

УДК: 616.36-002-07.

Диагностика аутоиммунного гепатита согласно рекомендациям EASL 2015

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Семенихина

Diagnosis of autoimmune hepatitis according to EASL Clinical Practice Guidelines

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelihova, E.V. Semenihipina.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь.

Ключевые слова: заболевания печени, аутоиммунный гепатит, диагностика аутоиммунного гепатита

Аутоиммунный гепатит (АИГ) был первым заболеванием печени, при котором положительный эффект от назначения глюкокортикостероидов был доказан в контролируемых клинических исследованиях. Однако, в настоящее время, как и 50 лет назад АИГ остается сложным заболеванием для диагностики и для лечения. В основе этого лежат две основные причины: АИГ является относительно редким и гетерогенным заболеванием.

Клинические исследования таких заболеваний затруднены из-за ограниченного числа пациентов, которые могут быть включены в исследования. Немаловажную роль играет низкий интерес представителей фармацевтической промышленности к разработке эффективных методов лечения таких редких заболеваний из-за очень ограниченного рынка таких продуктов. Течение АИГ довольно непредсказуемое с периодами спонтанной ремиссии и тяжелых обострений. АИГ может протекать на фоне другого холестатического заболевания печени: первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ) или первичного склерозирующего холангита (ПСХ), лекарственного поражения печени (ЛПП), алкогольного или неалкогольного стеатогепатита (АСГ, НАСГ)

или вирусного гепатита. Каждое сопутствующее заболевание печени усложняет диагностику и лечение АИГ, однако, в настоящее время такие пациенты при специализированном подходе в лечении имеют хороший прогноз выживаемости.

Эпидемиология АИГ

АИГ является хроническим заболеванием печени, заболевают им в основном женщины с характерной гипергаммаглобулинемией, циркулирующей аутоантител, ассоциацией с антигенами лейкоцитов человека (HLA) DR3 или DR4, наличием гепатита при гистологическом исследовании печени, и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию [1]. При отсутствии терапии АИГ трансформируется в цирроз печени. АИГ считается относительно редким заболеванием, в Европе его распространенность составляет от 16 до 18 случаев на 100.000 жителей [2]. До последнего времени уровень заболеваемости и распространенности АИГ в популяции

*¹295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

оценивали только в двух исследованиях [3]. Интересно, что более высокие показатели распространенности были зарегистрированы в районах с достаточно стабильной популяцией. Например, такие показатели распространенности как 42,9 случаев на 100000 и 24,5 случаев на 100000 жителей были зарегистрированы у коренных жителей Аляски [4] и Новой Зеландии [3]. В Дании было проведено исследование по определению заболеваемости и распространенности АИГ в течение 20 лет, исследование проводило с 1994 г. по 2012 г., 1721 пациентом с АИГ было обследовано [5]. Наиболее ярким наблюдением в этом исследовании был рост заболеваемости АИГ в течение длительного времени, который не может быть объяснен улучшением диагностики АИГ. Также отмечается разная распространенность и клинические проявления АИГ в зависимости от этнической принадлежности. У коренных жителей Аляски отмечается высокая частота острой желтухи в дебюте заболевания [4]. АИГ имеет большую распространенность и более тяжелое течение в популяции аборигенов Северной Америки по сравнению с популяцией европейцев [14]. У афроамериканцев чаще развивается цирроз печени, чаще отмечается неудача лечения и более высокая смертность, по сравнению с белокожими американцами [6]. У мексиканских метисов чаще при первоначальной оценке выявляют цирроз [7], а у пациентов латиноамериканского происхождения отмечается более агрессивное биохимическое и гистологическое начало заболевания, а также формирование цирроза с явлениями холестаза, по сравнению с азиатскими пациентами или другими представителями белой расы. [8]. Хотя большинство вышеупомянутых исследований являются ретроспективными, эти наблюдения привели к предположению, что АИГ имеет разнообразные клинические фенотипы в зависимости от принадлежности пациента к разной этнической группе. В основе различных фенотипов АИГ лежат различные генетические предрасположенности, что затрудняет диагностику и своевременное лечение АИГ [9].

- Распространенность АИГ в Европе находится в диапазоне от 15 до 25 случаев на 100000 с тенденцией роста как у женщин, так и у мужчин (II-2)
- Риск развития АИГ распространяется на все население Европы и на все возрастные группы (II-2)

Клинический спектр АИГ

Шведский врач Jan Waldenstrom в начале 1950х годов впервые описал новый тип хронического гепатита с несколькими характерными клиническими чертами: возникает в основном у молодых женщин, характеризуется прогрессирующим течением и летальным исходом, сочетается с артралгиями, эндокринной дисфункцией, поражениями кожи в виде стрии и акне, высоким уровнем иммуноглобулинов в сыворотке и скоплением плазматических клеток в печени [10]. Позднее, в 1956 г., группой Ian Mackay

было введено понятие «волчаночного гепатита», связанное с обнаружением у пациентов LE-клеток [11], однако, десять лет спустя этот термин был заменен на «аутоиммунный гепатит», в 1990-е годы термин АИГ был утвержден Международной группой по изучению АИГ (IAIHG).

В настоящее время доказано, что АИГ характеризуется большой неоднородностью клинических, лабораторных и гистологических проявлений (Табл. 1).

Таким образом, наличие АИГ следует предполагать у любого пациента с острым или хроническим заболеванием печени, особенно если присутствует гипергаммаглобулинемия и если у пациента есть признаки других аутоиммунных заболеваний [1,12].

Дифференциальная диагностика АИГ:

1. Другие аутоиммунные заболевания печени
 - Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ)
 - Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)
 - IgG4-ассоциированных холангит
2. Хронический вирусный гепатит
 - Хронический гепатит В с или без дельта-гепатита
 - Хронический гепатит С
3. ВИЧ-холангиопатия
4. Алкогольная болезнь печени
5. Лекарственное поражение печени
6. Гранулематозный гепатит
7. Гемохроматоз
8. Неалкогольный стеатогепатит
9. Дефицит α 1-антитрипсина (АТ)
10. Болезнь Вильсона-Коновалова
11. Системная красная волчанка
12. Целиакия

25-30% всех больных АИГ – это мужчины, заболевание манифестирует в любом возрасте и в любой этнической группе [3,4]. В большинстве исследований выявлены два пика заболеваемости: детство и подростковые годы, и между 4-м и 6-м десятком лет жизни [табл.1]. Согласно недавно проведенным исследованиям диагноз АИГ все чаще диагностируется у больных старше 65 лет [13].

Клинические проявления АИГ колеблются от минимальных до тяжелых, включая молниеносную форму [табл.1]. У 25% пациентов АИГ манифестирует острым гепатитом, что схоже с гепатитом другой этиологии. Однако за острым началом АИГ может скрываться обострение хронического течения заболевания с признаками хронического воспаления по данным гистологии печени. У некоторых больных с острым началом АИГ уровни иммуноглобулина G (IgG) и антинуклеарных антител (ANA) или антител к гладкой мускулатуре (SMA) могут быть в пределах

Клинический спектр аутоиммунного гепатита.

Характеристика	
Пациенты	<ul style="list-style-type: none"> Любого возраста (с двумя пиками заболевания: первый-связан с половым созреванием, второй- между 4м и 6 м десятками лет). Болеют оба пола (♀: ♂= 3: 1). Все этнические группы.
Манифестация болезни	<ul style="list-style-type: none"> Широкий диапазон клинических проявлений от бессимптомной до острой / тяжелой или даже молниеносной формы. Наиболее распространенный клинический фенотип заболевания (две трети всех пациентов) характеризуется отсутствием симптомов или присутствием одного или нескольких неспецифических симптомов: усталость, плохое общее самочувствие, боль в правом верхнем квадранте живота, общая слабость, недомогание, анорексия, потеря веса, тошнота, зуд, желтуха и приходящая полиартралгия мелких суставов без артрита, длительностью несколько лет. У 25% пациентов отмечается острая форма АИГ с характерным некрозом 3й зоны печеночного ацинуса (центральным перивенулитом), при этом аутоантитела или другие классические признаки могут отсутствовать; не всегда положительная ответная реакция на назначение кортикостероидов. У 1/3 пациентов диагноз АИГ устанавливается на стадии цирроза печени.
Классификация АИГ	<ul style="list-style-type: none"> АИГ-1 (почти 90% всех случаев АИГ) характерно: выявление антинуклеарных антител (ANA), антител к гладкой мускулатуре (SMA) или антител к растворимому антигену печени и печеночно-панкреатическому антигену (анти-SLA / LP); ассоциация с HLA DR3, DR4 и DR13; начало заболевания в любом возрасте. Редко отмечается неудача лечения, но требуется длительная поддерживающая терапия (высокий риск рецидива после отмены препаратов). АИГ-2 (около 10% всех случаев АИГ): обнаружение антител к микросомам печени и почек 1 типа (анти-LKM1), антител к цитозольному антигену печени 1 типа (анти-LC1) и редко антител к микросомам печени и почек 3 типа (анти-LKM3); ассоциация с HLA DR3 и DR7; начало, как правило, в детском и юношеском возрасте; высокий процент острых форм с высокой степенью тяжести. Часто отмечается неудача лечения, с рецидивом после отмены поддерживающей терапии. АИГ-3 характеризуется наличием антител к растворимому антигену печени и печеночно-панкреатическому антигену (SLA / LP), очень схож с АИГ-1; часто определяется анти- Ro52. Характеризуется более тяжелым течением.
Объективные данные	<ul style="list-style-type: none"> От отсутствия клинических симптомов до признаков хронического заболевания печени или портальной гипертензии.
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) при АИГ встречается реже, чем при других хронических заболеваниях печени; Побочные действия отмечаются у 25% больных;

нормы, таким образом, первый скрининг на АИГ может быть отрицательным. У некоторых больных положительные антитела появляются спустя месяцы от манифестации заболевания.

Трудность постановки диагноза АИГ при остром начале или молниеносной печеночной недостаточности определяет несвоевременное назначение иммуносупрессивной терапии, что значительно ухудшает прогноз и увеличивает потребность в трансплантации печени (ТП). Присутствие одного или более неспецифических клинических симптомов АИГ (табл. 1) отмечается у 1/3 пациентов [5,8,9,14]. Часто отмечается аменорея, реже пятнисто-папулезная сыпь на коже и беспричинная субфебрильная температура. Объективные данные на начальных этапах заболевания без особенностей, по мере прогрессирования отмечается гепатомегалия, спленомегалия и признаки портальной гипертензии при трансформации в цирроз печени. У 1/3 пациентов отмечается бессимптомное начало заболевания с прогрессированием симптомов, у таких пациентов

определяют отклонения уровня сывороточных трансаминаз, что заставляет проводить скрининг на АИГ [5,14]. У оставшейся трети больных диагноз АИГ устанавливается на стадии цирроза печени, что говорит о субклиническом течении заболевания. Для таких больных характерна высокая смертность.

В соответствии с типами аутоантител, обнаруживаемых у больных, АИГ классифицируется на два или три подтипа. Первоначально было выделено два подтипа АИГ-1 и АИГ-2 (Табл.1). АИГ-1 характеризуется наличием ANA или SMA. АИГ-2 характеризуется наличием специфических антител к микросомам печени и почек 1 типа (анти-LKM1) или 3 типа (анти-LKM3) и /или антител к цитозольному антигену печени 1 типа (анти-LC1). Для АИГ-3 типа характерно обнаружение антител к растворимому антигену печени (анти-SLA) (Табл. 1). На первый взгляд различия между АИГ-1 и АИГ-3 менее выражены, чем между АИГ-1 и АИГ-2, однако, некоторые авторы отмечают более тяжелое течение заболевания и необходимость пожизненной иммуносупрес-



Рис. 1. Диагностический алгоритм для аутоиммунного гепатита с использованием тестирования на наличие аутоантител (четыре типа антител)

сивной терапии в большинстве случаев АИГ-3 типа [15]. Выделение АИГ-3 типа является спорным вопросом и не является окончательным.

Клинические особенности АИГ

Ассоциация АИГ и хронических болезней печени, протекающих с холестазом

У некоторых пациентов одновременно с АИГ определяется соответствие клиническим, биохимическим, серологическим или гистологическим характеристикам ПБЦ или ПСХ [16]. И, наоборот, у некоторых пациентов с диагнозом ПБЦ или ПСХ определяется соответствие диагнозу АИГ. Для описания этого феномена использовались такие термины как оверлап-синдром, внутripеченочные формы ПБЦ, вторичный аутоиммунный гепатит, аутоиммунный холангит, аутоиммунный склерозирующий холангит или комбинация цитолитического и холестатического синдрома. [16]. Наиболее приемлема для таких ситуаций, согласно рекомендациям EASL, описательная терминология (например, ПБЦ с признаками АИГ). Клинических рекомендаций для подобных случаев нет.

Недавно Международной группой по изучению АИГ была выявлена низкая чувствительность балльных систем в диагностике оверлап-синдрома [16]. Как следствие, использование балльных систем не рекомендуется для определения АИГ у больных с оверлап-синдромом, необходима гистологическая оценка гепатита [16]. Было высказано предположение, что у больных с ПБЦ или ПСХ развиваются поражения, характерные для АИГ при генетической предрасположенности (HLA-DR3 или DR4), приводящей к формированию «вторичного АИГ», что отличается от оверлап-синдрома, для которого характерно одновременное присутствие двух независимых заболеваний. Необходимо помнить о таких формах АИГ для того, чтобы не под-

вергать пациентов с ПБЦ или ПСХ излишнему риску побочных эффектов от назначения глюкокортикоидной терапии.

АИГ и ПБЦ

Сочетание АИГ и ПБЦ отмечается у 8-10% всех больных АИГ или ПБЦ [17].

В настоящее время наиболее часто для диагностики ИАГ с ПБЦ используются Парижские критерии, которые подразумевают наличие двух из трех главных критериев для каждого заболевания, а именно:

для ПБЦ

- 1) увеличение щелочной фосфатазы более 2х норм или гамма-глутамилтранспептидазы более 5 норм;
- 2) наличие антимитохондриальных антител (АМА);
- 3) витиеватые поражения желчных протоков при гистологическом исследовании биоптатов печени;

для АИГ

- 1) увеличение уровня аланин-аминотрансферазы (АЛТ) более 5 норм,
- 2) увеличение IgG сыворотке крови более 2х норм или наличие SMA,
- 3) умеренный или тяжелый перипортальный или перисептальный очаговый лимфоцитарный некроз протоков при гистологическом исследовании биоптатов печени [17].

В недавно проведенном исследовании доказано, что эти критерии способны выявить пациентов при сочетании АИГ+ПБЦ с высокой чувствительностью (92%) и специфичностью (97%) [17]. Кроме того, в Клинических рекомендациях EASL 2009 года по холестатическим заболеваниям печени были одобрены эти диагностические критерии с уточнением, что лимфоцитарный некроз умеренной или тяже-

Суммарные критерии АИГ, предложенные в 1999 году Международной группой по изучению АИГ

Определенный АИГ	Вероятный АИГ
Нормальный фенотип α -1АТ	Частичный дефицит α -1АТ
Нормальный уровень церулоплазмينا	Недиагностический уровень церулоплазмينا, меди
Нормальный уровень меди, ферритина	Недиагностический уровень железа, ферритина
Нет гепатита А,В,С	Нет гепатита А,В,С
Ежедневная доза алкоголя < 25 г/день	Ежедневная доза алкоголя < 50 г/день
В анамнезе нет употребления гепатотоксичных препаратов	В анамнезе нет употребления гепатотоксичных препаратов
Преобладает повышение трансаминаз	Преобладает повышение трансаминаз
Уровень гамма-глобулинов, IgG >1,5 выше верхней границы нормы	Гипергаммаглобулинемия любого уровня
ANA, SMA, анти-LKM1 >1:80 для взрослых, >1:20 у детей	ANA, SMA, анти-LKM1 >1:40
AMA отрицательные	Другие антитела
Биопсия печени: гепатит умеренной или тяжелой степени. Нет поражения желчных протоков, гранулем; изменений, характерных для другого заболевания	Биопсия печени: гепатит умеренной или тяжелой степени. Нет поражения желчных протоков, гранулем; изменений, характерных для другого заболевания

Табл.3

Упрощенная система балльной оценки АИГ (2008 г): определенный АИГ ≥ 7 балла, вероятный АИГ ≥ 6 балла

Параметр	Значение	Балл
ANA или SMA+	$\geq 1:40$	+1
ANA или SMA+	$\geq 1:80$	+2
или LKM+	$\geq 1:40$	+2
или SLA/LP+	Любой титр	+2
Уровень IgG или γ -глобулинов	>верхняя граница нормы	+1
	>1.1 x верхняя граница нормы	+2
Гистология печени (обязательно)	Схожа с АИГ	+1
	Типична для АИГ	+2
	Атипична	0
Отсутствие вирусного гепатита	Да	0
	Нет	+2

лой степени должен быть обязательным критерием. Было доказано, что сочетание ПБЦ и АИГ необходимо подозревать у больных с диагнозом ПБЦ, слабо отвечающих на терапию препаратами урсодезоксихолевой кислоты, т.к. необходима иммуносупрессивная терапия. Как правило отмечается одновременное появление признаков обоих заболеваний, однако иногда признаки ПБЦ появляются раньше. «Доминирующей» болезнью при этом сочетании, как правило, является ПБЦ [16].

АИГ и ПСХ

Вариант сосуществования признаков АИГ и ПСХ был описан у детей и взрослых, и предполагается, что такое сочетание чаще характерно для молодых пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени [16]. Диагностические критерии для сочетания АИГ и ПСХ менее определены, чем для АИГ и ПБЦ. Как следствие – сложно оценить распространенность данного сочетания, но по приблизительным данным это 7-14% всех больных АИГ [16]. Диагноз ПСХ крупных протоков должен основываться на типичной холангиографической картине, однако

врач должен помнить о том, что склеротические изменения при исследовании внутрипеченочных желчных протоков наблюдаются при любом заболевании печени с фиброзом и узловой регенерацией или циррозом [18]. Кроме того, из-за ограниченной специфичности магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) возможна гипердиагностика ПСХ. Сообщалось о нескольких случаях сочетания АИГ и ПСХ малых желчных протоков при нормальной холангиограмме, однако, учитывая, что повреждение малых желчных протоков возможно и при АИГ, данный диагноз вызывает сомнение.

В клинической практике вариант АИГ и ПСХ подтверждается у пациента с типичной холангиографической картиной или гистологическими признаками ПСХ, одновременно с биохимическими, серологическими и гистологическими признаками АИГ. Этим пациентам необходима иммуносупрессивная терапия [19]. Следует отметить, что у половины детей при АИГ был выявлен склерозирующий холангит. Группой Mieli-Vergani был предложен термин «аутоиммунный склерозирующий холангит». Согласно клиническим рекомендациям всем детям

с диагнозом АИГ необходимо исследовать желчевыводящие пути, по крайней мере, с использованием МРХПГ. У взрослых при отсутствии признаков холестаза проведение МРХПГ не рекомендовано [18]. Однако, у молодых пациентов с АИГ и признаками холестаза или при сохранении признаков холестаза на фоне иммуносупрессивной терапии рекомендовано проведение МРХПГ.

Лекарственное поражение печени и АИГ

Отношения между ЛПП и АИГ является сложным и не до конца изученными. Возможны три варианта [69,70]:

1. ЛПП с выраженным иммуноаллергическим компонентом манифестирует как АИГ.
2. АИГ проходит подобно ЛПП, что связано с приемом гепатотоксичных препаратов и улучшением после отмены лекарственного средства в анамнезе.
3. АИГ вызванное приемом гепатотоксичного препарата (лекарственно- индуцированный АИГ).

Вероятно, что все три варианта протекают одновременно. Схожесть клинической и гистологической картины объясняется тем, что иммуноаллергический компонент при ЛПП и АИГ воздействует на одни и те же антигены гепатоцитов. Однако необходимо дифференцировать два этих состояния. Лекарственно-индуцированный АИГ был описан на примере тиениловой кислоты и дигидралазина [21]. При фармакологической трансформации этих препаратов в печени образуются реактивные метаболиты связывающиеся с белками компонентов цитохрома СYP450 (СYP2C9 в случае тиениловой кислоты и СYP1A2 в случае дигидралазина). Эти комплексы распознаются иммунной системой как неоантигены [21]. Среди препаратов, вызывающих лекарственный АИГ в настоящее время известен нитрофурантоин и миноциклин [22].

Отсутствие надежных диагностических критериев как при лекарственно-индуцированном АИГ, так и для АИГ, затрудняет их дифференциальную диагностику. В пользу лекарственно-индуцированного АИГ свидетельствует применение токсичных лекарственных средств в анамнезе, причем в 30% случаев это может быть связано с проявлениями гиперчувствительности, таких как сыпь, эозинофилия, лихорадка и отсутствие признаков портальной гипертензии. Для недифференцированных случаев АИГ и лекарственно-индуцированного АИГ предложена следующая схема (Рис 1).

АИГ и беременность

АИГ очень редко диагностируется во время беременности, но, как и другие аутоиммунные заболевания, могут манифестировать в послеродовом периоде. У больных при уже диагностированном АИГ во время беременности наступает улучшение или даже спонтанная ремиссия с обострением после родов, что связывают с восстановлением иммунной системы после родов. Эффективная иммуносупрессивная терапия сделала возможным наступление

беременности у женщин с АИГ при первоначальной аменорее. Применение иммуносупрессивной терапии у таких больных рекомендовано во время беременности.

Вирусный гепатит и АИГ

Было высказано предположение, что у восприимчивых лиц может развиваться АИГ индуцированный вирусной инфекцией. В пользу этого свидетельствует молекулярная мимикрия между эпитопами вируса и эпитопами аутоантигенов. С другой стороны отмечены случаи субклинического течения АИГ с манифестацией после инфицирования острым вирусным гепатитом. Ложноположительные маркеры вирусных гепатитов определяются и при остром АИГ с выраженной гипергаммаглобулинемией. Сообщалось о развитии АИГ у больных после противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С (ХГС) при использовании интерферона-альфа. В прошлом проведение противовирусной терапии при ХГС и АИГ была затруднительным, но в настоящее время существуют безинтерфероновые схемы лечения ХГС, что значительно облегчает лечение. Согласно последним рекомендациям в первую очередь должна быть назначена противовирусная терапия при ХГС, а затем при сохранении воспалительного процесса в печени должна быть рассмотрена вероятность наличия АИГ.

Вновь возникший АИГ у реципиентов печени

АИГ или синдром АИГ, может развиваться после трансплантации печени, как у взрослых, так и у детей. Для этого был введен термин «вновь возникший АИГ» [23], хотя были предложены и альтернативные термины, таких как «пост трансплантационный иммунный гепатит» или «дисфункция трансплантата, имитирующая АИГ» или «пост трансплантационный плазмоцитарный гепатит». Признание данного синдрома позволяет предупредить отторжение трансплантата, снижает потребность в следующей трансплантации печени и улучшает выживаемость реципиента. У таких пациентов применяется иммуносупрессивная терапия с использованием глюкокортикостероидов и цитостатиков, но в больших дозах по сравнению с АИГ [23].

Сопутствующие аутоиммунные заболевания

Наличие АИГ требует дополнительного обследования пациента на наличие других аутоиммунных заболеваний (в особенности аутоиммунного тиреоидита) [23]. Родственники первой линии больного с аутоиммунными заболеваниями находятся в группе риска и должны находиться под наблюдением. Должен быть проведен тщательный сбор анамнеза, что помогает при выявлении редких генетически опосредованных вариантов АИГ, передающихся по аутосомно-рецессивному механизму, таких как аутоиммунная полиэндокринопатия — кандидоз-эктодермальная дистрофия (АПЭКЭД). АПЭКЭД характеризуется хроническим кожно-слизистым кандидозом,

эктодермальной дистрофией и аутоиммунными поражениями нескольких эндокринных органов [23].

Осложнения АИГ

В остром периоде АИГ преобладает риск печеночной недостаточности и инфекционных осложнений. При длительном течении увеличивается риск осложнений иммуносупрессивной терапии и осложнений цирроза печени. В частности, риск гепатоцеллюлярной карциномы при циррозе в исходе АИГ, ниже, чем при других причинах цирроза печени. Однако, недавнее популяционное исследование показало, что риск возникновения экстрапеченочного злокачественного новообразования был выше у пациентов с АИГ [25]. Из всех экстрапеченочных злокачественных образований 5% занимает немеланомный рак кожи. Наиболее вероятно причиной этого является длительная иммуносупрессивная терапия. Пациентам с АИГ при наличии цирроза печени рекомендовано наблюдение и выполнение ультразвукового исследования печени каждые 6 мес.

- АИГ следует исключать у любого пациента с острым или хроническим заболеванием печени, особенно при наличии гипергаммаглобулинемии (II-2)
- Необходима быстрая и своевременная диагностика АИГ, так как при отсутствии лечения повышается риск смерти (I)
- У примерно 1/3 взрослых пациентов и у 1/2 детей с АИГ при первичной диагностике выявляется цирроз (II-2)
- Острая манифестация АИГ может быть проявлением как хронического АИГ, так и острой формы заболевания, без гистологических изменений характерных для хронического процесса (II-2)
- АИГ ассоциирован с широким спектром других аутоиммунных заболеваний (II-2)
- Всем детям с диагнозом АИГ должна быть проведена магнитно-резонансная холангиография, для исключения аутоиммунного склерозирующего холангита (II-2)
- Пациентам с циррозом печени в исходе АИГ каждые 6 нед. должна быть проведена ультразвуковая диагностика для скрининга ГЦК (II-2).
- Пациенты при приеме иммунодепрессантов должны пользоваться УФ-защитными средствами. Также необходимо проводить дерматологический мониторинг для исключения немеланомного рака кожи (III)

Диагностическое обследование и диагностические критерии

Диагноз АИГ устанавливается при наличии фенотипа заболевания и исключения других причин хронического заболевания печени. Диагностические критерии АИГ были определены Международной группой по изучению АИГ (IAIHG) в 1993 году,

в 1999 году пересмотрены (Табл. 2). В последнее время предлагается использовать упрощенный вариант для рутинного клинического использования (Табл. 3).

Диагноз АИГ должен быть выставлен врачом-гепатологом на основании характерной клинической картины, при наличии аутоантител характерных для АИГ, при отсутствии маркеров вирусных гепатитов и при типичной гистологической картине.

Данные лабораторного исследования

Для АИГ характерно повышение уровня билирубина, трансаминаз и ферментов холестаза. Однако уровень трансаминаз не отражает степени активности процесса. Иногда отмечается спонтанная нормализация биохимических показателей крови (биохимическая ремиссия) при наличии гистологического воспаления иногда даже выраженного. Такие спонтанные биохимические ремиссии могут привести к недооценке состояния печени. Этим можно объяснить наличие цирроза у трети впервые выявленных больных АИГ. Увеличение С-реактивного белка или уровня IgG выявляют у примерно 85% пациентов с АИГ. Наличие высоких уровней IgG является характерной особенностью при АИГ (уровни IgA и IgM, как правило, в пределах нормы). Уровень IgG используют для мониторинга ответа на лечение и достижение ремиссии, он также хорошо коррелирует с гистологическим воспалением. Обсуждается отсутствие маркеров вирусного гепатита при постановке диагноза АИГ, поскольку возможно наличие двух заболеваний печени.

Аутоантитела

Аутоантитела являются отличительной чертой АИГ и представляют собой важную часть диагностического обследования. Метод непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) является основным методом для рутинной диагностики аутоантител.

У взрослых диагностический титр – более 1: 40. У детей, более 1:20 для ANA (SMA) и 1:10 для анти-LKM1.

Метод НИФ для определения ANA и SMA указанный Международной группой по изучению АИГ (IAIHG), очень трудоемок, требует квалификации для его проведения и недостаточно стандартизован. В рутинной практике он невыполним. Поэтому возрастает популярность таких методов как ELISA и иммуноблоттинг. ANA и SMA являются маркерами АИГ-1, который составляет 75% всех пациентов с АИГ, однако они не являются строго специфичными для АИГ, они определяются лишь в 43% пациентов АИГ-1. Анти-LKM1 или анти-LC1 являются серологическими маркерами АИГ-2 типа. Выявляемость анти-LKM1 составила 66% и 53% для анти-LC1 при АИГ. Так же как и ANA и SMA, анти-LKM1 или анти-LC1 не являются строго специфичными для АИГ. В 5-10% случаев их присутствие описано у больных с ХГС. Анти-LKM1 определялись у пациентов после трансплантации печени по поводу болезни Виль-

сона [27]. У больных с АИГ возможно присутствие антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) и атипичных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA), характерных в большей степени для ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника. В 8-12% у больных с АИГ присутствуют АМА. В настоящее время серологические тесты остаются ахиллесовой пятой в диагностике АИГ. Титры антител не коррелируют с активностью АИГ. Но у детей возможно использование снижения титра антител на 50% от исходного для диагностики ремиссии [28].

Гистология

Биопсия печени считается необходимым условием для диагностики АИГ и должна быть проведена перед началом лечения, при отсутствии противопоказаний к ее проведению [12]. Помимо диагностической ценности, результаты биопсии используются для определения тактики лечения. При тяжелой коагулопатии используется трансаремный доступ. Кроме того доказана безопасность биопсии с использованием мини-лапароскопии [29]. При гистологическом исследовании биоптата печени определяется гепатит, преимущественно портально-паренхиматозный с лимфо-плазматической инфильтрацией, формированием гепатоцеллюлярной розетки, эмпериполозом, отеком гепатоцитов или пикнотическим некрозом гепатоцитов [30]. При АИГ плазматические клетки составляют до 34% клеточного состава воспалительного инфильтрата [30]. Также возможен панлобулярный гепатит и массивный некроз при выраженном воспалительном процессе и остром начале заболевания. Возможен периферический некроз 3 зоны, который напоминает острое токсическое поражение печени. Однако морфологических особенностей, патогномоничных для АИГ, нет. Воспалительные изменения в ткани печени, схожие с АИГ, могут быть вызваны употреблением наркотиков, персистенцией вируса или аутоиммунным заболеванием. При острой печеночной недостаточности вследствие АИГ характерно формирование портальных лимфатических фолликулов и центрального перивенулита, воспалительный инфильтрат обогащен плазматическими клетками. Наличие других поражений, таких как гранулемы, холангит, стеатоз или стеатогепатит уменьшают вероятность АИГ. У 1/3 пациентов при диагностике АИГ отмечается цирроз печени [30]. Макроскопическая оценка при минилапароскопии увеличивает процент обнаружения цирроза, однако, наличие макронодулярного АИГ может привести к ложноположительному диагнозу цирроза печени. При наличии цирроза необходимо учитывать дозу иммуносупрессивной терапии и мониторировать осложнения.

Несмотря на растущий интерес к неинвазивным методам оценки фиброза печени и воспалительного процесса, большинство исследований рассматривало их при ХГС и очень незначительное при АИГ [31].

Существующие методы неинвазивной диагностики воспаления и фиброза можно использовать для контроля активности, но они не могут заменить проведение биопсии при постановке диагноза АИГ. Биопсия печени остается «золотым стандартом» диагностики АИГ, хотя патогномоничных поражений, характерных для АИГ нет, наиболее характерным является периферический некроз.

Рекомендации EASL

- Диагноз АИГ является клиническим. Он основывается на наличии аутоантител, гипергаммаглобулинемии и типичных или характерных гистологических изменений (II-2).
- Наличие повышенных уровней IgG, особенно при отсутствии цирроза и при отсутствии повышения IgA и IgM является отличительной особенностью АИГ (II-3)
- Нормальный уровень IgG или γ -глобулина не исключает диагноза АИГ. У большинства таких пациентов отмечается снижение уровня IgG при назначении глюкокортикостероидной терапии (III),
- Циркуляция органоспецифических аутоантител присутствует у подавляющего большинства пациентов с АИГ. Профили аутоантител были использованы для классификации АИГ:
 - ✓ АИГ-1 (ANA или SMA положительный)
 - ✓ АИГ-2 (LKM1, LKM3 или LC-1 положительно)
 - ✓ АИГ-3 (SLA / LP положительный) (II-2)
- Метод непрямой иммунофлуоресценции является методом выбора для обнаружения ANA, SMA, LKM и LC-1.
- Иммунологические методы (ELISA / вестерн-блоттинг) возможно использовать для определения SLA / LP. Пороговые значения методов должны сообщаться лабораторией (III)
- Гистологическая диагностика гепатита является необходимым условием определения диагноза АИГ и должна быть проведена на первых этапах диагностического поиска (II-2)
- Морфологических особенностей, патогномоничных для АИГ нет, но характерно присутствие гепатита, перипортального некроза, эмпериполоза. Патологоанатомом должен определить стадию заболевания и индекс активности гепатита (II-2)
- Периферический некроз может присутствовать при острой форме АИГ и гистологически может быть неотличим от лекарственного поражения печени (II-3)
- Упрощенная система балльной оценки АИГ (2008 г.) является полезным инструментом в ежедневной клинической практике (II-2) в сложных случаях рекомендуется использовать систему балльной оценки 1999 года (II-2)
- У взрослых пациентов с АИГ и лабораторными признаками холестаза должна быть проведена магнитно-резонансная холангиография для выявления склерозирующего холангита (II-3)
- Возможно сочетание АИГ и холестатических забо-

леваний печени, поэтому необходимо провести диагностику наличия ПБЦ и ПСХ у больных с АИГ, как при первичной диагностике, так и в ходе лечения. (II-2)

Литература

1. Kravitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.
2. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99–103.
3. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Geary RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681–1686.
4. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Travinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402–2407.
5. Grunbäck L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612–617.
6. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007;46:1828–1835.
7. Muñoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E, Avalos V, et al. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. *Autoimmunity* 2011;44:543–548.
8. Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58:113–119.
9. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:365–385.
10. Leber Waldenström J. Blutproteine und Nahrungseiwiss. *Deutsch Z VerdauStoffwechsler* 1950;15:113–119.
11. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956;271:1323–1326.
12. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann NY Acad Sci* 1965;124:767–780.
13. Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1587–1591.
14. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53–62.
15. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Buschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1:292–294.
16. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupp JE, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–385.
17. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296–301.
18. Lewin M, Vilgrain V, Ozgen 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.
19. Zenouzi R, Lohse AW. Long-term outcome in PSC/AIH “overlap syndrome”: does immunosuppression also treat the PSC component? *J Hepatol* 2014;61:1189–1191.
20. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011;46:48–55.
21. Beane P, Dansette PM, Mansuy D, Kiffel L, Finck M, Amar C, et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:551–555.
22. Appleyard S, Saraswati R, Gorard DA. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *J Med Case Rep* 2010;4:311.
23. Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;40:3–7.
24. Ngu JH, Geary RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012;55:522–529.
25. Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int* 2012;32:837–844.
26. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677–683.
27. Lohse AW, Obermayer-Straub P, Gerken G, Brunner S, Altes U, Dienes HP, et al. Development of cytochrome P450 2D6-specific LKM-autoantibodies following liver transplantation for Wilson's disease – Possible association with a steroid-resistant transplant rejection episode. *J Hepatol* 1999;31:149–155.
28. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42:721–726.
29. Helmreich-Becker I, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Safety and feasibility of a new minimally invasive diagnostic laparoscopy technique. *Endoscopy* 1998;30:756–762.
30. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1824–1832.
31. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:474–480.
32. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. October 2015 Volume 63, Issue 4, Pages 971–1004 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>

Диагностика аутоиммунного гепатита согласно рекомендациям EASL 2015

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Семенухина

Эта статья посвящена диагностике аутоиммунного гепатита (АИГ) согласно европейским клиническим рекомендациям 2015 года. Аутоиммунный гепатит был первым заболеванием печени, при котором положительный эффект от назначения глюкокортикостероидов был доказан в контролируемых клинических исследованиях. Однако, в настоящее время, как и 50 лет назад АИГ остается сложным заболеванием для диагностики и для лечения. Целью этой статьи является ознакомление врачей общей практики, гепатологов и гастроэнтерологов с европейскими клиническими рекомендациями 2015 года, для улучшения диагностики и лечения больных с АИГ.

Ключевые слова: заболевания печени, аутоиммунный гепатит, диагностика аутоиммунного гепатита

Diagnosis of autoimmune hepatitis according to EASL Clinical Practice Guidelines 2015

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelihova, E.V. Semehina.

The article is devoted to the diagnosis of Autoimmune hepatitis (AIH) according to EASL Clinical Practice Guidelines 2015. AIH was the first liver disease for which an effective therapeutic intervention, corticosteroid treatment, was convincingly demonstrated in controlled clinical trials. However, 50 years later AIH still remains a major diagnostic and therapeutic challenge. The aim of this article is to provide guidance to hepatologists and general physicians in the diagnosis and treatment of AIH in order to improve care for affected patients.

Keywords : liver disease, autoimmune hepatitis, autoimmune hepatitis diagnosis