

В. И. Курченкова, Н. В. Капралов

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Аутоиммунные заболевания печени характеризуются иммуноопосредованным повреждением структур печени различной степени выраженности. Состояния, при которых одновременно обнаруживаются симптомы двух различных аутоиммунных заболеваний печени, относят к синдромам перекреста. В сыворотке крови при аутоиммунных заболеваниях печени определяются аутоантитела, диагностический спектр которых отражен в одноименной статье авторов [12].

Хронический аутоиммунный гепатит может развиваться постепенно. Клинические проявления могут быть от малосимптомных до выраженных в сочетании с внепеченочными повреждениями. Имеется несколько подтипов аутоиммунных гепатитов, ассоциированных с различными фенотипами HLA, что отражается на особенностях клинических проявлений. Приведены Парижские критерии для диагностики аутоиммунного гепатита в сочетании с холестатическим поражением печени. Освещены вопросы лекарственного поражения печени и индуцированного аутоиммунного гепатита, трудности их дифференциальной диагностики. Даны современные представления об аутоиммунном IgG4-ассоциированном холангите, HISORt-критериях, вопросов дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом.

Лечебная тактика при аутоиммунных заболеваниях печени изложена с учетом клинического протокола МЗ РБ и рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, клинические особенности, лечебная тактика, схемы терапии.

V. I. Kurchenkova, N. V. Kapralov

CLINICAL ASPECTS AND TREATMENT TACTICS IN AUTOIMMUNE DISEASES OF THE LIVER

Autoimmune liver diseases are characterized by immune-mediated damage to liver structures of varying severity. Conditions at which symptoms of two different autoimmune liver diseases are simultaneously detected are referred to as cross-over syndromes. Autoantibodies can be detected in serum of people with autoimmune liver diseases. The diagnostic spectrum of those diseases is reflected in the article of the same name by the authors [12].

Chronic autoimmune hepatitis can develop gradually. Clinical manifestations can be from asymptomatic to severe in combination with extrahepatic lesions. There are several subtypes of autoimmune hepatitis associated with different HLA phenotypes, which affects the clinical manifestations. The Paris criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in combination with cholestatic liver damage are given. Covered issues of drug damage to the liver and induced autoimmune hepatitis, the difficulties of their differential diagnosis. Given the current understanding of autoimmune IgG4-associated cholangitis, HISORt-criteria, questions of differential diagnosis with primary sclerosing cholangitis.

The treatment tactics for autoimmune diseases of the liver is described taking into account the clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Belarus and the recommendations of the European Association for the Study of the Liver.

Key words: autoimmune liver diseases, clinical features, treatment tactics, therapy regimens.

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) представляют группу заболеваний, к которой относятся аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), а также IgG4-ассоциированный холангит (ИАХ).

АИГ – хроническое заболевание печени, чаще поражающее женщин и характеризующееся гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител, связью с лей-

коцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, перипортальным гепатитом при гистологическом исследовании и благоприятным ответом на иммуносупрессию [1, 3, 4, 8, 9, 10, 14, 15, 24]. Из-за того, что патогномичные симптомы болезни отсутствуют, при диагностике АИГ следует исключать хронический вирусный гепатит, алкогольный гепатит, неалкогольную жировую дистрофию печени, лекарственный гепатит, доказать отсутствие наследственной патологии пече-

ни: недостаточность альфа1-антитрипсина, болезнь Вильсона, гемохроматоз, а также провести дифференциальный диагноз между АИЗП, маркеры которых детально описаны в статье [12], написание которой предшествовало данной публикации и является ее неотъемлемой частью.

АИГ чаще развивается у девушек и молодых женщин в возрасте от 10 до 25 лет, реже у женщин в возрасте 45–60 лет в период менопаузы. У мужчин заболевание встречается редко, не более 20% от общего числа больных АИГ [10, 14, 15, 21, 33, 34].

Клиническая картина начала заболевания отличается большим разнообразием: от малосимптомного до тяжелого течения, которое может сопровождаться и внепеченочными проявлениями. Чаще отмечается постепенное развитие заболевания. Больные жалуются на общую слабость, быструю утомляемость, субфебрилитет. Снижается аппетит, может появиться отвращение к пище и даже к ее запаху. Последующие клинические проявления – тяжесть в области правого подреберья, темная моча и желтуха с повышением билирубина и трансаминаз [4, 15, 16]. Не менее чем в четверти случаев АИГ длительно протекает бессимптомно. У 10–20% больных первые проявления обнаруживают на стадии цирроза печени [14, 21, 33].

АИГ сопутствуют многочисленные системные проявления. У некоторых больных с АИГ нарушается функция щитовидной железы, возможно развитие сахарного диабета, язвенного колита, вторичной аменореи, миокардита, перикардита, плеврита, ревматоидного артрита, полимиозита и других заболеваний и синдромов аутоиммунного генеза. В случае преобладания в клинической картине системных проявлений заболевания над признаками поражения печени, могут появиться ошибки в диагностике [15, 16, 21].

В зависимости от определяемых аутоантител заболевание классифицируют на два или три типа. АИГ-1 характеризуется присутствием ANA и/или SMA [3, 12, 14, 16, 22]. При АИГ-2 определяются специфические антитела типа 1 к микросомам печени/почек anti-LKM1 или, реже, anti-LKM3 и/или антитела к цитозольному антигену печени anti-LC1 [12, 22]. Обнаружение аутоантител к растворимым печеночным антигенам anti-SLA, которые, как оказалось впоследствии, идентичны ранее описанным антителам к белкам печени/поджелудочной железы anti-LP и поэтому названы антителами anti-SLA/LP, позволило выделить третий тип – АИГ-3 [3, 12, 14, 16, 22].

С учетом того, что АИГ подразделяются на несколько типов, следует отметить, что АИГ 1-го типа, ассоциированный с фенотипом HLA-DR3, чаще развивается у молодых пациентов (девочек и молодых женщин), протекает с более агрессивным течением, хуже поддается глюкокортикостероидной (ГКС) терапии, но реже сопровождается системными внепеченочными проявлениями болезни [1, 6, 9, 33].

АИГ 1-го типа, ассоциированный с фенотипом HLA-DR4, встречается чаще в старшей возрастной группе, часто сопровождается системными реакциями и хорошо отвечает на иммуносупрессивную терапию. АИГ 2-го типа в 60% случаев развивается у детей, отличается более агрессивным течением со случаями фульминантного течения и часто трансформируется в цирроз печени. Различия между АИГ-1 и АИГ-3 выражены меньше, чем между АИГ-1 и АИГ-2 [1, 9, 12].

Существуют **варианты сочетания АИГ и холестатического поражения печени**, когда у пациентов с АИГ наблюдаются либо одновременно, либо последовательно клинические, биохимические, серологические и гистологические проявления ПБЦ или ПСХ [2, 7, 31]. Бывает наоборот, у ряда пациентов с диагнозом ПБЦ или ПСХ констатируются проявления АИГ. Такие случаи имеют ряд обозначений и терминов, например, «наслаивающиеся» синдромы, «гепатитные формы ПБЦ», «вторичный аутоиммунный гепатит», «комбинированный гепатитный/холестатический синдром» [2, 10, 12, 14]. В нашей ста-

тье [12], согласно литературным данным, подобные случаи обозначены, как аутоиммунные перекрестные синдромы или overlap-синдромы: АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ. Распространенность варианта АИГ/ПБЦ составляет 8-10% среди взрослых с диагнозом ПБЦ или АИГ [2, 7, 10, 12, 14]. Для диагностики АИГ/ПБЦ применяют **Парижские критерии** – наличие не менее двух из трех основных критериев каждого заболевания.

Для АИГ: 1) активность АлТ $\geq 5 \cdot \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы);
2) сывороточный уровень IgG $\geq 2 \cdot \text{ВГН}$ или присутствие anti-SMA;

3) в биопсийном препарате печени умеренный или выраженный перипортальный или перисептальный лимфоцитарный мелкоочаговый ступенчатый некроз [14].

Для ПБЦ: 1) активность ЩФ $\geq 2 \cdot \text{ВГН}$ или γ -ГТП $\geq 5 \cdot \text{ВГН}$;

2) наличие АМА (антимитохондриальных антител);

3) выраженные поражения желчных протоков в биопсийном материале печени.

Варианты сочетания АИГ и ПБЦ всегда следует иметь в виду, если диагностированный ПБЦ слабо реагирует на применение УДХК, т.к. в таком случае решается вопрос о выборе особой тактики лечения с применением иммуносупрессии [31, 33]. Признаки обоих заболеваний могут присутствовать одновременно, но в отдельных случаях начало АИГ по времени не соответствует развитию ПБЦ, который обычно развивается раньше.

Сочетание проявлений АИГ и ПСХ. Такая комбинация наблюдается чаще у пациентов молодого возраста с аутоиммунным поражением печени [2, 3, 7, 8, 31]. Уровень распространенности, по литературным данным, примерно 7–14% [8, 10, 31]. Диагноз ПСХ крупного протока должен быть основан на типичной холангиографической картине. В тоже время возможна ложная картина склероза внутриспеченочного билиарного дерева при заболевании печени с распространенным фиброзом и узелковой регенерацией или при циррозе [6, 7, 14]. Пациенты с АИГ и ПСХ также нуждаются в иммуносупрессии [14, 25]. Если АИГ развился в зрелом возрасте, при отсутствии холестаза нет необходимости проводить магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ). Это исследование рекомендуется выполнять молодым взрослым с АИГ и проявлениями холестаза, а также пациентам с АИГ и продолжающимся холестазом (даже при адекватной иммуносупрессии) с целью выявления ПСХ.

Непростые вопросы возникают при лекарственном поражении печени (ЛПП) и АИГ. Выделяют три варианта развития процесса [14, 18]:

1) ЛПП с сильным иммуноаллергическим компонентом, имитирующим АИГ;

2) АИГ, имитирующий ЛПП, если пациент в течение последних недель принимал какие-либо препараты, а после их отмены произошло улучшение;

3) АИГ, спровоцированный лекарственным препаратом (ЛПП-индуцированный АИГ).

Эти состояния частично характеризуются общими клиническими и гистологическими проявлениями, поскольку связаны со специфическими иммунными реакциями на антигены в гепатоцитах. Дифференциальная диагностика трудна, т.к. для ЛПП не существует надежных диагностических критериев. Диагноз основан на клинических и серологических показателях [14, 24]. Важным в диагностике служит анамнез пациента, из которого выясняется недавнее воздействие препаратов, способных вызывать ЛПП-индуцированный АИГ (АИГ-ЛПП) [14, 24]. Клинически в трети случаев могут наблюдаться лихорадка, сыпь, эозинофилия, как проявления гиперчувствительности [14, 18, 24]. АИГ-ЛПП с тяжелым течением поддается лечению высокими дозами ГКС, как и лечение тяжелого АИГ. После отмены ГКС ЛПП не рецидивирует, тогда как АИГ после прекращения иммуносупрессии обычно рецидивирует в течение нескольких месяцев. Иногда только такое наблюдение позволяет дифференцировать АИГ и ЛПП.

Аутоиммунный IgG4-ассоциированный холангит (ИАХ).

И причины, и триггерные механизмы неизвестны, предполагается наследственная предрасположенность. При изучении гистологии выявляются признаки негнойного деструктивного холангита. В 2008 г. Т. Kamisavan и А. Okamoto предложили новый клинико-патологический синдромокомплекс и обозначили его как IgG4-ассоциированная склерозирующая болезнь – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся инфильтрацией различных органов, включая билиарный тракт, IgG4-позитивными плазматическими клетками и Т-лимфоцитами. Т. обр. IgG-ассоциированный холангит является гепатобилиарным вариантом IgG4-ассоциированной болезни [5, 11, 32].

Диагностика ИАХ основывается на анализе клинических проявлений, данных лабораторных и инструментальных исследований. В зарубежной литературе они получили название HISORT-критерии (Histology, Imaging, Serology, other Organ involvement and Response to corticosteroids).

При эндоскопической биопсии эпителия желчных протоков в гистологии определяются IgG4-позитивные плазматические клетки (более 10 в поле зрения) в 88% случаев [5, 11, 20]. Инфильтрация стенки желчных протоков этими клетками является основным признаком, позволяющим отличить ИАХ от других видов холангита и рака билиарного тракта.

Гистологическая картина при ИАХ подобна изменениям в стенке желчного пузыря при IgG4-ассоциированном холецистите (АИХ) и в поджелудочной железе при аутоиммунном панкреатите (АИП) и характеризуется трансмуральным фиброзом, плотной лимфоплазматической инфильтрацией стенки желчного протока. Кроме того, в перипортальной области печени выявляется облитерирующий флебит [5, 11, 20, 32]. Несмотря на выраженное перидуктальное воспаление желчных эпителиев при ИАХ обычно интактен, в то время как при ПСХ на слизистой оболочке часто находят эрозии. Нейтрофилы, обычные для гистологических препаратов при ПСХ, не характерны для ИАХ. Фиброзно-склеротические процессы, сопровождающие ИАХ, характерны и для других холангитов, поэтому необходимо проводить дифференциальную диагностику и в первую очередь с ПСХ. При локализации в дистальных отделах общего желчного протока ИАХ часто сочетается с АИП. В этих случаях фиброзно-склеротические изменения находят и в главном панкреатическом протоке. При ПСХ поджелудочная железа в процесс не вовлекается. В отличие от ПСХ IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит не связан с воспалительными заболеваниями кишечника, а сочетается с болезнями почек, легких, простаты, слюнных желез [5, 11, 20, 32].

Наиболее частые клинические симптомы при ИАХ: желтуха, потеря массы тела, умеренная абдоминальная боль, стеаторея. Отличить ИАХ и ПСХ помогает анализ клинического течения заболевания. Клинической особенностью ПСХ является прогрессирующее течение с вовлечением в процесс внутри- и внепеченочных желчных протоков, что в итоге приводит к развитию цирроза печени. Эффект от кортикостероидной терапии при ПСХ сомнительный, определенную надежду на возможное выздоровление дает трансплантация печени [25, 27].

ПСХ встречается обычно в возрасте 30–40 лет и часто связан с воспалительными заболеваниями кишечника. Пациенты с ИАХ (IgG4-связанным склерозирующим холангитом) старше пациентов с ПСХ, имеют более выраженную обтурационную желтуху, тогда как желтуха при ПСХ появляется на более поздних стадиях []. При холангиографии ИАХ характеризуется большим количеством сегментарных стриктур и стриктур дистальных желчных протоков по сравнению с ПСХ, при котором преобладают стриктуры, напоминающие связку бус [11, 25, 27].

Согласно литературным данным, при ретроспективном анализе больших групп у 7–9% больных ПСХ находили повышенный уровень IgG4 в крови. Поэтому часть из них вероятно были пациентами с ИАХ, но ошибочно могли быть расценены как с ПСХ [5, 32].

Лечение

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) оптимистично звучит цель лечения аутоиммунного гепатита – достижение полной ремиссии заболевания и предотвращение прогрессирования поражения печени.

Согласно клиническому протоколу по диагностике и лечению пациентов с заболеваниями органов пищеварения МЗ РБ (2016 г.), **лечение активной фазы АИГ** начинается с комбинированной терапии пероральным приемом преднизолона и азатиоприна по следующей схеме:

- 1-ая неделя – преднизолон 60 мг/сут;
- 2-ая неделя – преднизолон 50 мг/сут;
- 3-я неделя – преднизолон 40 мг/сут и азатиоприн 50 мг/сут;
- 4-ая неделя – преднизолон 30 мг/сут и азатиоприн 50 мг/сут;
- 5-ая неделя – преднизолон 25 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут;
- 6-ая неделя – преднизолон 20 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут;
- 7-ая неделя – преднизолон 15 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут;
- 8-ая и 9-ая недели – преднизолон 12,5 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут;
- 10-ая неделя – преднизолон 10 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут.

При непереносимости азатиоприна, или наличия противопоказаний для его назначения, рекомендуется монотерапия пероральным преднизолоном:

- 1-ая неделя – преднизолон 60 мг/сут;
- 2-ая неделя – преднизолон 40 мг/сут;
- 3-ая и 4-ая недели – преднизолон 30 мг/сут;
- 5-ая и 6-ая недели – преднизолон 20 мг/сут.

Поддерживающая терапия в фазу ремиссии продолжается 2–4 года.

Волнообразное течение заболевания и возможность субклинического прогрессирования указывает на то, что если пациент с легкой формой болезни не получает лечение, он все равно должен регулярно обследоваться, в том числе с выполнением биопсии печени, если происходит колебание активности АЛТ и уровня IgG. Пациентов с клиническими проявлениями и пациентов с выраженным фиброзом или циррозом всегда следует начинать лечить, поскольку эти состояния служат отрицательными прогностическими факторами. Успешное лечение может приводить к значительному регрессу склеротических изменений [10, 19, 23, 35, 36].

Лечение первичного билиарного цирроза включает, согласно клиническому протоколу, следующую медикаментозную терапию: урсодезоксихолевую кислоту 13–15 мг/кг/сут в 2 приема, длительно; при каждом приеме: рифампицин 150 мг/сут с повышением дозы до 600 мг/сут под контролем лабораторных печеночных тестов; при неэффективности – сертралин до 100 мг/сут. При остеопорозе – препараты кальция (1000–1500 мг/сут) и витамин D (400–800 ЕД/сут), при наличии в анамнезе патологического перелома и значения Т-критерия < –2,5 назначаются бисфосфонаты (например, алендроновая кислота 10 мг/сут или 70 мг/нед, ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц). При стеаторее: ретинол 3300МЕ 1 раз в 10 дней внутрь; менадион 10 мг в неделю в/м; токоферол 200 мг/сут внутрь; при сухом синдроме используются искусственные слезы и искусственная слюна; при рефрактерности к ним – пилокарпин 1% – по 1–2 капли 2–4 раза/сут закапывать в конъюнктивальный мешок. Пациенты с ПБЦ подлежат диспансерному наблюдению, относятся к группе риска по гепатоцеллюлярному раку.

Лечение аутоиммунного IgG4-ассоциированного холангита

Кортикостероидная терапия является основным методом лечения. После 3 месяцев иммуносупрессивной терапии достигается эффект в отношении подавления активности ИАХ и, как правило, наступает полная ремиссия. Однако особенности локализации патологического процесса отражаются на отдаленных результатах лечения. Ретроспективный анализ

показывает, что у пациентов с повреждением проксимальных внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков более высок риск рецидивов по сравнению с больными, имеющими только дистальные стриктуры желчных протоков (64% против 32%). Преднизолон назначают в дозе 0,6–1,0 мг/кг/сут. Обычно доза уменьшается на 5–10 мг каждые 1–2 недели до суточной дозы 20 мг, а затем снижается по 5 мг каждые 2 недели. Азатиоприн в дозе до 2 мг/кг/сут назначают при проксимальных внепеченочных и внутрипеченочных стенозах, а также при рецидивах. Значительный процент пациентов с ИАХ требуют временного стентирования желчных протоков в целях восстановления оттока желчи. Лечение в течение 3 мес. достаточно для большинства больных, но поддерживающая терапия в пониженных дозах может продолжаться, если активность болезни не исчезнет полностью и имеется угроза обострения. Отдаленный прогноз неизвестен. Несмотря на перипортальное склерозирующее воспаление, фиброз или цирроз печени встречается редко. Имеются только отдельные сообщения о возможности прогрессирования болезни до цирроза с портальной гипертензией [5, 6, 10, 35, 36].

Овещая вопросы лечения аутоиммунных заболеваний печени, следует отметить, что стандартное лечение эффективно у большинства, хотя и не у всех пациентов. Даже при наличии эффекта у пациентов могут развиваться побочные явления, связанные с лечением. Не следует забывать о риске инфекций и печеночной недостаточности и, возможно, профилактически применять антибиотики и противогрибковые препараты [10, 14]. **Трансплантацию печени** рекомендуется рассматривать как альтернативу медикаментозной терапии, оптимальные сроки ее выполнения могут быть различны и индивидуальны [10,14]. Коротко об **АИГ de novo**, который может развиться спустя годы после трансплантации. Его следует отличать от острого или хронического отторжения, вирусной инфекции и побочного эффекта лекарственных средств. Стратегия лечения такая же, как при рецидиве АИГ [14, 29, 30]. Если АИГ de novo прогрессирует до потери трансплантата, следует рассматривать возможность повторной трансплантации [14, 29, 30].

В итоге данного сообщения следует отметить, что в настоящее время большинство пациентов вынуждены ежедневно в течение всей жизни принимать лекарственные средства. Медицина сегодняшнего дня не может предложить полное излечение при аутоиммунных заболеваниях печени. Надежда на тесное сотрудничество ученых фундаментальных наук, достижений в изучении иммунологии, генетики и др. наук [6, 7, 10, 13, 14, 17, 26, 28].

Литература

1. Аутоиммунный гепатит: симптомы, лечение, диагностика. (Электронный ресурс). (<http://gepatito.ru/bolezni/autoimmunnyj-gepatit/html>). Дата доступа 16.06.2018.
2. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. (Электронный ресурс) – 2019. Медафарм. (medafarm.ru/poll_2016/). Дата доступа 05.01.2019.
3. Аутоиммунные заболевания печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов. Коллектив авторов: Голованова Е. В., Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И. (Электронный ресурс). (http://www.oeso.org/geneva_conference2017/). Дата доступа 08.07.2018.
4. Аутоиммунные заболевания печени. (Электронный ресурс) – 2019 Номе «Болезни печени» Аутоиммунные заболевания печени. (http://tvoaya_rechenka.ru/autoimmunnye-zabolevaniya-pecheni/). Дата доступа 05.01.2019.
5. Аутоиммунный (IgG4-ассоциированный) холангит. (Электронный ресурс). (<http://sunmuseum.ru/bolezni-zhelchnyh-putej/1370-autoimmunnyj-igg4-associirovannym-holangit.html>). Дата доступа 14.01.2019.
6. Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Мительглик У. А. Поздняя диагностика аутоиммунных заболеваний печени: причины и последствия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология № 8/2009. С. 36–42.

7. Ешану В. С. Цитокины и активность воспалительного процесса в печени при аутоиммунном перекресте аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 118 с.
8. Ивашкин В. Г., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. Изд. дом «М-Вести», Москва – 2011. 112 с.
9. Ивашкин В. Г. Иммуноный гомеостаз и иммунные заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 3. – С. 4–12.
10. Ивашкин К. В., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Аутоиммунные заболевания печени: от патогенеза к прогнозу и лечению. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 96 с.
11. Ильченко А. А. Иммуноглобулин G4-ассоциированные заболевания органов пищеварения – новая проблема в гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология № 4/2009, стр. 58–70.
12. Курченко В. И., Капралов Н. В. Диагностический спектр аутоантител при аутоиммунных заболеваниях печени. Медицинский журнал № 1/2019, стр. 20–25.
13. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д. Б., Ройтт А. Иммунология – М.: Логосфера, 2007. – 556 с.
14. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) по лечению аутоиммунного гепатита. Journal of Hepatology 2015 vol. 63 : 971–1004. Journal of Hepatology. Русское издание. Том 1. Номер 5, стр. 111–149.
15. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа, Учебное пособие. Москва «МЕДпресс – информ» – 2013., стр. 223–280.
16. Симптомы и диагностика аутоиммунного гепатита. (Электронный ресурс). (<https://immunoprofi.ru/zabolevaniya/autoimmunnnoe/osobennosti-klinicheskoy-kartiny-autoimmunnogo-gepatita.html>). Дата доступа 13.01.2019.
17. Царегородцева Т. М., Зотина М. М., Серова Т. И. Прогностическое значение интерлейкинов при хронических заболеваниях печени // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2001. – № 2. – С.156–157.
18. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. World J Hepatol 2014; 6:160–168.
19. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Hepatol 2006;44:400–406.
20. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. Liver Int 2010; 30:222–231.
21. Czaja A. J. Autoimmune hepatitis – Approach to diagnosis// Med. Gen. Med., 2006. – Vol. 8, № 2. – P. 55.
22. Czaja A. J. The variant forms of autoimmune hepatitis. Ann. Intern Med 1996; 125:588–98.
23. Efe C, Ozaslan E, Kav T, Purnak T, Shorbagi A, Ozkayar O, et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. Autoimmun Rev 2012; 11:330–334.
24. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. Hepatology 2014; 59:612–621.
25. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, Lemoine M, Wendum D, Paradis V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. Hepatology 2009; 50:528–537.
26. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2011; 55:171–182.
27. Luth S, Kanzler S, Frenzel C, Kasper HU, Dienes HP, Schramm C, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis / primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 75–80.
28. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010; 51:2193–2213.
29. Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. J Hepatol 2004; 40:3–7.
30. Montano-Loza A. J., Vargas-Vorackova F., Ma M., Bain V. G., Burak K., Kumar T., et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. Liver Int 2012; 32: 1426–1433.
31. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. Aliment Pharmacol THER 2012; 36:517–533.

32. *Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichjo T, Yoshizawa K, et al.* Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46:48–55.

33. *Weiler-Normann C, Lohse AW.* Acute autoimmune hepatitis: many open questions. *J Hepatol* 2014; 61:727–729.

34. *Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C.* The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 155–161.

35. *Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN.* Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* 2011; 55: 636–646.

36. *Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al.* Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 887–913.

Поступила 17.05.2019 г.