

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
гастроэнтеролог
Департамента здравоохранения
города Москвы,
д.м.н. Князев О.В.

О.В. Князев
« 27 » *сентября* 2022 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы

В.А. [подпись]
« 14 » *сентября* 2022 г.



ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА В
УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРНЫХ И ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ
УЧРЕЖДЕНИЙ

Методические рекомендации 77

Москва 2022

УДК 616-002.2
ББК 54.135.1,11
Д- 44

Учреждение-разработчик: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Авторы:

Сандлер Ю. Г. - к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Винницкая Е. В. - д.м.н., заведующая научно-исследовательским отделом гепатологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Александрова Е. Н. - д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Хомерики С. Г. - д.м.н., руководитель отдела патологической анатомии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Салиев К. Г. - младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Рецензенты:

Ильченко Л. Ю. - д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России

Самсонов А. А. - д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России

Методические рекомендации адресованы специалистам медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, гастроэнтерологам, гепатологам, врачам-терапевтам, врачам общей практики.

Диагностика и лечение аутоиммунного гепатита в условиях стационарных и поликлинических учреждений: методические рекомендации / составители: Ю.Г. Сандлер, Е.В. Винницкая, Е.Н. Александрова [и др.]. – М.: ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ». 2022 – 37 с.

Методические рекомендации разработаны в рамках темы научно-исследовательской работы: «Разработка диагностических и прогностических критериев течения и исходов аутоиммунных заболеваний печени»

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN

© Департамент здравоохранения
города Москвы, 2022
© Коллектив авторов, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
I. ВВЕДЕНИЕ	7
II. АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	8
2.1. Определение	8
2.2. Эпидемиология.....	8
2.3. Факторы риска и основные механизмы патогенеза	8
2.4. Классификация аутоиммунного гепатита.....	9
III. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ	10
3.1. Диагностика аутоиммунного гепатита.....	10
3.1.1. Клинические проявления.....	10
3.1.2. Лабораторная диагностика.....	11
3.1.3. Иммунологическая диагностика (методы исследования аутоантител).....	11
3.1.3.1. Серонегативный вариант аутоиммунного гепатита.....	13
3.1.4. Морфологическая диагностика АИГ	13
3.1.5. Инструментальная диагностика.....	21
3.1.6. Система оценки международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG).....	21
3.2. Основные положения по проведению иммуносупрессивной терапии	22
3.2.1. Стандартная иммуносупрессивная терапия.....	22
3.2.2. Альтернативные препараты иммуносупрессивной терапии.....	24
3.2.3. Продолжительность и правила отмены иммуносупрессивной терапии, ремиссия заболевания.....	24
3.3. Клинические аспекты и варианты ответа на иммуносупрессивную терапию	25
3.3.1. Полный биохимический ответ	25
3.3.2. Отсутствие биохимического ответа	25
3.3.3. Неполный биохимический ответ	25
3.3.4. Неудача лечения	26
3.3.5. Непереносимость терапии	26
3.3.5.1. Азатиоприн: непереносимость, противопоказания, осложнения	26
3.3.5.2. Преднизолон: непереносимость, противопоказания, осложнения	26
3.3.6. Рецидив аутоиммунного гепатита	27
3.4. Особенности ведения трудных групп пациентов.....	28
3.4.1. Пациенты на стадии цирроза печени.....	28

3.4.2. Пациенты пожилого возраста	28
3.4.3. Пациенты во время беременности	29
3.4.4. Острый тяжелый аутоиммунный гепатит	29
3.4.5. Перекрестные/вариантные формы аутоиммунного гепатита	30
3.4.6. Аутоиммунный гепатит и неалкогольная жировая болезнь печени.....	30
3.5. Мониторирование клинико-лабораторных показателей на фоне иммуносупрессивной терапии в амбулаторных условиях	30
3.5.1. Мониторирование показателей кальциевого обмена и костной ткани на фоне иммуносупрессивной терапии	31
3.5.2. Выявление и профилактика реактивации ВГВ-инфекции	32
IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	33
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	34
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	36

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АИГ - аутоиммунный гепатит
БП – биопсия печени
ГКС – глюкокортикостероиды
АЗА - азатиоприн
ЦП – цирроз печени
IgG - иммуноглобулин G
ПСХ - первичный склерозирующий холангит
ПБХ - первичный билиарный холангит
HLA - человеческий лейкоцитарный антиген
CD - кластер дифференцировки антигенов лейкоцитов человека
АТ - аутоиммунные антитела
ANA - антиядерные антитела
Anti-SMA - гладкомышечные антитела
Anti-LKM1 – антитела к микросомам печени и почек типа I
Anti-LC1 - антитела к цитозоллю печени типа I
Anti-SLA/LP - антитела против растворимого антигена печени/поджелудочной железы
ЛПП - лекарственное поражение печени
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
МНО – международное нормализованное отношение
АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
ВГН - верхняя граница нормы
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ЩФ - щелочная фосфатаза
СРБ - С-реактивный белок
IgA - иммуноглобулин А
IgM - иммуноглобулин М
НРИФ - непрямая реакция иммунофлуоресценции
ИФА - иммуноферментный анализ
ИБ - иммуноблот
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
Anti-ASGPR – антитела к асиалогликопротеиновому рецептору
АМА-М2 - антимиохондриальные антитела (тип М2)

E2-ПДГ - E2-субъединица пируватдегидрогеназного комплекса
EASL — Европейская ассоциация по изучению печени
IAIHG — международная группа по изучению аутоиммунного гепатита
Anti-Sp100 - антитела к антигену ядрышек
Anti-Gp210 - антитела к антигену комплекса ядерных пор
Anti-LKM3 - антитела к микросомам печени и почек типа 3
pANCA - перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
Anti-Ro52 - антитела к ядерным антигенам
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
ТЭ – транзитная эластография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
ФП - фиброз печени
РКИ – рандомизированные клинические исследования
ИГА - индекс гистологической активности
ОТП - ортотопическая трансплантация печени
ПЗН - преднизолон
ТПМТ - тиопуринметилтрансфераза
AASLD — Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
ММФ – микофенолата мофетил
ОАК – общий анализ крови
NUDT15 - ген, кодирующий фермент Nudix гидролазу 15
MELD - шкала оценки терминальной стадии заболеваний печени
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
ПТИ - протромбиновый индекс
HBsAg - поверхностный антиген гепатита В
Anti-HBc - специфические иммуноглобулины к ядерному антигену вируса гепатита В
ВГВ - вирус гепатита В

I. ВВЕДЕНИЕ

Основные положения, изложенные в методических рекомендациях направлены для обеспечения наилучшей клинической помощи как можно большему количеству пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ).

В последнее десятилетие отмечается увеличение распространенности и заболеваемости аутоиммунного гепатита, как и других аутоиммунных заболеваний, затрагивающий любой возраст, пол и все этнические группы населения. АИГ характеризуется многообразием клинико-лабораторной и морфологической картины, что осложняет своевременную диагностику и адекватную терапию. Диагноз АИГ устанавливается на основании комплексной оценки клинических, биохимических, серологических и гистологических критериев. Биопсия печени (БП) является неотъемлемым компонентом в постановке диагноза АИГ, важна для принятия решения об адекватной дозе иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и подтверждения полной ремиссии заболевания. В дебюте заболевания БП рекомендуется всем больным при отсутствии противопоказаний. При лечении больных АИГ определяющее значение имеет своевременное и оптимальное применение препаратов ИСТ. Большинство больных АИГ хорошо отвечают на стандартную ИСТ: глюкокортикостероиды (ГКС) и азатиоприн (АЗА). ГКС и АЗА являются препаратами выбора для индукции ремиссии, АЗА - препаратом выбора для поддерживающей терапии. Важно соблюдать достаточную длительность поддерживающей терапии. Решение о проведении ИСТ должно основываться на данных об активности болезни, а не на наличии клинических проявлений.

Ранняя диагностика АИГ имеет важное значение, поскольку своевременная и адекватная терапия позволяет сдерживать прогрессирование заболевания, а именно развитие цирроза печени (ЦП) и его осложнений.

Рекомендации описывают главные положения патогенеза заболевания, системы оценки и диагностики АИГ, алгоритмы ИСТ, варианты ответа на терапию и ведение трудных категорий больных АИГ. Их применение будет способствовать повышению знаний врачей, своевременной диагностике и оптимальному ведению данной категории пациентов.

II. АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

2.1. Определение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой иммуноопосредованное прогрессирующее заболевание печени у генетически предрасположенных лиц, характеризующееся гетерогенностью клинических проявлений, повышенным уровнем сывороточных трансаминаз и иммуноглобулина G (IgG), циркулирующими аутоантителами, наличием лимфоплазмочитарной инфильтрации и интерфейсного/пограничного гепатита, а также преимущественно положительным ответом на иммуносупрессивную терапию.

2.2. Эпидемиология

АИГ соответствует определению редкого заболевания, так как его распространенность колеблется от 16 до 18 случаев на 100 000 населения в Европе. Однако, эпидемиологические исследования демонстрируют рост заболеваемости и распространенности АИГ [13, 14, 16].

АИГ встречается у представителей всех рас, этнических групп и возрастов. Первоначально считавшийся болезнью молодых женщин, АИГ встречается у детей и пожилых людей (около 30% случаев пациенты старше 60 лет), около 30% мужчин вовлечены в болезнь и тенденция к увеличению распространенности АИГ среди мужчин остается.

АИГ имеет более высокую общую заболеваемость по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями печени (ПСХ и ПБХ): 1,93 случая на 100 000 человек.

Частота АИГ за последние 10 лет выросла с 1,37 до 2,39 случаев на 100 000 населения [20, 21].

2.3. Факторы риска и основные механизмы патогенеза

Этиология АИГ неизвестна. Несмотря на обширные исследования, точный патогенез АИГ сложен, остается до конца неясным. Общая основная гипотеза заключается в воспалении, вызванном потерей толерантности к собственным антигенам у генетически предрасположенных лиц, у которых развивается aberrантный и гиперактивный иммунный ответ с преимущественным повреждением гепатоцитов. Аутоиммунитет, опосредованный как Т-клетками, так и, В-клетками и иммунная дисрегуляция являются ключевыми механизмами АИГ.

Одна из теорий патогенеза предполагает, что заболевание вызывается экологическим триггером у генетически предрасположенных лиц. Факторы окружающей среды: инфекции (особенно вирусы), ксенобиотики, которые могут иметь структурное сходство с собственными антигенами гепатоцитов (механизм, называемый молекулярной мимикрией), а также измененный состав микробиома кишечника (который служит резервуаром антигенов), вероятно, играют роль триггеров аутоиммунных реакций у предрасположенных лиц.

Генетические факторы влияют на индивидуальную предрасположенность к развитию АИГ. Аллельные варианты (аллели DRB1*) в локусе человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) показали сильную связь с восприимчивостью к АИГ, хотя было идентифицировано несколько локусов, не относящихся к HLA.

Таким образом, сильная ассоциация с различными аллелями HLA-DRB1 поддерживает важную роль клеток CD4+ (Т-хелперов) в развитии заболевания, характерное повышение уровня IgG и выработка чаще всего неспецифических аутоантител - поддерживают роль В-клеток в патогенезе АИГ (Рисунок 1) [15].

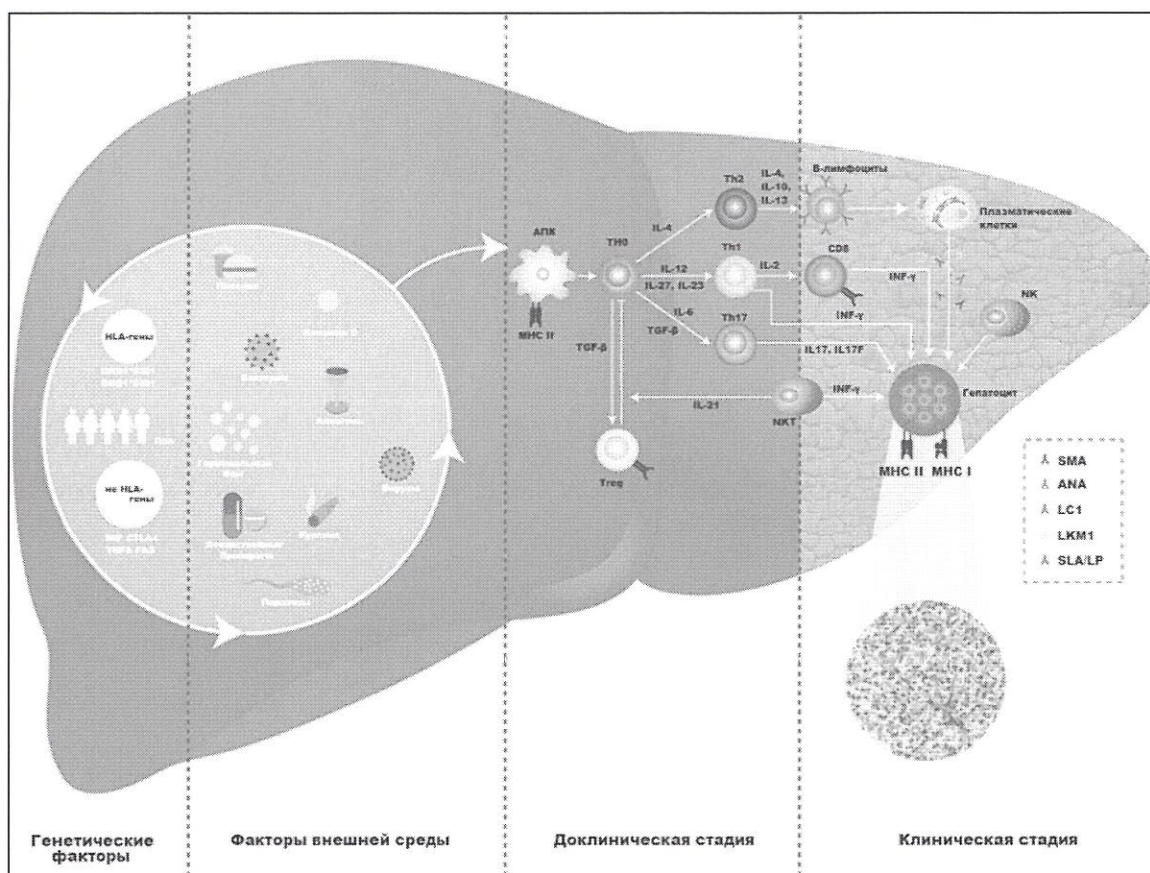


Рисунок 1 - Патогенез аутоиммунного гепатита.

Список сокращений: АПК - антигенпрезентирующая клетка; ANA - антиядерные антитела; CD8 - трансмембранный гликопротеин, служащий корецептором Т-клеточных рецепторов; CTLA4 - ген цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4; HLA - человеческий лейкоцитарный антиген; IFN γ - интерферон гамма; IL - интерлейкин; LC1 - антитела к цитозолу печени типа 1; LKM1 - антитела к микросомам печени и почек типа 1; MHC - главный комплекс гистосовместимости; MIF - фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; NK - естественная клетка-киллер; NKT - естественные Т-клетки-киллеры; SLA/LP - антитела против растворимого антигена печени/поджелудочной железы; SMA - антитела к гладким мышцам; TGF- β - трансформирующий фактор роста бета; Th - Т-хелперная клетка; Treg - Т-регуляторная клетка.

2.4. Классификация аутоиммунного гепатита

Спектр всех клиничко-лабораторных и морфологических проявлений АИГ чрезвычайно многообразен, что создает большие сложности для классификации. Было несколько предложений классифицировать АИГ в соответствии с различными профилями аутоантител (АТ): АИГ-1 типа (ANA/anti-SMA), АИГ-2 типа (anti-LKM-1 и anti-LC1), иногда выделяют АИГ-3 типа (anti-SLA/LP). Различия между АИГ-1 и АИГ-3 выражены меньше, чем между АИГ-1 и АИГ-2. Для АИГ-2 отмечается более тяжелое течение заболевания и необходимость ИСТ на протяжении всей жизни у большинства, и для пациентов с АИГ-3. Обоснованность данного деления АИГ на субтипы в настоящее время остается предметом дискуссий, клиническая целесообразность ее применения не нашла подтверждений, и в настоящее время она может быть полезна для исследовательских целей.

III. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ

3.1. Диагностика аутоиммунного гепатита

Аутоиммунный гепатит – гетерогенное заболевание с флюктуирующей активностью и вариабельностью клинических проявлений, нередко наличием сопутствующих заболеваний печени. Широкий спектр клинических проявлений в сочетании с отсутствием специфических или чувствительных лабораторных маркеров затрудняет диагностику АИГ. Для подтверждения АИГ крайне важно исключить другие причины гепатита, такие как вирусный гепатит, лекарственное поражение печени (ЛПП), алкогольный гепатит или неалкогольный стеатогепатит, болезнь Вильсона-Коновалова, наследственный гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина и др.

АИГ широко ассоциирован с другими аутоиммунными или иммуноопосредованными заболеваниями. Поэтому при сборе анамнеза следует обращать внимание на наличие таких заболеваний как: тиреоидит Хашимото, тиреотоксикоз, витилиго, алопеция, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа, псориаз, целиакия, панникулит, пигментная крапивница, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, полимиозит, увеит и др.

АИГ не имеет патогномичных признаков или маркеров, и для постановки диагноза требуется наличие совокупности всех типичных признаков, которые могут различаться у пациентов с одним и тем же заболеванием и могут возникать при других заболеваниях печени [14].

Важно:

- Всем пациентам с АИГ рекомендуется проводить скрининг на целиакию и заболевания щитовидной железы.
- Пациентам с АИГ рекомендуется обследоваться на предмет ревматоидного артрита, ВЗК, аутоиммунной гемолитической анемии, диабета и других аутоиммунных заболеваний при наличии похожей симптоматики [13].

3.1.1. Клинические проявления

Спектр начальных клинических проявлений разнообразен: от отсутствия явных или легких проявлений поражения печени до тяжелой формы. Клиническая картина АИГ очень неоднородна, значительно варьирует и имеет широкий диапазон по характеру течения АИГ:

- бессимптомное начало - наиболее частый клинический фенотип у женщин старше 50 лет, с манифестацией в виде обострения хронического АИГ;
- появление одного или нескольких неспецифических симптомов: усталость, общее плохое самочувствие, боль в правом подреберье, вялость, недомогание, анорексия, потеря веса, тошнота, зуд, флюктуирующая желтуха, полиартралгии без артрита (иногда возникшие за несколько лет до дебюта); у молодых женщин типичным симптомом может являться аменорея;
- острое начало (около 25% пациентов) проявляется желтухой, сильной усталостью, тошнотой и болью в животе;
- острое тяжелое начало (около 5%) с фульминантной печеночной недостаточностью, определяемая желтухой, МНО ≥ 2 и печеночной энцефалопатией;
- первые клинические проявления АИГ уже на стадии цирроза печени (примерно у 1/3 пациентов на момент постановки диагноза).

Результаты физикального обследования на стадии гепатита, как правило, не информативны. При наличии цирроза печени (ЦП) - могут определяться печеночные знаки ЦП: пальмарная эритема, сосудистые звездочки, спленомегалия и пр.

3.1.2. Лабораторная диагностика

АИГ характеризуется повышенным уровнем аминотрансфераз, пептидами или органоспецифическими аутоантителами, повышенным уровнем IgG и/или γ -глобулина. Характерны изменения следующих лабораторных показателей:

- повышение уровня АЛТ, АСТ (начиная от 3х до более чем 50-кратного превышения ВГН) – синдром цитолиза;
- нормальная или умеренно повышенная активность ферментов, характерных для синдрома холестаза: ГГТП и ЩФ
- общий билирубин – повышается при остром или тяжелом течении АИГ;
- МНО $\geq 1,5$ - при остром и тяжелом течении АИГ;
- мезенхимально-воспалительный синдром: гипергаммаглобулинемия $>1,1$ ВГН; повышение уровня IgG $>1,1$ ВГН; нарастание СОЭ, реже СРБ.

Общее повышение сывороточных гамма-глобулинов, особенно IgG (при нормальных IgM и IgA), является характерным признаком АИГ. Однако, следует помнить, что у пациентов с острым началом заболевания, при котором у больных (в 25–39 % случаев) и в 15% с хроническим течением АИГ IgG может оставаться в пределах нормальных значений [14].

3.1.3. Иммунологическая диагностика (методы исследования аутоантител)

Аутоантитела (АТ) являются основными серологическими маркерами АИГ. Положительные результаты определения АТ входят в число диагностических критериев АИГ [18, 22] и применяются для характеристики клинических подтипов данного заболевания [13, 14]. Методы выявления АТ в сыворотках пациентов с АИГ основаны на использовании непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ), иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблота (ИБ) (табл.1) [8, 9, 10, 11, 16, 17, 24].

Таблица 1 - Характеристика аутоантител при аутоиммунном гепатите.

Аутоантитела	Методы определения	Ассоциация с заболеваниями	Аутоантигены
Антинуклеарные антитела (ANA)	НРИФ, ИФА	АИГ-1, ПБХ, ПСХ, перекрестные синдромы, лекарственный гепатит, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, болезнь Вильсона-Коновалова, НАЖБП	Хроматин, рибонуклеопротеиды и другие компоненты ядра; специфический ядерный антиген отсутствует
Антитела к гладкой мускулатуре (anti-SMA)	НРИФ, ИБ	АИГ-1, ПБХ, ПСХ, перекрестные синдромы, лекарственный гепатит, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, болезнь Вильсона-Коновалова, НАЖБП	Микрофиламенты (F-актин), средние филаменты (виментин, десмин)

Антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM1) Антитела к цитоплазматическому антигену печени (anti-LC1)	НРИФ, ИФА, ИБ	АИГ-2, вирусный гепатит С	Цитохроммоноксигеназа P450 IID6 Формиминотрансфераза циклодезаминаза (FTCD)
Антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (anti-SLA/LP)	ИФА, ИБ	АИГ-1	Синтаза (S), конвертирующая О-фосфосерил-тРНК (Ser) в селеноцистеинил-тРНК (Sec) (SerSecS)
Атипичные перинуклеарные антинейтрофильные антитела (pANCA): перинуклеарные анти-ядерные нейтрофильные антитела (pANNA)	НРИФ	АИГ-1, ПСХ, ВЗК	Неизвестный антиген (тубулин бета?), локализованный в ядерной мембране нейтрофилов
Антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (anti-ASGPR)	ИФА	АИГ-1, АИГ-2	ASGPR
Антимитохондриальные антитела (AMA-M2)	НРИФ, ИФА, ИБ	ПБХ, перекрестный синдром ПБХ/АИГ	Е2-субъединица пируватдегидрогеназного комплекса (Е2-ПДГ)

Согласно рекомендациям EASL и комитета по аутоиммунной серологии IAING, алгоритм исследования аутоантител в сыворотках крови больных АИГ включает два этапа [14, 17, 22].

На первом этапе выполняются скрининговые иммунодиагностические тесты первой линии:

- Определение ANA, anti-SMA, антител к LKM-1, LC-1 в сыворотке крови методом НРИФ с использованием «тройного субстрата» - тканевого комплекса криосрезов печени-почки-желудка крысы/мыши (диагностические титры $\geq 1:40$ у взрослых, $\geq 1:20$ у детей). Данным методом также могут выявляться АМА-М2 (при сочетании АИГ-ПБХ).
- Определение ANA в сыворотке крови методом НРИФ с использованием в качестве субстрата HEp-2 клеток (эпителиальных клеток рака гортани человека) (диагностические титры $\geq 1:160$). НРИФ на HEp-2 клетках считается эталонным скрининговым методом исследования ANA, который по сравнению с НРИФ на тканевых срезах, позволяет не только существенно повысить чувствительность метода, но и дифференцировать различные типы ядерного и цитоплазматического свечения (включая паттерны, характерные для антител к sp100, gp210, центромерам и АМА-М2 при сочетании АИГ-ПБХ).

- Определение антител к SLA/LP в сыворотке крови методами ИФА или иммуноблота.

Примечание: скрининговое исследование ANA с помощью твердофазных методов иммунного анализа (ИФА, ИБ) не рекомендуется, так как идентифицирует антитела к ограниченному количеству (8–10) очищенных/рекомбинантных антигенов или смеси антигенов (ядерному гомогенату) с измененными, либо утраченными эпитопами, что приводит к снижению диагностической чувствительности и увеличению числа ложноотрицательных результатов [16].

На втором этапе выполняются подтверждающие и дополнительные иммунодиагностические тесты второй линии для выявления специфических печеночных аутоантител:

- Определение антител к F-актину, LKM-1, LKM-3, LC-1, sp100, gp210 подтверждающими методами ИФА и ИБ в сыворотках крови пациентов с положительными результатами скринингового исследования ANA, anti-SMA, антител к LKM-1 и LC-1.
- Определение атипичных pANCA в сыворотке крови методом НРИФ на нейтрофилах человека, фиксированных этанолом и формальдегидом (дополнительные тест).
- Определение anti-ASGPR в сыворотке крови методом ИФА (дополнительный тест).

Примечание: при АИГ исследование отдельных антигенспецифических ANA (антител к ДНК, нуклеосомам, гистонам, Ro 52, рибонуклеопротеидам и др.) с помощью ИФА, ИБ и других методов твердофазного иммунного анализа не рекомендуется (за исключением антител к sp100, gp210 и AMA-M2 – маркеров ПБХ при сочетании с АИГ).

3.1.3.1. Серонегативный вариант аутоиммунного гепатита

Около 10–15% пациентов не имеют известных аутоантител – так называемый «серонегативный» вариант АИГ.

Частота предполагаемого серонегативного АИГ у больных с острым и тяжелым течением составляет $\leq 7\%$, а у больных с хроническими проявлениями АИГ - 1–34% [14, 13].

Причины не выявления АТ может быть различны: АТ вырабатываются в ходе болезни и после острого тяжелого старта АИГ в дальнейшем будут определяться, или АТ могут уже отсутствовать на стадии цирроза печени (т.н. «выгоревший» ЦП). Не до конца ясно, вносят ли существенный вклад АТ в патогенез АИГ. Серонегативность при одном тестировании не может исключать АИГ. Повторные тесты могут быть необходимы для обнаружения АТ. Пациенты должны получать ИСТ и наблюдаются также, как и пациенты с наличием АТ.

3.1.4. Морфологическая диагностика АИГ

Биопсия печени - обязательное условие установления диагноза АИГ. Она должна выполняться, если нет абсолютных противопоказаний. Не проведение морфологического исследования может рассматриваться на основе индивидуальных факторов риска и пользы [14, 13].

Биопсия печени (БП) с морфологическим исследованием играет важную роль не только на этапе постановки диагноза АИГ, но и в случаях неполного ответа на оптимальную терапию или решения вопроса об отмене ИСТ при достижении биохимической ремиссии [2, 7, 14].

Морфологическое исследование позволяет лучше распознать активность и наличие некровоспалительного компонента в ткани печени, который бывает трудно выявить и дифференцировать от тяжелого фиброза печени при проведении транзитная эластография (ТЭ), особенно при неоднозначных данных биохимических показателей. БП с последующим исследованием позволяет разграничить острый и хронический АИГ, выявляя преобладание инфильтративных изменений в перипортальной зоне при острых формах, либо в перипортальных участках печёночной дольки при хроническом процессе. В системах бальной оценки вероятности диагноза АИГ гистологическое исследование занимает важное место. Выраженность выявленных гистологических изменений позволяет верифицировать диагноз АИГ как явный, возможный либо маловероятный при комплексной оценке диагноза. Между тем, морфологические критерии для постановки диагноза АИГ не всегда чётко формулируются, а диагностическая значимость их часто по-разному интерпретируется. Иногда на первое место выносятся критерий отсутствия гистологических признаков, характерных для других заболеваний печени, что нередко делает диагноз АИГ диагнозом исключения [3, 5].

Структурные изменения при активном АИГ достаточно выражены. Это обильная инфильтрация портальных трактов, часто с нарушением целостности пограничной пластинки, мостовидные некрозы гепатоцитов, ступенчатые некрозы – т.е. все признаки высокой гистологической активности (Рисунок 2а, 2б, 2в) [4, 6].

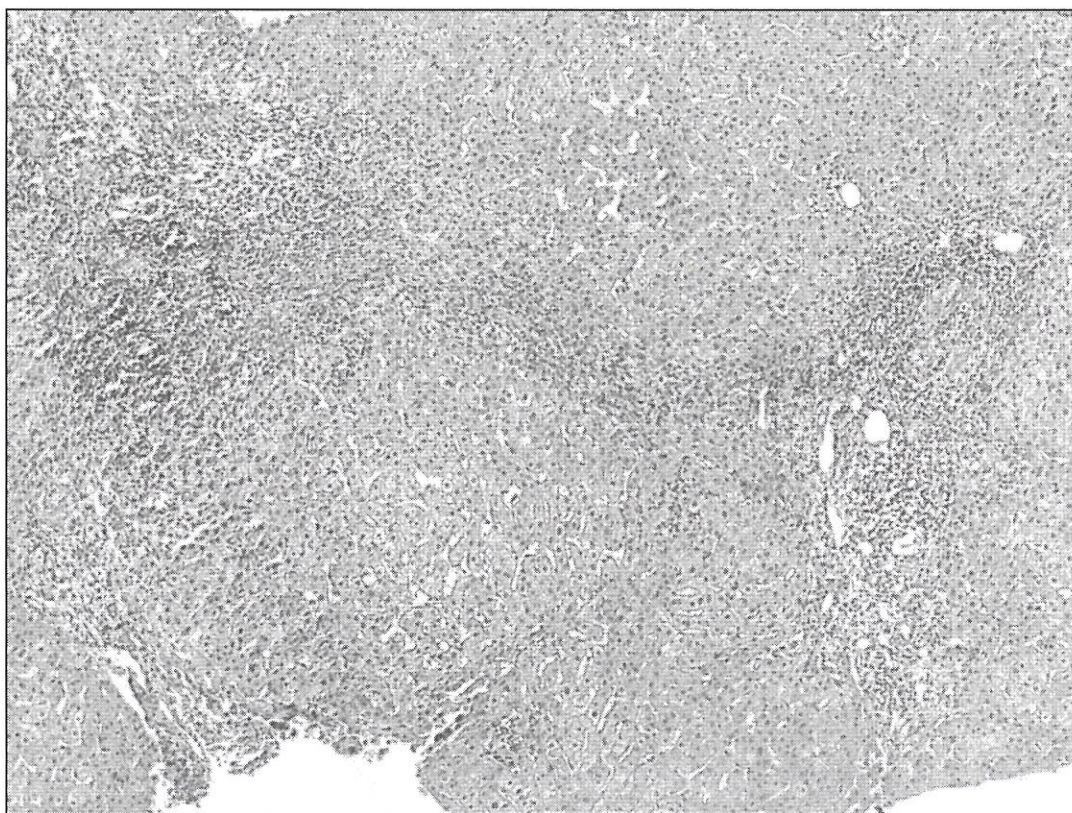


Рисунок 2а - Активный аутоиммунный гепатит. Высокая гистологическая активность. Обильная лимфо-плазмочитарная инфильтрация портальных трактов. Целостность пограничной пластинки нарушена. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: x120.

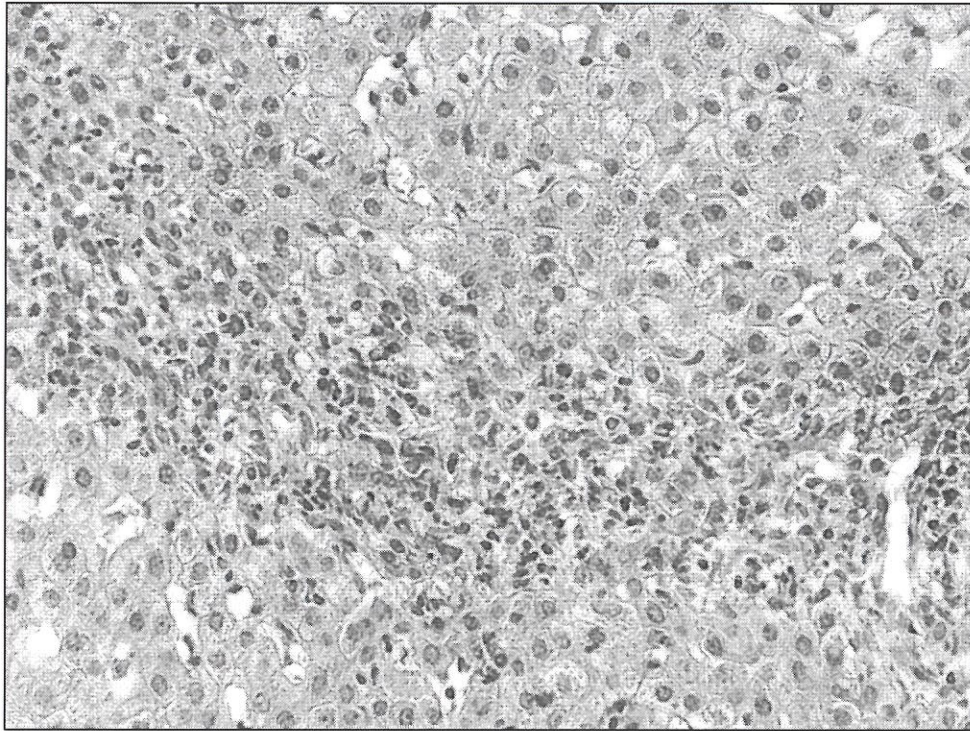


Рисунок 2б - Активный аутоиммунный гепатит. Высокая гистологическая активность. Мостовидные некрозы гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: х300.

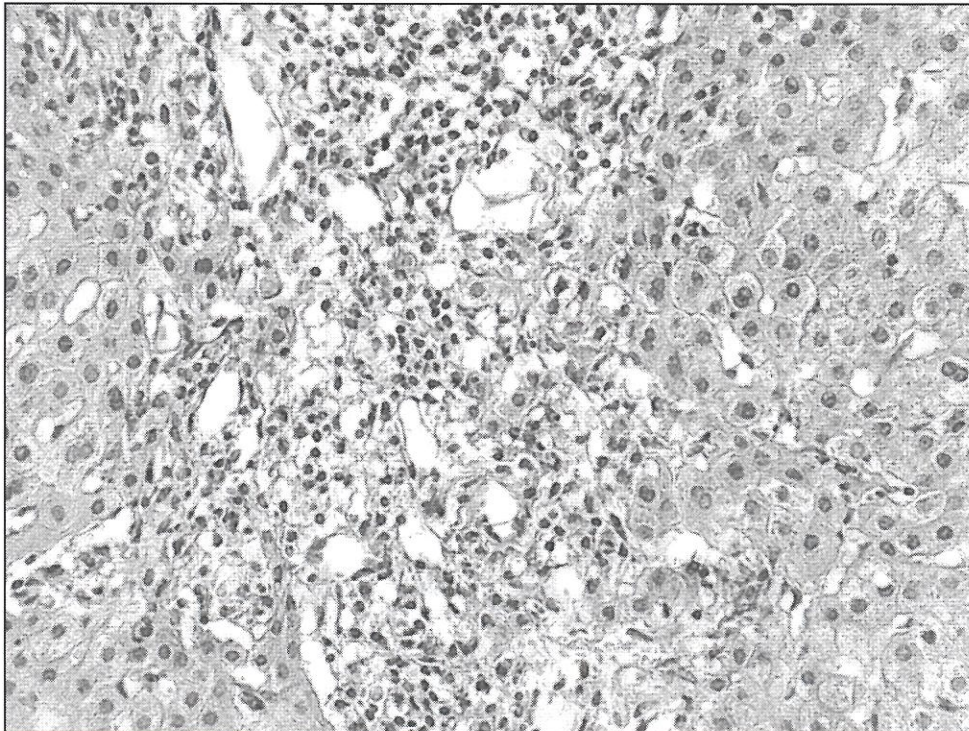


Рисунок 2в - Активный аутоиммунный гепатит. Высокая гистологическая активность. Ступенчатые некрозы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: х300.

Мультилобулярные некрозы гепатоцитов. Некрозы гепатоцитов могут возникать во всех зонах ацинуса. При хроническом воспалении обычно в перипортальной зоне, а при острых формах - вокруг центральных вен (Рисунок 3а, 3б)

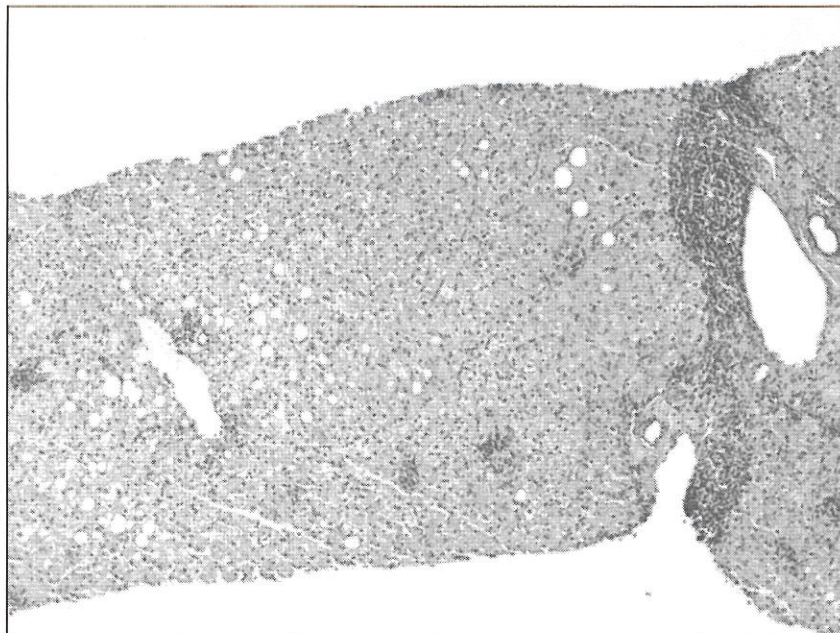


Рисунок 3а - Мультилобулярные некрозы гепатоцитов при АИГ. Некрозы гепатоцитов возникают во всех зонах ацинуса: как перипортально, так и вокруг центральных вен. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: x90.

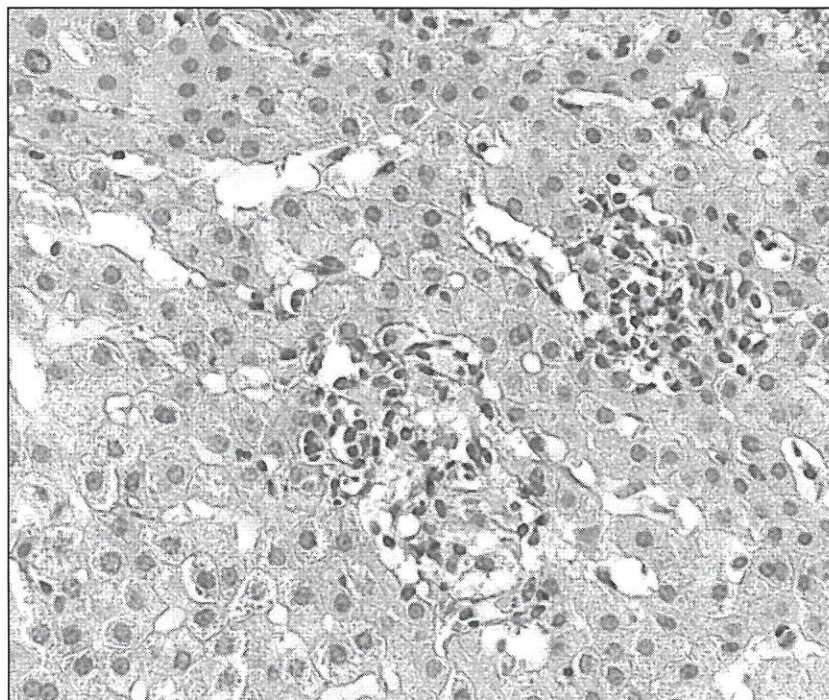


Рисунок 3б - Мультилобулярные некрозы гепатоцитов при АИГ. Очаги представлены группами некротизированных гепатоцитов, среди которых присутствуют клетки воспалительного инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: x500.

Очаги представлены группами некротизированных гепатоцитов, среди которых присутствуют клетки воспалительного инфильтрата. Клетки воспалительного инфильтрата, как портальных трактов, так и лобулярных некрозов представлены, в основном CD3-позитивными активированными Т-лимфоцитами (Рисунок 4а, 4б).

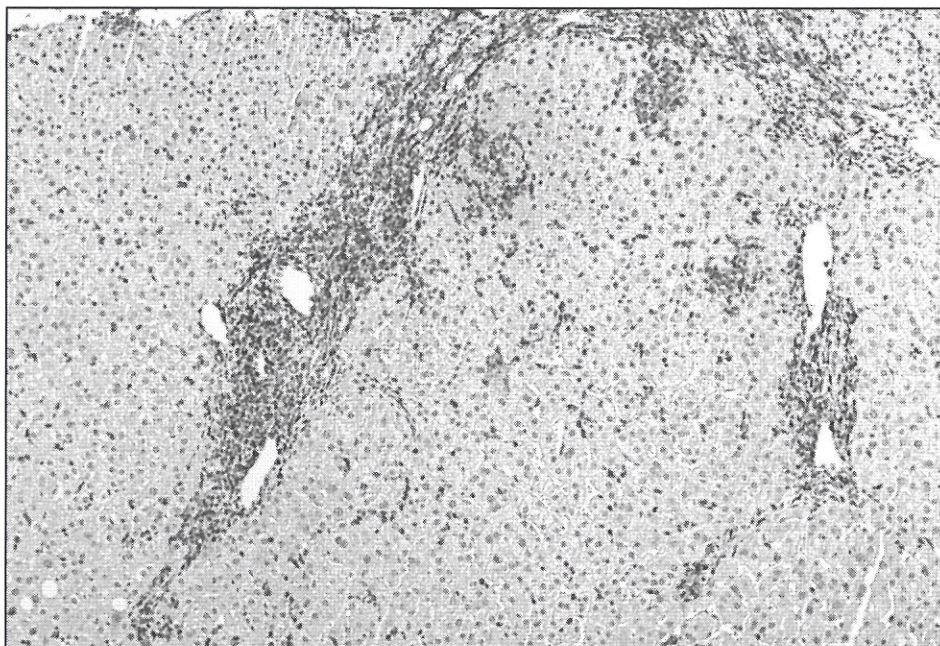


Рисунок 4а - Клетки воспалительного инфильтрата, как портальных трактов, так и лобулярных некрозов представлены, в основном CD3-позитивными активированными Т-лимфоцитами. Увеличение: x120.

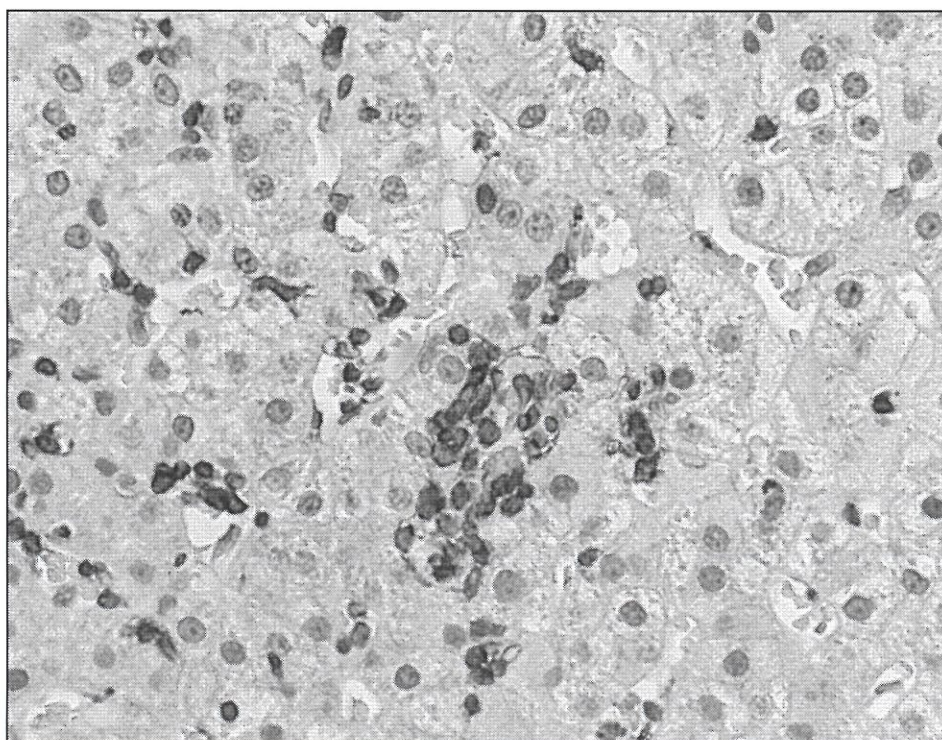


Рисунок 4б - Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD3. Увеличение: x500.

Среди них (иногда в значительных количествах) встречаются и CD138-позитивные плазматические клетки, что является одним из наиболее характерных признаков АИГ (Рисунок 5а, 5б).

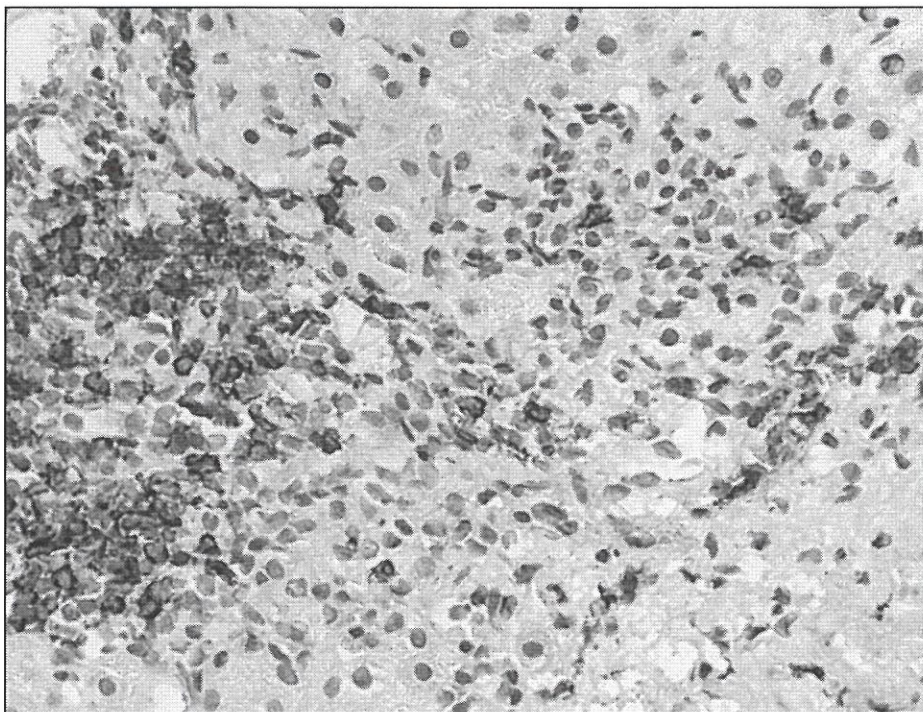


Рисунок 5а - Аутоиммунный гепатит. Большое количество CD138-позитивных плазматических клеток в инфильтрате портальных трактов. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD138. Увеличение: x300.

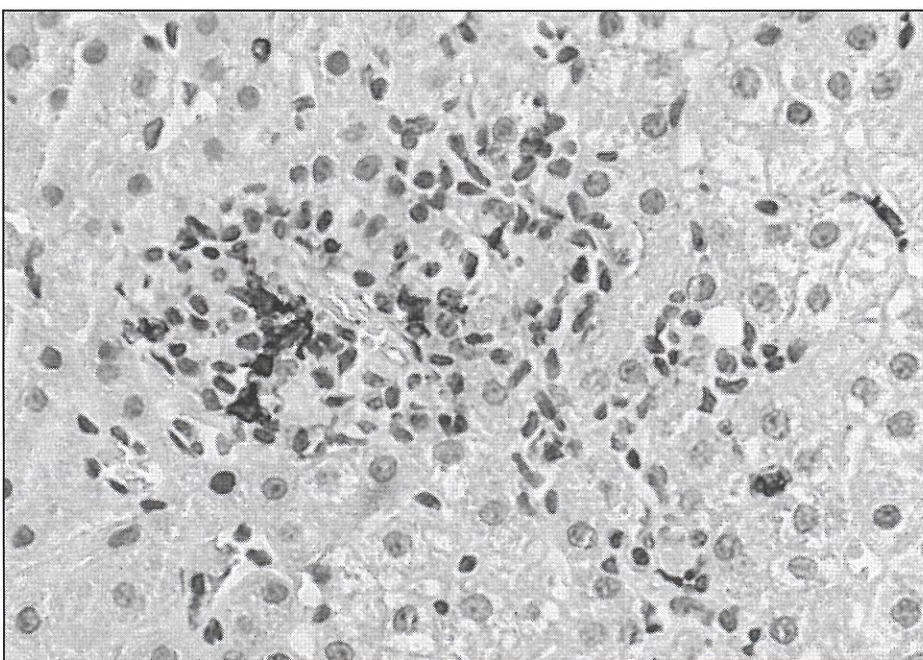


Рисунок 5б - Аутоиммунный гепатит. Большое количество CD138-позитивных плазматических клеток во внутридольковых инфильтратах. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD138. Увеличение: x500.

Эмпериполез подразумевает активное внедрение одной клетки в другую без повреждения последней. Речь идет о внедрении активированных Т-лимфоцитов в цитоплазму гепатоцита (Рисунок 6а, 6б).

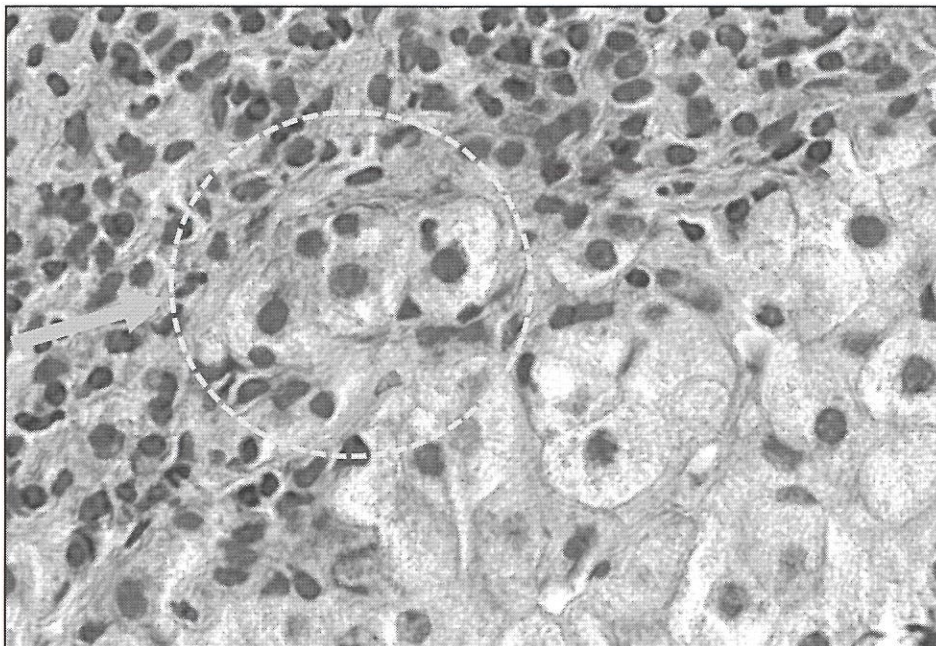


Рисунок 6а - Аутоиммунный гепатит. Гепатоциты с картинами эмпериполеза (указаны стрелками). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: х500.

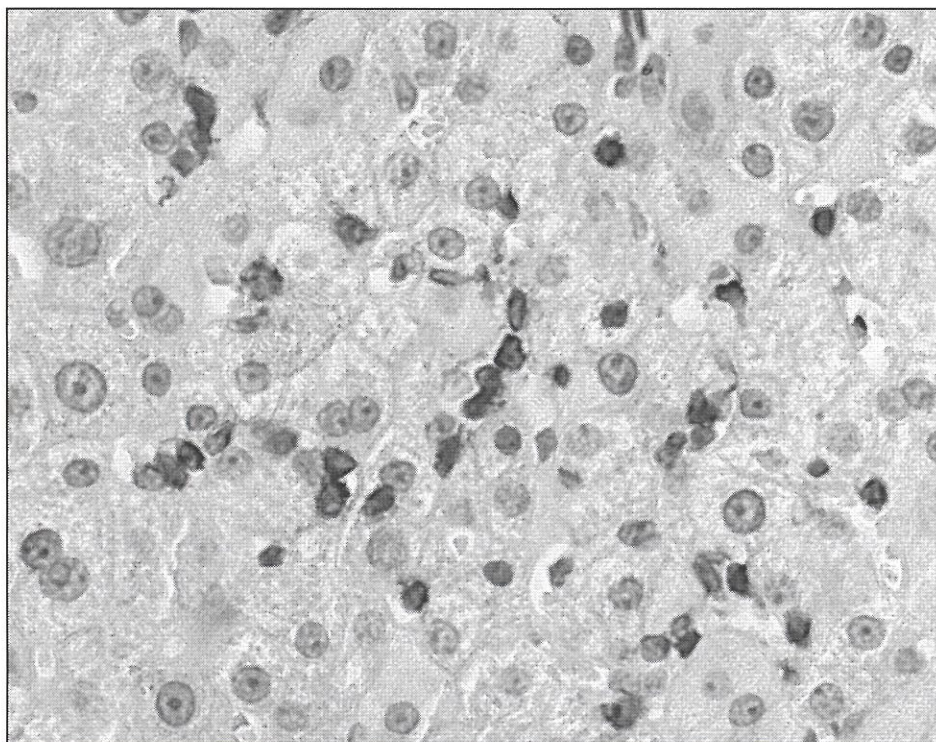


Рисунок 6б - Аутоиммунный гепатит. Часто наблюдается взаимодействие активированных цитотоксических Т-лимфоцитов с ядром гепатоцита, как проявление аутоиммуноагрессии. Окраска: Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD3. Увеличение: х500.

«Без повреждения» это конечно говорится условно, т.к. одной клетке внедриться в другую без повреждения невозможно. Тем более, что процесс этот осуществляют активированные цитотоксические Т-лимфоциты. Часто наблюдается взаимодействие этих клеток с ядром гепатоцита, как проявление аутоиммуноагрессии, и в конечном итоге - разрушение гепатоцитов. Эмпериполез является одним из наиболее характерных проявлений АИГ, хотя в некоторых работах указывается на низкую специфичность этого критерия.

Формирование гепатоцитарных розеток подразумевает группирование нескольких гепатоцитов вокруг одного жёлчного капилляра (Рисунок 7).

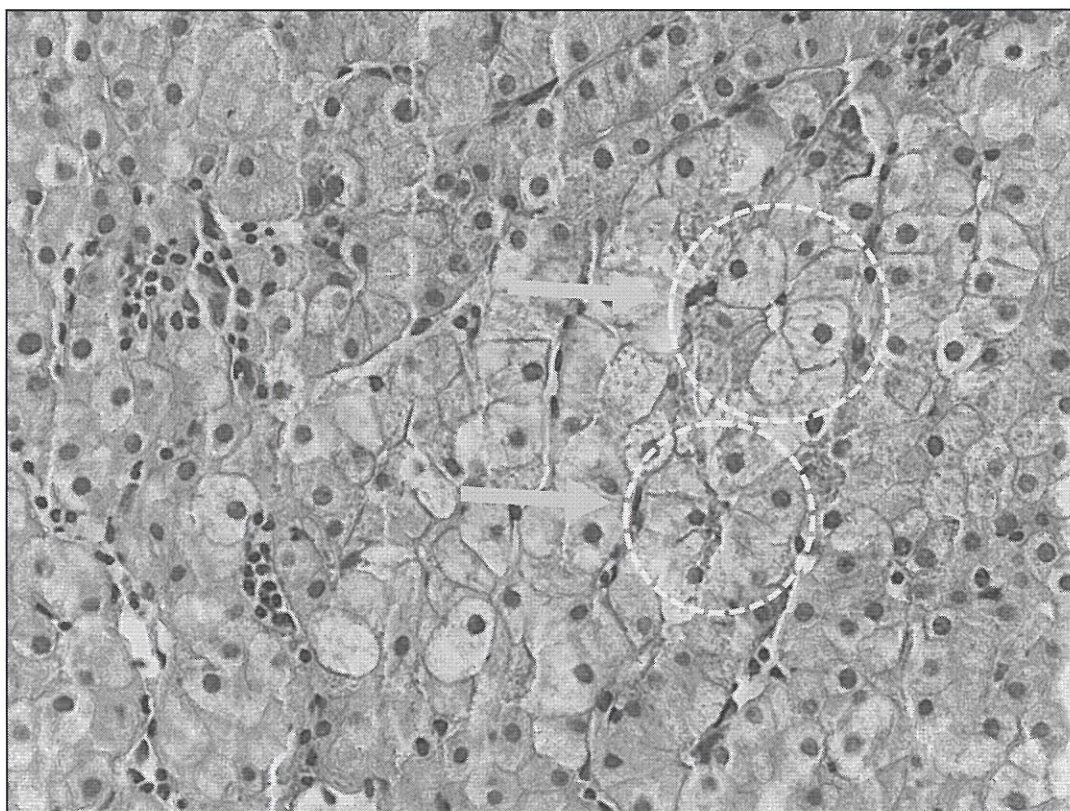


Рисунок 7 - Формирование гепатоцитарных розеток с группированием нескольких гепатоцитов вокруг одного жёлчного капилляра (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x300.

Гепатоцитарные розетки являются отражением компенсаторных процессов, связанных с функционированием гепатоцитов в условиях отёка и деструкции отдельных групп гепатоцитов и последующей интенсификации клеточного обновления. Поэтому этот признак также может наблюдаться и при поражениях печени другой этиологии.

Таким образом, к морфологическим критериям, подлежащим оценке при диагностике АИГ относятся [13, 14]:

1. Гистологическая картина активного гепатита с мультилобулярными некрозами гепатоцитов (*interface hepatitis*).

2. Присутствие плазматических клеток в воспалительном инфильтрате (кластеры из 5 и более клеток).

3. Эмпериполез гепатоцитов (внедрение активированных лимфоцитов в цитоплазму гепатоцита).

4. Гепатоцитарные розетки (небольшие группы гепатоцитов, расположенных вокруг мелкого, центрального просвета).

При этом, ни один из этих критериев не является патогномичным, т.к. может встречаться и при других заболеваниях печени [6]. Однако выявление комплекса этих признаков может помочь в верификации диагноза АИГ в сочетании с данными серологических и биохимических исследований. Данные этих исследований, а также ашампез и клинические проявления заболевания очень важны для морфолога, оценивающего гистологические изменения в печени, и обязательно должны быть для него доступны. В то же время следует учитывать тот факт, что заключение морфолога является важным компонентом диагностического процесса, однако не может считаться определяющим при постановке диагноза АИГ.

3.1.5. Инструментальная диагностика

Инструментальные методы исследования, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и ЭГДС не имеют определяющего значения в диагностике АИГ, несут вспомогательную функцию в определении стадии заболевания, сопутствующей патологии перед началом проведения иммуносупрессивной терапии (ИСТ), а также применяются для динамического наблюдения при проведении ИСТ.

Неинвазивная диагностика фиброза печени (ФП) с помощью транзиентной эластографии (ТЭ) печени рекомендуется применять после снижения воспалительной активности заболевания, поскольку плотность печени, оцениваемая с помощью ТЭ, зависит как от воспаления, так и от фиброза печени и результаты повышенной активности АИГ коррелируют в большей степени с гистологической степенью воспаления, а не стадией ФП. Точность метода в оценке фиброза может быть снижена, если ТЭ проводить в течение первых 3 месяцев от начала терапии.

Таким образом, ТЭ может быть использована для неинвазивной оценки стадий ФП у пациентов с АИГ, но ее следует проводить как минимум через 3-6 месяцев после лечения АИГ, чтобы избежать влияния эффектов воспаления ткани печени [13].

Если у пациентов с АИГ определяются холестатические лабораторные изменения как на этапе установления диагноза, так и в период наблюдения необходимо исключать ПБХ и ПСХ. В случае ПСХ необходимо проводить магниторезонансную холангиографию [13, 14].

3.1.6. Система оценки международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG)

АИГ не имеет строго специфичных, патогномичных диагностических маркеров, и для постановки диагноза требуются комплексная оценка характерных признаков, которые встречаются при АИГ и исключение других заболеваний, которые могут напоминать его.

Для этого Международной группой по аутоиммунным гепатитам (IAIHG) была создана расширенная система оценки в 1999 году [18]. Данная система описывает большое многообразие диагностических критериев, которые оцениваются в баллах и могут помочь в установке диагноза АИГ (Таблица 2), но их достаточно сложно использовать в рутинной практике.

В 2008г была предложена Упрощенная система оценки IAIHG, предложенная с использованием серологических и гистологических критериев [22], учитывающая только четыре параметра, что кажется более легким для повседневного клинического применения.

Однако, упрощенные диагностические критерии IAIHG, 2008 (Таблица 3) оказались надежными в классических подгруппах пациентов с АИГ, но имеют низкую

диагностическую эффективность, поскольку у пациентов могут быть нормальные уровни IgG, отсутствовать АТ, менее надежны у пациентов с атипичным течением (например, острый тяжелый АИГ) и в случаях детского возраста.

Таким образом, в настоящее время диагностические системы оценки рекомендуется использовать для клинической оценки в сложных случаях АИГ и для определения когорт АИГ для клинических исследований [13].

3.2. Основные положения по проведению иммуносупрессивной терапии

Цель иммуносупрессивной терапии (ИСТ): уменьшение воспаления и фиброза печени, достижение полной биохимической и гистологической ремиссии и предотвращение прогрессирования поражения печени.

Она включает в себя: индукцию и поддержание устойчивой ремиссии с возможной последующей отменой лечения, что достижимо у меньшей части пациентов.

Современные схемы ИСТ 1 линии (стандартная ИСТ) основаны на результатах рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и составляют основу практических рекомендаций: Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению АИГ [1], Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени и лечению [14], Американской ассоциации изучения заболеваний печени [13].

Все пациенты с активным АИГ являются кандидатами на ИСТ, за исключением лиц с неактивным заболеванием по клинической, лабораторной и гистологической оценке (ИГА < 4/18), в таком случае проводится регулярный мониторинг биохимических показателей каждые 3 месяца. Пациенты, которым также не показана ИСТ это пациенты с декомпенсированным ЦП из-за рисков декомпенсации, развития печеночной недостаточности, отсутствия соотношения риск-польза. Такие пациенты являются кандидатами для рассмотрения их постановки в лист ожидания ортотопической трансплантации печени (ОТП) [13, 14].

3.2.1. Стандартная иммуносупрессивная терапия

Стандартная ИСТ или ИСТ 1 линии включает в себя применение преднизолона/метилпреднизолона (ПЗН) и азатиоприна (АЗА) (Таблица 4).

Таблица 4 - Препараты стандартной ИСТ.

Неделя	Преднизолон, мг/сутки (или начальная доза 0.5-1 мг/кг/сутки)	Азатиоприн, мг/сутки
1-я	60	-
2-я	60	-
3-я	40	50
4-я	30	50
5-я	25	100*
6-я	20	100
7-я	15	100
8+9-я	12,5	100
с 10-ой	10	100

*АЗА, возможно назначение 1–2 мг/кг, 50-150 мг/сутки

*Доза ПЗН 5 мг соответствует дозе метилпреднизолона 4 мг

В таблице представлена терапия ГКС - ПЗН вместе с АЗА с постепенным снижением дозы до 10 мг/сутки. Далее, уменьшение дозы преднизолона ПЗН до 7,5 мг/сутки при условии нормализации аминотрансфераз и через 3 месяца до 5 мг/сутки, постепенно отменив через 3–4 месяца в зависимости от факторов риска и ответа на лечение, оставив только АЗА. Важно, что АЗА не назначается при уровне билирубина 100 мкмоль/л и выше. Рекомендуется добавлять АЗА через 2 недели после начала приема ГКС, хотя не исключается и одновременное назначение ПЗН (в меньшей дозе 30-40 мг или 0,5 мг/кг/сутки) и АЗА (в дозе 50 мг/сутки с дальнейшим повышением до поддерживающей дозы 1-2 мг/кг, максимально до 150 мг/сутки). Отсроченное начало приема АЗА является важным - позволяет дифференцировать гепатотоксичность АЗА от отсутствия положительной реакции на ГКС [13, 14]. Кроме того, комбинированная терапия особенно полезна у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, неустойчивым сахарным диабетом, остеопорозом, эмоциональной лабильностью, морбидным ожирением.

В то время как монотерапия ПЗН вероятно более предпочтительна, когда добавление АЗА может быть нецелесообразным для пациентов с тяжелой цитопенией, сопутствующим злокачественным новообразованием или установленным дефицитом тиопуринометилтрансферазы (ТПМТ).

Быстрота ответа на ИСТ является наиболее важным показателем исхода, уровни аминотрансфераз в сыворотке крови должны снизиться в течение 2 недель. Идеальным лабораторным ответом является нормализация сывороточных уровней АЛТ, АСТ и IgG.

ИСТ пациентов с АИГ направлена на полный ответ (биохимический и гистологический), схемы лечения должны быть индивидуализированы, в зависимости от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, активности и тяжести течения АИГ.

AASLD рекомендует пациентам при нетяжелом течении АИГ и без ЦП в качестве стандартной терапии применять топический ГКС - будесонид в дозе 9 мг/кг/сутки в сочетании с АЗА 1–2 мг/кг. Следует отметить, что будесонид вызывает меньше системных побочных эффектов из-за 90% скорости клиренса при первом прохождении через печень. Пациентам с ЦП будесонид противопоказан, поскольку портосистемное шунтирование снижает эффективность препарата, увеличивает частоту развития системных побочных эффектов стероидов и увеличивает риски тромбоза воротной вены [13].

При назначении ИСТ контроль эффективности и безопасности терапии в виде оценки лабораторных показателей крови рекомендуется в течении первых 3 месяцев терапии проводить каждые 1-2-4 недели.

При достижении биохимической ремиссии (нормализация АЛТ, АСТ, IgG) проводится поддерживающая терапия:

- низкими дозами ПЗН (<10 мг в сутки) и АЗА или монотерапия АЗА в более высоких дозах (2 мг/кг в сутки), которая для поддержания ремиссии более эффективна, чем монотерапия ПЗН;
- АЗА (1-2мг/кг/сутки), который является препаратом выбора для поддерживающей ремиссию терапии АИГ.

Поддерживающую терапию рекомендуется продолжать минимум 2 года после достижения биохимической ремиссии.

Контроль ее эффективности рекомендуется каждые 3-4 месяца.

По достижении биохимической ремиссии в течении 24 месяцев - лабораторное мониторирование продолжается каждые 4-6 месяцев.

При решении вопроса о полной отмене ИСТ рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении БП для оценки достижения гистологической ремиссии (наличие нормальной морфологии или минимальный гепатит, ИГА<4/18). Отмена ИСТ без оценки

гистологической ремиссии может рассматриваться на основе индивидуальных факторов риска и пользы [13, 14].

3.2.2. Альтернативные препараты иммуносупрессивной терапии

В случае неудовлетворительного ответа на ИСТ I-й линии применяется ряд препаратов в качестве резервной терапии. Основное преимущество альтернативных препаратов: быстрое и мощное иммуносупрессивное действие. Ограничение их применения: невысокий уровень доказательной базы (нет РКИ); при их отмене - быстрое развитие рецидива; наличие побочных эффектов.

Рекомендуется проведение терапии альтернативными препаратами только в условиях специализированных отделений.

Наиболее часто используемые препараты: микофенолата мофетил, ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин), гораздо реже метотрексат, циклофосфамид, инфликсимаб.

Микофенолата мофетил (ММФ), применяется чаще в комбинации с низкими дозами ПЗН.

- Начальная доза ММФ: 750 → 1000 → 2000 мг/сутки.
- ММФ назначается при непереносимости АЗА и эффективнее, чем при неполном ответе на АЗА.

Побочные эффекты: лейкопения, тромбоцитопения, диарея, тошнота, тератогенное действие.

Общая эффективность ММФ в качестве резервной терапии при АИГ относительно высокая (более 60%).

Частота ответа выше у пациентов при непереносимости АЗА, чем у пациентов, не ответивших на стандартную терапию. В целом ММФ хорошо переносился, частота прекращения лечения из-за побочных эффектов была низкой [23].

Циклоспорин применяется в качестве альтернативной терапии при рефрактерном АИГ.

Суточные дозы: 2–3 мг/кг.

Первоначально его уровень обычно поддерживается на более высоких значениях (150-200 нг/мл), а затем через 1 год по достижении биохимической ремиссии снижается до 50-70 нг/мл. Терапия циклоспорином связана с почечной дисфункцией, артериальной гипертензией, нейротоксичностью, требует тщательного мониторинга.

Такролимус применяется преимущественно в качестве терапии «спасения» при рефрактерном АИГ.

Суточная доза: 1–6 мг.

Терапия такролимусом относительно безопасна, однако требует тщательного отбора пациентов [13, 14].

3.2.3. Продолжительность и правила отмены иммуносупрессивной терапии, ремиссия заболевания

ИСТ рекомендуется проводить минимум 3 года или в течение не менее 2 лет после полной нормализации уровня аминотрансфераз и IgG, которые рассматриваются как биохимическая ремиссия и являются необходимым условием для решения вопроса попытки отмены терапии. У пациентов без биохимической ремиссии лечение не прекращают. Если биохимическая ремиссия сохраняется в течение более 2 лет, перед прекращением лечения рекомендуется провести БП [14]. Если гистологическая активность заболевания сохраняется ($ИГА \geq 4$), лечение не прекращают. Восстановление ткани печени до нормального состояния снижает риск последующего рецидива поэтому БП перед отменой ИСТ предпочтительна, но не является обязательной для взрослых [13]. Если же наблюдается гистологическая ремиссия - отсутствие гистологических

признаков воспаления, фиброза или цирроза, или, в тех случаях, когда была обнаружена минимальная остаточная воспалительная активность, отсутствие пограничного гепатита ($\text{ИГА} \leq 3$), в таком случае возможно рассмотреть отмену ИСТ.

У пациентов с ЦП может быть хроническое повышение гамма-глобулина, они могут быть рассмотрены для отмены ИСТ, если другие показатели в норме в течение длительного (≥ 2 лет) периода стабильности.

Пробное прекращение лечения должно осуществляться при тесном сотрудничестве врача и пациента.

3.3. Клинические аспекты и варианты ответа на иммуносупрессивную терапию

Преимущественное большинство пациентов отвечают на ИСТ I-й линии (около 80%). Оценка биохимического ответа при назначении стандартной ИСТ первоначально проводится через 4-8 недель [13].

Проблемы неэффективности стандартной терапии возникают в 20%:

- непереносимость ≈ 5 -10%;
- недостаточный/неудовлетворительный/неполный ответ или отсутствие ответа ≈ 5 -10%.

3.3.1. Полный биохимический ответ

Если получен полный биохимический ответ - нормализация клинической картины и биохимических показателей (АЛТ, IgG), рекомендуется на 8-10 неделе:

- Снижение дозы - ГКС: ПЗН до 5-10 мг/сутки (будесонид до 3 мг), продолжительностью до 6 месяцев, далее по возможности полная отмена.
- АЗА – рекомендуется продолжить прием в качестве поддерживающей дозы длительно, минимум 3 года.
- Мониторинг - каждые 2-4 недели в течении первых 6 месяцев, далее 1 раз в 3-4 месяца в течении 2 -3 лет поддерживающей ИСТ.

3.3.2. Отсутствие биохимического ответа

Расценивается как отсутствие снижения активности аминотрансфераз более чем на 25% через 2-4 недели от начала ИСТ ($< 5\%$) [13, 14].

При полном отсутствии биохимического ответа на проводимую терапию рекомендуется:

- Пересмотреть диагноз;
- Оценить степень соблюдения режима лечения;
- Рассмотреть альтернативные препараты II-й линии.

3.3.3. Неполный биохимический ответ

Расценивается как некоторое улучшение лабораторных показателей, через 2-4 недели от начала терапии, однако эти изменения не соответствуют всем критериям ремиссии ($\approx 10\%$) [13, 14].

В таком случае рекомендуется:

- Увеличить дозу АЗА до 2 мг/кг/день вместе с ПЗН 5-10 мг/день, с повторной БП через 12-18 месяцев.
- У пациентов, получавших в I-й линии ИСТ будесонид, если в дозе 9 мг/сутки нет полного ответа, рекомендуется заменить его на ПЗН (начиная с дозы > 20 мг/сутки).

- Рассмотреть препараты альтернативной терапии.

3.3.4. Неудача лечения

Расценивается как ухудшение результатов лабораторных и гистологических исследований при строгой комплаентности.

- Рекомендуется повысить дозу ПЗН до 60 мг/сутки и АЗА до 2 мг/кг/сутки.

3.3.5. Непереносимость терапии

Характеризуется развитием побочных нежелательных явлений, в результате которых требуется снижения дозы препарата или его отмены.

3.3.5.1. Азатиоприн: непереносимость, противопоказания, осложнения

Развитие побочных эффектов/нежелательных явлений на АЗА в целом может встречаться $\approx 25\%$ случаев, но непереносимость с развитием нежелательных явлений, требующая отмены АЗА $\approx 5-10\%$ [13, 14].

Тщательный мониторинг гематологических реакций со стороны общего анализа крови (ОАК) всех пациентов, начавших лечение АЗА, является обязательным. Развитие лейкопении или тромбоцитопении требует снижения дозы или отмены препарата. АЗА следует отменить, если цитопения не регрессирует в течение 1-2 недель.

Чаще всего непереносимость связана со сниженной активностью или дефицитом тиопуринометилтрансферазы (ТПМТ) - фермента, участвующего в метаболизме АЗА. В таком случае рекомендуется:

- отменить АЗА, продолжить монотерапию ПЗН.
- заменить АЗА на ММФ (750-1000-2000 мг/сутки) + низкая доза ПЗН.

Для оценки непереносимости АЗА рекомендуется для определения статуса ТПМТ. Рекомендовано проводить генетическое исследование полиморфизмов ТРМТ для профилактики АЗА-индуцированного гепатита. Также в последнее время рекомендуется оценивать полиморфизм гена NUDT15, который кодирует фермент, который относится к суперсемейству гидролаз Нудикс, чтобы исключить возможность ранней тяжелой лейкопении, а также риском развития аллопеции [13, 14, 17].

3.3.5.2. Преднизолон: непереносимость, противопоказания, осложнения

Развитие побочных эффектов на ПЗН достигает $\approx 80\%$ в течении первых 2 лет терапии, но требующие отмены терапии: $\approx 15\%$. Продолжительная монотерапия ПЗН, особенно в дозах >10 мг/сутки, нередко связана с развитием известных нежелательных явлений со стороны препарата и ее следует избегать [13, 14]. В таблице представлены все нежелательные явления на ПЗН и АЗА и способы управления.

Таблица 5 - Побочные эффекты, связанные с длительным применением препаратов I-й линии.

Лекарственный препарат	Побочные эффекты	Варианты коррекции
Преднизолон	Косметические: лунообразное лицо, гирсутизм, алопеция, стрии. Системные: увеличение массы тела, непереносимость	Активно снижать дозу ПЗН до самой низкой, необходимой для достижения ремиссии, при достижении ремиссии- полная отмена, оставить только АЗА.

	<p>глюкозы/диабет, гипертония, ожирение, остеопороз, компрессия позвонков, катаракта, глаукома, оппортунистические инфекции.</p> <p>Качество жизни: эмоциональная нестабильность, психоз, депрессия, тревожность.</p>	<p>Замена на будесонид.</p> <p>Обследование у офтальмолога на катаракту и глаукому.</p> <p>Влиять на образ жизни при метаболическом синдроме.</p> <p>Мониторинг плотности костей.</p> <p>Применение витамина D и кальция.</p> <p>Активный скрининг и контроль качества жизни и симптомов психического здоровья.</p>
Азатиоприн	<p>Угнетение костномозгового кроветворения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Легкая степень до 46% • Тяжелая степень до 6%. <p>Желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота, панкреатит.</p> <p>Холестатическое поражение печени (редко).</p> <p>Неопластический: немеланомный рак кожи.</p>	<p>Перед назначением рекомендуется исследование на статус метаболитора ТРМТ (особенно всем пациентам с ЦП).</p> <p>Контроль ОАК не реже одного раза в 3-6 месяцев, особенно при компенсированном ЦП.</p> <p>Уменьшить дозу, если возникает легкая цитопения, прекратить - при тяжелой.</p> <p>Симптоматическая терапия диспепсии: разбить на несколько приемов, принимать после еды. Отмена: при тяжелой тошноте, рвоте.</p> <p>Прекратить прием при развитии холестатического гепатита.</p> <p>Избегать прямого солнечного света и ежегодный дерматологический скрининг на рак кожи.</p> <p>Не рекомендуется при остром тяжелом АИГ и декомпенсированном ЦП.</p>

3.3.6. Рецидив аутоиммунного гепатита

Рецидив определяется как обострение заболевания (повторное появление повышения трансаминаз и/или IgG), которое происходит после достижения ремиссии и отмены препарата или в результате несоблюдения режима лечения.

Рецидивы заболевания достаточно часты (50–90%) после отмены ИСТ и обычно возникают в первые 12 месяцев после прекращения лечения. В случае рецидива

повышение уровня IgG может предшествовать повышению активности аминотрансфераз. БП не требуется для подтверждения рецидива. Возможен более поздний рецидив, через 2-3 года после отмены ИСТ. Данный факт свидетельствует о имеющейся большой сложности возможности полной отмены ИСТ у пациентов с АИГ и подчеркивает необходимость регулярного пожизненного наблюдения за пациентами после отмены терапии.

В случае рецидива ИСТ следует возобновить препаратами I-й линии и по достижению клинического и лабораторного разрешения рецидива дозу АЗА следует увеличить до 2 мг/кг/сутки по мере постепенной и полной отмены ПЗН. Впоследствии АЗА следует продолжать неопределенно долго в качестве непрерывной поддерживающей терапии [13, 14, 19].

3.4. Особенности ведения трудных групп пациентов

3.4.1. Пациенты на стадии цирроза печени

Всем пациентам с ЦП в исходе АИГ, класс А по Child-Pugh, независимо от гистологической активности, рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении стандартной ИСТ [13, 14].

Решение о назначении препаратов принимается индивидуально, с учетом риска развития побочных эффектом, возраста и наличия сопутствующих заболеваний

Начало терапии (индукция ремиссии):

- ГКС: ПЗН – назначаются более низкие дозы: 20-40 мг/кг/сутки;
- добавление АЗА через 2 недели, обязательно определять статус ТПМТ [13];
- мониторинг лабораторных показателей каждые 1-2 недели;
- провести оценку биохимического ответа через 4-8 недель.

Если биохимический ответ получен рекомендуется:

- снижение ПЗН до 5-10 мг/сутки;
- если АЗА назначался – продолжить его прием;
- мониторинг осуществляется каждые 2-4 недели.

Биохимический ответ не получен:

- пересмотреть диагноз;
- рассмотреть альтернативные препараты II-й линии.

Поддерживающая ИСТ по достижении биохимической ремиссии:

- если возможно, отменить ГКС, оставить АЗА в поддерживающей дозе 1-2 мг/кг/сутки, с учетом мониторинга лабораторных показателей и риска развития побочных явлений;
- по достижении биохимической ремиссии в течении 24 месяцев рекомендуется проводить лабораторный мониторинг каждые 4-6 месяцев;
- при решении вопроса об отмене ИСТ рассмотреть вопрос о биопсии печени (БП может не проводиться) [13, 14].

3.4.2. Пациенты пожилого возраста

- Решение об инициации ИСТ у пожилых пациентов зависит от возраста и сопутствующей патологии, активности заболевания и принимается индивидуально у каждого пациента.
- Пожилым пациентам ИСТ рекомендуется рассмотреть при наличии значимой воспалительной активности и выраженного/тяжелого фиброза печени. Целесообразность проведения ИСТ при ИГА < 4 при отсутствии клинических проявлений не установлена.

- Терапию нужно подбирать с учетом сопутствующих заболеваний и рисков развития побочных эффектов от ИСТ.
- Рекомендуются невысокие дозы препаратов I-й линии. ПЗН (20-40 мг/сутки) и АЗА (50 мг/сутки). Пациентам пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями подбирать кортикостероидную терапию следует очень аккуратно. При отсутствии ЦП и высокой вероятности связанного с лечением ГКС обострения, плохо контролируемого сахарного диабета, артериальной гипертензии, остеопороза рекомендуется выбрать будесонид 9 мг в сутки и АЗА 50 мг в сутки или 1 мг/кг в сутки.
- Пожилые пациенты быстрее достигают биохимической ремиссии.
- ИСТ может не проводиться у пожилых пациентов с бессимптомным течением, минимальным фиброзом, если нет биохимических и гистологических признаков активности заболевания, особенно у пациентов со значительными сопутствующими заболеваниями. Такие пациенты требуют постоянного динамического наблюдения (АЛТ, IgG 1 раз в 3-4 месяца) [13, 14].

3.4.3. Пациенты во время беременности

- Контролируемый АИГ не является противопоказанием к беременности и к грудному вскармливанию.
- Оптимально планирование беременности при АИГ можно рекомендовать при достижении и сохранении биохимической ремиссии в течение года.
- Во время беременности ИСТ не должна прерываться. Принимать поддерживающие дозы ПЗН и/или АЗА рекомендуется на протяжении всей беременности.
- Во время беременности и после родов следует тщательно контролировать течение АИГ в связи с его возможной активацией, что может потребовать усиления ИСТ.
- Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется дородовое консультирование по поводу неблагоприятного влияния активного течения АИГ на беременность, риска обострений во время беременности и, особенно, после родов.
- ММФ противопоказан во время беременности, женщины должны быть проинформированы о неблагоприятном влиянии ММФ на беременность до начала лечения ММФ [13, 14].

3.4.4. Острый тяжелый аутоиммунный гепатит

Терапию следует начинать с высоких доз ПЗН в/в (60-100 мг/сутки). АЗА не применяется. Мониторинг показателей крови рекомендуется проводить каждые 12-24 часа.

Ответ на терапию рекомендуется провести через 7-14 дней (оценка MELD, снижение АЛТ и билирубина). Пациенты с острым тяжелым АИГ, у которых лабораторные показатели не улучшаются или наблюдается клиническое ухудшение в течение 1-2 недель терапии ГКС, должны быть обследованы на проведение ОТП.

Если через 7-14 дней биохимический ответ получен рекомендуется:

- медленно снижать ГКС;
- рассмотреть добавление АЗА при снижении билирубина ниже 100 мкмоль/л (предварительно рекомендуется провести обследование на ТПМТ) [13];
- продолжать мониторинг каждые 1-2 недели

Если биохимический ответ не получен рекомендуется:

- пересмотреть диагноз;
- рассмотреть альтернативные препараты иммуносупрессивной терапии 2 линии;
- проведение ОТП (особенно при наличии печеночной энцефалопатии).

При достижении биохимической ремиссии рекомендуется:

- применение низких доз препаратов ИСТ для поддержания ремиссии;
- продолжать мониторинг показателей каждые 3-4 месяца;
- ИСТ не отменяется [13, 14].

3.4.5. Перекрестные/вариантные формы аутоиммунного гепатита

Отсутствуют универсальные определения «Overlap syndrome»: перекрестный синдром, варианты формы АИГ и т.д. Ввиду низкой распространенности синдромов АИГ, отсутствуют РКИ о возможностях терапии для данной категории пациентов.

Для пациентов с АИГ и признаками ПБХ («вариантный синдром АИГ-ПБХ») рекомендуется комбинированная терапия: ИСТ и препараты УДХК (13–15 мг/кг/сутки).

Для пациентов с АИГ и признаками ПСХ («вариантный синдром АИГ-ПСХ») рекомендуется добавление УДХК (10 мг/кг х 2 раза в день, не превышающая 1,5-2 г/сутки) к ИСТ [13, 14].

У пациентов с преобладанием АИГ альтернативный подход заключается в том, чтобы начинать только с ИСТ, а затем добавлять УДХК, если ответ недостаточен.

3.4.6. Аутоиммунный гепатит и неалкогольная жировая болезнь печени

Гистологические признаки НАЖБП присутствуют у 17-30% взрослых пациентов с АИГ [13].

Сопутствующая НАЖБП может положительно влиять на ответ при проведении ИСТ. Рекомендуются невысокие дозы ПЗН, в случае отсутствия ЦП рекомендуется применять будесонид, в сочетании с АЗА. При достижении биохимической ремиссии рекомендуется продолжать АЗА в поддерживающей ремиссию дозе (1-2 мг/кг).

3.5. Мониторинг клинико-лабораторных показателей на фоне иммуносупрессивной терапии в амбулаторных условиях

Частота и объем мониторинга клинико-лабораторных показателей и проведения инструментальных исследований у пациентов с АИГ на фоне ИСТ определяются активностью и стадией заболевания (наличие/отсутствие компенсированного ЦП), сроками инициации ИСТ, возрастом пациента, наличием коморбидных состояний.

В подавляющем большинстве случаев пациенты с АИГ находящиеся на ИСТ как на стадии индукции терапии, так и поддерживающей ИСТ стадию биохимической ремиссии без признаков прогрессирования заболевания могут продолжить наблюдение и лечение у терапевта или гастроэнтеролога поликлиники по месту жительства.

Пациенты, которым назначена индукционная ИСТ с применением системных или топических ГКС и АЗА или которые находятся на стадии поддерживающей биохимическую ремиссию ИСТ должны проходить обследование согласно рекомендациям выписной медицинской документации (выписного эпикриза из истории болезни) стационара.

На стадии индукции ремиссии рекомендуется проводить:

- клинический анализ крови - 1 раз в 2-4 недели;
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубин общий/прямой, креатинин, холестерин, глюкоза, калий) 1 раз в 2-4 недели; IgG и коагулограмма (МНО/ПТИ) – 1 раз в месяц

На стадии поддержания ремиссии:

- клинический анализ крови - 1 раз в 1-3-6 месяцев;
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубин общий/прямой, альбумин, креатинин, холестерин, глюкоза, калий) IgG и коагулограмма (МНО/ПТИ) - 1 раз в 1-3-6 месяцев;
- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 3 месяца (пациентам на стадии ЦП) и 6 месяцев – без ЦП, ЭГДС 1 раз в 1-2 года, в случае прогрессирования заболевания проводить УЗИ и ЭГДС по требованию;
- ТЭ печени для контроля за стадией фиброза печени – 1 раз в 12 месяцев.

Учитывая имеющийся у пациентов с АИГ на стадии ЦП повышенный риск формирования гепатоцеллюлярной карциномы или холангиокарциномы (особенно при АИГ и ПСХ), рекомендуется дополнительно проводить:

- исследование крови на α -фетопротеин - 1 раз в 6 месяцев;
- проведение УЗИ органов брюшной полости - 1 раз в 6 месяцев.

В случае отсутствия клинически значимых отклонений или отрицательной динамики от предыдущих показателей, продолжать терапию в амбулаторных условиях.

В случае подозрения на рецидив, не-ответ на терапию, развитие выраженных нежелательных явлений, требующих отмены ИСТ пациент направляется к специалисту гастроэнтерологу/гепатологу с опытом ведения данной категории больных.

Пациенты с АИГ на стадии ЦП класс В или С по Child-Pugh нуждаются в более тщательном и частом мониторинговании клинико-лабораторных показателей. Такие пациенты должны быть направлены в специализированный центр для рассмотрения вопроса о необходимости постановки в лист ожидания для проведения трансплантации печени. Динамическое мониторингование клинической картины и лабораторных показателей, а также коррекцию симптоматической терапии рекомендуется проводить согласно выписной медицинской документации у каждого пациента индивидуально.

В случае декомпенсации заболевания, развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической, пациентов с АИГ рекомендуется направлять на госпитализацию в специализированное отделение.

После отмены ИСТ пациенты должны активно наблюдаться. Диспансерное наблюдение продолжается в течение всей жизни.

3.5.1. Мониторирование показателей кальциевого обмена и костной ткани на фоне иммуносупрессивной терапии

- Минеральная денситометрия костной ткани должна проводиться исходно у всех пациентов с АИГ, имеющих факторы риска остеопороза и повторяться каждые 2-3 года непрерывного лечения ГКС.
- Уровни 25-гидроксивитамина D в сыворотке рекомендуется определять при постановке диагноза и затем ежегодно.
- Препараты кальция (1000–1200 мг/сутки) и витамина D (не менее 400–800 МЕ/сутки) следует назначать во время терапии ГКС и по клиническим показаниям у пациентов с недостаточностью витамина D.
- Терапия бисфосфонатами показана пациентам с АИГ и подтвержденным остеопорозом.
- Оценку всех признаков метаболического синдрома рекомендуется проводить до и во время терапии, а его наличие может потребовать индивидуальной коррекции терапии и изменения образа жизни [13].

3.5.2. Выявление и профилактика реактивации ВГВ-инфекции

- Пациенты с АИГ, которые являются HBsAg-негативными, но anti-HBc-положительными должны проходить периодическое серологическое тестирование на HBsAg и ДНК ВГВ во время ИСТ для выявления возможной реактивации ВГВ и необходимости противовирусной терапии (ПВТ) по требованию.
- Пациенты с серологическими признаками предшествующей инфекции ВГВ, получающие лечение высокими дозами ГКС или другие препараты ИСТ имеют умеренный риск реактивации ВГВ и должны рассматриваться как кандидаты на превентивную ПВТ [13].

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутоиммунный гепатит прогрессирующее без лечения, иммуноопосредованное заболевание печени, поражающее все возрастные группы во всем мире. АИГ возникает у генетически предрасположенных лиц, когда различные триггеры, приводят к опосредованному Т-клетками иммунному ответу, нацеленному на аутоантигены печени. Этот иммунный ответ неадекватно контролируется из-за нарушения регуляторных механизмов. Диагноз АИГ устанавливается на основании обнаружении аутоантител, гипергаммаглобулинемии и пограничного гепатита при гистологическом исследовании печени и исключении вирусных, наследственных, метаболических, холестатических и лекарственно-индуцированных заболеваний, которые могут напоминать АИГ. Признаки не являются патогномичными для АИГ, что создает трудности в диагностике АИГ. Своевременная диагностика имеет решающее значение, поскольку нелеченый АИГ быстро прогрессирует и ведет к циррозу печени, декомпенсации и тяжелым осложнениям.

Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG) разработала диагностические системы оценки, которые помогают как в исследованиях, так и в клинической практике. Основой лечения АИГ является иммуносупрессивная терапия, которую следует начинать сразу же после установления диагноза. Стандартные схемы лечения включают относительно высокие дозы ПЗН, которые снижаются по мере введения АЗА. Цель ИСТ - полная нормализация лабораторных и гистологических показателей, что позволит остановить прогрессирование заболевания. Добиться полной пожизненной ремиссии удастся небольшой когорте пациентов. Пациенты с АИГ требуют крайне длительного и постоянного динамического наблюдения, в том числе и после отмены ИСТ. Трансплантация печени является вариантом спасения жизни для тех пациентов, у которых диагноз установлен поздно, на стадии декомпенсированного цирроза печени, когда иммуносупрессивная терапия не возможна и заболевание прогрессирует до терминальной стадии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, Д.И. Абдулганиева // М.; 2013. – 21 с.
2. Ключевые положения Российского консенсуса по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. / Е.В. Винницкая, Ю.Г. Сандлер, Д.Т. Абдурахманов и др. // Фарматека, 2017. № S5. – с. 47-55
3. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. / У. Лейшнер // М.: «Анахарсис», 2005. - 176с.
4. Логинов А.С. Клиническая морфология печени. / А.С. Логинов, Л.И. Аруин // М.: «Медицина», 1985. - 240с.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. / С.Д. Подымова // М., ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. - 984с.
6. Серов В.В. Морфологическая диагностика заболеваний печени. / В.В. Серов, К. Лапиш // М.: «Медицина», 1989. - 336с.
7. Шварц В.Я. Аутоиммунный гепатит. / В.Я. Шварц, А.М. Ногаллер // «Клиническая медицина», 2013. - №9. – с. 57-61.
8. Autoimmune hepatitis. / G. Mieli-Vergani, D. Vergani, A.J. Czaja et al. // Nat Rev Dis Primers, 2018. – Vol. 4:18017.
9. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. / D.P. Bogdanos, P. Invernizzi, I.R. Mackay et al. // World J Gastroenterol, 2008. - 14 (21) - P. 3374-87.
10. Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. / A.J. Czaja // Dig Dis Sci, 2010. - 55 – P. 2144–2161.
11. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. / R. Liberal, C.R. Grant, M.S. Longhi et al. // Autoimmun Rev, 2014. – P. 435-40.
12. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. / M.P. Manns, A.J. Czaja, J. D. Gorham et al. // Hepatology, 2010. - Vol. 51, №6. – P. 2193–2213.
13. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver. / C.L. Mack, D. Adams, D.N. Assis et al. // Diseases. Hepatology. 2020. – 72 – P. 671–722.
14. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. / A.W. Lohse, O. Chazouilleres, G. Dalekos et al. // J Hepatol, 2015. – P. 971–1004.
15. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. / F. Annarosa, P. Restrepo-Jiménez, M.F. Secchi et al. // Journal of Autoimmunity, 2018. – P. 133–43.
16. Grønбæk L. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. / L. Grønбæk, H. Vilstrup, P. Jepsen. // Journal Hepatology, 2014. – P. 612–617.
17. International autoimmune hepatitis group. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the international autoimmune hepatitis group. / D. Vergani, F. Alvarez, F.B. Bianchi et al. // Journal Hepatology, 2004. – Vol. 4. – P. 677–683.
18. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. / F. Alvarez, P.A. Berg, F.B. Bianchi et al. // Journal of Hepatology, 1999. - 31 (5) - p. 929-38.
19. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. / A. Komori // Clin Mol Hepatol, 2021. – P. 58-69.

20. Lamba M. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis. / M. Lamba, J.H. Ngu, C.A.M. Stedman. // Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. – P. 573-579.
21. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? / J.H. Ngu, K. Bechly, B.A. Chapman et al. // J Gastroenterol Hepatol, 2010. – Vol. 25, №10 – P. 1681-6.
22. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. American association for the study of liver diseases. / E.M. Hennes, M. Zeniya, A.J. Czaja et al. // Hepatology, 2008. – P. 169-76.
23. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. / P. Santiago, I. Schwartz, L. Tamariz et al. // Aliment Pharmacol Ther, 2019. – Vol. 49, №7 – P. 830-839.
24. Terziroli B.B. Serology in autoimmune hepatitis: A clinical-practice approach. / B.B. Terziroli, G. Mieli-Vergani, D. Vergani // Eur J Intern Med, 2018. – Vol. 48. – P. 35–43.
25. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: evaluation of the methodology for immunoserological testing. / J. Galaski, C. Weiler-Normann, M. Schakat et al. // Journal Hepatology, 2021. – P. 312-320.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 2 - Пересмотренные расширенные диагностические критерии аутоиммунного гепатита (AIHG 1999) [18].

Параметр	ВГН/статус	Баллы
Женский пол	да	+2
Соотношение ЩФ/АСТ (АЛТ)	<1.5	+2
	1.5-3.0	0
	>3.0	-2
γ-глобулины или IgG	>2.0	+3
	1.5-2.0	+2
	1.0-1.5	+1
	<1.0	0
ANA, anti-SMA, anti-LKM1	>2.0	+3
	2.0	+2
	1.0	+1
	<1.0	0
AMA-M2	положительный	-4
Маркеры вирусных гепатитов	положительные	-3
	отрицательные	+3
Гепатотоксичное воздействие лекарственных препаратов	присутствует	-4
	отсутствует	+1
Среднее употребление этанола (г/сутки)	<25	+2
	>60	-2
Гистологические данные	Интерфейс-гепатит	+3
	Лимфоплазмочитарная инфильтрация	+1
	Розеткообразование	+1
	Изменения желчевыводящих протоков	-3
	Другие атипичные проявления	-3
	Ничего из перечисленного	-5
Аутоиммунные заболевания	Присутствуют	+2
Иные антитела	Присутствуют	+2
HLA DRB1*03 или HLA DRB1*04	Присутствуют	+1
Ответ на ИСТ	Полный	+2
	Рецидив после отмены	+3

Интерпретация результатов:

Общий балл до терапии - определенный: >15, вероятный: 10-15

Общий балл после терапии - определенный: >17, вероятный: 12-17

Сокращения: ВГН – верхняя граница нормы, IgG – иммуноглобулин G, ANA – антинуклеарные антитела, anti-SMA – антигладкомышечные антитела, anti-LKM1 – антитела к микросомам печени и почек типа 1, ЩФ – щелочная фосфатаза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, АМА-M2 – антимитохондриальные антитела, HLA – человеческий лейкоцитарный антиген.

Таблица 3 - Упрощенные диагностические критерии аутоиммунного гепатита [22]

Параметр	ВГН/статус	Баллы
ANA или anti-SMA	=ВГН	+1
или F-актин (НРИФ Hep2)* [16]	1:80 - 1:160**	
ANA или anti-SMA	≥2 ВГН	+2
или F-актин (НРИФ Hep2)* [16]	>1:160 – 1:320**	
anti-LKM1	≥ВГН	+2
anti-SLA/LP	положительный	+2
IgG	>1 ВГН	+1
	>1.1 ВГН	+2
Гистологическая картина	1 или 2 категории типичного АИГ	+1
	Типичный АИГ (интерфейс-гепатит, розетки и эмпериполез)	+2
	присутствуют критерии альтернативного диагноза	0
Вирусные маркеры	отрицательные	+2

*Если, не смотря на отрицательный результат ИФА, остается подозрение на аутоиммунный гепатит, рекомендовано дополнительно провести НРИФ.

**Результаты могут быть интерпретированы согласно локально установленным пороговым титрам.

Интерпретация результатов: определенный: ≥6, вероятный: ≥7

Сокращения: АИГ – аутоиммунный гепатит, ВГН – верхняя граница нормы, IgG – иммуноглобулин G, ANA – антинуклеарные антитела, anti SMA – антигладкомышечные антитела, НРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции, anti-LKM1 - антитела к микросомам печени и почек типа 1, Anti-SLA/LP - антитела против растворимого антигена печени/поджелудочной железы, Hep2 – перевиваемая клеточная линия аденокарциномы гортани человека.