

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российская гастроэнтерологическая ассоциация

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И
ЛЕЧЕНИЮ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА**

Москва - 2013

Рекомендации подготовлены сотрудниками кафедры и клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» академиком РАМН, профессором, д.м.н. В.Т. Ивашкиным, ведущим научным сотрудником, д.м.н. А.О. Буеверовым, профессором, д.м.н. М.В. Маевской и доцентом кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», д.м.н. Д.И. Абдулганиевой

Содержание

Введение

Скрининг

Диагностика

Клинические, лабораторные и гистологические критерии

Серологическая оценка

Классификация

Показания к лечению

Абсолютные

Относительные

Лечение не показано

Схемы лечения

Базисная терапия

Альтернативная терапия

Трансплантация печени

Естественное течение и прогноз

Литература

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител. Современные представления о патогенезе АИГ предусматривают взаимодействие факторов окружающей среды, нарушения механизмов иммунной толерантности и генетической предрасположенности. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих некровоспалительных и фибротических изменений в печени.

АИГ рассматривается как относительно редкая болезнь: его распространенность в Европе и США составляет 3-17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – 0,1-1,9 случаев на 100 000. Таким образом, в РФ количество этих пациентов, по приблизительным подсчетам, составляет 10-20 тыс. Это сопоставимо с распространенностью других аутоиммунных заболеваний – первичного билиарного цирроза, системной красной волчанки, миастении гравис и др. По данным европейской и североамериканской статистики, больные АИГ составляют до 20% всех больных хроническим гепатитом. «Криптогенный» цирроз, развившийся через несколько лет после дебюта «гепатита неуточненной этиологии», при целенаправленном обследовании во многих случаях демонстрирует определенные признаки АИГ.

Скрининг

Скрининговое обследование на АИГ не проводится ввиду относительной редкости заболевания и отсутствия надежных скрининговых маркеров. Вместе с тем АИГ следует включать в круг дифференциального диагноза в случаях любого гепатита неуточненной этиологии, а также известной этиологии при атипичном течении, принимая во внимание возможность развития перекрестных синдромов. Следует учитывать, что женщины болеют чаще мужчин (3-4 : 1).

Диагностика

Диагностические критерии АИГ и система оценки были разработаны Международной группой по изучению АИГ (IAIGH) в 1993 и пересмотрены в 1999 (**таблица 1**).

Пересмотренная международная система оценки была создана специально для проведения клинических исследований, чтобы их можно было сравнивать между собой (**таблица 2**); также она может быть применима в диагностически неясных случаях, когда описательных критериев, приведенных в таблице 1, недостаточно (Уровень В).

В оценочную систему включен ответ на иммуносупрессивную терапию, и этот показатель можно интерпретировать как до, так и после лечения. Если сумма баллов до лечения составила 10 и выше, после лечения – 12 и выше, то можно говорить о «вероятном» АИГ. Суммарный показатель до лечения 10 баллов имеет чувствительность 100%, специфичность 73% и диагностическую точность 67%. Суммарный показатель до лечения 15 баллов свидетельствует об «определенном» АИГ: чувствительность 95%, специфичность 97%, диагностическая точность – 94%.

В 2008 г. были предложены упрощенные диагностические критерии АИГ, включающие наличие аутоантител, повышение сывороточного IgG, гистологические признаки и отсутствие маркеров вирусных гепатитов (**таблица 3**). Следует принимать во внимание, что с одной стороны, выбранные показатели характеризуются довольно высокой чувствительностью и специфичностью, с другой – «укороченный перечень» повышает вероятность диагностической ошибки, как например, в случае алкогольного или лекарственного гепатита (Уровень С).

Клинические, лабораторные и гистологические критерии

Для установления диагноза АИГ необходимо наличие определенных клинических и лабораторных признаков, а также исключение других причин, которые могут вызывать развитие хронического гепатита или цирроза печени. Необходимо уточнить количество потребляемого алкоголя и применение гепатотоксичных препаратов. При оценке лабораторных показателей следует обратить внимание на изменения в показателях АЛТ, АСТ, ЩФ, уровня альбумина, γ -глобулинов, IgG и билирубина. АИГ может протекать бессимптомно в 34-45% случаев. Как правило, эти пациенты – мужчины, уровень АЛТ у них значительно ниже в момент дебюта заболевания, чем у пациентов с клиническими проявлениями. Гистологические изменения, включая частоту перехода в цирроз, одинаковы как у бессимптомных больных, так и у пациентов с клиническими проявлениями. Учитывая тот факт, что у 70% бессимптомных пациентов в дебюте по мере прогрессирования болезни развиваются клинические проявления, эта группа должна находиться под тщательным наблюдением.

Рекомендуется проведение биопсии печени в дебюте болезни всем больным как для постановки диагноза, так и для принятия решения о проведении терапии. В случае острого дебюта отсутствие гистологических данных не должно быть препятствием для начала терапии. Основным гистологическим признаком АИГ является межуточный (перипортальный, interface) гепатит, к типичным признакам также относят лимфоплазматитарную инфильтрацию. Необходимо отметить, что специфических гистологических признаков АИГ не существует, и отсутствие плазматитарной инфильтрации не исключает диагноз. В инфильтрате могут присутствовать эозинофилы; наблюдаются ступенчатые, мостовидные, мультилобулярные некрозы. Портальные повреждения обычно не затрагивают желчные протоки, гранулемы встречаются редко. Иногда встречаются центрлобулярные (в 3-й зоне ацинуса) повреждения. При всех формах заболевания присутствует выраженный в той или иной степени фиброз.

У части больных имеются гистологические признаки как АИГ, так и других заболеваний, таких как ПБЦ, ПСХ или аутоиммунный холангит. Определенные гистологические данные, такие как дуктопении или деструктивный холангит могут указывать на наличие синдромов «аутоиммунного перекреста». Признаки стеатоза или перегрузки железом могут свидетельствовать об альтернативном или дополнительном диагнозе: неалкогольном стеатогепатите, болезни Вильсона, хроническом гепатите С, лекарственном поражении печени, наследственном гемахроматозе.

Серологическая оценка

Антинуклеарные аутоантитела (ANA), антигладкомышечные аутоантитела (SMA), антитела к микросомам печени и почек 1 типа (анти-LKM-1) и антитела к печеночно-цитозольному антигену (анти-LC1) являются основными серологическими маркерами диагностики АИГ. У 96% взрослых пациентов с АИГ определяются ANA, SMA или оба маркера, у 4% имеются анти-LKM-1 или анти-LC1. Обычно при наличии анти-LKM-1 аутоантител ANA и SMA отрицательные.

Аутоантитела неспецифичны для АИГ, и их образование зависит от особенностей течения болезни. Низкий титр аутоантител не исключает диагноз АИГ, также как только их высокий титр при отсутствии других признаков не подтверждает этот диагноз. У серонегативных пациентов выработка аутоантител может манифестировать позднее, по мере прогрессирования заболевания. У взрослых титр аутоантител слабо коррелирует с активностью, характером течения болезни и ответом на проводимую терапию.

Классификация

На основании профиля серологических маркеров различают 2 типа АИГ. Выделение 3-го типа АИГ большинством специалистов не поддерживается, так как его серологический маркер (анти-SLA) встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа.

При АИГ 1-го типа встречаются ANA и SMA или оба вида аутоантител; 80% всех случаев АИГ относятся к 1-му типу. 70% пациентов – женщины, пик заболеваемости приходится на возраст от 16 до 30 лет. 50% пациентов старше 30 лет, 23% старше 60 лет. Часто (15-34% случаев) встречаются ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреодит, ревматоидный артрит, целиакия, язвенный колит и другие. На момент установления диагноза цирротическая стадия болезни констатируется у 24%.

АИГ 2-го типа характеризуется положительными анти-LKM-1 и/или анти-LC1 и/или анти-LC3 аутоантителами. Подавляющее большинство (80-96%) больных АИГ 2-го типа – дети. Данный тип характеризуется высокой частотой сопутствующих иммуноопосредованных заболеваний, нередко острым дебютом и быстрым прогрессированием до стадии цирроза.

Показания к лечению

Абсолютные

Три РКИ продемонстрировали, что у пациентов с активностью АСТ выше нормы в 10 раз или у пациентов с повышением АСТ более чем в 5 раз в сочетании с повышением уровня γ -глобулинов в 2 раза в отсутствие адекватного лечения смертность достигает 60% в течение 6 мес. Наличие в дебюте гистологических признаков в виде мостовидных некрозов или мультилобулярных некрозов приводит к прогрессированию в цирроз у 82% нелеченых пациентов и ассоциированы с 45%-ной смертностью в течение 5 лет. Данные лабораторные и гистологические признаки активности болезни в дебюте служат абсолютным показанием для лечения глюкокортикостероидами (ГКС). Системные проявления АИГ, такие как выраженная слабость и артралгия, также являются абсолютным показанием к лечению, вне зависимости от других показателей (Уровень А).

Относительные

Естественное течение АИГ у пациентов со слабовыраженными симптомами и с незначительными лабораторными и гистологическими изменениями неизвестно. Проспективные РКИ у этой категории больных не проводились, поэтому показания к лечению четко не определены и рассматриваются в каждом случае отдельно (Уровень С). У бессимптомных больных с неактивным циррозом продемонстрирована хорошая выживаемость без иммуносупрессоров. Также у пациентов с неактивным гепатитом без цирроза печени 10-летняя выживаемость без лечения составила 80%. Не существует рекомендаций, по которым можно было бы определить эту группу пациентов с «безопасной» болезнью, которым не нужна терапия. В группе бессимптомных пациентов с низкой активностью заболевания возможна спонтанная ремиссия, однако она отмечается гораздо реже (12% и 63%, соответственно), и развивается более медленно по сравнению с пациентами, получающими лечение. Более того, у бессимптомных пациентов с низкой активностью заболевания, не получающих иммуносупрессивную терапию, 10-летняя выживаемость ниже чем у аналогичных пациентов на фоне лечения (67% и 98%, соответственно). При рассмотрении вопроса о проведении терапии необходимо принимать во внимание побочные эффекты, связанные с приемом иммуносупрессоров. Таким образом, учитывая, что у бессимптомных больных с легким течением АИГ может наблюдаться прогрессирование заболевания, назначение иммуносупрессоров обосновано. В первую очередь это относится к молодым пациентам, которые хорошо переносят лечение. Более сдержанная тактика целесообразна в отношении больных с неактивным циррозом, постменопаузальной остеопенией, выраженной эмоциональной лабильностью или психическими расстройствами, плохо контролируемой артериальной гипертензией, декомпенсированным диабетом.

Лечение не показано

Иммуносупрессивная терапия эффективна только у больных с клиническими, лабораторными или гистологическими признаками активного воспаления в печени. У пациентов с неактивным циррозом эффект от терапии сомнителен (Уровень С). При этом у них имеется повышенный риск развития побочных эффектов: гипоальбуминемия и портосистемное шунтирование крови могут повлиять на связывание преднизолона с белками крови и распределение свободного преднизолона. У пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом, остеопенией, психическими расстройствами или выраженным остеопорозом надо тщательно обосновать необходимость назначения ГКС. Азатиоприн не следует назначать больным с выраженной цитопенией (лейкоциты

ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты ниже $50 \times 10^9/\text{л}$) или с известной непереносимостью препарата (таблица 4).

Схемы лечения

Базисная терапия

Препаратами выбора служат *преднизолон* или *метилпреднизолон*; применение последнего может быть сопряжено с меньшими побочными эффектами ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности. С целью повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения дозы и, соответственно, побочного действия кортикостероидов к терапии нередко добавляется *азатиоприн*, представляющий собой производное 6-меркаптопурина и обладающий антипролиферативной активностью (таблица 5). В случае недостаточной эффективности стандартных схем иммуносупрессии возможно повышение дозы азатиоприна до 150 мг в сутки, что не сопровождается существенным увеличением частоты побочных эффектов.

Обе схемы лечения продемонстрировали одинаковую эффективность: 5- и 10-летняя выживаемость больных на фоне адекватной иммуносупрессии составляет 94% и 90% соответственно (Уровень В). Однако полное исчезновение биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания, позволяющее ставить вопрос об отмене препаратов, наблюдается лишь у 31%. Морфологическая ремиссия АИГ запаздывает на 3-6 мес по отношению к биохимической, поэтому перед отменой иммуносупрессоров обязательно выполнение биопсии печени для констатации исчезновения гистологических признаков активности АИГ.

Результаты стандартной иммуносупрессии могут быть представлены 4 вариантами: ремиссией, рецидивом, резистентностью и стабилизацией.

Ремиссия представляет собой полную нормализацию всех параметров, отражающих активность гепатита, включая гистологические. В связи с невозможностью с патогенетической позиции достижения полного выздоровления от АИГ, данный исход является оптимальным вне зависимости от режима терапии и ассоциирован с наилучшим отдаленным прогнозом. Через 24 мес лечения ремиссия констатируется у 65-75% больных.

Неполная ремиссия, иногда обозначаемая как «стабилизация», подразумевает остановку прогрессирования болезни без достижения полной ремиссии. Хотя у 90% таких

больных удается достигнуть ремиссии в течении 3 лет стандартной терапии, такой вариант ответа должен служить основанием для возможного пересмотра лечебной тактики, а также поиска дополнительных причин поражения печени, в том числе таких как перекрестные аутоиммунные синдромы.

Рецидив констатируется по повышению активности aminотрансфераз, с клинической симптоматикой либо без нее, во время лечения, в период снижения доз иммуносупрессоров или на фоне полной отмены препаратов. По обобщенным литературным, а также нашим собственным данным, рецидив наблюдается у 50% пациентов в течение 6 мес после прекращения терапии и у 80% через 3 года. Он ассоциирован с формированием цирроза у 38% больных и развитием печеночной недостаточности у 14%. Рецидив нередко требует возвращения к иницилирующим дозам преднизолона и азатиоприна, либо, по крайней мере, их повышения по сравнению с исходными.

Резистентность характеризуется прогрессированием клинических, биохимических и гистологических проявлений болезни на фоне адекватной иммуносупрессивной терапии. Данный вариант наблюдается у 10% больных и требует тщательной ревизии первоначального диагноза, предусматривающей исключение других причин острого или хронического гепатита. Если диагноз АИГ подтверждается, такой пациент рассматривается в качестве кандидата на альтернативные методы терапии, либо, в случае неуклонного прогрессирования, на трансплантацию печени.

Альтернативная терапия

Будесонид. Синтетический ГКС, характеризующийся активным печеночным метаболизмом, высокой аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам и низкой частотой системных побочных эффектов. При пероральном приеме препарат на 90% задерживается печенью, где в высоких концентрациях воздействует на патогенные лимфоциты. Исследования продемонстрировали неоднозначные результаты относительно частоты достижения ремиссии АИГ. Формирование портосистемных шунтов увеличивает системную концентрацию препарата. По-видимому, основное преимущество будесонида перед преднизолоном заключается в возможности длительной поддерживающей терапии у больных на доцирротической стадии с рано проявляющимся побочным действием системных стероидов (Уровень С).

Микофенолат мофетила. Конкурентный ингибитор инозин-монофосфат-дегидрогеназы, необходимой для синтеза пуриновых нуклеотидов. Действие

микофенолата ограничено активированными Т- и В-лимфоцитами, что обуславливает ограничение нежелательной системной иммуносупрессии. Ретроспективный анализ 37 пациентов, не ответивших или не переносивших лечение азатиоприном, установил, что ответ на микофенолат наблюдался лишь у половины, а в случае отсутствия эффекта от азатиоприна терапия микофенолатом не привела к желаемому результату в 75% случаев. Дозировка – 2 г/сут (Уровень С).

Циклоспорин А. Липофильный циклический 11-аминокислотный пептид, продуцируемый *Tolipocladium inflatum*. Механизм его действия определяется влиянием на Ca^{2+} -зависимую передачу внутриклеточного сигнала и следующим за этим подавлением Т-клеточного звена иммунного ответа посредством репрессии гена, кодирующего интерлейкин-2. В ряде исследований продемонстрирована индукция стойкой ремиссии АИГ на фоне лечения циклоспорином как у детей, так и взрослых. Дозировка – 2,5-5 мг/кг/сут. Широкое применение циклоспорина в качестве препарата первой линии ограничено серьезными нежелательными явлениями, такими как артериальная гипертензия, нефропатия, гиперлипидемия, инфекционные осложнения и др (Уровень С).

Такролимус. Макролидное лактоновое соединение, имеющее аналогичный циклоспориноу механизм действия, но более выраженный и опосредованный связыванием с другим иммуофиллином. Пилотные исследования продемонстрировали возможность достижения биохимической ремиссии на фоне длительного применения такролимуса, в том числе у стероидорезистентных больных АИГ. Дозировка – 0,05-0,1 мг/кг/сут. Из нежелательных явлений чаще всего отмечается умеренное повышение креатинина и азота мочевины (Уровень С).

Циклофосфамид. Назначается вместе с преднизолоном в дозе 1–1,5 мг/кг/сут, как правило, у пациентов с непереносимостью азатиоприна. У некоторых больных возможен альтернирующий прием (50 мг через день). Длительное лечение нежелательно ввиду риска гематологических побочных эффектов (Уровень С).

Другие альтернативные стратегии лечения АИГ включают назначение метотрексата, 6-тиогуанина, инфликсимаба (анти-TNF α) и ритуксимаба (анти-CD20), однако клинических данных на сегодняшний день недостаточно для оценки профиля эффективности и безопасности.

Возможность отмены иммуносупрессоров рассматривается у пациентов не ранее чем через 6 мес после достижения полной клинической, биохимической и иммунологической ремиссии. Перед отменой целесообразно выполнение биопсии печени для констатации

отсутствия некровоспалительных изменений. Учитывая высокую частоту рецидива заболевания, обязательно динамическое наблюдение за пациентом с исследованием биохимических показателей (АЛТ, АСТ) 1 раз в 3 мес, иммунологических (γ-глобулинов, IgG) – 1 раз в 6 мес.

Трансплантация печени

Приблизительно у 10% больных АИГ трансплантация печени является единственным способом ликвидации непосредственной угрозы жизни. Обычно основанием для включения в лист ожидания служит появление признаков декомпенсации цирроза или кровотечение из варикознорасширенных вен пищевода. Однако явная резистентность к проводимой терапии и неуклонное прогрессирование заболевания позволяют рассматривать в качестве кандидатов на пересадку печени больных на доцирротической стадии. В этих случаях показания определяются как множественными рецидивами на фоне применения стандартных и альтернативных схем медикаментозной иммуносупрессии, так и выраженными побочными эффектами стероидной и цитостатической терапии: остеопорозом, артериальной гипертензией, изъязвлениями пищеварительного тракта, диабетом, лейкопенией. В качестве признаков угрожающей печеночной недостаточности рассматриваются нарастающая гипербилирубинемия и мультилобулярные некрозы в биоптате.

Прогноз трансплантации благоприятный: 5-летняя выживаемость превышает 90%. Вместе с тем следует учитывать возможность рецидива, частота которого составляет в среднем 10-35%. Риск рецидива выше у HLA DR3-позитивных больных, при наличии анти-LKM-1, дискордантности донора и реципиента по HLA, ранней отмене кортикостероидов, применении такролимуса в посттрансплантационном периоде. Он также возрастает по мере увеличения срока после трансплантации. С другой стороны, фульминантная печеночная недостаточность в дебюте болезни снижает вероятность ее повторной манифестации. Рецидив АИГ сопряжен с существенным риском гибели трансплантата. В то же время посттрансплантационная иммуносупрессия, в первую очередь ГКС, не только предотвращают отторжение, но и позволяют купировать рецидив.

Естественное течение и прогноз

Данные по естественному течению заболевания без лечения получены преимущественно из исследований, опубликованных до широкого применения иммуносупрессоров при лечении АИГ и до открытия вируса гепатита С. Из этих исследований следовало, что до 40% пациентов с тяжелым течением заболевания без лечения умирали в течение 6 мес от момента установления диагноза. У выживших с высокой частотой развивался цирроз с прогрессированием печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Нелеченый АИГ имеет плохой прогноз: 5-летняя выживаемость составляет 50%, 10-летняя – 10%. В среднем у 30% взрослых пациентов на момент установления диагноза имеются гистологические признаки цирроза. Цирроз формируется через 5 лет только у 17% больных с перипортальным гепатитом по данным первой биопсии, но при наличии мостовидных или мультилобулярных некрозов такой исход вероятен у 82%. Цирротическая трансформация в случае адекватного лечения, по-видимому, не снижает 10-летнюю выживаемость, что определяет обоснованность агрессивной терапевтической тактики у этих пациентов (Уровень С). Применение современных схем иммуносупрессии позволяет эффективно контролировать течение заболевания. Так, по данным 1990-х гг., 20-летняя выживаемость больных АИГ на фоне терапии превышает 80%.

Таблица 1. Диагностические критерии АИГ (IAIGH, 1999)

Критерии	Определенные	Возможные
Гистологическая картина печени	Перипортальный гепатит с умеренной и выраженной активностью с лобулярным гепатитом или без него, либо с наличием центропортальных мостовидных некрозов, но без поражения желчных протоков, четко определяемых гранулем или других заметных изменений, предполагающих другую этиологию	Аналогично «определенным»
Биохимические сдвиги	Повышение активности сывороточных аминотрансфераз сыворотки, особенно (но не исключительно) при незначительном повышении ЩФ. Нормальное содержание в сыворотке α 1-антитрипсина, меди и церулоплазмينا	Аналогично «определенным», но могут быть включены больные с измененным содержанием меди или церулоплазмينا если соответствующими исследованиями исключена болезнь Вильсона
Сывороточные иммуноглобулины	Общие глобулины, или γ -глобулины, или IgG более чем в 1,5 раза выше	Любое повышение уровня общих глобулинов, или γ -

	нормального уровня	глобулинов, или IgG
Сывороточные аутоантитела	Серопозитивность по ANA, SMA или анти-LKM-1 в титре более 1:80. Низкие титры (особенно по анти-LKM-1) могут быть у детей. Серонегативность по АМА	Аналогично «определенным», но титр более 1:40. Могут быть включены пациенты серонегативные по этим антителам, но позитивные по другим специфическим антителам
Вирусные маркеры	Серонегативность по маркерам вирусов гепатитов А, В и С	Аналогично «определенным»
Другие этиологические факторы	Потребление алкоголя менее 25 г/сут. В анамнезе нет недавнего приема гепатотоксичных препаратов	Потребление алкоголя менее 50 г/сут, нет сведений о недавнем применении гепатотоксических лекарств. Могут быть включены пациенты, которые употребляли большее количество алкоголя и потенциально гепатотоксические препараты, если доказано повреждение печени после отказа от алкоголя и отмены лекарств

Таблица 2. Международная система оценки для диагностики АИГ (IAIGH, 1999)

Пол	Женский	+2
Соотношение ЩФ:АСТ (или АЛТ)	>3 <1,5	-2 +2
Уровень γ -глобулинов или IgG выше нормы	>2,0 1,5-2,0 1,0-1,5 <1,0	+3 +2 +1 0
Титр ANA, SMA или анти-LKM-1	>1:80 1:80 1:40 <1:40	+3 +2 +1 0
АМА	Положительные	-4
Маркеры вирусных гепатитов	Положительные Отрицательные	-3 +3
Прием гепатотоксических препаратов	Да Нет	-4 +1
Употребление алкоголя	< 25 г/день > 60 г/день	+2 -2

HLA	DR3 или DR4	+1
Другие аутоиммунные заболевания	Тиреоидит, язвенный колит и др.	+2
Другие маркеры	Анти-SLA, антиактиновые, анти-LC1, рANCA	+2
Гистологическая картина	Межуточный (перипортальный) гепатит	+3
	Лимфоплазматическая инфильтрация со значительным количеством плазматических клеток	+1
	«Розетки»	+1
	Ничего из перечисленного	-5
	Повреждение желчных протоков	-3
Ответ на лечение	Другие признаки	-3
	Полный Рецидив	+2 +3
Сумма баллов, определяющая диагноз		
<u>До лечения</u>		
Определенный		>
Вероятный		1
<u>После лечения</u>		5
Определенный		1
Вероятный		0
		-
		1
		5
		>
		1
		7
		1
		2
		-
		1
		7

Таблица 3. Упрощенные диагностические критерии АИГ

Критерии	Значения	Баллы
ANA или ASMA	$\geq 1:40$	1
ANA или ASMA	$\geq 1:80$	2
или LKM-1	$\geq 1:40$	2
или SLA	+	2

IgG		выше нормы	1
		>1,1 нормы	2
Гистологическая картина		вероятный АИГ	1
		типичный АИГ	2
		атипичный АИГ	0
Маркеры вирусных гепатитов		–	2

Определенный АИГ ≥ 7 баллов

Вероятный АИГ ≥ 6 баллов

Таблица 4. Показания к проведению иммуносупрессивной терапии

Абсолютные	Относительные	Лечение не показано (динамическое наблюдение)
Сывороточная АСТ ≥ 10 норм	Умеренно выраженные симптомы (астенизация, артралгия, желтуха)	Бессимптомное течение с нормальными или субнормальными показателями сывороточной АСТ и уровня γ -глобулинов
Сывороточная АСТ ≥ 5 норм и γ -глобулины ≥ 2 норм	Сывороточная АЛТ и γ -глобулины меньше чем в абсолютных показаниях	Компрессионные переломы, психоз, декомпенсированный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия, непереносимость азатиоприна
Мостовидные или мультилобулярные некрозы	Перипортальный гепатит	Неактивный цирроз или портальный гепатит
Выраженные симптомы	Остеопения, эмоциональная лабильность, гипертензия, диабет или цитопения (лейкоциты $\leq 2,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$)	Выраженная цитопения (лейкоциты $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$)

Таблица 5. Схемы лечения аутоиммунного гепатита

Преднизолон, суточная доза

Преднизолон:

60 мг - 1-я нед

40 мг - 2-я нед

30 мг - 3-я нед

20 мг – 4-я нед

Затем снижение дозы на 2,5-5 мг/нед
до поддерживающей 2,5-10 мг

Относительные противопоказания:

постменпауза

остеопороз

диабет

артериальная гипертензия

кушингоид

Преднизолон и азатиоприн, суточная доза

Преднизолон:

30 мг - 1-я нед

20 мг - 2-я нед

Затем снижение дозы на 2,5-5 мг/нед
до поддерживающей 2,5-10 мг

Азатиоприн - 50 мг постоянно после 1-
й нед

Противопоказания:

беременность

цитопения

злокачественная опухоль

непереносимость азатиоприна

Литература

Долмагамбетова Е.С., Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Клиническая картина и особенности течения аутоиммунного гепатита с разными вариантами дебюта // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – №1. – С. 3–12.

Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит – современное состояние вопроса // РМВ. – 2012. – №2. – С.

Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. 2011. – ООО «Издательский дом «М-Вести»: 112 с.

Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его вариантные формы: новый взгляд и новые возможности лечения // Клин. гепатол. – 2010. – №3. – С. 32–40.

Al-Chalabi T., Boccato S., Portmann B.C. et al. 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. – Vol. 45. – P. 575–583.

Al-Chalabi T., Portmann B.C., Bernal W. et al. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P. 209–220.

Al-Chalabi T., Underhill J.A., Portmann B.C. et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 140–147.

Ballot E., Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 208–215.

Bittencourt P.L., Farias A.Q., Porta G. et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 42. – P. 300–305.

Boberg K.M., Aadland E., Jahnsen J. et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 33. – P. 99–103.

Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 3374–3387.

Czaja A.J. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly // *Drugs Aging.* – 2008. – Vol. 25. – P. 219–239.

Czaja A.J. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48. – P. 1540–1548.

Czaja A.J. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 2013. – Vol. 58. – P. 897–914.

Czaja A.J., Carpenter H.A. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 532–538.

Czaja A.J., Carpenter H.A. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 898–907.

Czaja A.J., Shums Z., Norman G.L. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis // *Autoimmunity.* – 2002 – Vol. 35. – P. 475–483.

Czaja A.J., Shums Z., Norman G.L. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis // *Autoimmunity.* – 2004. – Vol. 37. – P. 195–201.

Feld J.J., Dinh H., Arenovich T. et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 53–62.

Floreani A., Niro G., Rosa Rizzotto E. et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1051–1057.

Gassert D.J., Garcia H., Tanaka K., Reinus J.F. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52. – P. 2433–2437.

Heathcote J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis // *Clin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 6. – P. 669–684.

Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48. – P. 169–176.

Iwai M., Jo M., Ishii M. et al. Comparison of clinical features and liver histology in acute and chronic autoimmune hepatitis // *Hepatology. Res.* – 2008. – Vol. 38. – P. 784–789.

Johnson P.J., McFarlane I.G. Meeting report: International autoimmune hepatitis group // *Hepatology.* – 1993. – Vol. 18. – P. 998–1005.

Kessler W.R., Cummings O.W., Eckert G. et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 625–631.

Kochar R., Fallon M. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis: what is the gold standard? // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 350–351.

Kogan J., Safadi R., Ashur Y. et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 35. – P. 75–81.

Ma Y., Bogdanos B.P., Williams R. et al. Anti-SLA antibody is a marker of severity of liver damage in patients with autoimmune liver disease // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34 (Suppl.1). – P. 212.

Mackay I.R. Autoimmune hepatitis: what must be said // *Exp. Mol. Pathol.* – 2012. – Vol. 93. – P. 350–353.

Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 2193–2213.

Misdraji J., Thiim M., Graeme-Cook F.M. Autoimmune hepatitis with centrilobular necrosis // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 471–478.

Miyake Y., Iwasaki Y., Terada R. et al. Clinical features of Japanese type 1 autoimmune hepatitis patients with zone III necrosis // *Hepatology. Res.* – 2007. – Vol. 37. – P. 801–805.

Miyake T., Miyaoka H., Abe M. et al. Clinical characteristics of autoimmune hepatitis in older aged patients // *Hepatology. Res.* – 2006. – Vol. 36. – P. 139–142.

- Nguyen G.C., Thuluvath P.J. Racial disparity in liver disease: Biological, cultural, or socioeconomic factors // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47. – P. 1058– 1066.
- Okano N., Yamamoto K., Sakaguchi K. et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis // *Hepatol. Res.* – 2003. – Vol. 25. – P. 263–270.
- Potthoff A., Deterding K., Trautwein C. et al. Steroid treatment for severe acute cryptogenic hepatitis // *Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 15–19.
- Rust C., Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 3368–3373.
- Schramm C., Kanzler S., zum Buschenfelde K.H. et al. Autoimmune hepatitis in the elderly // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 1587– 1591.
- Seo S., Toutounjian R., Conrad A. et al. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1410–1414.
- Singh R., Nair S., Farr G. et al. Acute autoimmune hepatitis presenting with centrilobular liver disease: case report and review of the literature // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2670–2673.
- Tanaka A. Acute presentation of autoimmune hepatitis: How to find and manage still remains unsolved // *Hepatol. Res.* – 2013. – Vol. 43. – P. 577– 579.
- Verma S., Torbenson M., Thuluvath P.J. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – 1828–1835.
- Werner M., Prytz H., Ohlsson B. et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study // *Scand. J. Gastroenterol.* 2008. – Vol. 43. – P. 1232–1240.
- 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. – Vol. 38. – P. 1669–1675.