

Клинические фенотипы аутоиммунного гепатита

Ю.Г. Сандлер, к.м.н., Е.В. Винницкая, д.м.н., проф.,
Е.Н. Александрова, д.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Григорьевна Сандлер, y.sandler@mknc.ru

Для цитирования: Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Александрова Е.Н. Клинические фенотипы аутоиммунного гепатита. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 86–97.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-86-97

Аутоиммунный гепатит (АИГ) имеет все характерные признаки аутоиммунного заболевания, обладает вариабельностью клинических проявлений в зависимости от возраста, пола, наличия сопутствующей патологии, гормонального фона, может отличаться частотой иммуноопосредованных заболеваний, серологическим профилем, неодинаковым ответом на иммуносупрессивную терапию (ИСТ), иметь различные варианты дебюта, течения и исхода заболевания. Все это усложняет диагностику и определяет целесообразность выделения клинических фенотипов АИГ. Распознавание фенотипов АИГ в различных клинических ситуациях имеет решающее значение, поскольку ранняя диагностика и своевременная ИСТ позволяют не только улучшить качество жизни, сохранить трудоспособность, но и в ряде случаев спасти жизнь пациента. В данной статье мы проводим всесторонний обзор клинических фенотипов АИГ, подчеркивая клиническую гетерогенность заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, аутоантитела, фенотип, иммуносупрессивная терапия

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое характеризуется сложными и многогранными звеньями патогенеза, широкой вариабельностью клинических, серологических, иммунологических и гистологических проявлений. В спектре всех заболеваний иммунологического континуума АИГ имеет характерные признаки аутоиммунного заболевания (АИЗ): потеря толерантности к собственным антигенам вследствие aberrантного и гипериммунного ответа, связь с определенными локусами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), преимущественная ассоциация с женским полом, наличие поликлональной гипергаммаглобулинемии с селективным повышением уровня иммуноглобулина G (IgG) и циркулирующих аутоантител (АТ), наличие других иммуноопосредованных заболеваний, положительный ответ на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) [1].

Традиционные представления об АИГ как о редком заболевании молодых женщин с острым желтушным началом пересмотрены и существенно расширились. АИГ характеризуется крайней ге-

терогенностью: встречается во всем мире, болеют как дети и подростки, так и взрослые, женщины и мужчины, в любом возрасте (от 18 до 85 лет, с пиком заболеваемости в 45–65 лет). В проспективном исследовании (205 пациентов) было показано, что АИГ в молодом возрасте (18–30 лет) выявлен в 15% случаев, в возрасте 31–39 лет – в 15%, 40–49 лет – в 21%, 50–59 лет – в 25%, старше 60 лет – в 23% случаев [2]. Заболеваемость и распространенность АИГ по сравнению с показателями до 2000-х годов увеличились в 3,1 и 2,8 раза, особенно среди женщин и взрослых старше 65 лет. Глобальная совокупная заболеваемость АИГ составила 1,28 случая на 100 тыс. человеко-лет (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,01–1,63), а распространенность в зависимости от географических регионов составляет от 15,65 на 100 тыс. (95% ДИ 13,42–18,24) до 27,4 на 100 тыс. (95% ДИ 23,58–32,0) жителей [3, 4]. Увеличение заболеваемости и распространенности АИГ развивается параллельно другим АИЗ, число которых за последние десятилетия резко возросло, при этом, как утверждают исследователи, генофонд не сильно изменился. Центральную роль в этом возра-

станции АИЗ определяют факторы окружающей среды (воздействие ксенобиотиков, стресс, питание и проч.). Отмечается активное влияние эпигенетических факторов на фенотипические проявления заболевания, которые становятся крайне разнообразными.

Отсутствие строгих патогномичных маркеров АИГ, широкая гетерогенность клинических проявлений в зависимости от пола, возраста, генетической предрасположенности (при участии факторов внешней среды и эпигенетических механизмов), наличия/отсутствия других хронических заболеваний печени, различий в ответе на ИСТ определяют целесообразность выделения клинических фенотипов АИГ, что позволит выявлять пациентов с АИГ, проводить своевременное лечение и благоприятно влиять на исходы.

Фенотип АИГ может быть определен как характерная черта или комбинация признаков заболевания, которые описывают различия между пациентами с АИГ и связаны с клинически значимыми исходами (проявление обострений, наличие рецидивов, ответ на терапию, темпы прогрессирования, смерть и необходимость трансплантации печени) [5]. Недостаточно выделить фенотипы, важно валидировать их по определенным критериям. В этом контексте фенотип АИГ будет любой наблюдаемой характеристикой заболевания, такой как клинические, биохимические, иммунологические, морфологические маркеры, пол, возраст, генетический фон или факторы внешней среды, которые запускают АИГ.

Широкий спектр клинических проявлений в сочетании с отсутствием специфических или чувствительных лабораторных маркеров затрудняет диагностику АИГ даже для экспертов. Поэтому Международной группой специалистов по изучению АИГ (IAIHG) были установлены и кодифицированы диагностические критерии АИГ (пересмотренные расширенные (IAIHG, 1999) и упрощенные (IAIHG, 2008)), которые активно используются в клинической практике [6, 7].

Признакам АИГ не хватает диагностической специфичности, поэтому в диагностических критериях АИГ уделяется большое значение исключению других заболеваний печени. Однако появляется все больше данных о том, что АИГ не является диагнозом исключения и может сочетаться с другими заболеваниями печени, что создает дополнительные трудности в диагностике [8, 9].

Несмотря на успешность применения, диагностические критерии АИГ могут быть недостаточно надежны в оценке многообразия всех клинических фенотипов АИГ. Все еще остаются вопросы, требующие объяснения клинико-лабораторной, иммунологической и морфологической вариабельности. Так, например, серонегативный (СН) АИГ, при котором не обнаруживаются АТ, встречается в 7–34% случаев [1, 10, 11], хотя при этом АТ традиционно принято считать одной из ключе-

вых диагностических характеристик заболевания. Большие сложности представляет дифференциация лекарственно-индуцированного АИГ (ЛИ-АИГ) и АИГ, при котором прием лекарственного препарата (ЛП) послужил триггером развития заболевания. В статье мы приводим обзор литературных данных по описанным в настоящее время фенотипам АИГ.

Клинические проявления АИГ характеризуются крайней неоднородностью в плане дебюта и характера течения заболевания. Выделяют два клинических фенотипа АИГ по типу начала заболевания: острый (часто фульминантный) АИГ и хронический (латентный или бессимптомный) АИГ.

Фенотип: острый аутоиммунный гепатит

Хотя АИГ обычно считается хроническим заболеванием, у 25% пациентов он может проявляться острым началом (продолжительностью менее 30 дней), напоминающим острый гепатит другой этиологии, например вирусное или лекарственное поражение печени [11], а в ряде случаев приобретает фульминантный (молниеносный) характер.

Рассматривают два варианта острого АИГ: истинный острый АИГ преимущественно без типичных гистологических признаков хронического поражения печени и обострение хронического АИГ [1].

Под фенотипом «острый АИГ» чаще всего понимают острый дебют АИГ, который развился в период до 30 дней, в виде сочетания клинических симптомов (общая слабость и/или лихорадка, нередко желтуха) с выраженными лабораторными изменениями функциональных показателей печени (с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), превышающим в 10 раз и более верхнюю границу нормы (ВГН), иногда с гипокоагуляцией), то есть фенотипически острый дебют АИГ сходен с острым гепатитом любой другой этиологии [12–14].

У пациентов с острым началом АИГ АТ могут еще не определяться, также могут отсутствовать и другие типичные проявления АИГ, такие как повышенный уровень IgG. При морфологическом исследовании у этих пациентов наиболее часто выявляются центрилобулярный некроз и центральный перивенулит при отсутствии типичных гистологических признаков хронического АИГ [14].

В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция роста острого АИГ. С учетом иммунологических и гистологических особенностей острого АИГ ранняя диагностика данного фенотипа по-прежнему остается непростой задачей, в то время как своевременная идентификация острого АИГ чрезвычайно важна, поскольку запоздалая инициация терапии приводит к плохому прогнозу.

Фенотип: латентный аутоиммунный гепатит

Латентно протекающий АИГ – наиболее распространенный клинический фенотип АИГ (2/3 пациентов), характеризуется двумя возможными вариантами [1]:

- 1) при полном отсутствии видимых симптомов при рутинном обследовании или обследовании, проводимом по другим причинам, определяются повышенные уровни аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ;
- 2) пациенты с неспецифическими симптомами, такими как утомляемость и общая слабость, дискомфорт или боль в правом подреберье, диспепсические симптомы (анорексия, тошнота), полиартралгии без артрита. На момент постановки диагноза при физикальном осмотре можно наблюдать гепатомегалию, спленомегалию, почти у 30% таких пациентов при гистологическом исследовании выявляется цирроз печени (ЦП). В некоторых случаях первоначальными проявлениями могут быть проявления декомпенсации ЦП. О такой категории пациентов следует помнить (чаще всего в настоящее время это пациенты пожилого возраста, нередко женщины в период менопаузального перехода), поскольку субклиническое течение заболевания часто предшествует появлению значимых симптомов АИГ или длительные периоды субклинического течения АИГ могут возникать после дебюта, что приводит к запоздалой диагностике, упущенным возможностям ИСТ и плохим исходам.

Пол является существенным фактором риска при многих АИЗ, и пациенты с АИГ не исключение [15, 16]. Механизмы гендерной предрасположенности при АИЗ изучаются. С учетом того что многие гены, участвующие в иммунологической толерантности, расположены на X-хромосоме (X), аномалии на X могут частично объяснить это преобладание, что особенно четко прослеживается при первичном билиарном холангите (ПБХ) – более высокой частоте моносомии X на В- и Т-клетках [17]. Также выявлено модулирующее влияние X-хромосомы на врожденные и адаптивные иммунные пути, участвующие в аутоиммунных процессах [16].

Установлено, что половые гормоны, в том числе эстрогены, через свои рецепторы (рецепторы эстрогена можно найти практически во всех клетках, в том числе в звеньях адаптивной и врожденной иммунной системы (ИС)) влияют на ИС и могут приводить к развитию aberrантного иммунного ответа; высокие уровни эстрогенов оказывают регулирующее и ингибирующее действие на многие компоненты иммунного ответа, в то время как низкие – могут быть стимулирующими [18].

Кроме того, в зависимости от относительного преобладания и стимуляции рецепторов в различных тканях эстрогены могут демонстрировать противо- или провоспалительные свойства. Данные механизмы могут частично объяснить тот факт, что течение АИГ у женщин в период молодого, репродуктивного возраста может отличаться от течения у женщин в период менопаузы.

Аутоиммунный гепатит у женщин молодого возраста АИГ у молодых женщин в настоящее время рассматривается как классический фенотип – АИГ молодых женщин. Для этого фенотипа характерна четкая связь с определенными аллелями *HLA DR3 – DRB1*0301*. Данный фенотип чаще всего дебютирует в возрасте 18–25 лет, характеризуется острым началом с желтухой и высокой биохимической активностью (уровень трансаминаз до 10 ВГН и выше, повышение билирубина до 100 мкмоль/л), но с нормальным значением щелочной фосфатазы; высокой иммунологической активностью (уровень IgG и/или гамма-глобулинов выше двух-трех ВГН); наличием АТ (антиядерные (ANA) и/или антигладкомышечные (ASMA) в высоком титре); типичными морфологическими признаками АИГ (пограничный гепатит с высокой активностью и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, эмperiоплез, розеткообразование) [1, 19]. Клиническую картину дополняют такие неспецифические симптомы, как усталость, анорексия, потеря веса, тошнота, полиартралгии без артрита, аменорея. Пациентки отвечают на ИСТ, однако в 50–86% случаев у больных, достигших ремиссии, после отмены терапии возникает рецидив, и им требуется повторная ИСТ.

Аутоиммунный гепатит у женщин в период перименопаузы

Особый интерес представляют женщины с АИГ в период перименопаузы и собственно менопаузы. Различают несколько стадий перименопаузы: менопаузальный переход (ранний и поздний), собственно менопауза [20]. Менопауза является неизбежным компонентом старения, включает в себя потерю репродуктивной функции яичников, снижение уровня эстрогенов и других гормонов, происходящие или спонтанно, или вторично по отношению к другим состояниям. В настоящее время накоплены убедительные данные о том, что недостаток эстрогена во время менопаузального перехода приводит к системному воспалительному ответу и его усилению вследствие системных провоспалительных цитокинов репродуктивных тканей, изменения клеточного иммунного профиля [21, 22]. Эстрогены контролируют иммунологический ответ, снижая способность аутореактивных В-клеток подвергаться негативному отбору, изменяя их активность и индуцируя ответ по типу Th2 иммунного ответа [23]. Воспалительные процессы приводят к изменению реакции Т-клеток, вызывая снижение CD4 Т-клеток у женщин в период менопаузы, инверсию соотношения CD4/CD8 Т-клеток [24]. В исследовании E. Lebovics и соавт. (1985) были изучены клинические и гистологические особенности, течение и ответ на ИСТ у женщин с АИГ в постменопаузе. Показано частое сочетание с другими АИЗ, продемонстрирована взаимосвязь наличия ANA с осложненным течением и корреляция ASMA с неосложненным течением.

нием. Применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) приводило к побочным эффектам, при наличии которых необходима их отмена [25]. В другом ретроспективном исследовании сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных женщин с АИГ в менопаузальный период выявил следующие особенности: более частое латентное течение и поздняя диагностика на стадии ЦП на момент установления диагноза; более высокая гистологическая и биохимическая активность; чаще наблюдаются атипичные изменения при морфологическом исследовании печени (поражение желчных протоков (ЖП)); чаще наблюдается рецидив после отмены ИСТ; более частая ассоциация с другими иммуноопосредованными заболеваниями [26].

Фенотип: аутоиммунный гепатит у пациентов мужского пола

Несмотря на то что АИГ в большей степени встречается у женщин, показатели заболеваемости и распространенности АИГ у мужчин растут. В Японии соотношение мужчин и женщин с АИГ в 2004 г. составляло 1:7, а в 2016 г. – 1:4 [27].

Мужской пол сам по себе может выступать как модификатор тяжести заболевания при некоторых аутоиммунных состояниях, но не при АИГ. Предполагается, что гендерные эффекты могут действовать на уровне человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) при определении или изменении восприимчивости к АИГ и другим АИЗ. До сих пор роль половых гормонов в регуляции этих генов до конца неизвестна. Однако установлено, что фундаментальные иммунные отличия все же имеются: здоровые женщины имеют большее количество CD4⁺-лимфоцитов и более высокую продукцию цитокинов Th1 после иммунизации по сравнению с мужчинами; более выраженную активацию Т-клеток и увеличение выработки АТ после вакцинации. Секретция интерферона- γ , интерлейкинов 1 и 10 может усиливаться *in vitro* в присутствии эстрогена, тогда как присутствие андрогена приводит к снижению секреции этих и других цитокинов [28].

Ряд исследований по изучению влияния пола на клинические особенности и результаты лечения АИГ показывают, что мужчины отличались от женщин более низкой частотой сопутствующих иммунных заболеваний (17% в сравнении с 34%, $p = 0,05$), а также наличием гаплотипов *HLA DR4* (24% в сравнении с 49%, $p = 0,007$), у мужчин наблюдалась гораздо более низкая встречаемость аллелей, отличных от *DRB1*0401*, чем у женщин (0% в сравнении с 15%, $p = 0,02$), при этом у пациентов мужского пола с АИГ наблюдалась более низкая частота этих аллелей, чем у здоровых мужчин (0% в сравнении с 16%, $p = 0,04$) [29]. Мужчины и женщины одинаково отвечали на ИСТ, однако неудачное лечение чаще наблюдалось у мужчин в том случае, если у них выявлялась аллель *HLA*

DR3, а у женщин – *HLA DR4* (25% в сравнении с 4%, $p = 0,01$) [30].

Кроме того, выявлены отличительные особенности клинической картины АИГ у мужчин и женщин: женщины чаще жаловались на общие неспецифические симптомы (боль в животе, тошнота, рвота, утомляемость), тогда как у пациентов мужского пола чаще наблюдались осложнения, связанные с синдромами декомпенсированного заболевания печени (желтуха, печеночная энцефалопатия, асцит, гепаторенальный синдром, варикозное расширение вен пищевода, печеночная недостаточность) [29].

Есть данные, что наличие генов *MBOAT7* и *PNPLA3* у мужчин с АИГ частично объясняет их предрасположенность к худшему ответу на ИСТ (отношение шансов (ОШ) 14,5; $p = 0,012$) [31].

Таким образом, пациенты мужского пола с АИГ реже имеют аллель *HLA DRB1*0401*, чем женского, и в таком случае хуже отвечают на ИСТ, чаще могут иметь в клинической картине на момент постановки диагноза тяжелые осложнения, реже имеют иммуноассоциированные заболевания. Наличие мужского пола в целом влияет на восприимчивость и клинические проявления АИГ [29]. Однако гендерные различия в отношении распространенности, заболеваемости, патогенеза, долгосрочной выживаемости и прогноза у пациентов с АИГ требуют дальнейших исследований.

Аутоиммунный гепатит у лиц пожилого возраста

Исследования АИГ у пожилых пациентов до последних лет были довольно ограничены из-за длительного традиционного убеждения, что это болезнь молодых женщин. Согласно рекомендациям ВОЗ, в определении «пожилой пациент» чаще всего рассматриваются лица старше 60 лет [32].

Определение «пожилой возраст» в клинических исследованиях у пациентов с АИГ варьировалось в диапазоне возраста старше 60 или 65 лет [33].

По результатам эпидемиологического исследования (с 2014 по 2019 г.) пациентов с АИГ в зависимости от возраста, распространенность заболевания была самой высокой на седьмом десятилетии жизни, после чего наблюдалось снижение показателей: распространенность АИГ у лиц старше 65 лет составляла 59,0 на 100 тыс., тогда как у пациентов от 18 до 65 лет – 28,5 на 100 тыс. (95% ДИ 2,42–2,60; $p < 0,0001$) [34]. Такое увеличение может быть отражением общего старения населения в целом и иммуностарением гериатрической популяции, приводящим к аутоиммунным нарушениям и появлению новых случаев АИГ [35, 36]. В одном из систематических обзоров с метаанализом были обследованы в общей сложности 1063 пациента с АИГ в 10 ретроспективных исследованиях. Выявлено, что каждый четвертый пациент с АИГ – это пациент пожилого возраста. Такие пациенты с АИГ характеризуются преимущественно бессимптомным течением (ОШ 2,59;

95% ДИ 1,11–6,05), более часто (24,8%) на момент постановки диагноза имеют стадию ЦП (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,03–2,43); у них чаще наблюдаются сопутствующая патология и полипрагмазия и нередко первоначально диагностирован ЛИ-АИГ. Пациенты хорошо отвечали на терапию, рецидив после прекращения ИСТ менее вероятен (50%) (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,23–0,36). В индукционных схемах чаще применяли монотерапию системными ГКС в невысоких дозах [33].

В исследовании, где сравнивали группу пациентов старше 60 лет и взрослых пациентов до 30 лет, выявлено, что медиана времени до установления диагноза АИГ, как правило, выше у пациентов старшей возрастной группы, чем в более молодом возрасте. Также было определено, что в группе пожилых пациентов частота ЦП на момент обращения выше (33% в сравнении с 10%, $p=0,03$), гаплотип *HLA DR4* встречался чаще (47% в сравнении с 13%, $p=0,003$), чем у пациентов до 30 лет. Пожилые чаще имели заболевания щитовидной железы или ревматоидные заболевания (42% в сравнении с 13%, $p=0,006$) [2]. Пожилые пациенты хорошо отвечали на ИСТ, у них реже отмечались рецидивы после ее отмены. Склонность к лучшему ответу на лечение среди пожилых пациентов с АИГ, по некоторым данным, может быть связана с иммуностарением и более высокой частотой аллели *HLA DRB1*04* (47% в сравнении с 13%) [11, 37].

Таким образом, клиническая картина в целом и исходы АИГ у пожилых пациентов позволяют выделять фенотип АИГ у лиц пожилого возраста. Данный фенотип характеризуется следующими особенностями: более продолжительное время от дебюта до установления диагноза; заболевание часто индуцируется ЛП; для пациентов с АИГ чаще характерно стертое субклиническое, но при этом более доброкачественное течение, с более высоким уровнем полного ответа на ИСТ и в целом лучший прогноз по сравнению с пациентами с дебютом в более молодом возрасте [38].

Пациентам пожилого возраста с АИГ в качестве индукционной терапии оптимально рекомендуется назначать топические стероиды (при отсутствии ЦП) или системные ГКС в низких дозах, которые одинаково эффективны и лучше переносятся пациентами [37, 39].

Схемы ИСТ также рекомендуется минимизировать по длительности. Рекомендуется проводить активный мониторинг клинико-лабораторной картины, плотности костной ткани как до, так и во время ИСТ, дополнительно обязательный прием препаратов Са и витамина D. В рекомендациях экспертов по АИГ отмечено, что лечение АИГ у пожилых пациентов представляет собой сложную задачу с определением необходимости корректировки схем лечения персонально с учетом конкретного возраста пожилого пациента, конституциональных особенностей, сопутству-

ющих заболеваний и текущей терапии, активности заболевания и наличия тяжелого фиброза или ЦП [1, 11].

Аутоиммунный гепатит у детей и подростков

Более половины детей с АИГ на момент постановки диагноза имеют стадию ЦП, а для трети характерно острое начало АИГ. Примерно в 15% случаев развивается хроническая печеночная недостаточность и в возрасте до 18 лет проводится трансплантация печени [1, 11]. Профиль АТ у детей и подростков шире, чем у взрослых. Кроме того, в процессе течения АИГ у пациента (ребенок – подросток – взрослый) профиль АТ может меняться, переходя от изолированных *a-LKM1* или *a-LC1* к изолированным ANA, нередко проходя через фазу сопутствующей *a-SMA*-позитивности [29]. Частота целиакии у детей с АИГ может быть выше, чем в общей популяции, при этом у детей с АИГ и целиакией, не употребляющих в пищу глютен, частота устойчивой ремиссии после отмены ГКС была выше, чем у детей с АИГ без целиакии [11]. Длительные наблюдения демонстрируют, что лишь немногие дети могут полностью прекратить лечение и ремиссия возможна у незначительного процента пациентов, около 70% получают долгосрочную ИСТ.

Значение аутоантител в диагностике аутоиммунного гепатита

Аутоантитела, направленные против собственных неизмененных антигенов ткани печени и прежде всего гепатоцитов, являются центральными иммунологическими маркерами АИГ, их выявление в дополнение к гистологическому исследованию печени и другим серологическим маркерам при АИГ играет ключевую роль в качестве диагностических признаков балльной системы оценки «Диагностических критериев АИГ» (IAIHG, 1999 и 2008) [6, 7]. Большинство АТ при АИГ обладают относительно невысокой специфичностью, то есть АТ, выявляемые при АИГ, преимущественно не являются АИГ-специфичными: они могут выявляться у пациентов с другими заболеваниями печени. Так, ANA в настоящее время являются наиболее чувствительным иммунологическим маркером АИГ, часто наблюдаемым в виде крапчатого или гомогенного паттерна при проведении непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на НEr-2-клетках. Однако ANA не специфичны для АИГ, более того, они не органоспецифичны, поскольку их можно обнаружить у здоровых людей или у пациентов с другими АИЗ [40]. Другие АТ, например АТ к растворимому антигену печени (SLA), проявляют наибольшую специфичность для АИГ. Ряд исследований указывает на возможность использования некоторых АТ для оценки активности или тяжести АИГ, они рассматриваются как прогностические, определяющие благоприятный или неблагоприятный ответ на ИСТ, исходы заболевания. АТ к актину связаны с определенным



Характеристика аутоантител при аутоиммунном гепатите (адаптировано из [44])

Аутоантитела	Таргетные антигены	Методы определения		Заболевания
		Скрининговые	Подтверждающие	
Антинуклеарные антитела (ANA)	Различные молекулы, обнаруженные в клеточном ядре: хроматин, гистоны, двухцепочечная ДНК, рибонуклеопротеиды, центромеры, циклин А и другие компоненты ядра. Однако ядерных антигенов, специфичных для АИГ, не существует	НРИФ на криостатных срезах печени/почек/желудка крыс (мышей); НРИФ на HEp-2-клетках	Иммуноферментный анализ, иммуноблот для определения антител к sp100, gp210, центромерам	АИГ, ПБХ, ПСХ, перекрестные синдромы, лекарственное поражение печени, вирусные гепатиты В и С, болезнь Вильсона, НАЖБП
Антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), антитела к F-актину, альфа-актину, тропонину, тропомиозину	Микрофиламенты (F-актин), средние филаменты (виментин, десмин)	НРИФ на криостатных срезах печени/почек/желудка крыс (мышей)	Иммуноферментный анализ, иммуноблот	АИГ, ПБХ, ПСХ, перекрестные синдромы, лекарственное поражение печени, вирусные гепатиты В и С, болезнь Вильсона, НАЖБП
Антитела к микросомам печени и почек (LKM1)	Цитохроммоноксигеназа	НРИФ на криостатных срезах печени/почек/желудка крыс (мышей)	Иммуноферментный анализ, иммуноблот	АИГ, вирусный гепатит С
Антитела к цитоплазматическому антигену печени (LC1)	Формиминотрансфераза/циклодезаминаза	НРИФ на криостатных срезах печени/почек/желудка крыс (мышей)	Иммуноблот	АИГ, вирусный гепатит С
Антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (SLA/LP)	Синтаза (S), конвертирующая О-фосфосерил-тРНК (Sep) в селеноцистеин-тРНК (Sec) (SepSecS)	Иммуноферментный анализ, иммуноблот	–	АИГ
Атипичные перинуклеарные антинейтрофильные антитела (pANCA)/ перинуклеарные антиядерные нейтрофильные антитела (pANNA)	Неизвестный антиген (тубулин-бета), локализованный в ядерной мембране нейтрофилов; белки с локализацией в ядре (гистоновый белок H1, негистоновые белки хроматина HMG-1 и HMG-2), гранулах (катепсин G, эластаза, лизоцим, β-глюкуронидаза, лактоферрин, BPI) и цитоплазме (α-энолаза, каталаза) нейтрофилов	НРИФ на нейтрофилах с фиксацией формалином	Иммуноферментный анализ, иммуноблот	АИГ, ПСХ, воспалительные заболевания кишечника
Антитела к ASGPR	Асиалогликопротеиновые рецепторы (ASGPR)	Иммуноферментный анализ	–	АИГ, ПБХ, вирусный гепатит В и С

гаплотипом *HLA DRB1*03* и плохим прогнозом, а наличие АТ к асиалогликопротеиновым рецепторам (ASGPR) или атипичных перинуклеарных антинейтрофильных антител (pANCA) может коррелировать с рецидивами и тяжестью АИГ [41–43]. Спектр АТ, характерных для АИГ, их антигенная специфичность и методы определения представлены в таблице.

Исторически АИГ классифицируется на АИГ первого типа (АИГ-1) и АИГ второго типа (АИГ-2) на основании профиля АТ, при этом ANA и ASMA являются серологическими маркерами АИГ-1, тогда как a-LKM1 и a-LC1 характеризуют АИГ-2. АИГ-1 составляет почти 90% случаев, в то время как АИГ-2 чаще всего встречается у детей и подростков. Кроме того, у одного и того же пациента с АИГ могут встречаться сразу несколько АТ или же их спектр может меняться – «исчезают» одни АТ и появляются другие, поэтому классификация АИГ на различные типы в соответствии с профилем АТ, который может быть временным и нестабильным,

не имеет большой клинической ценности. Группа исследователей сравнивала пациентов с АИГ-1 и пациентов с АИГ-2 в начале заболевания и в течение определенного периода наблюдения, медиана продолжительности составила 72 месяца [45]. В заключении был сделан вывод, что не существует достаточных генетических, клинических, биохимических и гистологических оснований для разделения взрослых пациентов с АИГ на первый и второй типы на основании профиля АТ и предпочтительно использовать термин «аутоиммунный гепатит» без уточнений типа. Обоснованность деления АИГ на типы в настоящее время остается предметом дискуссий, и клиническая значимость данной субклассификации до конца не определена (уровень рекомендаций II-2, EASL, 2015) [1].

Серонегативный аутоиммунный гепатит
Основной характерной чертой СН АИГ считается отсутствие АТ. Частота предполагаемого СН АИГ у пациентов с острыми, тяжелыми прояв-

лениями составляет около 7%, с хроническими – 1–34% [1, 11].

В ретроспективном одноцентровом исследовании пациентов с СН АИГ сравнительный анализ клинико-лабораторных и морфологических проявлений не показал статистически значимых достоверных различий в сравнении с пациентами с наличием АТ, однако выявлена более частая ассоциация СН АИГ с другими иммуноассоциированными заболеваниями. При этом в группе пациентов с отсутствием АТ чаще диагностировалась стадия ЦП, что вероятнее всего обусловлено запоздалой диагностикой [46]. В другом ретроспективном обзоре исследователи не обнаружили существенных различий по возрасту, полу, уровням АЛТ в сыворотке и диагностическим показателям АИГ до начала лечения между пациентами с СН АИГ и пациентами с наличием АТ [47]. СН АИГ может быть связан с наличием АТ вне стандартного спектра обнаруживаемых в настоящее время или может иметь сигнатурные АТ, которые еще не известны. Возможно, что малая продолжительность иммуновоспалительной реакции недостаточна для продукции АТ в диагностическом титре. Предполагается, что характерные АТ активно подавляются ИС или имеют замедленную экспрессию, что может быть обусловлено скорее нарушением регуляции В-клеток, чем их инактивацией [10, 46]. В любом случае отсутствие АТ не исключает диагноз АИГ, и при подозрении на заболевание рекомендуется обязательное проведение биопсии печени (при отсутствии абсолютных противопоказаний) для своевременной диагностики и проведения соответствующей ИСТ. Пациентам с СН АИГ важно проводить повторное тестирование на АТ из-за возможного динамического изменения характера и уровней АТ.

Аутоиммунный гепатит с нормальным уровнем иммуноглобулина G

У подавляющего большинства пациентов с АИГ характерным серологическим маркером является поликлональная гипергаммаглобулинемия с селективным повышением сывороточного IgG при нормальных уровнях IgA и IgM, что является характерным диагностическим признаком АИГ. Однако в 10–15% случаев у пациентов с острым началом заболевания или у пациентов пожилого возраста демонстрируется нормальный уровень IgG [1, 11]. Эти данные подтверждены в исследованиях, в которых указано, что у 25–39% пациентов с остро возникающим АИГ отмечается нормальный уровень IgG [48]. В многоцентровом исследовании сравнивали клинико-лабораторные и морфологические особенности пациентов с АИГ. В 10% случаев пациенты имели нормальный уровень IgG на момент обращения, гистологические и биохимические показатели и ответ на ИСТ не отличались между группами. Однако стабильная ремиссия после

отмены ИСТ чаще достигалась в группе с нормальными IgG, чем в группе с типично высокими уровнями (24% в сравнении с 8%; $p = 0,0012$) [49]. Интересно, что медианы титров ANA и ASMA в группе с нормальным IgG были вдвое ниже, чем у пациентов основной группы с повышенным IgG (ANA: 1:80 в сравнении с 1:160; $p = 0,001$; ASMA: 1:40 в сравнении с 1:80; $p < 0,0001$). Уровни IgG при постановке диагноза были в два раза выше в основной группе, чем у пациентов с нормальным IgG ($29,5 \pm 5,8$ г/л в сравнении с $12,5 \pm 3,2$ г/л). Более высокими уровнями IgG в «типичной» группе также может быть объяснено, почему ANA и ASMA чаще выявляются в контрольной группе (ANA: 84% в сравнении с 70%, $p = 0,012$; ASMA: 70% в сравнении с 50%, $p = 0,0015$) [49]. Таким образом, пациенты с нормальным уровнем IgG, в отличие от пациентов с повышенными значениями IgG, имеют более низкие пороговые значения АТ на момент обращения, а также могут представлять собой подгруппу с более высокой вероятностью успешной отмены ИСТ.

Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит

Наиболее сложный фенотип в дифференциальной диагностике АИГ, представляющий обоснованную диагностическую дилемму для врачей-клиницистов, – это лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит (ЛИ-АИГ).

АИГ – иммуноопосредованное заболевание, этиология которого неясна, развивается у лиц с генетической предрасположенностью и может быть спровоцировано факторами внешней среды, в том числе и ЛП [50]. В таком случае отличить лекарственное поражение печени (ЛПП), которое может иметь клинико-лабораторную картину, аналогичную АИГ, и АИГ, триггером для которого послужил прием ЛП, крайне затруднительно. ЛИ-АИГ – это, по сути, форма идиосинкразической гепатотоксичности. Идиосинкразический тип ЛПП по всем своим признакам может имитировать АИГ, который, как известно, может быть непредсказуемым, не зависит от дозы ЛП, может также развиваться у лиц с генетической предрасположенностью с различным латентным периодом [51].

Метаболизм ЛП в печени может приводить к образованию реактивных метаболитов, которые связываются с белками и в дальнейшем распознаются ИС как неоантигены, что у лиц с генетической предрасположенностью может привести к хроническому иммуновоспалительному процессу и постоянной необходимости в проведении ИСТ [51]. Не ясно, как рассматривать фенотип ЛИ-АИГ: как фенотип АИГ или фенотип ЛПП. В когортных исследованиях 2–9% случаев с диагнозом АИГ считались вызванными ЛП, и наоборот, АИГ, вызванный ЛП, составлял около 9% случаев всех ЛПП [1]. Можно выделить несколько сценариев ЛИ-АИГ: ЛПП с выраженной реакцией гиперчувствитель-

ности с иммуноаллергическим компонентом, которое будет имитировать АИГ; АИГ, который будет имитировать ЛПП, если пациент в течение последнего времени принимал какие-либо ЛП и спонтанная ремиссия совпала с улучшением после отмены ЛП; АИГ, спровоцированный приемом ЛП, между которыми крайне сложно бывает провести дифференциальные различия и определить причинно-следственную связь у таких пациентов.

Имеющиеся отличия ЛИ-АИГ от АИГ не являются абсолютными и патогномоничными для ЛИ-АИГ [52]:

- 1) пол – не является строго отличительной особенностью ЛИ-АИГ в сравнении с АИГ;
- 2) ассоциация с *HLA DRB1* реже наблюдается при ЛИ-АИГ;
- 3) реакция гиперчувствительности в клинической картине (лихорадка, кожная сыпь и гиперэозинофилия в общем анализе крови) несколько чаще наблюдается при ЛИ-АИГ;
- 4) при ЛИ-АИГ гораздо реже выявляются стандартные АТ (преимущественно в низких титрах) и редко – повышенный уровень IgG;
- 5) иммуноассоциированные заболевания при ЛИ-АИГ встречаются реже, чем АИГ;
- 6) ЦП на момент постановки диагноза при ЛИ-АИГ определяется реже;
- 7) особенности морфологической картины: крайне редко выявляются значимые гистологические различия между ЛИ-АИГ и АИГ.

Единственный достаточно специфичный критерий ЛИ-АИГ – это полный ответ на терапию, который наблюдается у пациентов с ЛИ-АИГ при отмене этиологического ЛП и короткого курса терапии ГКС, тогда как пациентам с АИГ требуется длительная ИСТ, и отсутствие рецидивов у пациентов с ЛИ-АИГ после прекращения короткого курса ИСТ [52, 53].

Однако данные критерии можно оценить позже, поэтому все пациенты с ЛИ-АИГ после отмены ИСТ нуждаются в длительном наблюдении (каждые 6 месяцев в течение как минимум трех лет), чтобы все-таки не пропустить рецидив АИГ.

В эру активного применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) в терапии онкологических больных стали выделять определенный фенотип ЛПП – иммуноопосредованное поражение печени (ИОПП), ассоциированное с применением ИКТ, которое отличается от идиосинкразической и прямой гепатотоксичности. ИОПП развивается в результате иммуноопосредованного механизма действия ИКТ на определенные звенья ИС организма и косвенного действия на печень. Данный фенотип ЛПП не следует соотносить с ЛИ-АИГ [53, 54]. ИОПП, связанные с применением ИКТ, обычно улучшаются при терапии ГКС, но у таких пациентов отсутствуют лабораторные (АТ не выявляются, нормальный уровень IgG) и гистологические признаки, характерные для АИГ.

Таким образом, в клинической практике дифференциация ЛИ-АИГ и АИГ является непростой задачей: у пациентов с ЛИ-АИГ нет специфичных маркеров, так же как отсутствуют строго специфичные патогномоничные критерии идиопатического АИГ, и диагноз обычно устанавливается в соответствии с клинической ситуацией на основе эмпирического опыта гепатолога.

Фенотипы аутоиммунного гепатита с холестазом

Для АИГ не типично наличие лабораторного синдрома холестаза, а также четких гистологических и холангиографических признаков поражения ЖП. Тем не менее следует отметить, что нередко у пациентов с АИГ могут быть признаки гепатобилиарных аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП).

Аутоиммунный перекрестный синдром:

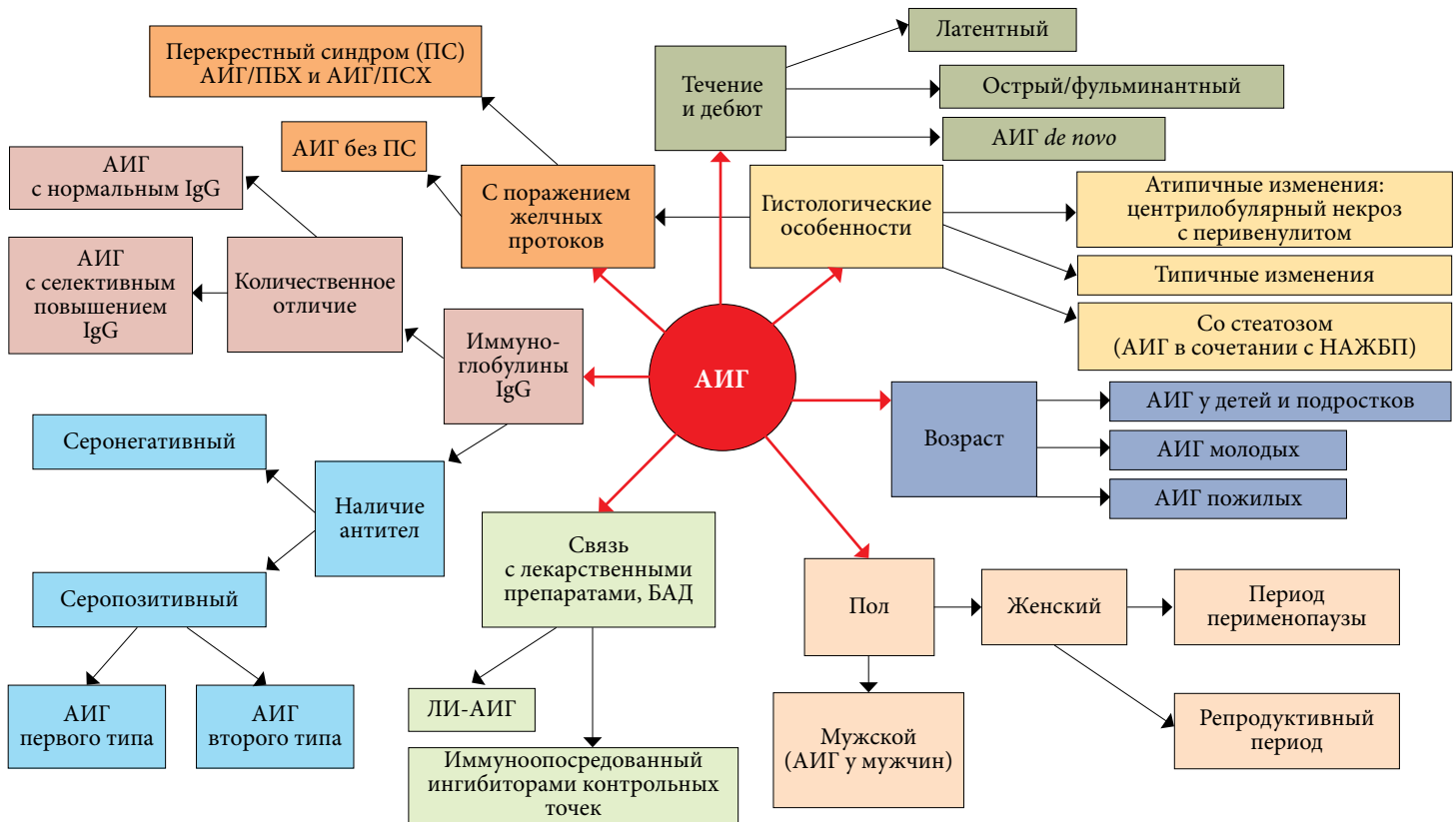
АИГ с признаками первичного билиарного холангита и АИГ с признаками первичного склерозирующего холангита

Наличие двух АИЗП у одного пациента принято называть аутоиммунным перекрестным синдромом (ПС). В контексте АИЗП печени встречаются различные сочетания: АИГ с признаками ПБХ и АИГ с признаками первичного склерозирующего холангита (ПСХ) мелких (морфологические признаки) и/или крупных ЖП (холангиографические признаки по данным магнитно-резонансной холагиопанкреатографии (МР-ХПГ)) или наоборот (ПБХ с признаками АИГ или ПСХ с признаками АИГ). ПС в виде сочетания АИГ и ПБХ наблюдается в среднем в 7–13% случаев (преимущественно у женщин в периоде перименопаузального перехода или старше 60 лет), а вариант АИГ и ПСХ (чаще у подростков и молодых людей) – в 6–11% [1, 11, 55].

Диагностика данных синдромов сложна, требует комплексного анализа всех клинико-лабораторных, иммунологических, морфологических критериев, дополнительных визуализирующих методов (МР-ХПГ) и клинического опыта врача. Международные диагностические критерии IAHG (ни пересмотренные, ни упрощенные) не могут использоваться для оценки ПС [11].

В рамках нашей статьи нет подробного разбора данного фенотипа, так как это отдельная тема для обсуждения. Клиническая значимость выделения фенотипов ПС – это прежде всего выявление пациентов с АИГ, которые, кроме ИСТ, нуждаются в дополнительной, комбинированной терапии, включающей как урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), так и препараты ИСТ, что может приводить к более благоприятным биохимическим и гистологическим ответам. Однако пациенты с вариантными формами ПС неодинаково отвечают на терапию и имеют очень различные исходы и прогнозы [1, 11, 55–58].

В оценке фенотипов пациентов с АИГ выделяются один или несколько признаков, которые имеют



Клинические фенотипы аутоиммунного гепатита

важное характерологическое или диагностическое значение. В данном контексте одним из центральных маркеров АИГ в диагностических критериях IAHG являются гистологические признаки, и биопсия печени считается обязательным исследованием при обследовании пациентов с подозрением на АИГ [1, 10, 11].

Фенотипы аутоиммунного гепатита по гистологическим особенностям

Строго патогномоничных морфологических критериев для АИГ не установлено. Однако в настоящее время вероятными гистологическими признаками АИГ рекомендуется считать пограничный гепатит умеренной или выше активности с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией или лобулярный гепатит умеренной или выше активности с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией [59,60]. Поэтому гистологические особенности можно также относить к различным фенотипам АИГ. Выделяют фенотипы АИГ с типичными (вероятными) и атипичными гистологическими признаками: наличие центрилобулярного некроза с перивенулитом (характерны для острого АИГ); изменения ЖП без признаков ПБХ и ПСХ (АИГ с изменениями ЖП), наличие стеатоза гепатоцитов (АИГ и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)).

Аутоиммунный гепатит с изменениями желчных протоков без признаков перекрестного синдрома

В ряде случаев могут выявляться клинические, биохимические, серологические или гистологические признаки гепатобилиарных АИЗП. При этом данных для установления ПС недостаточно. Такие изменения ЖП, как инфильтрация, пролиферация, дистрофия или, редко, деструкция дуктул (при отсутствии диагноза ПБХ), описаны у 12–28% пациентов [60]. У пациентов данной группы уровень IgM может оставаться в пределах нормальных значений, могут отсутствовать АТ, специфичные для ПБХ. Биопсия печени наряду с изменениями ЖП демонстрирует типичные признаки АИГ с высокой гистологической активностью. В таком случае изменения ЖП, вероятно, отражают сопутствующие повреждения ткани печени, связанные с выраженным воспалительным процессом, хотя нельзя до конца исключить и переходное состояние к холестатическому АИЗП или ПС.

Антимитохондриальные антитела (АМА) являются серологическим маркером ПБХ, но иногда могут обнаруживаться при АИГ в отсутствие признаков ПБХ. Интересные результаты продемонстрировали исследователи, которые изучали группы пациентов с АИГ и АМА и АИГ без АМА: не было выявлено различий между этими группами. Группы

имели схожие клинические, биохимические и гистологические особенности. АМА-позитивные пациенты с АИГ не эволюционировали в сторону ПБХ. В некоторых случаях АМА были единственными выявляемыми АТ [61].

Таким образом, наличие изменений ЖП у пациентов с АИГ без признаков ПС не должно влиять на диагноз, но может изменять схемы ИСТ, в которых предусмотрено добавление УДХК, что, в свою очередь, может улучшать ответ на терапию и прогноз заболевания.

Аутоиммунный гепатит в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

На основании многочисленных исследований в настоящее время гистологические признаки НАЖБП присутствуют у 17–30% взрослых пациентов с АИГ [11]. Пациенты с АИГ/НАЖБП/метаболическим синдромом (МС) в сравнении с пациентами только с АИГ не отличаются по полу, достоверно чаще имеют пожилой возраст и признаки МС – артериальную гипертензию, сахарный диабет второго типа (СД 2) и ожирение; более низкие значения трансаминаз, но более высокий уровень IgG и повышенный уровень ферритина [62].

Окончательный диагноз АИГ у пациентов с НАЖБП и МС нередко имеет запоздалый характер, чаще устанавливается уже на стадии тяжелого фиброза или ЦП. Детальная оценка профиля АТ и гистологическое исследование печени являются обязательными у пациентов с НАЖБП при

подозрении на АИГ. Многофакторный анализ выявил, что наличие стеатоза и/или СД 2 может быть предиктором неполного биохимического ответа и неудовлетворительных исходов и влиять на прогноз у пациентов с фенотипом АИГ и НАЖБП [62, 63].

Первостепенное значение имеет ведение пациента: в терапии рекомендуется применять топические стероиды, при невозможности их применения более низкие дозы системных ГКС, особое внимание следует уделять по возможности более быстрому снижению доз ГКС до минимальных эффективных поддерживающих с тщательным контролем составляющих МС.

Заключение

Отсутствие строгих патогномичных маркеров АИГ, клиническое многообразие по возрасту, полу, вариативности дебюта, характеру течения и исходам заболевания, частоте сопутствующих иммуноассоциированных заболеваний, серологическому профилю, разнообразию гистологической картины, особенностям ответа на ИСТ – все это отражается в вариативности фенотипов и определяет целесообразность выделения и изучения клинических фенотипов АИГ (рисунок). Это позволит в дальнейшем определять более четкую стратегию диагностики и прогнозирования ответа на ИСТ и поиска новых форм терапии, своевременно выявлять потенциально проблемных пациентов для улучшения исходов заболевания. ●

Литература

1. Lohse A.W., Chazouilleres O., Dalekos G., et al. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015; 63 (4): 971–1004.
2. Czaja A.J., Carpenter H.A. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology.* 2006; 43 (3): 532–538.
3. Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2023; 65: 102280.
4. Lamba M., Ngu J.H., Stedman C.A.M. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19 (3): 573–579.
5. Хатьков И.Е., Винницкая Е.В., Ефанов М.Г. и др. Первичный склерозирующий холангит. Взгляд терапевта и хирурга. М.: Литтерра, 2019.
6. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; 31 (5): 929–938.
7. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology.* 2008; 169–176.
8. Wang Q., Yang F., Miao Q., et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2016; 66: 98–107.
9. Czaja A.J., Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (19): 2314–2328.
10. Буеверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27 (2): 27–33.
11. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020; 72 (2): 671–722.
12. Granito A., Muratori L., Pappas G., et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21 (10): 1273–1277.

13. Floreani A., Niro G., Rizzotto E.R., et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 1; 24 (7): 1051–1057.
14. Urzúa Á., Pizarro C., Gajardo A., et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation: clinical, biochemical, and histological features of 126 patients. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 2022: 6470847.
15. Pollard M. Gender differences in autoimmunity associated with exposure to environmental factors. *J. Autoimmun.* 2012; 38 (2–3): J177–J186.
16. Voskuhl R. Sex differences in autoimmune diseases. *Biol. Sex. Differ.* 2011; 2 (1): 1.
17. Miozzo M., Selmi K., Gentilin B., et al. Preferential loss of the X chromosome, but accidental inactivation, characterize primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 46: 456–462.
18. McCarthy M., Raval A.P. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J. Neuroinflammation.* 2020; 17 (1): 317.
19. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51 (6): 2193–2213.
20. Davis S.R., Lambrinouaki I., Lumsden M., et al. Menopause. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15004.
21. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr. Rev.* 2007; 28 (5): 521–574.
22. Sharma N., Sharma R.K., Tewari S., et al. Association of periodontal inflammation, systemic inflammation, and duration of menopausal years in postmenopausal women. *Quintessence Int.* 2018; 49 (2): 123–131.
23. Gameiro C.M., Romão F., Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system a review. *Maturitas.* 2010; 67 (4): 316–320.
24. Muller G.C., Gottlieb M.G., Luz C.B., et al. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with gender-related changes in oxidative stress during aging. *Cell. Immunol.* 2015; 296 (2): 149–154.
25. Lebovics E., Schaffner F., Klion F.M., et al. Autoimmune chronic active hepatitis in postmenopausal women. *Dig. Dis. Sci.* 1985; 30 (9): 824–828.
26. Салиев К.Г., Винницкая Е.В., Хомерики С.Г. и др. Особенности течения аутоиммунного гепатита у женщин перименопаузального периода: ретроспективное исследование. *Фарматека.* 2020; 27 (6): 57–62.
27. Tanaka A., Mori M., Matsumoto K., et al. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol. Res.* 2019; 49 (8): 881–889.
28. Heneghan M.A. Autoimmune hepatitis in men: examining the gender gap. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97 (8): 1870–1872.
29. Czaja A.J., Donaldson P.T. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97 (8): 2051–2057.
30. Heneghan M.A., Kosar Y., McDougall N.I., et al. Characteristics and outcome of a large male cohort with autoimmune hepatitis: male sex as a favorable prognostic indicator: treatment response and outcome. *Gastroenterology.* 2000; 118 (4–1): P A1009.
31. Zandanell S., Balcar L., Semmler G., et al. Genetic variants determine treatment response in autoimmune hepatitis. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (3): 540.
32. World Health Organisation. Definition of an older or elderly person. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
33. Chen J., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39 (2): 117–124.
34. Tunio N.A., Mansoor E., Sheriff M.Z., et al. Epidemiology of autoimmune hepatitis (AIH) in the United States between 2014 and 2019: a population-based national study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2021; 55 (10): 903–910.
35. Baven-Pronk M.A.M.C., Biewenga M., van Silfhout J.J., et al. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2018; 9 (6): 165.
36. Lv T., Li M., Zeng N.A., et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34: 1676–1684.
37. Dalekos G.N., Azariadis K., Lygoura V., et al. Autoimmune hepatitis in patients aged 70 years or older: disease characteristics, treatment response and outcome. *Liver Int.* 2021; 41: 1592–1599.
38. Sonthalia N., Jain S., Thanage R., et al. Clinical, serological, histopathological and treatment profile of autoimmune hepatitis in the elderly. *Clin. Exp. Hepatol.* 2020; 6 (1): 13–19.
39. Durazzo M., Lupi G., Scandella M., et al. Autoimmune hepatitis treatment in the elderly: a systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (22): 2809–2818.
40. Sebode M., Weiler-Normann C., Liwinski T., Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance. *Front. Immunol.* 2018; 9: 609.
41. Czaja A.J. Genetic factors affecting the occurrence, clinical phenotype, and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6 (4): 379–388.
42. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: serum autoantibodies in clinical practice. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2022; 63 (2): 124–137.
43. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. The clinical usage and definition of autoantibodies in immune-mediated liver disease: a comprehensive overview. *J. Autoimmun.* 2018; 95: 144–158.

44. Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А. и др. Аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (8): 464–474.
45. Muratori P., Lalanne C., Fabbri A., et al. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015; 41 (12): 1281–1287.
46. 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.
47. Bhumi S.A., Wu G.Y. Seronegative autoimmune hepatitis. J. Clin. Transl. Hepatol. 2023; 11 (2): 459–465.
48. Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. J. Gastroenterol. 2011; 46: 378–390.
49. Hartl J., Miquel R., Zachou K., et al. Features and outcome of AIH patients without elevation of IgG. JHEP Rep. 2020; 2 (3): 100094.
50. Lammert C., Chalasani S.N., Atkinson E.J., et al. Environmental risk factors are associated with autoimmune hepatitis. Liver Int. 2021; 41 (10): 2396–2403.
51. European Association for the Study of the Liver. Corrigendum to 'EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series' [J Hepatol 73 (2020) 1170-1218]. J. Hepatol. 2023; 78 (2): 452.
52. Andrade R.J., Aithal G.P., de Boer Y.S., et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): an expert opinion meeting report. J. Hepatol. 2023; 79 (3): 853–866.
53. Castiella A., Zapata E., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. World J. Hepatol. 2014; 6 (4): 160–168.
54. Regev A., Avigan M.I., Kiazand A., et al. Best practices for detection, assessment and management of suspected immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors during drug development. J. Autoimmun. 2020; 114: 102514.
55. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J. Hepatol. 2011; 54 (2): 374–385.
56. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J. Hepatol. 2009; 51: 237–267.
57. Silveira M.G., Talwalkar J.A., Angulo P., Lindor K.D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. Am. J. Gastroenterol. 2007; 102: 1244–1250.
58. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2013; 1–21.
59. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. Liver Int. 2022; 42 (5): 1058–1069.
60. Tiniakos D.G., Brain J.G., Bury Y.A. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. Dig. Dis. 2015; 33 (2): 53–64.
61. Muratori P., Efe C., Muratori L., et al. Clinical implications of antimitochondrial antibody seropositivity in autoimmune hepatitis: a multicentre study. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 29 (7): 777–780.
62. Liu P., Li M., Zhao L., et al. Impact of hepatic steatosis on treatment response of autoimmune hepatitis: a retrospective multicentre analysis. Front. Immunol. 2022; 13: 1040029.
63. Zachou K., Azariadis K., Lytvyak E., et al. Treatment responses and outcomes in patients with autoimmune hepatitis and concomitant features of non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep. 2023; 5 (8): 100778.

Clinical Phenotypes of Autoimmune Hepatitis

Yu.G. Sandler, PhD, E.V. Vinnitskaya, PhD, Prof., E.N. Aleksandrova, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Julia G. Sandler, y.sandler@mknc.ru

Autoimmune hepatitis (AIH) has all the characteristic signs of an autoimmune disease, has a variability of clinical manifestations, depending on age, gender, the presence of concomitant pathology, hormonal background, may differ in the frequency of immune-mediated diseases, serological profile, unequal response to immunosuppressive therapy (IST), have different variants of the onset, course and outcome of the disease. All this complicates the diagnosis and determines the expediency of isolating clinical AIH phenotypes. The recognition of AIH phenotypes in various clinical situations is crucial, since early diagnosis and timely IST can not only improve the quality of life, preserve the ability to work, but in some cases save the patient's life. In this article, we conduct a comprehensive review of the clinical phenotypes of AIH, emphasizing the clinical heterogeneity of the disease.

Keywords: autoimmune hepatitis, autoantibodies, phenotype, immunosuppressive therapy