

Серонегативный аутоиммунный гепатит

А.О. Бугверов

ФБГОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Seronegative autoimmune hepatitis

A.O. Bugeverov

The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
The State government-financed healthcare institution «Vladimirsky Moscow regional research clinical institute», Moscow region, Russian Federation

Цель обзора. Обобщить данные по особенностям течения, диагностике и подходам к лечению серонегативного аутоиммунного гепатита (САИГ).

Основные положения. Число работ, посвященных САИГ, весьма невелико, и все они представлены описанием небольших серий наблюдений или отдельных клинических случаев. Чаще всего отсутствие повышенных уровней сывороточных γ -глобулинов, иммуноглобулина G и аутоантител отмечается при остром дебюте, что, вероятно, обусловлено запоздалым развитием гуморального иммунного ответа. На основании накопленной информации можно констатировать необходимость: 1) клинической настороженности в отношении САИГ, особенно при заболеваниях печени с высокой биохимической активностью; 2) биопсии печени во всех случаях неясного диагноза; 3) использования только стандартной балльной системы диагностики аутоиммунного гепатита; 4) назначения иммуносупрессивной терапии при обоснованном подозрении на САИГ (при условии исключения других причин поражения печени).

Заключение. САИГ представляет собой относительно редкий вариант течения аутоиммунного гепатита, наблюдающийся преимущественно при остром дебюте заболевания и требующий обязательного морфологического подтверждения.

Ключевые слова: серонегативный аутоиммунный гепатит, диагностика, лечение.

Aim of review. To summarize the modern data on the course, diagnostics and treatment approach in seronegative autoimmune hepatitis (SAH).

Summary. The number of articles devoted to SAH is quite low at the present time, while all of them are based on the small case series or single cases. Absence of elevated serum γ -globulins, immunoglobulin G and autoantibodies is most commonly seen in acute onset of the disease that is probably caused by delay of humoral immune response of the disease. According to available information one can postulate following: 1) clinical vigilance for SAH, especially at liver diseases with high biochemical activity; 2) performing liver biopsies in all cases of unclear diagnosis; 3) application of standard scoring diagnostic system at autoimmune hepatitis; 4) prescription of immunosuppressive therapy at justified suspicion for SAH (at ruling out of the other causes for liver disease).

Conclusion. SAH is a rare type of autoimmune hepatitis which is observed mostly at the acute onset of the disease and require obligatory morphological confirmation.

Key words: seronegative autoimmune hepatitis, diagnosis, treatment.

Бугверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФБГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 1199991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Bugeverov Alexey O. — MD, PhD, professor, chair of medico-social expertise, urgent and polyclinic therapy, Sechenov First Moscow State Medical University. Senior research associate, clinical diagnostic department, Vladimirsky Moscow regional research clinical institute. Contact information: bcl72@yandex.ru; 1199991, Moscow, Trubetskaya st., 8, bld. 2.

Поступила: 03.01.17 / Received: 03.01.17

Для цитирования: Бугверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):27-33.
DOI:

For citation: Buyeverov A.O. Seronegative autoimmune hepatitis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):27-33.
DOI:

Согласно общепринятому определению, *аутоиммунный гепатит* (АИГ) — хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся разрушением пограничной пластинки, инфильтрацией печеночной ткани мононуклеарами, гипергаммаглобулинемией и продукцией аутоантител [1–3]. В основе патогенеза АИГ лежит иммунный ответ против собственных антигенов, обусловленный нарушением иммунорегуляции [4–6]. Исходя из определения, обнаружение повышенного уровня сывороточных γ -глобулинов и антител против аутологических антигенов относится к числу важных диагностических критериев АИГ, что нашло отражение в стандартной (табл. 1) и упрощенной (табл. 2) системах балльной диагностики.

Еще в публикациях начала 70-х годов прошлого века указывалось на возможность достижения биохимической ремиссии у пациентов с хроническим активным гепатитом на фоне применения глюкокортикостероидов [7, 8]. К этому времени представление об АИГ уже сформировалось, следовательно, можно предположить, что, по крайней мере, в части случаев наблюдался его *серонегативный вариант* (САИГ). Наличие такого типа течения АИГ признают большинство авторов монографий и обзоров, ограничиваясь, однако, кратким упоминанием без детализации клинической картины, особенностей диагностики и подходов к лечению [1–3, 5, 9]. Число работ, посвященных САИГ, до сих пор весьма невелико, и все они представлены описанием небольших серий наблюдений или отдельных клинических случаев.

D.J. Gassert и соавт. [10], проанализировав истории болезни 3507 пациентов, выделили 678 человек с повышенными сывороточными аминотрансферазами в течение более 6 месяцев и отсутствием признаков инфицирования вирусами гепатитов В и С. У 30 из них выявлены лабораторные и гистологические признаки классического АИГ. Еще у 6 больных диагностирован САИГ на основании следующих критериев: повышение активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) на протяжении более 6 месяцев; отсутствие злоупотребления алкоголем; отсутствие приема гепатотоксических лекарств; отсутствие сывороточных аутоантител; нормальные сывороточные уровни церулоплазмينا и α 1-антитрипсина; нормальное насыщение трансферрина железом; гистологическая картина печени, соответствующая диагнозу АИГ, при условии выполнения биопсии печени не позже чем через 6 месяцев после назначения иммуносупрессоров.

Исследуемая панель аутоантител была представлена *антинуклеарными* (ANA), *антигладкомышечными* (анти-SMA), антителами к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1), к печеночному растворимому антигену (анти-SLA), к нейтрофилам (ANCA) и к эндомизину. У 5 из 6 пациентов с САИГ в биоптатах печени выявлен септальный фиброз или цирроз. Сравнительная характеристика больных классическим АИГ и САИГ позволила выявить достоверные различия по таким параметрам, как относительная концентрация сывороточных глобулинов (5,2 vs 3,5 отн.%, $p=0,006$) и число диагностических баллов ($p<0,001$).

Все больные АИГ получали одинаковую иммуносупрессивную терапию: 20 мг преднизолона с последующим добавлением 50 мг азатиоприна и постепенным снижением дозы преднизолона по мере нормализации биохимических показателей. Среднее время достижения ремиссии в группах не различалось (2,6 vs 2,7 мес).

G. Maggiore и соавт. [11] в период с 1988 до 2010 г. наблюдали 38 детей, соответствующих критериям САИГ, к каковым были отнесены: отсутствие сывороточных аутоантител; исключение других причин поражения печени (в том числе гепатитов, вызванных факультативными гепатотропными вирусами — Эпштейна-Барра, вируса простого герпеса 6-го серотипа, цитомегаловируса и др.); типичная для АИГ гистологическая картина. В этой когорте авторы выделили 4 подгруппы пациентов: 1) с повышенным сывороточным уровнем γ -глобулинов (12 человек); 2) с нормальным либо пониженным уровнем γ -глобулинов и отсутствием сдвигов в клеточном составе крови (10); 3) в сочетании с апластической анемией (10); 4) в сочетании с тромбоцитопенией с наличием или отсутствием нейтропении (6).

Иммуносупрессивная терапия оказалась эффективной у всех больных за исключением одного ребенка, которому потребовалась трансплантация печени. У 10 пациентов отмечены рецидивы на фоне терапии. Так, в группе 1 рецидив наблюдался у 7 человек из 12, преимущественно из-за низкой приверженности к лечению, а у одного — через 9 месяцев после отмены иммуносупрессоров. В группе 2 рецидив во время лечения констатирован у 3 пациентов, в группах 3 и 4 — ни у кого (но одному ребенку из группы 3 выполнена трансплантация печени вследствие развития фульминантной печеночной недостаточности).

Сходные с G. Maggiore наблюдения представлены L.K. Rasmussen и соавт., которые описали

2 случая САИГ, сопровождавшихся панцитопенией и умеренно выраженной дисплазией костного мозга [12].

К. R. Patel и соавт. недавно опубликовали наблюдение 7 детей с гепатит-ассоциированной апластической анемией. У всех в дебюте отмечалось значительное повышение сывороточных аминотрансфераз и конъюгированного билирубина при отсутствии маркёров гепатотропных вирусов и гипергаммаглобулинемии. Несмотря на последнее обстоятельство, у 5 из 7 пациентов выявлен повышенный уровень ANA, тогда как у 2 аутоантитела отсутствовали. Гистологическая картина печени была представлена холестатическим гепатитом с обструкцией синусоидов. При иммуногистохимическом окрашивании обнаружено увеличенное соотношение CD8/CD4 лимфоцитов в печеночной ткани [13].

В педиатрической практике САИГ относительно часто сочетается с целиакией. Так, в работе S. Nastasio и соавт. целиакия выявлена у 19 из 79 больных АИГ, в 3 случаях гепатит был серонегативным [14]. Аналогичными были наблюдения других авторов, при этом в одних случаях раньше диагностировалась целиакия, в других — САИГ [15, 16].

Е. Ozaslan и соавт. [17] описали САИГ с острым дебютом у 52-летней женщины. Несмотря на 1,5-кратное повышение сывороточного уровня IgG, аутоантитела у нее отсутствовали. В биоптате печени выявлены множественные сливные некрозы, воспалительный инфильтрат в 3-й зоне ацинуса с доминированием плазматических клеток, розетки и регенерация желчных протоков. Имелись расхождения гистологической картины с незначительной биохимической активностью *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) до трех верхних лимитов нормы (ВЛН), АлАт до 2,5 ВЛН, отмечался нормальный уровень билирубина. Сумма баллов по стандартной диагностической системе составила 11, что соответствовало вероятному АИГ.

Ввиду наличия у пациентки сахарного диабета назначенная иммуносупрессивная терапия включала 20 мг преднизолона, 50 мг азатиоприна и 1000 мг урсодезоксихолевой кислоты в день. Полный биохимический ответ был получен на 3-м месяце терапии, и, что интересно, он сопровождался появлением сывороточных ANA в диагностическом титре. Такие случаи отсроченного обнаружения ANA описывались и ранее [18]. Y. Miyake и соавт. на основании серии наблюдений продемонстрировали, что у ANA-негативных пациентов чаще отмечаются острый дебют болезни и некрозы в 3-й зоне ацинуса [19].

В. Yilmaz и соавт. [20] представили наблюдение 29-летней женщины с типичными гистологическими признаками АИГ и отсутствием характерных аутоантител. По упрощенной диагностической системе количество баллов составило 4,

что позволяло отвергнуть АИГ, по примененной позже стандартной системе оно равнялось 14, что соответствовало вероятному диагнозу. Активность аминотрансфераз у пациентки превышала ВЛН в 30 раз, уровень билирубина — в 8 раз наряду с увеличением МНО до 1,8. Указанные лабораторные данные позволили предположить дебют фульминантной печеночной недостаточности. Назначение 40 мг преднизолона привело к быстрой положительной динамике всех показателей уже к концу первой недели лечения. По мнению авторов, использование только упрощенных диагностических критериев может явиться причиной гиподиагностики САИГ, что представляет опасность в отношении развития фульминантной печеночной недостаточности. Этому же взгляду придерживаются и другие исследователи [4, 9].

В отдельных случаях помощь в диагностике САИГ может оказать определение дополнительных аутоантител. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела перинуклеарного типа (p-ANCA), часто обнаруживаемые при первичном склерозирующем холангите, могут выявляться и при АИГ 1-го типа. Иммуногистохимическое исследование позволяет отличить их от «обычных» p-ANCA по наличию периферического ядерно-мембранного компонента. Такие атипичные антитела получили название антинуклеарных нейтрофильных антител (p-ANNA). Они могут сопутствовать другим аутоантителам, характерным для АИГ 1-го типа, в отдельных случаях обнаруживаться изолированно, но практически никогда не выявляются при АИГ 2-го типа [21, 22].

Попытки идентифицировать главную мишень для аутоиммунных реакций привели к выделению основного компонента так называемого печеночно-специфического протеина — асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR). ASGPR, обозначаемый также как печеночный лектин, представляет собой трансмембранный гликопротеин 2-го типа. На сегодняшний день это единственный специфический для печеночной ткани аутоантиген, являющийся постоянным компонентом мембраны гепатоцитов. Антитела к нему обнаруживаются у 88% больных АИГ (совместно с ANA, SMA и анти-LKM-1), но также при вирусных гепатитах, лекарственных поражениях печени и первичном билиарном циррозе. Данные обстоятельства ограничивают определение анти-ASGPR для диагностики САИГ. Интересно, что титр анти-ASGPR коррелирует с воспалительной активностью и может служить дополнительным инструментом оценки эффективности терапии [21, 23]. Приводим клиническое наблюдение.

Больная Г. 53 лет обратилась в отделение гепатологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского 16.08.2016 г. При обращении жаловалась на снижение работоспособности, однако основным пово-

Таблица 1

Балльная система диагностики АИГ

Параметры	Баллы
Женский пол	+2
Соотношение активности ЩФ и АлАТ (АсАТ): >3 <1,5	–2 +2
Сывороточная концентрация γ -глобулинов или IgG: >2 ВЛН 1,5–2 ВЛН до 1,5 ВЛН <1 ВЛН	+3 +2 +1 0
Титр ANA, SMA или анти-LKM-1: >1:80 1:80 1:40 <1:40	+3 +2 +1 0
Анти-SLA, антиактиновые, анти-LC1, pANCA AMA в диагностическом титре	+2 –4
Маркёры вирусных гепатитов: есть нет	–3 +3
Применение гепатотоксических препаратов: да нет	–4 +1
Употребление алкоголя: <25 г/д >60 г/д	+2 –2
Генетические факторы: HLA DR3 или DR4 Другие аутоиммунные заболевания	+1 +2
Гистологические признаки: лобулярный гепатит плазматические клетки розетки ничего из перечисленного поражение желчных протоков другие этиологические признаки	+3 +1 +1 –5 –3 –3
Ответ на лечение кортикостероидами: полный рецидив после отмены	+2 +3
Сумма баллов, определяющая диагноз До начала иммуносупрессивной терапии: определенный вероятный После оценки эффективности лечения: определенный вероятный	 +2 +2 +2 +2 +2 +2

дом для консультации было повышение активности аминотрансфераз до 8 ВЛН, выявленное во время диспансеризации. Во время предыдущего обследования в 2014 г. биохимические показатели были в пределах нормы.

Из анамнеза: пациентка родилась в республике Мордовия, проживает в Московской области. Образование среднее специальное, работает в системе железнодорожного транспорта офисным сотрудником. Не курит, алкоголь употребляет редко (5–6 раз в год). Перенесенные заболевания: детские инфекции, аппендэктомия в 1999 г.. Менопауза с 2013 г. Аллергоанамнез

и наследственность по заболеваниям печени не отягощены.

Объективно: состояние удовлетворительное, нормального телосложения. Рост 168 см, масса тела 76 кг, ИМТ 26,9 кг/м². Кожа и слизистые оболочки нормальной окраски. Лимфоузлы не пальпируются. Над легкими везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются, АД 135 и 80 мм рт. ст., пульс 86 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень на 2 см ниже края реберной дуги, уплотнена, с заостренным краем. Селезенка не пальпируется.

Таблица 2

Упрощенные диагностические критерии аутоиммунного гепатита

Критерии	Значения	Баллы
ANA или ASMA	$\geq 1:40$	1
ANA или ASMA	$\geq 1:80$	2
или LKM-1	$\geq 1:40$	2
или SLA	+	2
IgG	Выше нормы	1
	$>1,1$ нормы	2
Гистологическая картина	Вероятный АИГ	1
	Типичный АИГ	2
	Атипичный АИГ	0
Маркёры вирусных гепатитов	Нет	2

Определенный АИГ ≥ 7 баллов, вероятный АИГ ≥ 6 баллов.

В клиническом анализе крови: Hb 112 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^9$ /л, лейкоциты $4,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты 166×10^9 /л, СОЭ 27 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АлАТ 387 ЕД/л (ВЛН 40 ЕД/л), АсАТ 366 ЕД/л (ВЛН 40 ЕД/л), гамма-глутамилтранспептидаза 67 ЕД/л (ВЛН 50 ЕД/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) 129 ЕД/л (ВЛН 270 ЕД/л), общий билирубин 1,2 мг/дл (ВЛН 1,0 мг/дл; непрямой — 0,4 мг/дл, прямой — 0,8 мг/дл), общий белок 8,0 г/л, альбумин 3,6 г/л, креатинин 0,9 мг/дл. Протромбиновый индекс 89%, МНО 1,11. Электрофорез белка: альбумин 52,8 отн.%, глобулины $\alpha 15,6$, $\alpha 210,9$, $\beta 11,9$, $\gamma 18,8$ отн.%. Иммуноглобулины: IgA 290 мг%, IgM 115 мг%, IgG 1250 мг%. Ферритин 178 нг/мл, церулоплазмин 425 мг/л, $\alpha 1$ -антитрипсин 1,6 г/л. Маркёры вирусных гепатитов (анти-HAV IgM, анти-HEV IgM, HBsAg, HBV ДНК, анти-HCV, HCV РНК, HDV РНК), RW, анти-ВИЧ отрицательные. Аутоантитела: ANA, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA, к митохондриям (AMA), к нейтрофилам (p-ANCA), к тканевой трансглутаминазе не определялись или были ниже диагностического титра. В анализах мочи и кала патологических изменений не выявлено.

При УЗИ брюшной полости отмечены диффузные изменения печени, умеренная гепатомегалия (правая доля 165 мм, левая 72 мм), размеры селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен в норме.

Биопсия печени (06.09.2016): гепатоциты в состоянии гидропической, отдельные — жировой дистрофии. Выраженная лобулярная лимфоидная инфильтрация со значительной примесью плазматических клеток, мостовидные некрозы, розетки, порто-портальные и порто-центральные септы. Индекс гистологической активности 14 баллов, индекс фиброза 3 балла (METAVIR), 4 балла (Ishak). Заключение: изменения печени не противоречат диагнозу аутоиммунного гепатита высокой степени активности.

При подсчете баллов по стандартной и упрощенной системам диагностики АИГ в первом случае их количество составило 15 (вероятный диагноз), во втором случае — 4 (маловероятный). Очевидно, что отсутствие достаточного набора критериев было обусловлено нормальным уровнем γ -глобулинов, IgG и титрами аутоантител, не достигающими диагностических значений. Вместе с тем характерная гистологическая картина, высокая активность воспаления с прогрессирующим фиброзом и надежное исключение другой патологии печени позволили предположить наличие у пациентки САИГ.

Сформулирован диагноз: АИГ, серонегативный вариант, с высокой гистологической активностью и септальным фиброзом (активность 13 баллов, фиброз 3 балла). 22.09.2016 г. начата иммуносупрессивная терапия преднизолоном 30 мг в сутки и азатиоприном 100 мг в сутки с последующим снижением доз препаратов по мере редукции биохимической активности гепатита. Предпочтение комбинированной схеме отдано на основании нежелательности назначения высоких доз глюкокортикоидов пациентке в постменопаузальном периоде.

Через 2 недели лечения констатирована положительная динамика биохимических показателей: активность АлАТ снизилась до 99 ЕД/л, АсАТ до 87 ЕД/л, уровень общего билирубина до 0,9 мг%. При очередном визите через 4 недели от начала терапии отмечена нормализация трансаминаз (АлАТ 34 ЕД/л, АсАТ 32 ЕД/л), СОЭ снизилась до 18 мм/ч. Побочные эффекты проводимой терапии были минимальны: отмечалось лишь незначительное повышение АД до 140/90 мм рт. ст.

Доза преднизолона 24.10 была снижена до 20 мг в сутки, 12.11 — на фоне сохраняющейся нормальной активности аминотрансфераз, до 10 мг в сутки, с одновременным уменьшением дозы азатиоприна до 50 мг в сутки. Редукция дозировок иммуносупрессоров не повлияла на ключевые биохимические параметры.

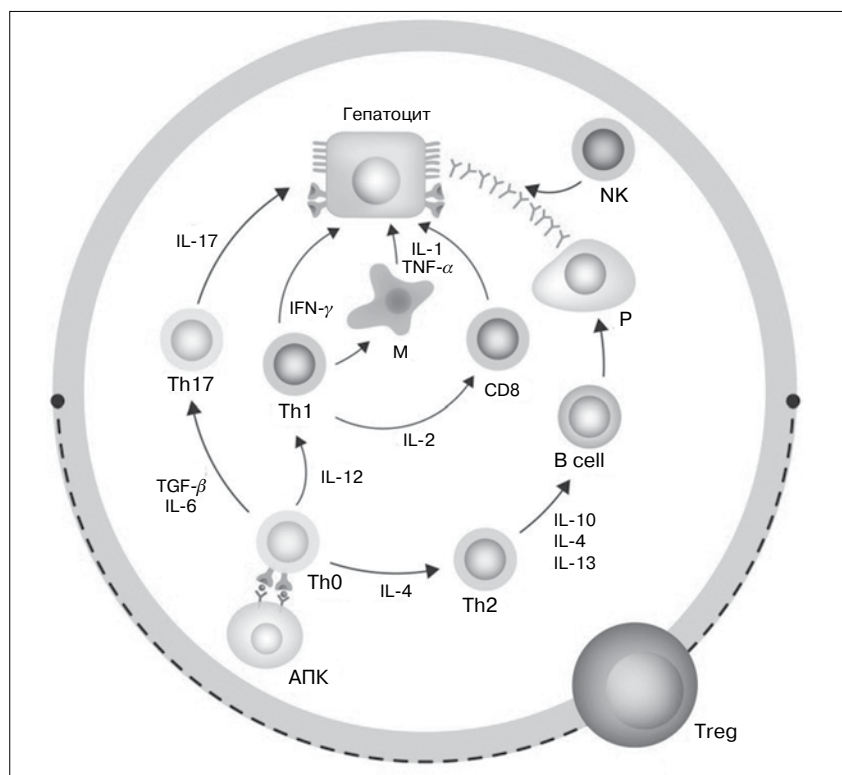
В середине 2000-х годов в США среди больных, которым была выполнена трансплантация печени,

доля криптогенного хронического активного гепатита и цирроза печени составила 6,9%, тогда как на долю соответствовавшего стандартным критериям САИГ приходилось 2,3% [10]. Вполне вероятно, что ранняя диагностика САИГ позволит уменьшить число пациентов с терминальной стадией болезни печени.

Консенсус Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2015 г. признает отсутствие четких диагностических критериев САИГ [24]. Отмечается, что у 25–39% больных с острым дебютом АИГ не наблюдается повышение IgG, а у 9–17% не выявляются циркулирующие антитела [25, 26]. Необходимо помнить, что острый дебют АИГ часто сопровождается доминирующими некрвоспалительными изменениями в перипортальной зоне [27]. В педиатрической практике описаны пациенты с нормальным уровнем γ -глобулинов, тем не менее соответствующие диагностическим критериям классического АИГ [28].

Наиболее логичное объяснение феномена САИГ — малая продолжительность иммуновоспалительной реакции, недостаточная для продукции аутоантител в диагностическом титре. С учетом сложного патогенеза АИГ еще одной возможной версией является развитие иммунной реакции у отдельных пациентов с доминированием Т-клеточного ответа (см. рисунок).

Основная клиническая проблема заключается в том, что САИГ, по сути, является диагнозом исключения. Более того, уверенность в установлении истинной природы заболевания появляется только после получения ответа на иммуносупрессивную терапию, т.е. diagnosis per exclusionem должен быть подтвержден diagnosis ex juvantibus. Открытие новых аутоантител теоретически может уменьшить число таких больных, однако ввиду вышеназванных причин вероятность указанного сценария невелика.



Патогенез аутоиммунного гепатита

Антиген-презентирующая клетка (АПК) осуществляет контакт с коммитированным Т-лимфоцитом-хелпером (Th0), «представляя» ему аутоантигенный пептид вместе с молекулой главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса. Активированный Th0 в зависимости от микроокружения цитокинов и природы антигена дифференцируется в субпопуляции Т-хелперов Th1, Th2 или Th17. В свою очередь, Th1 секретируют IL-2 и IFN- γ , активирующие макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8), усиливающие экспрессию HLA I класса и индуцирующие экспрессию HLA II класса на гепатоцитах; Th2 секретируют преимущественно интерлейкины (IL) -4, 10 и 13, стимулируя продукцию аутоантител В-лимфоцитами. Активированные макрофаги (M) секретируют IL-1 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). При нарушении функции регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) запускаются эффекторные механизмы: деструкция гепатоцитов CD8, цитокинами Th1 и макрофагов, а также натуральными киллерами (NK) с участием аутоантител, экспрессирующихся на поверхности гепатоцитов. Роль недавно описанных Th17, образующихся под влиянием трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и IL-6, продолжает изучаться; по-видимому, она заключается в регуляции иммунного ответа, дублирующей или дополняющей Treg (по Kochar R., Fallon M., 2015; Liberal R. и соавт., 2016, с изменениями)

Pathogenesis of autoimmune hepatitis.

The Antigen-presenting cell (APC) contacts to uncommitted T-helper lymphocyte (Th0), presenting autoantigenic peptide along with the main histocompatibility complex (HLA) class II molecule. The activated Th0 is differentiated to T-helper cells subpopulations: Th1, Th2 or Th17 according to cytokine microenvironment and antigen type. In turn, Th1 secrete IL-2 and IFN- γ that activate macrophages and cytotoxic T lymphocytes (CD8) amplifying expression of HLA class I and inducing expression of HLA class II on hepatocytes; Th2 secrete mainly interleukins (IL-4, 10 and 13), that stimulate autoantibody production by B-lymphocytes. Activated macrophages (M) secrete IL-1 and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Dysfunction of regulatory T-lymphocytes (Treg) initiate effector mechanisms: destruction of CD8 hepatocytes by Th1 cytokines and macrophages, as well as by natural killer cells (NK) with involvement of hepatocyte surface-expressed autoantibodies. The role of recently described Th17, upregulated by transforming growth factor-beta (TGF- β) and IL-6 is under study at the present time; apparently, it may be the regulation of immune response duplicating or supplementing Treg function (modified from Kochar R., Fallon M., 2015; Liberal R. et al., 2016).

Таким образом, на основании накопленной (как отмечалось выше, весьма ограниченной) информации можно обозначить несколько ключевых положений.

1. Необходима клиническая настороженность в отношении САИГ, особенно в случаях заболевания печени с высокой биохимической активностью.

2. Биопсия печени должна применяться во всех случаях неясного диагноза, при этом особое внимание уделяется квалификации морфолога.

3. Для диагностики САИГ следует использовать только стандартную балльную систему диагностики; подсчет баллов по упрощенной системе с высокой вероятностью ведет к получению ложноотрицательного результата.

4. Обоснованное подозрение на САИГ, при условии исключения других причин поражения печени, служит основанием для начала иммуносупрессивной терапии в стандартных для АИГ режимах.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The author declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Буйверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. 2-е изд. М. Изд. дом «М-Вести», 2011. [Ivashkin V.T., Buyeverov A.O. Autoimmune liver diseases in clinicians' practice. 2nd ed. M. Ed. house «M-Vesti», 2011].
- Широкова Е.Н., Ивашкин К.В., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(5):37-45. [Shirokova Ye.N., Ivashkin K.V., Ivashkin V.T. Autoimmune hepatitis: novel in diagnostics, pathogenesis and treatment. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(5):37-45].
- Czaja A.J. Autoimmune hepatitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2007; 1:113-43.
- Kochar R., Fallon M. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis: what is the gold standard? Hepatology 2010; 51:350-1.
- Liberal R., Vergani D., Mieli-Vergani G. Update on autoimmune hepatitis. J Clin Transl Hepatol 2015; 3(1):42-52.
- Liberal R., Grant C.R., Ma Y., Csizmadia E. CD39 mediated regulation of Th17-cell effector function is impaired in juvenile autoimmune liver disease. J Autoimmun 2016; 72:102-12.
- Cook G.C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Q J Med 1971; 158(40):159-85.
- Soloway R.D., Summerskill W.H.J., Baggenstoss A.H., et al. Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. Gastroenterology 1972; 63(5):820-33.
- Mendizabal M., Marciano S., Videla M.G., et al. Fulminant presentation of autoimmune hepatitis: clinical features and early predictors of corticosteroid treatment failure. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015; 27:644-8.
- Gassert D.J., Garcia H., Tanaka K., Reinus J.F. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis Dig Dis Sci 2007; 52:2433-7.
- Maggiore G., Socie G., Marco Sciveres M., et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: spectrum of disorders Dig Liver Dis 2016; 48:785-91.
- Rasmussen L.K., Stenbø E.V., Kernstrup G.B., Hasle H. Autoimmune hepatitis and seronegative hepatitis associated with myelodysplastic syndrome in children. J Pediatr Hematol Oncol 2016; 38(8):e274-7.
- Patel K.R., Bertuch A., Sasa G.S. Features of hepatitis in hepatitis-associated aplastic anemia: clinical and histopathologic study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64(1):e7-12.
- Nastasio S., Sciveres M., Riva S., et al. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56(6):671-4.
- Quail M.A., Russell R.K., Bellamy C., et al. Seronegative autoimmune hepatitis pre-senting after diagnosis of coeliac disease: a case report. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009; 21:576-9.
- Caprai S., Vajro P., Ventura A., et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:803-806.
- Ozaslan E., Samsar U., Erden E. Acute seronegative autoimmune hepatitis. Hepatogastroenterology 2010; 57:334-5.
- Montana-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. Hepatology 2007; 46:1138-45.
- Miyake Y., Iwasaki Y., Kobashi H., et al. Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis. Hepatol Res 2009; 39:241-6.
- Yilmaz B., Unlud O., Evcenb R., Ugurluoglu C. Acute onset seronegative autoimmune hepatitis: are simplified diagnostic criteria sufficient? Eur J Gastroenterol Hepatol 2016; 28(5):607-8.
- Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. World J Gastroenterol 2008; 14(21):3374-87.
- Liberal R., Grant C.R., Longhi M.S., et al. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. Autoimmun Rev 2014; 13(4-5):435-40.
- Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В. и др. Диагностическое значение аутоантител к асialogликопротеиновому рецептору при аутоиммунном гепатите. Эксп клин гастроэнтерол 2013; 8:45-9. [Sagynbayeva V.E., Lazebnik L.B., Vinnytskaya Ye.V. et al. Diagnostic value of autoantibodies against asialoglycoprotein receptor in autoimmune hepatitis. Eksp klin gastroenterol 2013; 8:45-9].
- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015; 63:971-1004.
- Fujiwara K., Fukuda Y., Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute onset autoimmune hepatitis. J Gastroenterol 2008; 43:951-8.
- Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., Oda S., Nakano M., Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. J Gastroenterol 2011; 46:378-90.
- Stravitz R.T., Lefkowitz J.H., Fontana R.J., et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. Hepatology 2011; 53:517-26.
- Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997; 25:541-7.