенность метаболического синдрома или влияние его на исход неизвестны, однако разумно будет считать, что наличие стеатогепатита у пациентов с АИГ повышает риск прогрессирования заболевания. Проявления метаболического синдрома, включая сахарный диабет, гипертензию и ожирение, обостряются под влиянием кортикостероидов. Таким образом, сопутствующую НАЖБП следует рассматривать и лечить в соответствии с современными рекомендациями (изменение образа жизни и фармакологические меры). В данной популяции рекомендуется сделать все возможное, чтобы использовать минимально допустимую дозу кортикостероидов.

Хронический вирусный гепатит

Несмотря на то что гепатит В или С исключаются до постановки диагноза АИГ, последний иногда развивается у пациентов с вирусным гепатитом либо спонтанно, либо под влиянием лечения интерфероном. Пациенты с АИГ могут заразиться вирусной инфекцией. Все больные АИГ должны быть вакцинированы против гепатитов А и В, если ранее они не были вакцинированы и не были инфицированы. У пациентов с репликацией вирусов гепатита В (HBV) или С (HCV) и проявлениями АИГ на момент установления диагноза вначале следует использовать безынтерфероновую противовирусную терапию, а после эрадикации или подавления вируса — рассмотреть возможность иммуносупрессивной терапии. Описана реактивация гепатита В во время лечения АИГ, поэтому всем пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, необходимо выполнять серологические исследования на гепатит В. В соответствии с рекомендациями EASL [317] у HBsAg-позитивных лиц следует определять уровень ДНК HBV. В период иммуносупрессивной терапии, а также в течение 12 мес. после ее прекращения этим пациентам необходимо назначить предупредительную терапию аналогами нуклеозидов/нуклеотидов независимо от уровня ДНК HBV. У пациентов с предполагаемой длительной иммуносупрессией и всем больным АИГ рекомендуется применение энтекавира или тенофовира.

52. Всем пациентам с АИГ следует проводить вакцинацию против гепатитов А и В, а также ежегодную противогриппозную вакцинацию (III).

ВИЧ-инфекция

АИГ *de novo* как проявление восстановления иммунитета описан у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию [318]. В установлении диагноза АИГ и дифференцировании других многочисленных причин изменения показателей функции печени у этих пациентов большую роль играют данные биопсии печени [319]. Эффективной может быть стандартная иммуносупрессивная терапия АИГ, но иногда она осложняется развитием угрожающих жизни инфекций. Лечение АИГ у ВИЧ-инфицированных пациентов должно быть индивидуальным и учитывать возможные риски и пользу [320].

Вопросы ведения пациентов, качества жизни и доступности медицинской помощи

Доступность медицинской помощи

АИГ — редкое заболевание, поэтому такими пациентами должны заниматься специалисты, имеющие опыт работы с АИГ, а медицинская помощь должна быть оказана в соответствии с лучшими из достигнутых на современном этапе стандартами практики. В настоящее время лечение больных АИГ происходит неорганизованно, что обусловлено неравной доступностью медицинской помощи [321]. Для того чтобы преодолеть данные проблемы, в Германии разработан план по лечению редких заболеваний, который в соответствии с рекомендациями ЕС предусматривает внедрение модели поэтапного оказания медицинской помощи с участием трех типов учреждений здравоохранения с разным уровнем опыта [322]. Согласно этой модели, пациенты должны получить доступ к специализированным центрам. Направление в специализированные центры рекомендуется давать в случаях неопределенного диагноза, для оценки прогноза, оптимальной тактики лечения и для лечения осложнений. В зависимости от сложности клинической ситуации пациент может подниматься или спускаться по «лестнице» специализации медицинской помощи. Доступность такой помощи зависит от местной, региональной или общегосударственной системы здравоохранения. Так или иначе, она повышает эффективность диагностики и лечения. Координированная помощь с более высокой вероятностью позволит избежать ненужного дублирования диагностических исследований, облегчит применение новых методов диагностики и лечения, соответствующих конкретной клинической ситуации и ожидаемому эффекту, что в конечном итоге способствует улучшению исходов заболевания. Доступность специализированной помощи также должна повысить стандарты качества лабораторного исследования, в частности иммуносерологического. Доказаны преимущества интеграции и заметная экономия денежных средств при лечении пациентов с редкими заболеваниями [323].

Практическая интегрированная помощь

Большое значение имеет первое общение пациента с врачом по поводу диагностики заболевания. Во время

Клинические рекомендации

первой консультации врач может ослабить беспокойство, напряженность пациента, если сумеет распознать психологические потребности больного, обнадежить его и поддержать [324]. Однако исследований, направленных на оценку путей сообщения диагноза впервые выявленного АИГ пациенту и его реакции на этот диагноз, не проводилось. Имеются факты, свидетельствующие о неодинаковой компетентности врачей в вопросах диагностики и лечения АИГ. Разработаны образовательные программы для пациентов с заболеваниями печени, хотя исследований по поводу их применения, эффективности и значимости при АИГ не проводилось. Пациентам с АИГ нужна доступная информация об их заболевании, содержащая такие сведения, как возможное влияние заболевания на работу, страховку, образ жизни и планирование семьи. Это позволяет больным принимать осознанные решения. Пациенты должны иметь контактную информацию и доступ к местным или государственным группам поддержки. Консультации пациентов с АИГ должны быть индивидуализированы и соответствовать степени их образованности, культурному/языковому уровню и носить позитивный оттенок.

Показатели, сообщаемые пациентами

Такие инструменты, как показатели, сообщаемые пациентами (ПСП), разработаны главным образом для оценки результатов лечения в клинических исследованиях. ПСП позволяют взглянуть на заболевание и лечение с позиций пациента и дают возможность выявить те стратегии лечения, которые положительно влияют на связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL) большинства пациентов. В клинических исследованиях с участием больных АИГ используют биохимические маркеры ответа на лечение, но согласно имеющимся данным, положительные биохимические изменения не означают немедленного улучшения качества жизни. Разработка ПСП позволяет отслеживать потребности пациентов с АИГ. Однако ни специализированных опросников, ни валидированных ПСП для пациентов с АИГ не разработано.

Контроль качества

Специализированные центры, занимающиеся лечением пациентов с АИГ, должны оценивать качество оказания медицинской помощи разнообразными средствами. К инструментам контроля качества относятся статистические показатели выживаемости, системы регистрации критических случаев, а также участие пациентов в оценке качества. Основные результаты должны быть опубликованы, должны разрабатываться и финансироваться проекты клинических исследований. Необходимо обеспечить повышение квалификации врачей и образовательные программы для пациентов, а также консультации для врачей первичного звена.

Качество жизни

АИГ — хроническое заболевание печени с обострениями и ремиссиями, которые могут оказывать значительное

медицинское и экономическое влияние на жизнь пациента и систему здравоохранения. Пациенты с АИГ испытывают значительную физическую и психологическую нагрузку, хотя она и не полностью оценена [325]. В исследовании, проведенном среди членов Нидерландской организации пациентов с заболеваниями печени, оценивали HRQoL, используя три инструмента: расширенный вариант индекса симптомов для конкретного заболевания, версия 1.0 (LDSI 2.0), Нидерландский краткий опросник SF36 и опросник MFI-20. У пациентов с АИГ ($n = 142$) показатели по всем шкалам SF-36 были ниже, особенно по шкалам, оценивающим роль ограничений вследствие физических проблем или общего состояния здоровья. Пациенты с АИГ чаще отмечали утомляемость по опроснику MFI-20 [326]. В ходе еще одного одновременного поперечного углубленного исследования с участием 24 детей с АИГ или ПСХ/АИГ с использованием инструмента PedsQL-4.0 установлено значительное нарушение HRQoL, обусловленное наличием связанных с заболеванием печеночных симптомов. Отрицательное влияние на качество жизни оказывали боль в животе, утомляемость, нарушения настроения [327]. Наиболее весомое на сегодня исследование HRQoL проведено с участием 103 больных АИГ с использованием опросника SF-12, состоящего из 12 пунктов [36]. Некоторые пациенты (77 %) находились в состоянии биохимической ремиссии. Если оценки физического компонента не отличались от общей популяции, то оценки ментального компонента были значительно снижены. У пациентов с АИГ авторы установили высокий уровень тяжелой депрессии и беспокойства, что было связано (часто неоправданно) с озабоченностью по поводу наследственности, статуса и возможного течения АИГ. Несмотря на то что АИГ у большинства пациентов клинически стабилен, наблюдался высокий уровень симптомов большой депрессии. Авторы обнаружили связь между депрессией и применением преднизолона, что указывает на необходимость разработки нестероидной терапии АИГ.

53. Гетерогенность и комплексный характер АИГ обуславливают необходимость создания специализированных диагностических и терапевтических служб. У пациентов должен быть доступ к специализированной помощи, что позволит улучшить исходы заболевания, продолжительность и качество жизни. Это реализуется либо через специализированные центры, либо через клинические сети (**II-3**).
54. Возрастает значимость признания снижения качества жизни пациентов с АИГ. В связи с этим лечение АИГ также должно предусматривать и психологическую коррекцию (**II-2**).

План исследований

Возможности диагностики и лечения АИГ за последние 50 лет достигли больших успехов. Большинство пациентов удается успешно лечить, добиваясь нормальной или близкой к нормальной продолжительности жизни и хорошего качества жизни. Тем не менее многие пациенты все же испытывают существенные сложности в связи со значительной временной нетрудоспособностью и смертностью, главным образом связанные с:

- несвоевременным или ошибочным диагнозом;
- непереносимостью лекарственных средств;
- побочными эффектами препаратов;
- недостаточным ответом на лечение;
- невысоким качеством оказания медицинской помощи или ее недоступностью;
- несоблюдением режима лечения.

В ходе обсуждения этих рекомендаций по клинической практике выявлен ряд нерешенных вопросов, которые могут служить основой для планирования клинических исследований. В табл. 8 приведен перечень вопросов, которые надлежит решить в ходе будущих исследований. Ключевая проблема клинических исследований при АИГ — это редкость данного заболевания. Поэтому основным фактором совершенствования клинических исследований АИГ служит организация крупных клинических центров и координация деятельности подобных центров. В то же время требуют внимания и методы реализации медицинского обслуживания, различные подходы, вопросы экономической эффективности, а также психологические факторы. Не менее актуально и участие пациентов в планировании этих исследований.

Помимо клинических исследований на лечение данного заболевания влияют фундаментальные исследования этиологии и патофизиологии АИГ. В настоящее время большинство пациентов вынуждены ежедневно в течение всей жизни принимать лекарственные средства, что как физически, так и психологически влияет на качество их жизни. Пациенты желают исцеления, а не уменьшения активности заболевания. Мы же в настоящее время большинству пациентов не можем предложить полное

Таблица 8. Программа исследований

Эпидемиология и патогенез

- Какова распространенность АИГ в различных популяциях?
- Наблюдается ли рост заболеваемости в различных популяциях?
- Каковы факторы риска и связанные заболевания?
- Пусковые факторы проявления заболевания
- Пусковые факторы обострения заболевания
- Факторы, связанные со спонтанным улучшением/ремиссией
- Каковы пусковые аутоантигены?
- Каковы исходные нарушения иммунорегуляции?

Диагностика

- Совершенствование и стандартизация определения аутоантител
- Определение чувствительности и специфичности аутоантител по различным возрастным, этническим группам и в зависимости от пола
- Возможности разработки набора «все в одном»
- Оценка различных индивидуальных гистологических критериев (розеткообразование, перипортальный гепатит и т. д.)
- Критерии (клинические, лабораторные и гистологические) острого и молниеносного АИГ
- Значение неинвазивных методов оценки фиброза и цирроза
- Критерии вариантных синдромов (ПБЦ и АИГ, а также ПСХ и АИГ)

Лечение и мониторинг

- Установление оптимального протокола индукции ремиссии в различных группах пациентов (в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, тяжести воспаления, степени фиброза, симптомов и побочных эффектов)

Возможно ли кратковременное применение кортикостероидов в индукционной терапии (< 4 нед.)?

Возможна ли индукция ремиссии без кортикостероидов?

Прогнозирование легкого течения заболевания без лечения: действительно ли в лечении нуждаются все пациенты?

Оптимальный протокол лечения острого и молниеносного заболевания: доза кортикостероидов? в/в введение? Имеют ли значение другие иммунодепрессанты (например, инфликсимаб) в лечении молниеносной формы? Необходимо ли профилактическое применение антибиотиков? Оптимальные сроки неотложной трансплантации?

Сравнение альтернативных препаратов для поддерживающей терапии: действительно ли азатиоприн по-прежнему остается лучшим препаратом?

Какой препарат второй линии лучше, если пациент не переносит азатиоприн?

Какой препарат второй линии лучше, если у пациента отсутствует достаточный ответ?

Значение уровня б-ТГН в крови при поддерживающей терапии

Каковы процент лиц без ответа, процент лиц с медленным ответом, скорость ответа? Что считать отсутствием ответа?

Схема постепенной отмены препаратов у пациентов, принимающих будесонид

Лечение пациентов с вариантными синдромами (ПБЦ и АИГ, ПСХ и АИГ): критерии иммуносупрессии; дозировка препаратов; критерии ответа

Клинические и серологические критерии хорошего и слабого ответов на лечение

Неинвазивный мониторинг эффективности лечения

Прогностические факторы рецидива и спонтанной ремиссии после отмены препаратов

Оптимальный протокол (позапной) отмены препаратов

Необходимость контрольных биопсий в период диспансерного наблюдения

Протоколы лечения после трансплантации печени

Диагностика и лечение побочных эффектов лекарственных средств

Коррекция психологических факторов

Беременность при АИГ

Ведение беременности и послеродового периода

Скрининг ГЦР: у кого? как часто? как?

Организация помощи

Соблюдение режима лечения: профилактика и коррекция несоблюдения режима лечения

Контроль качества

Экономическая эффективность подходов к оказанию медицинской помощи

Роль специализированной помощи: может ли специализированная помощь повысить качество и продолжительность жизни?

Разъяснительная работа с пациентами

Повышение квалификации врачей

Менеджмент преемственности медицинской помощи (ребенок-подросток-взрослый)

АИГ у лиц пожилого возраста

Лечение серьезных сопутствующих заболеваний

Цели пациента при лечении АИГ

Роль диеты

Допускается ли прием алкоголя? В каком количестве?

Какое место занимает спорт?

Какую роль играет стресс?

Какова возможная роль альтернативной медицины? Вредны ли растительные препараты?

Как сообщить о заболевании членам семьи и друзьям?

Значимость и лечение утомляемости

излечение. Для того чтобы найти радикальное лечение, необходимо тесное сотрудничество с учеными в области фундаментальных наук, использование достижений иммунологии и других наук.

Конфликты интересов

AL, FL, NH, ML, JD, GD заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи. МН завершил цикл оплачиваемых лекций для компании Falk. ОС получил оплату транспортных расходов на конференцию 2013 AASLD от компании Astellas.

Литература

- [1] Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281:1900–1905.
- [2] Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.
- [3] Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171–182.
- [4] Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887–913.
- [5] Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis — Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:S1–S186.
- [6] Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99–9103.
- [7] Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1118–1128.
- [8] Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1232–1240.
- [9] Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Geary RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681–1686.
- [10] Delgado J-S, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013;14:611–618.
- [11] van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1245–1254.
- [12] Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402–2407.
- [13] Gronbæk L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612–617.
- [14] Minuk GY, Liu S, Kaita K, Wong S, Renner E, Rempel J, et al. Autoimmune hepatitis in a North American Aboriginal/First Nations population. *Can J Gastroenterol* 2008;22:829–834.
- [15] Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007;46:1828–1835.
- [16] Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3390–3394.
- [17] Munoz-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;44:543–548.
- [18] Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:155–161.
- [19] Levy C, Naik J, Giordano C, Mandalia A, O'Brien C, Bhamidimarri KR, et al. Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxycholic acid than non-Hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1398–1405.
- [20] Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, Harrison PM, Portmann BC, McFarlane IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European/Caucasoid ethnic origin. *Gut* 2002;50:713–717.
- [21] Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:365–385.
- [22] Leber Waldenstrom J. Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Deutsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1950;15:113–119.
- [23] Kunkel HG, Ahrens Jr EH, Eigenmenger WJ, Bougiovanni AM, Slater RJ. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 1951;30:654, [abstract].
- [24] Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956;271:1323–1326.
- [25] Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124:767–780.
- [26] Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998–1005.
- [27] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–938.
- [28] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–176.
- [29] Muratori P, Granito A, Quarneri C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009;50:1210–1218.
- [30] Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1587–1591.
- [31] Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med* 2014;7:145–148.
- [32] Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:117–124.
- [33] Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46:1136–1141.
- [34] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–2213.
- [35] Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. 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;45:575–583.
- [36] Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, Voigt K, Wiegand C, Glaubke C, et al. Health-related quality of life, depression,

- and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014;60:618–624.
- [37] Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011;53:517–526.
- [38] Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatology* 2011;41:498–504.
- [39] 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;97:407–412.
- [40] Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611–1629.
- [41] Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in special patient populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:689–700.
- [42] Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Sakai N, et al. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1347–1353.
- [43] Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612–621.
- [44] Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53–62.
- [45] Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naive patients. *J Hepatol* 2011;55:636–646.
- [46] Landeira G, Morise S, Fassio E, Ramonet M, Alvarez E, Caglio P, et al. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2012;11:100–106.
- [47] Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013;57:2399–2406.
- [48] Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Buschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1:292–294.
- [49] Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Lohr HF, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:635–640.
- [50] Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:413–419.
- [51] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–385.
- [52] Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544–553.
- [53] Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol* 2014;33:202–209.
- [54] Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:158–164.
- [55] Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010;42:807–812.
- [56] Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078–1084.
- [57] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296–301.
- [58] Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, 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;31:17–25.
- [59] Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:530–534.
- [60] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–267.
- [61] Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, Lohr H, Marker-Hermann E, Gerken G, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24:699–705.
- [62] 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;50:528–537.
- [63] Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001;34:659–665.
- [64] Luth S, Kanzler S, Frenzel C, Kasper HU, Dienes HP, Schramm C, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/ primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:75–80.
- [65] Zenouzi R, Lohse AW. Long-term outcome in PSC/AIH “overlap syndrome”: does immunosuppression also treat the PSC component? *J Hepatol* 2014;61:1189–1191.
- [66] Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010;30:222–231.
- [67] Umemura T, Zen Y, Hamano H, Yoshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011;46:48–55.
- [68] Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:517–533.
- [69] Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014;6:160–168.
- [70] Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:747–749.
- [71] Beaune P, Dansette PM, Mansuy D, Kiffel L, Finck M, Amar C, et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:551–555.
- [72] Bourdi M, Larrey D, Nataf J, Bernuau J, Pessayre D, Iwasaki M, et al. Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. *J Clin Invest* 1990;85:1967–1973.
- [73] Appleyard S, Saraswati R, Gorard DA. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *J Med Case Rep* 2010;4:311.

- [74] Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040–2048.
- [75] Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011;54:931–939.
- [76] Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730–742.
- [77] Heurgue A, Bernard-Chabert B, Diebold M, Vitry F, Louvet H, Geoffroy P. Drug-induced autoimmune hepatitis: a frequent disorder. *Gut* 2007;56:A271.
- [78] Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924–1934, e1921–e1924.
- [79] Buchel E, Van Steenberghe W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160–3165.
- [80] Samuel D, Riordan S, Strasser S, Kurtovic J, Singh-Grewell I, Koorey D. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:622–624.
- [81] Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:J239–44.
- [82] Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97–102.
- [83] 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;34:608–609.
- [84] Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:350–356.
- [85] Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004;3:61–69.
- [86] Zellos A, Spoulou V, Roma-Giannikou E, Karentzou O, Dalekos GN, Theodoridou M. Autoimmune hepatitis type-2 and Epstein-Barr virus infection in a toddler: art of facts or an artifact? *Ann Hepatol* 2013;12:147–151.
- [87] Dalekos GN, Wedemeyer H, Obermayer-Straub P, Kayser A, Barut A, Frank H, et al. Epitope mapping of cytochrome P450D6 autoantigen in patients with chronic hepatitis C during alpha-interferon treatment. *J Hepatol* 1999;30:366–375.
- [88] Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Cassani F, Ballardini G, et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:199–203.
- [89] Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997;350:1298–1299.
- [90] Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;40:3–7.
- [91] Montano-Loza AJ, Vargas-Vorackova F, Ma M, Bain VG, Burak K, Kumar T, et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Int* 2012;32:1426–1433.
- [92] Fiel MI, Schiano TD. Plasma cell hepatitis (de-novo autoimmune hepatitis) developing post liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:287–292.
- [93] Rigopoulou EI, Dalekos G, Bogdanos DP. How common are connective tissue disorders in patients with autoimmune hepatitis? *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:332, [author reply 333].
- [94] Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, Papa RE, Ferretti F, Alterio A, et al. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs* 2012;14:35–41.
- [95] Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Worns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:208–213.
- [96] Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001;121:668–677.
- [97] Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:578–582.
- [98] Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, 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;48:863–870.
- [99] Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012;55:522–529.
- [100] Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int* 2012;32:837–844.
- [101] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1944–1951.
- [102] Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* 2012;47:569–576.
- [103] Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:1459–1476.
- [104] Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:140–147.
- [105] Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1051–1057.
- [106] 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;43:951–958.
- [107] 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;46:378–390.
- [108] Luth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:926–930.
- [109] Georgiadou SP, Zachou K, Liaskos C, Gabeta S, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int* 2009;29:434–442.
- [110] Azhar A, Niazi MA, Tufail K, Malek AH, Balasubramanian M, Araya V. A new approach for treatment of hepatitis C in hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010;6:233–236.
- [111] Rigopoulou EI, Zachou K, Gatselis N, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis in patients with chronic HBV and HCV infections: patterns of clinical characteristics, disease progression and outcome. *Ann Hepatol* 2013;13:127–135.
- [112] Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from

- the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677–683.
- [113] Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008;14:3374–3387.
- [114] Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239–249.
- [115] Frenzel C, Herkel J, Luth S, Galle PR, Schramm C, Lohse AW. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2731–2736.
- [116] Villalta D, Bizzaro N, Da Re M, Tozzoli R, Komorowski L, Tonutti E. Diagnostic accuracy of four different immunological methods for the detection of anti-F-actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. *Autoimmunity* 2008;41:105–110.
- [117] Granito A, Muratori L, Muratori P, Pappas G, Guidi M, Cassani F, et al. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006;59:280–284.
- [118] Liaskos C, Bogdanos DP, Davies ET, Dalekos GN. Diagnostic relevance of anti-filamentous actin antibodies in autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2007;60:107–108.
- [119] Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997;26:561–566.
- [120] Bortolotti F, Vajro P, Balli F, Giacchino R, Crivellaro C, Barbera C, et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:614–620.
- [121] Lenzi M, Manotti P, Muratori L, Cataleta M, Ballardini G, Cassani F, et al. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995;36:749–754.
- [122] Dalekos GN, Makri E, Loges S, Obermayer-Straub P, Zachou K, Tsirikas T, et al. Increased incidence of anti-LKM autoantibodies in a consecutive cohort of hepatitis C patients from central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:35–42.
- [123] Ferri S, Muratori L, Quarneti C, Muratori P, Menichella R, Pappas G, et al. Clinical features and effect of antiviral therapy on anti-liver/kidney microsomal antibody type 1 positive chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;50:1093–1101.
- [124] Kerker N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, et al. Cytochrome P4502D6(193–212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003;170:1481–1489.
- [125] Lohse AW, Obermayer-Straub P, Gerken G, Brunner S, Altes U, Dienes HP, et al. Development of cytochrome P450 2D6-specific LKM-autoantibodies following liver transplantation for Wilson's disease – Possible association with a steroid-resistant transplant rejection episode. *J Hepatol* 1999;31:149–155.
- [126] Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510–1515.
- [127] Palioura S, Sherrer RL, Steitz TA, Soll D, Simonovic M. The human SepSecS-trNA^{Sec} complex reveals the mechanism of selenocysteine formation. *Science* 2009;325:321–325.
- [128] Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002;51:259–264.
- [129] Zachou K, Gampeta S, Gatselis NK, Oikonomou K, Goulis J, Manoussakis MN, 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;35:660–672.
- [130] Liaskos C, Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Norman GL, Shurns Z, Al-Chalabi T, et al. Antibody responses specific for soluble liver antigen co-occur with RO-52 autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2007;46:S250.
- [131] Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, Corpechot C, Poupon R, Johanet C. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver Int* 2009;29:857–864.
- [132] Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2012;32:85–92.
- [133] Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002;35:658–664.
- [134] Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2004;37:195–201.
- [135] Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1159–1166.
- [136] Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:1105–1107.
- [137] Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000;119:310–322.
- [138] Terjung B, Worman HJ, Herzog V, Sauerbruch T, Spengler U. Differentiation of antineutrophil nuclear antibodies in inflammatory bowel and autoimmune liver diseases from antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) using immunofluorescence microscopy. *Clin Exp Immunol* 2001;126:37–46.
- [139] O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:550–556.
- [140] Farias AQ, Goncalves LL, Bittencourt PL, De Melo ES, Abrantes-Lemos CP, Porta G, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:887–893.
- [141] Kerker N, Ma Y, Davies ET, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Detection of liver kidney microsomal type 1 antibody using molecularly based immunoassays. *J Clin Pathol* 2002;55:906–909.
- [142] Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinius JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2433–2437.
- [143] Potthoff A, Deterding K, Trautwein C, Flemming P, Strassburg CP, Manns MP, et al. Steroid treatment for severe acute cryptogenic hepatitis. *Z Gastroenterol* 2007;45:15–19.
- [144] Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30:394–401.
- [145] Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* 2002;35:515–519.
- [146] Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42:721–726.
- [147] Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW. Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:103–110.
- [148] Denzer U, Helmreich-Becker I, Galle PR, Lohse AW. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:893–900.

- [149] Helmreich-Becker I, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Safety and feasibility of a new minimally invasive diagnostic laparoscopy technique. *Endoscopy* 1998;30:756–762.
- [150] Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1824–1832.
- [151] Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:898–907.
- [152] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–1520.
- [153] Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse A. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2002;6:349–362, vi.
- [154] Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625–631.
- [155] Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J, Nikias GA, Czaja AJ. Recent-onset autoimmune hepatitis. Biopsy findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1995;19:699–708.
- [156] Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006;59:246–249.
- [157] Zen Y, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y. Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? *Hum Pathol* 2007;38:1669–1675.
- [158] Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, Miyake Y, Shimada N, Hakoda T, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2003;25:263–270.
- [159] Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2004;24:322–329.
- [160] Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, Czaja AJ, Baggenstoss AH. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis* 1977;22:973–980.
- [161] Helmreich-Becker I, Lohse AW. Minilaparoskopie in der Leberdiagnostik – ein Vorteil? *Z Gastroenterol* 2001;39:7–9.
- [162] Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:474–480.
- [163] Gutkowski K, Hartleb M, Kacperek-Hartleb T, Kajor M, Mazur W, Zych W, et al. Laboratory-based scoring system for prediction of hepatic inflammatory activity in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2013;33:1370–1377.
- [164] Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537–542.
- [165] Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191–1197.
- [166] Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540–1548.
- [167] Czaja A, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:305–314.
- [168] 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;54:340–347.
- [169] Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009;50:538–545.
- [170] Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:345–353.
- [171] Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneti C, Cicola R, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1420–1425.
- [172] Lohse AW. Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more. *J Hepatol* 2011;54:193–194.
- [173] Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M, Onji M, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res* 2013;43:630–638.
- [174] Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011;31:1013–1020.
- [175] Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159–185.
- [176] Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820–833.
- [177] Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735–737.
- [178] Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, 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;21:78–83.
- [179] Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191–198.
- [180] De Groot J, Fevery J, Lepoutre L. Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. *Gut* 1978;19:510–513.
- [181] Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816–823.
- [182] Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* 2002;37:748–752.
- [183] 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;35:75–81.
- [184] Keating JJ, O'Brien CJ, Stellon AJ, Portmann BC, Johnson RD, Johnson PJ, et al. Influence of aetiology, clinical and histological features on survival in chronic active hepatitis: an analysis of 204 patients. *Q J Med* 1987;62:59–66.
- [185] Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:728–733.
- [186] Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876–883.
- [187] Tage-Jensen U, Schlichting P, Aldershvile J, Andersen P, Dietrichson O, Hardt F, et al. Azathioprine versus prednisone in non-alcoholic chronic liver disease (CLD). Relation to a serological classification. *Liver* 1982;2:95–103.
- [188] Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, Hellweg S, Muller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:2247–2248.
- [189] Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:457–467.
- [190] Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Okamoto R, Ikeda H, Makino Y, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma develop-

- ment in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1197–1205.
- [191] 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;99:1510–1516.
- [192] Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, Ferri S, Lenzi M. Application of the 2010 American Association for the study of liver diseases criteria of remission to a cohort of Italian patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:1857.
- [193] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198–1206.
- [194] Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585–590.
- [195] Wiegand J, Schuler A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, Kreisel W, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927–934.
- [196] Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362–1366.
- [197] Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312–1316.
- [198] Geier A, Garton C, Dietrich CG, Wasmuth HE, 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;9:2681–2685.
- [199] 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;11:330–334.
- [200] Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A-Steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:603–615.
- [201] Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890–897.
- [202] Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, Krom RA, Wiesner RH. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992;15:215–221.
- [203] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;46:1138–1145.
- [204] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926–934.
- [205] Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:448–453.
- [206] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996–1003.
- [207] Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. *Ann Clin Res* 1976;8:221–227.
- [208] Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980–1989.
- [209] Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354–355.
- [210] Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009;51:161–167.
- [211] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1005–1012.
- [212] Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. 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;80:687–692.
- [213] 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;62:642–646.
- [214] Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983;3:685–689.
- [215] Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission: uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981;304:5–9.
- [216] Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:215–219.
- [217] Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:7–13.
- [218] Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984;4:622–627.
- [219] Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1013–1015.
- [220] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507–515.
- [221] Stellan AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988;8:781–784.
- [222] Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958–963.
- [223] Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:1004–1005.
- [224] Chan GL, Erdmann GR, Gruber SA, Matas AJ, Canafax DM. Azathioprine metabolism: pharmacokinetics of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanine nucleotides in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 1990;30:358–363.
- [225] Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329–339.
- [226] Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:731–743.
- [227] Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47:63–83.
- [228] Ben Ari Z, Mehta A, Lennard L, Burroughs AK. Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurine methyltransferase deficiency in a patient with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995;23:351–354.
- [229] Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical

- response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:410–417.
- [230] Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, McFarlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:441–447.
- [231] Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:584–591.
- [232] Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:343–364.
- [233] Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:968–975.
- [234] Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:60–73.
- [235] Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, Schaeffeler E, Deflandre J, Graepler F, et al. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003;52:140–142.
- [236] Szumlanski CL, Honchel R, Scott MC, Weinshilboum RM. Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics* 1992;2:148–159.
- [237] 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;52:106–111.
- [238] Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556–560.
- [239] Werner M, Bjornsson E, Prytz H, Lindgren S, Almer S, Broome U, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:986–991.
- [240] Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9–17.
- [241] Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. 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;19:15–22.
- [242] Adamowicz R, Trzeciak-Supel E, Smolarczyk R, Przybyłkowska M, Marianowska S. Subsequent pregnancy (twin) in woman with autoimmunological hepatitis. *Ginek Pol* 2005;76:742–746.
- [243] Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1138–1143.
- [244] Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:387–394.
- [245] Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS One* 2014;9:e89151.
- [246] Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011;5:95–100.
- [247] Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209–1213.
- [248] Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541–547.
- [249] Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1502–1507.
- [250] Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984;104:839–844.
- [251] Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:376–381.
- [252] Banerjee S, Rahhal R, Bishop WP. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:353–356.
- [253] Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009;51:156–160.
- [254] Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111–114.
- [255] Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222–227.
- [256] Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321–1327.
- [257] Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, Ramonet M, Gonzalez T, Lopez S, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:635–639.
- [258] Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163:e1.
- [259] Worns MA, 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;103:138–146.
- [260] Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43:532–538.
- [261] 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;46:1945–1949.
- [262] Granito A, Muratori L, Pappas G, Muratori P, Ferri S, Cassani F, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1273–1277.
- [263] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–699.
- [264] Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38:S4–S9.
- [265] De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56:208–214.
- [266] Curtis JR, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:14–21.
- [267] American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125:937–940.
- [268] Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Boxt E, Lichtiger S, et al. Do guidelines matter? Implementation of the ACG and AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel

- disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1546–1550.
- [269] Long MD, Thiny MT, Sandler RS, Gangarosa LM. Bone health in a tertiary-care gastroenterology and hepatology population. *Dig Dis Sci* 2010;55:2263–2269.
- [270] Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271–1278.
- [271] Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006;45:445–453.
- [272] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Bernal W, Al-Chalabi T, Wendon JA, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): The role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014;61:876–882.
- [273] Verma S, Maheshwari A, Thuluvath P. Liver failure as initial presentation of autoimmune hepatitis: clinical characteristics, predictors of response to steroid therapy, and outcomes. *Hepatology* 2009;49:1396–1397.
- [274] Potts JR, Verma S. Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial presentation. *World J Gastroenterol* 2011;17:2070–2075.
- [275] Weiler-Normann C, Lohse AW. Acute autoimmune hepatitis: many open questions. *J Hepatol* 2014;61:727–729.
- [276] Rumbo C, Emerick KM, Emre S, Shneider BL. Azathioprine metabolite measurements in the treatment of autoimmune hepatitis in pediatric patients: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:391–398.
- [277] Wusk B, Kullak-Ublick GA, Rammert C, von Eckardstein A, Fried M, Rentsch KM. Therapeutic drug monitoring of thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1407–1413.
- [278] Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, Schneider S, McFarlane E, Gleeson D, et al. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012;56:1401–1408.
- [279] Lohse AW, Gil H. Reactivation of autoimmune hepatitis during budesonide monotherapy, and response to standard treatment. *J Hepatol* 2011;54:837–839.
- [280] Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:691–707.
- [281] Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA. Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:771–787.
- [282] Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, et al. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1036–1040.
- [283] Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008;103:3063–3070.
- [284] Sharzehi K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24:588–592.
- [285] Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, Maggiore G. Effectiveness and safety of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:209–217.
- [286] Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:1040–1047.
- [287] Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241–248.
- [288] Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805–809.
- [289] Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3232–3236.
- [290] Tannous MM, Cheng J, Muniyappa K, Farooq I, Bharara A, Kappus M, et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:405–407.
- [291] Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis—report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;35:571–578.
- [292] Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990–993.
- [293] Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013;27:273–280.
- [294] Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58:529–534.
- [295] Borman MA, Urbanski S, Swain MG. Anti-TNF-induced autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014;61:169–170.
- [296] Weiler-Normann C, Herkel J, Schramm C, Lohse AW. Reply to: “anti-TNF-induced autoimmune hepatitis”. *J Hepatol* 2014;61:170–171.
- [297] Kerker N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolesi G, Shneider BL, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2005;5:1085–1089.
- [298] Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2014;127:1128–1131.
- [299] Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: contrasts and comparisons in children and adults – A comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;46:7–16.
- [300] Kerker N, Annunziato RA, 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;43:629–634.
- [301] Soanes C, Timmons S. Improving transition: a qualitative study examining the attitudes of young people with chronic illness transferring to adult care. *J Child Health Care* 2004;8:102–112.
- [302] Kelly D. Theory to reality: the role of the transition nurse coordinator. *Br J Nurs* 2014;23:888–894.
- [303] Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996;110:271–274.
- [304] Chazouilleres 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;44:400–406.
- [305] Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35:409–413.
- [306] Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368–3373.
- [307] Ozaslan E, Efe C, Heurgue-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;12:863–869.
- [308] Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85–90.

Клинические рекомендации

- [309] Floreani A, Rizzotto ER, 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;100:1516–1522.
- [310] Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209–220.
- [311] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813–1824.
- [312] Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:210–223.
- [313] Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:302–310.
- [314] Salcedo M, Vaquero J, Banares R, Rodriguez-Mahou M, Alvarez E, Vicario JL, et al. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:349–356.
- [315] Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408–2414.
- [316] Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V. Million Women Study C. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ* 2010;340:c912.
- [317] European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [318] O’Leary JG, Zachary K, Misdraji J, Chung RT. De novo autoimmune hepatitis during immune reconstitution in an HIV-infected patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;46:e12–e14.
- [319] Puius YA, Dove LM, Brust DG, Shah DP, Lefkowitz JH. Three cases of autoimmune hepatitis in HIV-infected patients. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:425–429.
- [320] Wan DW, Marks K, Yantiss RK, Talal AH. Autoimmune hepatitis in the HIV-infected patient: a therapeutic dilemma. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:407–413.
- [321] Dyson JK, Webb G, Hirschfield GM, Lohse A, Beuers U, Lindor K, et al. Unmet clinical need in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2015;62:208–218.
- [322] Heon-Klin V, Halbach A, Schlangen M, Schnieders B. Developing a national plan for rare diseases in Germany through concerted action: the national action league for people with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7: A9–A9.
- [323] Olauson A. The Agrenska centre: a socioeconomic case study of rare diseases. *Pharmacoeconomics* 2002;20:73–75.
- [324] Fogarty LA, Curbow BA, Wingard JR, McDonnell K, Somerfield MR. Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety? *J Clin Oncol* 1999;17:371–379.
- [325] Talwalkar JA, Kim WR. Medical and economic impact of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:649–667.
- [326] van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, Stijnen T, Passchier J, de Man RA, et al. Generic and disease-specific health related quality of life of liver patients with various aetiologies: a survey. *Qual Life Res* 2007;16:375–388.
- [327] Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, Wyllie R, Alkhoury N, Worley S, et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:444–450.