

Клинико-иммунологические и морфологические особенности различных вариантов аутоиммунного гепатита

Ю.Г. Сандлер, К.Г. Салиев, С.Н. Бацких, С.Г. Хомерики, Т.Ю. Хайменова, А.С. Дорوفеев, Е.С. Сбикина, Е.В. Винницкая

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Диагностика аутоиммунного гепатита (АИГ) остается сложной задачей ввиду отсутствия патогномичных диагностических критериев, многообразия клинических, серологических и морфологических проявлений, когда упускаются возможности своевременно начатой иммуносупрессивной терапии (ИСТ), что влияет на исходы заболевания.

Цель исследования. Изучение клинических, биохимических, иммунологических и морфологических показателей у больных с серонегативным (СН) и серопозитивным (СП) АИГ, особенностей ответа на ИСТ.

Материалы и методы. Ретроспективное когортное исследование включило в себя 82 пациента с АИГ за период 2014–2019 гг. Все пациенты отвечали критериям системы оценки Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG, 1999). Были проанализированы клинические, лабораторные и морфологические характеристики АИГ. Ответ на терапию оценивали по АЛТ и IgG через 6 и 12 мес после начала ИСТ. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (разработчик – StatSoft Inc., США).

Результаты. Из 82 пациентов 67 (81,70%) обследованных пациентов составили женщины, медиана возраста – 54 года (от 38 до 70 лет). Пациенты, которые соответствовали диагнозу «вероятный АИГ» согласно IAIHG, составили 85,4% (70/82). Почти все – 96% (79/82) – имели морфологические признаки пограничного (интерфейс-гепатит) гепатита с лимфо/плазмочитарной инфильтрацией; эмperiоплез – 60% (49/82), розеткообразование – 23% (19/82). Больные СН АИГ составили 37% (30/82), СП АИГ – 63% (52/82). Сравнительный анализ продемонстрировал, что клинические проявления АИГ у больных СН и СП АИГ одинаковы, в то время как частота встречаемости иммуноассоциированных заболеваний достоверно выше в группе СН АИГ. Морфологическая картина в двух группах АИГ идентична как в типичных, так и в «атипичных» проявлениях. Число ответивших на ИСТ составило среди СН АИГ 63% (19/30) vs СП АИГ 67% (35/52), достоверно не отличались ($p=0,529$). Обращает на себя внимание то, что пациентов с выраженным циррозом печени (ЦП) в группе СН АИГ диагностировано в 2 раза больше, чем в группе СП АИГ: 37% vs 17% ($p=0,089$).

Заключение. Сравнительный анализ клинико-лабораторных, морфологических и клинических проявлений в группах СН и СП АИГ не показал статистически значимых достоверных различий; это может свидетельствовать о том, что СН и СП АИГ – грани одного заболевания. Возможно, аутоантитела (АТ) не могут быть идентифицированы в рамках известного спектра АТ, или АТ имеют замедленную экспрессию, или же они подавляются иммунной системой. В любом случае подозрения на АИГ, при отсутствии АТ, рекомендуется проведение БП для своевременной диагностики АИГ и ИСТ. Тот факт, что ЦП гораздо чаще диагностирован в группе СН АИГ, может быть обусловлен более поздней диагностикой, что ведет к несвоевременной ИСТ. Вызывает интерес более частая ассоциация СН АИГ с другими иммуноассоциированными заболеваниями, что требует более глубокого изучения этого вопроса. Многообразие клинических проявлений АИГ требует дальнейшего изучения, выделения клинических фенотипов с четкой характеристикой, что в дальнейшем может помочь в прогнозировании ответа на ИСТ и своевременно выявлять потенциально проблемных пациентов.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, иммуноглобулин G, аутоантитела, серонегативный аутоиммунный гепатит, иммуносупрессивная терапия.

Для цитирования: Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Бацких С.Н. и др. Клинико-иммунологические и морфологические особенности при различных вариантах аутоиммунного гепатита. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 43–47. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000536

Clinical, immunological and morphological features in different types of autoimmune hepatitis

Yu.G. Sandler, K.G. Saliev, S.N. Backih, S.G. Khomeriki, T.Yu. Khaymenova, A.S. Dorofeev, E.S. Sbkina, E.V. Vinnitskaya

Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

Due to the absence of the pathognomonic diagnostic criteria and to the diversity of clinical, serological and morphological manifestations, the diagnostic of the autoimmune hepatitis (AIH) remains to be a difficult task, which might lead to the delay of the timely beginning of the immunosuppressive therapy (IST), which in turn affects the disease outcomes.

Aim. To studying the clinical, biochemical, immunological and morphological markers in patients with seronegative (SN) and seropositive (SP) AIH and the qualities of their response to the IST.

Materials and methods. This retrospective cohort study included 82 AIH patients over the course of the years 2014–2019. All patients were selected in accordance with the criteria of the simplified assessment system of the IAIHG. Clinical, laboratory and morphological characteristics of the AIH were analyzed. Therapy response was evaluated by the level of the ALT and IgG in 6–12 months after the start of the IST. The study material underwent statistical analysis using methods of parametrical and nonparametrical analysis. Statistical analysis was performed in the Statistica 13.3 (developed by StatSoft Inc., USA).

Results. 67/82 (81.70%) of the patients studied were women, median age of 54 years old [38; 70]. Patients with the diagnosis of the possible AIH according to the IAIHG made 85.4% (70 people). Almost everyone – 96% (79/82) – had morphological features of the interface-hepatitis with the lymphocytic/plasmocytic infiltration; emperiopolesis was discovered in 63% of patients (49/82), hepatocellular rosette in 23% (19/82). Patients with SN AIH comprised 36.5% (30/82), with SP – 63.4% (52/82). Comparative analysis demonstrated that the clinical profile in patients with SN and SP AIH is the same, while the incidence of immuno-associated diseases is significantly higher in the group of seronegative AIH. The morphological profile in the two AIH groups is identical in both typical and “atypical” manifestations. The number of responders to IST was 63% (19/30) SN AIH vs 67% SP AIH (35/52), did not differ significantly ($p=0.529$). However, that the number of patients with liver cirrhosis in the SN AIH group was twice as big as the ones with SP: 37% vs 17% ($p=0.089$).

Conclusions. A comparative analysis of clinical, laboratory, morphological and clinical manifestations in the SN and SP AIH groups did not detected statistically significant differences, which may indicate that SN and SP AIH are the faces of one disease. It is possible

that AB cannot be identified within the known spectrum of antibodies, or antibodies have slow expression, or are suppressed by the immune system. In any case, suspicions of AIH, in the absence of antibodies, it is recommended that liver biopsy be performed for the timely diagnosis of AIH and IST. Cirrhosis was more often diagnosed in the group SN AIH, which may be due to a later diagnosis, and therefore to untimely IST. The found frequent association of SN AIH with other immune-associated diseases requires a carefully study of this problem. The variety of clinical manifestations of AIH requires further study, the identification of clinical phenotypes with certain feature. This can help in the future to timely identify potentially problematic patients and predict a response to IST.

Keywords: *autoimmune hepatitis, immunoglobulin G, autoantibodies, seronegative autoimmune hepatitis, immunosuppressive therapy.*

For citation: Sandler Yu.G., Saliev K.G., Backih S.N., et al. *Clinical, immunological and morphological features in different types of autoimmune hepatitis. Therapeutic Archive. 2020; 92 (2): 43–47. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000536*

АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АТ – аутоантитела
БП – биопсия печени
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
ИФА – иммуноферментный анализ
РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции
СН – серонегативный
СП – серопозитивный
ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза
ANA – антиядерные аутоантитела
IAIHG – Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита (International Autoimmune Hepatitis Group)
IgG – иммуноглобулин G
LC1 – аутоантитела к цитозолу печени типа 1
LKM-1 – аутоантитела к микросомам печени и почек 1
SLA/LP – аутоантитела к растворимому антигену печени /поджелудочной железы
SMA – аутоантитела к гладкой мускулатуре

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) может иметь крайне разнообразные клинические фенотипы, что усложняет его своевременную диагностику и терапию. В настоящее время АИГ как иммуноопосредованное заболевание печени вышел за рамки классического представления о заболевании, которое поражает главным образом молодых женщин, с повышенным уровнем трансаминаз и иммуноглобулина G (IgG), наличием аутоантител (АТ) и типичными морфологическими признаками. Заболеваемость АИГ охватывает пациентов обоих полов, всех возрастных и этнических групп; у пациентов могут быть как острые и тяжелые, так и бессимптомные проявления, у них могут отсутствовать обычные серологические маркеры; они могут иметь нетипичные гистологические особенности [1–3].

АИГ не имеет патогномоничных диагностических критериев, и поэтому диагноз основывается на сочетании иммунологических, биохимических и гистологических признаков вместе с исключением других заболеваний печени. Обнаружение АТ, органонеспецифичных или связанных с печенью, хотя и не патогномоничных, все же остается отличительной чертой для диагностики АИГ в отсутствие вирусной, метаболической, токсической и генетической этиологии острого и хронического гепатита. Кроме того, следует помнить о таком варианте АИГ, как серонегативный (СН) АИГ, частота которого у пациентов с острыми, тяжелыми проявле-

ниями составляет около 7%, а у пациентов с хроническими проявлениями – 1–34% [4].

Кроме того, титры АТ могут изменяться в течение заболевания, и поэтому низкие титры АТ не исключают диагноз АИГ, а высокие титры (при отсутствии других подтверждающих данных) не позволяют однозначно установить диагноз [1].

Вся гетерогенность клинических проявлений АИГ может приводить к тому, что врачи в клинической практике нередко сталкиваются со сложностями своевременной диагностики АИГ; это влечет за собой отсроченную диагностику, упущенные возможности своевременной терапии.

Цель исследования – изучение клинических, биохимических, иммунологических и морфологических показателей у больных с СН и серопозитивным (СП) АИГ, особенностей ответа на ИСТ.

Материалы и методы

Ретроспективное когортное исследование включило в себя 82 пациента с АИГ за период 2015–2019 гг. Все пациенты отвечали критериям диагностики АИГ, диагностической балльной системы оценки Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG) [5].

Проанализированы клинические, лабораторные и морфологические характеристики АИГ. Ответ на терапию оценивали по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ) и IgG через 6 и 12 мес после начала иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Исследования биохимических показателей трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), IgG выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе с использованием наборов реагентов Beckman Coulter (США). Определение АТ к ANA-Нер-2 проводилось методом реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ-Нер-2) с использованием тест-системы ImmGlo Hep-2-Cell Anti-Nuclear Antibodi IFA Kit (Immco Diagnostics, США), а также методом иммуноферментного анализа (ИФА) и панели Liver-9-Line.

Контактная информация:

Сандлер Юлия Григорьевна – к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отд. гепатологии; тел.: +7(910)417-96-41; e-mail: sandlerjulia2012@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4291-812X

Сведения об авторах:

Салиев Кирилл Германович – м.н.с. отд. гепатологии; ORCID: 0000-0002-4581-7052

Бацких Сергей Николаевич – к.м.н., с.н.с. отд. гепатологии; ORCID: 0000-0002-5917-203X

Хомерики Сергей Германович – д.м.н., проф., зав. лаб. патоморфологии; ORCID: 0000-0003-4308-8009

Дорофеев Алексей Сергеевич – м.н.с. лаб. научно-диагностических исследований и лаб. клинической иммунологии; ORCID: 0000-0001-9754-7579

Хайменова Татьяна Юрьевна – к.м.н., зав. отд.-нием заболеваний печени; ORCID: 0000-0002-4599-4040

Сбикина Евгения Сергеевна – м.н.с. научно-исследовательского отд.-ния гепатологии; ORCID: 0000-0003-2195-9643

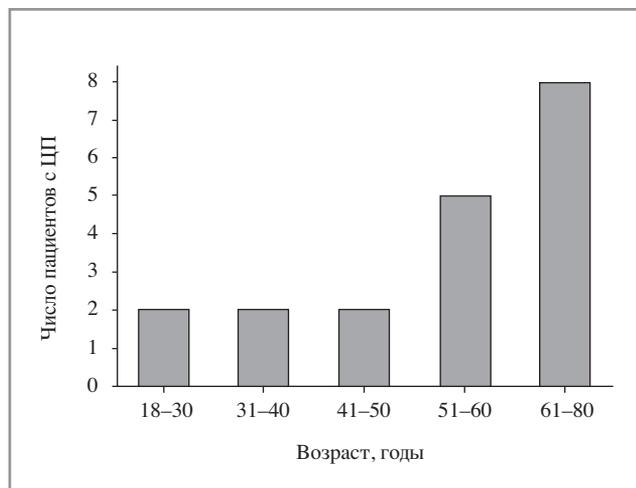
Винницкая Елена Владимировна – д.м.н., зав. отд. гепатологии; ORCID: 0000-0002-0344-8375

Таблица 1. Общая характеристика группы пациентов с АИГ

Характеристика группы	Значение
Общее количество, <i>n</i>	82
Количество женщин, <i>n</i> (%)	67 (81,7)
Средний возраст, годы, $M \pm SD$	50,25 \pm 16,1
Медиана возраста, годы, $M \pm SD$	54 \pm 16,1
Серопозитивный АИГ, <i>n</i> (%)	52 (63)
ИСТ, <i>n</i> (%)	66 (80)
Ответ на ИСТ, <i>n</i> (%)	53 (80)
Стадия фиброза F0–1, <i>n</i> (%)	28 (34)
Стадия фиброза F2–3, <i>n</i> (%)	33 (40)
ЦП, <i>n</i> (%)	20 (24)
Степень активности A0–1, <i>n</i> (%)	28 (34)
Степень активности A2–3, <i>n</i> (%)	54 (66)
IgG >1,1 ВГН, <i>n</i> (%)	26 (32)
Вероятный диагноз АИГ, <i>n</i> (%)	70 (85)
Определенный диагноз АИГ, <i>n</i> (%)	12 (15)
Бессимптомное течение, <i>n</i> (%)	48 (59)
Иммуноассоциированные заболевания, <i>n</i> (%)	36 (44)
АЛТ 7,0–35,0 Ед/л, $M \pm SD$	177,39 \pm 257,87
АЛТ, Ме	83
ГГТП 0–38 Ед/л, $M \pm SD$	121,3 \pm 128,18
ГГТП, Ме	78,5
ЩФ 30,0–120,0 Ед/л, $M \pm SD$	137,53 \pm 81,07
ЩФ, Ме	111,7
Общий билирубин 5,0–21,0 мкмоль/л, $M \pm SD$	25,89 \pm 39,09
Общий билирубин, Ме	18
IgG 6,51–16,60 г/л, $M \pm SD$	24,77 \pm 7,26
IgG, Ме	14,6

Примечание. Здесь и в табл. 2: ВГН – верхняя граница нормы, А – степень гистологической активности, F – стадия фиброза, М – среднее значение, Ме – медиана, SD – стандартное отклонение.

Положительные результаты измерения АНА соответствовали значениям $\geq 1:160$ (РНИФ-HEp-2), $\geq 1,0$ у.е. (ИФА), Liver-9Line $\geq 1,0$. Всем пациентам проводилась биопсия печени (БП) с последующим морфологическим исследованием. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение вышеописанных процедур. Статистическая обработка проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016, статистический анализ – с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова–Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Ме), стандартного отклонения. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В случае если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии

**Число пациентов с ЦП среди возрастных групп.**

статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. При обработке количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Результаты

Из обследованных 82 пациентов 67 (81,70%) составили женщины, медиана возраста – 54 года (от 38 до 70 лет). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Доля пациентов, которые соответствовали диагнозу «вероятный АИГ» согласно критериям диагностической балльной системы оценки Международной группы по АИГ (IAIHG), составила 85,4% (70/82). Стадия цирроза печени (ЦП) F4 по шкале METAVIR на момент постановки диагноза выявлена в 40,2% (33/82), степень гистологической активности A2–3 по METAVIR – в 65,9% (54/82). На рисунке представлено распределение пациентов с F4 среди разных возрастных групп, больше всего таких пациентов отмечалось в возрасте 60–70 лет. При этом доля пациентов с бессимптомным течением составила 58,5% (48/82), а с иммуноассоциированными заболеваниями – 43,9% (36/82), чаще всего это больные с заболеваниями щитовидной железы и ревматоидным артритом. Пациенты, у которых выявлен различный спектр АТ: антиядерные АТ (ANA), АТ к гладкой мускулатуре (SMA), АТ к микросомам печени и почек 1 (LKM-1), АТ к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (SLA/LP), АТ к цитозолу печени типа 1 (LC1) составили 63% (52/82). СН АИГ выявлен в 37% случаев (30/82). Распределение пациентов, имеющих типичные признаки АИГ, выглядело следующим образом: преимущественное большинство имели морфологические признаки пограничного гепатита (интерфейс-гепатит) и лимфо/плазмоцитарной инфильтрации: 96% ($n=79$); эмбриоплез – 60% (49/82), розеткообразование – 23% (19/82). Почти 15% пациентов (12/82) имели «атипичные» морфологические признаки АИГ, главным образом, изолированные повреждения желчных протоков, не связанные с холестатическим клиническим синдромом, и наличие центрлобулярных некрозов. Доля пациентов, ответивших на стандартную ИСТ первой линии, составила 80,5% (66/82).

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинико-морфологических показателей у больных СН и СП АИГ

Характеристика	Группа I – СН АИГ	Группа II – СП АИГ	<i>p</i>
Общее количество, <i>n</i> (%)	30 (37)	52 (63)	
Медиана возраста, годы, <i>M±SD</i>	55±16,53	52,5±16,07	
Средний возраст, годы	51,8	49,36	
Количество женщин, <i>n</i> (%)	23 (77)	44 (85)	0,369
F0–1, <i>n</i> (%)	9 (30)	19 (37)	0,547
F2–3, <i>n</i> (%)	10 (33)	24 (46)	0,256
F3, <i>n</i> (%)	6 (20)	14 (27)	0,482
F3–4, <i>n</i> (%)	17 (57)	23 (44)	0,277
ЦП, <i>n</i> (%)	11 (37)	9 (17)	0,089
Клиническая манифестация, <i>n</i> (%)	15 (50)	19 (37)	0,233
Бессимптомное течение, <i>n</i> (%)	15 (50)	33 (63)	0,233
A0–1, <i>n</i> (%)	9 (30)	20 (38)	0,233
A2–3, <i>n</i> (%)	21 (70)	32 (62)	0,047
АЛТ 7,0–35,0 Ед/л, Ме	182	177	
АЛТ, <i>M±SD</i>	119±190,6	78±288,3	
ГГТП 0–38 Ед/л, Ме	124	127	
ГГТП, <i>M±SD</i>	84±103,4	75±139,1	
ЩФ 30,0–120,0 Ед/л, Ме	131	141	
ЩФ, <i>M±SD</i>	112±67,1	112±87,8	
Общий билирубин 5,0–21,0 мкмоль/л, Ме	24	30	
Общий билирубин, <i>M±SD</i>	20±7,9	16±47,9	
IgG ≥1,5 ВГН (6,51–16,60 г/л), <i>n</i> (%)	11 (37)	15 (29)	0,463
Вероятный диагноз АИГ (IAIHG, 1999), <i>n</i> (%)	25 (83)	46 (88)	0,511
Определенный диагноз АИГ (IAIHG, 1999), <i>n</i> (%)	5 (17)	6 (12)	0,511
Интерфейс-гепатит, <i>n</i> (%)	19 (63)	30 (58)	0,615
Эмпериоплез, <i>n</i> (%)	18 (60)	25 (48)	0,297
Гепатоцитарные розетки, <i>n</i> (%)	5 (17)	14 (27)	0,289
Некрозы гепатоцитов, <i>n</i> (%)	15 (50)	31 (60)	0,398
Аутоиммунные заболевания, <i>n</i> (%)	17 (57)	19 (37)	0,083
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, <i>n</i> (%)	7 (23)	5 (10)	0,090
Ответ на ИСТ, <i>n</i> (%)	19 (63)	35 (67)	0,529
Рецидив АИГ на фоне отмены ИСТ, <i>n</i> (%)	5 (17)	9 (17)	0,940
A3 и ГГТП >1 ВГН, <i>n</i> (%)	13 (63)	15 (29)	0,182
Атипичная гистологическая картина, <i>n</i> (%)	4 (13)	8 (15)	0,800

При сравнении двух групп – СН и СП АИГ, – как оказалось, не получено достоверных различий в проявлениях клинической манифестации, бессимптомном течении АИГ, частоте выявления пациентов с различными стадиями фиброза (F0–1, F2, F3), степени гистологической активности (табл. 2). Пациенты двух групп были схожи с точки зрения средних значений АЛТ, ГГТП, общего билирубина, IgG, а также типичной и «атипичной» морфологической картины – СН 13% (4/30) vs СП 17% (8/52). Обращает на себя внимание тот факт, что ЦП с достоверной разницей гораздо чаще диагностировался в группе СН АИГ: 37% vs 17% СП АИГ ($p=0,089$). ИСТ среди наблюдаемой когорты пациентов получали преимущественно большинство – 97,6% (80/82). Не получено статистически достоверной разницы среди групп СН и СП пациентов, ответивших на ИСТ: 63,3% (19/30) vs 65,4% (34/52; $p=0,5$). Рецидив после отмены ИСТ встречался одинаково часто – в 17% случаев ($p=0,4$). Интересно, что у пациентов с СН АИГ достоверно чаще встречаются иммуноассоциированные заболевания: СН – 57% (17/30) vs СП – 37% (19/52; $p=0,083$).

Обсуждение

Диагноз АИГ основывается на клинико-патологических характеристиках, а именно: гипергаммаглобулинемии, в частности IgG, циркулирующих АТ, пограничном гепатите при гистологическом исследовании печени, отсутствии вирусного гепатита и преимущественно благоприятном ответе на ИСТ [6].

Сложность проблемы диагностики АИГ заключается в том, что не существует ни одного патогномичного теста с достаточной диагностической специфичностью для АИГ. Задержка в диагностике и соответствующем лечении приводит к прогрессированию заболевания печени и печеночной недостаточности.

Обнаружение АТ, органоспецифичных или неспецифичных, остается отличительной чертой диагностики АИГ при исключении другой (в том числе вирусной, метаболической, токсической) этиологии гепатита. Титры АТ могут изменяться в ходе заболевания, и поэтому низкие титры АТ не исключают диагноз АИГ, а высокие титры (в отсутствие других подтверждающих данных) не могут диктовать диагноз [1]. Серонегативность при однократном тестировании не позволяет исключать АИГ, необходимо проведение повторных исследований для обнаружения АТ [7].

Диагностическая ценность тестирования АТ во многом зависит от используемой методики. Рекомендуемый в настоящее время метод обнаружения АТ – это РНИФ [8].

Согласно имеющимся рекомендациям, диагностическая биопсия печени должна выполняться у всех пациентов с подозрением на АИГ, при отсутствии противопоказаний [6, 9–11].

Многообразие клинических проявлений АИГ, часто бессимптомное течение, тяжелый прогноз вызывают огромный интерес к этой проблеме, и попытки выделения клинических различающихся фенотипов с четкой характеристикой могут помочь прогнозировать течение и исход заболевания. В качестве одного из критериев разделения АИГ на СН- и СП-фенотипы рассматривается наличие или отсутствие АТ, что и послужило основанием для нашего исследования.

Изучение СН- и СП-фенотипов АИГ продемонстрировало общность клинических, лабораторных и морфологических признаков АИГ. В то же время выделены некоторые особенности СН АИГ, такие как более частая ассоциация СН АИГ с другими иммуноопосредованными заболеваниями, например аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом.

Клинический полиморфизм АИГ вызывает необходимость в исследованиях, направленных на изучение различных клинических фенотипических проявлений АИГ, с возможностью проведения в перспективе на их основе генетических исследований, что может открыть перспективы для тестирования новых препаратов, эффективных при схожих генетических заболеваниях.

Заключение

Сравнительный анализ клинико-лабораторных, морфологических и клинических проявлений в группах СН и СП АИГ не показал статистически значимых достоверных различий; это может свидетельствовать о том, что СН и СП АИГ – грани одного заболевания. Возможно, АТ не могут быть идентифицированы в рамках известного спектра АТ, или АТ имеют замедленную экспрессию, или они подавляются иммунной системой.

В любом случае подозрения на АИГ при отсутствии АТ рекомендуется проведение БП для своевременного диагноза АИГ и ИСТ.

Тот факт, что ЦП с достоверной разницей гораздо чаще диагностировался в группе СН АИГ, может быть обусловлен более поздней диагностикой и, соответственно, несвоевременным началом ИСТ.

Вызывает интерес более частая ассоциация СН АИГ с другими иммуноопосредованными заболеваниями, что требует более глубокого изучения этого вопроса.

Многообразие клинических проявлений АИГ требует дальнейшего изучения, выделения клинических фенотипов с четкой характеристикой, что в дальнейшем может помочь в прогнозировании ответа на ИСТ и своевременном выявлении потенциально проблемных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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. doi: 10.1111/apt.12470
- Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Mar;57(3):610-24. doi: 10.1007/s10620-011-2017-z
- Czaja AJ. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1430-8. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.039
- Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2016;10(2):177-203. doi: 10.5009/gnl15352
- Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Mar;57(3):610-24. doi: 10.1007/s10620-011-2017-z
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971-1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.09.016
- Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Mar;57(3):610-24. doi: 10.1007/s10620-011-2017-z
- Dhruv L, Savio J. Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines. *World J Hepatol.* 2018 Dec 27;10(12):911-23. doi: 10.4254/wjh.v10.i12.911
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В., Абдулганиева Д.И.; Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество по изучению печени. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. 2013. Доступно по ссылке: <http://www.gastro.ru/?pageId=41> (дата обращения 15.10.2019) [Ivashkin VT, Bueverov AO, Mayevskaya MV, Abdulganieva DI; Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Study of Liver Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. 2013. Available at: <http://www.gastro.ru/?pageId=41> (accessed 15.10.2019) (In Russ.)].
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology.* 2010;51(6):2193-213. doi: 10.1002/hep.23584
- Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011;60:1611-29. doi: 10.1136/gut.2010.235259

Поступила 22.10.2019