



# Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов)

Ю.Г. Сандлер<sup>1\*</sup>, Е.В. Винницкая<sup>1</sup>, К.Л. Райхельсон<sup>2</sup>, К.В. Ивашкин<sup>3</sup>, С.Н. Бацких<sup>1</sup>, Е.Н. Александрова<sup>1</sup>, Д.Т. Абдурахманов<sup>3</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>4</sup>, И.Г. Бакулин<sup>5</sup>, А.О. Буеверов<sup>3</sup>, С.Л. Воробьев<sup>6</sup>, О.А. Герасимова<sup>2,7</sup>, А.И. Долгушина<sup>8</sup>, М.С. Журавлева<sup>5</sup>, Л.Ю. Ильченко<sup>9</sup>, В.Е. Карев<sup>10</sup>, Н.В. Корочанская<sup>11</sup>, И.Л. Кляритская<sup>12</sup>, Н.С. Карнаухова<sup>1</sup>, С.В. Лапин<sup>13</sup>, М.А. Ливзан<sup>14</sup>, М.В. Маевская<sup>3</sup>, Н.В. Марченко<sup>7</sup>, Т.П. Некрасова<sup>3</sup>, И.Г. Никитин<sup>9</sup>, А.А. Новиков<sup>1</sup>, Р.Г. Сайфутдинов<sup>15</sup>, Е.В. Сказываева<sup>5</sup>, В.Е. Сюткин<sup>16,17</sup>, М.К. Прашнова<sup>7</sup>, Т.Ю. Хайменова<sup>1</sup>, С.Г. Хомерики<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

<sup>9</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>10</sup> ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>11</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

<sup>12</sup> ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>14</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

<sup>15</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>16</sup> Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Российская Федерация

<sup>17</sup> ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

**Введение.** В последнее десятилетие существенно углубилось понимание патогенеза аутоиммунного гепатита (АИГ), пересмотрены некоторые вопросы диагностики, на основании результатов новых клинических исследований оптимизированы схемы иммуносупрессивной терапии.

**Материалы и методы.** Последние Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению АИГ были представлены в 2013 г. В 2017 г. было создано первое Российское соглашение по вопросам диагностики и лечения АИГ. Обновление подходов к ведению пациентов с АИГ обусловило необходимость очередной систематизации для применения в клинической практике. В феврале 2024 г. состоялась заключительная сессия по обсуждению положений второго соглашения по диагностике и лечению АИГ.

**Результаты.** В настоящей публикации представлены основные положения соглашения, касающиеся методов и алгоритмов выявления аутоантител, роли биопсии печени, пересмотренных морфологических крите-

риев АИГ, оптимизированных схем иммуносупрессивной терапии, а также обновленных критериев оценки ответа на терапию.

**Выводы.** Соглашение стало итогом работы группы российских экспертов по диагностике и лечению АИГ и представляет собой основу для создания обновленных федеральных клинических рекомендаций.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, соглашение, аутоантитела, иммуносупрессивная терапия, федеральные клинические рекомендации

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н., Абдурахманов Д.Т., Абдулганиева Д.И., Бакулин И.Г., Буеверов А.О., Воробьев С.Л., Герасимова О.А., Долгушина А.И., Журавлева М.С., Ильченко Л.Ю., Карев В.Е., Корочанская Н.В., Кляритская И.Л., Карнаузов Н.С., Лапин С.В., Ливзан М.А., Маевская М.В., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г., Новиков А.А., Сайфутдинов Р.Г., Сказываева Е.В., Сюткин В.Е., Прашнова М.К., Хайменова Т.Ю., Хомерики С.Г. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):100–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119>

## Diagnosis and Treatment of Patients with Autoimmune Hepatitis (Experts' Agreement)

Yuliya G. Sandler<sup>1\*</sup>, Elena V. Vinnitskaya<sup>1</sup>, Karina L. Raikhelson<sup>2</sup>, Konstantin V. Ivashkin<sup>3</sup>, Sergey N. Batskikh<sup>1</sup>, Elena N. Aleksandrova<sup>1</sup>, Dzhamal T. Abdurakhmanov<sup>3</sup>, Diana I. Abdulganieva<sup>4</sup>, Igor G. Bakulin<sup>5</sup>, Alexey O. Bueverov<sup>3</sup>, Sergey L. Vorobyev<sup>6</sup>, Olga A. Gerasimova<sup>2,7</sup>, Anastasia I. Dolgushina<sup>8</sup>, Mariia S. Zhuravleva<sup>5</sup>, Liudmila Yu. Ilchenko<sup>9</sup>, Vadim E. Karev<sup>10</sup>, Natalia V. Korochanskaya<sup>11</sup>, Irina L. Klyaritskaia<sup>12</sup>, Nikolay S. Karnaukhov<sup>1</sup>, Sergey V. Lapin<sup>13</sup>, Maria A. Livzan<sup>14</sup>, Marina V. Maevskaya<sup>3</sup>, Natalia V. Marchenko<sup>7</sup>, Tatyana P. Nekrasova<sup>3</sup>, Igor G. Nikitin<sup>9</sup>, Alexander A. Novikov<sup>1</sup>, Rafik G. Saifutdinov<sup>15</sup>, Ekaterina V. Skazyvaeva<sup>5</sup>, Vladimir E. Syutkin<sup>16,17</sup>, Mariya K. Prashnova<sup>7</sup>, Tatyana Yu. Khaymenova<sup>1</sup>, Sergey G. Khomeriki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>5</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> OOO National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>7</sup> Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>8</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>9</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>10</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>11</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>12</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

<sup>13</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>14</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>15</sup> Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

<sup>16</sup> Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, State Research Center – Byrnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>17</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

**Background.** In the last decade, the understanding of the pathogenesis of autoimmune hepatitis (AIH) has significantly deepened, based on the results of new clinical studies some diagnostic issues have been revised and immunosuppressive therapy regimens have been optimized.

**Materials and methods.** The latest Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of AIH were presented in 2013; and in 2017, the first Russian agreement on the diagnosis and treatment of AIH was held. Updating approaches to the management of patients with AIH necessitated next systematization for use in clinical practice. In February 2024, the final session was held to discuss the provisions of the second agreement on the diagnosis and treatment of AIH.

**Results.** This publication presents the main discussion points of the agreement regarding methods and algorithms for detecting autoantibodies, the role of liver biopsy, revised morphological criteria for AIH, optimized immunosuppressive therapy regimens, updated criteria for assessing the response to therapy.

**Conclusions.** The agreement was the result of the work of a group of experts on the diagnosis and treatment of AIH and represents the basis for the creation of updated federal clinical guidelines.

**Keywords:** autoimmune hepatitis, agreement, autoantibodies, immunosuppressive therapy, federal clinical guidelines

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Raikhelson K.L., Ivashkin K.V., Batskikh S.N., Aleksandrova E.N., Abdurakhmanov D.T., Abdulganieva D.I., Bakulin I.G., Bueverov A.O., Vorobyev S.L., Gerasimova O.A., Dolgushina A.I., Zhuravleva M.S., Ilchenko L.Yu., Karev V.E., Korochanskaya N.V., Kliaritskaia I.L., Karnaukhov N.S., Lapin S.V., Livzan M.A., Maevskaya M.V., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G., Novikov A.A., Saifutdinov R.G., Skazyvaeva E.V., Syutkin V.E., Prashnova M.K., Khaymenova T.Yu., Khomeriki S.G. Diagnosis and Treatment of Patients with Autoimmune Hepatitis (Experts' Agreement). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):100–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119>

## Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — иммуновоспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно у генетически предрасположенных лиц, с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся повышением уровня аланин- и аспартатамино-трансфераз, характеризующееся, как правило, повышением уровня иммуноглобулинов G (IgG) (и/или гамма-глобулинов), наличием аутоантител и морфологическими признаками активного портального/лобулярного гепатита, имеющее преимущественно благоприятный ответ на иммуносупрессивную терапию и прогрессирующее в отсутствие лечения.

Клинические проявления АИГ неоднородны и широко варьируют от бессимптомного течения в течение нескольких лет (повышения уровня печеночных ферментов и неспецифических симптомов) до острых форм с печеночной недостаточностью. Примерно у трети лиц диагноз ставится на стадии цирроза. Ранняя диагностика и последовательная адекватная иммуносупрессивная терапия имеют решающее значение для прогноза, который при правильном лечении является благоприятным. АИГ относительно редко встречается в общей популяции и может быть легко пропущен из-за его изменчивой клинической картины и иногда сложной диагностики. Диагноз АИГ следует рассматривать при любой неясной острой или хронической гепатопатии.

Одновременно с этим в Российской Федерации нет достоверных данных о распространенности АИГ. Действующие Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению АИГ были опубликованы еще в 2013 г. [1].

В последнее время появились обновленные диагностические критерии АИГ, выделены когорты пациентов, имеющие особые фенотипы заболевания, появились данные новых рандомизированных клинических исследований, которые создают возможность повысить эффективность диагностики и лечения и улучшить качество жизни пациентов с АИГ.

Несмотря на то что АИГ считается редкой патологией (распространенность менее 50 случаев на 100 000 населения), заболеваемость и распространенность АИГ в последнее десятилетие

увеличились в 3,1 и 2,8 раза соответственно по сравнению с показателями до двухтысячных годов [2, 3].

Кроме того, эпидемиологические исследования показывают рост заболеваемости АИГ во всех возрастных группах с существенным увеличением среди лиц старше 65 лет в отдельных этнических группах [4, 5].

## Материалы и методы

В разработке положений данного соглашения приняли участие 32 российских специалиста. Эксперты, которые были приглашены к участию, отбирались на основе наличия у них клинического опыта и рецензируемых научных работ по теме соглашения, а также вклада в предыдущие российские рекомендации и руководства.

При создании данного согласительного документа использовался метод «Дельфи». Для разработки положений соглашения рабочая группа определила ключевые вопросы по аспектам диагностики и лечения, нуждающиеся в обсуждении. Положения основаны на имеющихся в настоящее время доказательствах и рекомендациях в соответствии с адаптацией по системе GRADE (качество доказательства и сила рекомендаций) [6] — уровень убедительности рекомендаций и уровень достоверности доказательств или, если они отсутствуют, мнение экспертов.

После трех туров онлайн-голосований были приняты только те положения, которые были единогласно одобрены участниками соглашения.

В результате онлайн-обсуждения первого тура (как выражения согласия/несогласия) положения были изменены, затем по каждому положению было проведено повторное голосование.

Градация рейтинга голосования по положениям включала 6 уровней: 1) полное согласие; 2) согласие с незначительными возражениями; 3) согласие со значительными замечаниями; 4) несогласие со значительными или небольшими замечаниями; 5) полное несогласие. Положение считалось одобренным при  $\geq 80\%$  голосов, отражающих согласие (сумма процентов полного согласия и согласия с незначительными возражениями).

## Вопросы и положения, рекомендации

С учетом классификации аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний в континууме иммунологических заболеваний [7] АИГ имеет все признаки классического аутоиммунного заболевания и его следует рассматривать как:

***Иммуновоспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно у генетически предрасположенных лиц, с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся повышением уровня аспартат- и аланинаминотрансфераз, характеризующееся, как правило, повышением иммуноглобулинов G (и/или гамма-глобулинов), наличием аутоантител и морфологическими признаками активного портального/лобулярного гепатита, имеющее преимущественно благоприятный ответ на иммуносупрессивную терапию и прогрессирующее течение в отсутствие лечения.***

По результатам голосования с этим «полностью согласны» (А+) — 77,8 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 22,2 %.

Отсутствие строгих патогномоничных маркеров АИГ, клиническое многообразие по возрасту, полу, характеру дебюта и течения, исходам, серологическому профилю, гистологической картине, особенностями ответа на иммуносупрессивную терапию, частоте сопутствующих иммуноопосредованных заболеваний — все это создает сложности в диагностике (треть пациентов при постановке диагноза имеют стадию цирроза), своевременной адекватной успешной терапии и препятствует благоприятному исходу.

Гетерогенность клинико-лабораторной и морфологической картины порой затрудняет диагностику АИГ даже для экспертов. Международной группой специалистов по изучению АИГ (International Autoimmune Hepatitis Group, IAIGH) еще в конце прошлого и начале нынешнего века были установлены и кодифицированы «Диагностические критерии АИГ» (пересмотренные расширенные — IAIGH 1999 г., упрощенные — IAIGH 2008 г.), которые продолжают активно использоваться и в настоящее время в клинической практике [8, 9].

Признакам АИГ не хватает диагностической специфичности, поэтому в «Диагностических критериях АИГ» придается большое значение исключению других заболеваний печени. При этом, однако, АИГ не является диагнозом исключения [10, 11] и может сочетаться с другими заболеваниями печени, что создает дополнительные трудности в диагностике.

Кодифицированные шкалы «Диагностических критериев» 1999 г. в настоящее время рекомендуется применять в клинических исследованиях или диагностически сложных клинических ситуациях.

В реальной практике, помимо знания клинико-морфологических диагностических критериев заболевания, от врача требуются клиническое мышление и опыт.

Исходя из вышесказанного, положение, которое с высокой степенью вероятности позволит определить диагноз АИГ, имеет следующую формулировку:

***Диагностическими критериями АИГ целесообразно считать повышение уровня трансаминаз, иммуноглобулина G или гамма-глобулинов, наличие аутоантител в сыворотке крови, а также признаков активного портального/лобулярного гепатита по данным морфологического исследования (при исключении вирусных и иных гепатитов).***

С данной формулировкой «полностью согласны» (А+) — 78,6 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 17,8 %, «согласны со значительными замечаниями» (А-) — 3,6 %.

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Отдельно стоит упомянуть положения, вызвавшие наиболее активное обсуждение: 1) оптимальное использование методов диагностики аутоантител и последовательность их применения у пациентов с АИГ; 2) роль биопсии печени в диагностике АИГ, релевантность пересмотренных морфологических критериев, актуальные системы в оценке гистологической активности и фиброза печени при АИГ; 3) оптимальные критерии ответа на терапию; 4) препараты, применяемые в схемах иммуносупрессивной терапии 1-й, 2-й и 3-й линии, а также терапии резерва; 5) длительность иммуносупрессивной терапии у пациентов с АИГ на стадии цирроза печени.

### Оптимальное использование методов диагностики аутоантител и последовательность их применения

Наличие аутоантител является одним из ключевых критериев в диагностике АИГ и одновременно одним из «подводных камней» в интерпретации полученных результатов. Огромное практическое значение для успешной и надежной диагностики имеет правильное использование определенных методов выявления аутоантител, а также алгоритмов тестирования. Группой экспертов после дискуссий и корректировок были одобрены следующие положения, которые, по мнению экспертов, максимально эффективно позволят выявлять аутоантитела у пациентов с подозрением на АИГ.

***На первом этапе диагностики АИГ для определения антител рекомендуется выполнить серологическое исследование на антинуклеарные антитела (antinuclear antibody (ANA), антинуклеарный фактор)***

**с помощью метода непрямой реакции иммунофлюоресценции на HEp-2 клетках (эпителиальных клетках рака гортани человека) или с использованием «тройного субстрата» (тканевого комплекса криосрезов печени/почки/желудка грызунов), а также на антитела к гладкой мускулатуре (anti-smooth muscle antibodies, ASMA) и к микросомам печени-почек 1-го типа (liver/kidney microsomal antibody type 1, anti-LKM-1) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на «тройном субстрате».**

С данной формулировкой «полностью согласны» (А+) — 78,6 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 21,4 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

**В качестве второго этапа определения антител при подозрении на АИГ (при отрицательных результатах первого) рекомендуется выполнить серологическое исследование антител к растворимому антигену печени (soluble liver antigen antibodies, anti-SLA) и цитозольному антигену 1-го типа (antibodies to liver cytosol type 1, anti-LC-1) с помощью твердофазных методов иммунного анализа (иммуноблот, иммуноферментный анализ), а также, при доступности, атипичных перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies, pANCA) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции. Другие антигены (ASPGR, Ro-52 и др.) являются минорными, интерпретация результатов определения антител к данным антигенам затруднена вследствие их низкой диагностической чувствительности и специфичности.**

С данной формулировкой «полностью согласны» (А+) — 81,5 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 18,5 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

Чаще всего при АИГ определяются антинуклеарные антитела (ANA) — у 80 % пациентов, аутоантитела к гладкой мускулатуре (ASMA) — у 60–65 % и/или антиактиновые аутоантитела (подмножество ASMA), которые присутствуют у 86–100 % пациентов с ASMA. Нередко у пациента могут обнаруживаться одновременно ANA и ASMA — около 43 %. При АИГ у взрослых могут выявляться аутоантитела к микросомам печени и почек 1-го типа (anti-LKM-1), чаще при отсутствии ANA и ASMA. Частота обнаружения anti-LKM-1 у взрослых пациентов составляет 3 %, у детей — от 13 до 38 %; при гепатите С — от 0 до 13 % [12, 13]. Крайне редко могут быть обнаружены anti-LKM-3.

Антитела к растворимому антигену печени (anti-SLA) являются наиболее специфичным диагностическим маркером АИГ (специфичность составляет 99 %), они присутствуют у 7–22 % пациентов, а у 14–20 % больных являются единственными маркерами АИГ. Кроме того, anti-SLA связаны с тяжестью течения и риском рецидива заболевания после отмены терапии [14, 15].

Антитела к цитозольному антигену 1-го типа (anti-LC-1) можно обнаружить у 24–32 % пациентов детского возраста, нередко вместе с anti-LKM-1 (частота совместного обнаружения — до 75 %). Гораздо реже anti-LC-1 могут выявляться у взрослых, высокие уровни положительно коррелируют с тяжелым течением АИГ [12, 16, 17].

Атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) могут выявляться у 20–96 % больных АИГ, у 26–94 % больных с первичным склерозирующим холангитом и у 33–83 % больных с воспалительными заболеваниями кишечника [12, 18, 19].

Атипичные pANCA служат дополнительным диагностическим маркером АИГ при отсутствии других аутоантител (ANA, ASMA, антител к LKM-1, LC-1 и SLA/LP) [20, 21].

Аутоантитела против асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR) являются одними из часто выявляемых аутоантител у пациентов, которые имеют отрицательные результаты тестов на другие аутоантитела [20, 22]. Однако специфичность этих аутоантител очень низкая, и их рутинное определение не рекомендуется [23].

Ни одно из антител (за исключением anti-SLA) не является высокоспецифичным для АИГ, и многие аутоантитела могут присутствовать при других заболеваниях печени: ANA — при ревматологических аутоиммунных заболеваниях, ANA и ASMA в низких титрах — при НАЖБП. Поэтому наличие аутоантител не может однозначно указывать на АИГ и являться основополагающим диагностическим критерием [12].

В случае, когда вышеперечисленные аутоантитела не определяются, говорят о *серонегативном АИГ*, который может встречаться у пациентов с острым и тяжелым течением заболевания (около 7 %), а также в 1–34 % случаев — при хроническом течении АИГ [23–25].

Методы выявления аутоантител в сыворотках пациентов с АИГ основаны на использовании прямой реакции иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа, иммуноблота, хемилюминесцентного и мультиплексного иммунного анализа. Современный алгоритм исследования аутоантител состоит из двух этапов, которые были предложены на обсуждение в виде положений. Основной метод, используемый для тестирования на аутоантитела, — это непрямая реакция иммунофлюоресценции [12, 20].

На первом этапе выполняются скрининговые иммунодиагностические тесты, включающие

определение в сыворотке крови ANA, ASMA, AMA (для исключения первичного билиарного холангита), аутоантител к anti-LKM-1 методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием «тройного субстрата» (тканевого комплекса криосрезов печени/почки/желудка крысы или мыши); диагностические титры у взрослых  $\geq 1:40$  [12].

Согласно современным рекомендациям, для диагностики ANA предпочтительнее использовать скрининговое тестирование методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата эпителиальных клеток рака гортани человека (HEp-2 клеток) (диагностические титры  $\geq 1:160$ ) с указанием типов свечения HEp-2 клеток (антиклеточных паттернов) в соответствии с новой номенклатурой, разработанной международным консенсусом по паттернам ANA (International consensus on ANA patterns, ICAP) [26, 27].

Метод непрямой реакции иммунофлюоресценции на HEp-2 клетках считается эталонным скрининговым методом исследования ANA, который, по сравнению с применением данного метода на тканевых срезах, позволяет не только существенно повысить чувствительность метода, но и дифференцировать различные типы ядерного и цитоплазматического свечения (в том числе паттерны, характерные для антител к sp100, gp210, центромерам, и AMA-M2, характерные для первичного билиарного холангита).

Скрининговое определение ANA с помощью твердофазных методов иммунного анализа (иммуноферментный анализ, иммуноблот) не рекомендуется, так как данные технологии выявляют аутоантитела к ограниченному количеству (8–10) очищенных/рекомбинантных антигенов или смеси антигенов (ядерному гомогенату) с измененными либо утраченными эпитопами, что приводит к снижению диагностической чувствительности и увеличению числа ложноотрицательных результатов [26, 28].

На втором этапе осуществляются подтверждающие и дополнительные иммунодиагностические тесты для выявления более специфических печеночных антител в сыворотке крови:

1) антител к LKM-1, LKM-3, LC-1, F-актину, а также (для исключения первичного билиарного холангита) AMA-M2, sp100, gp210, центромерам подтверждающими методами иммуноферментного анализа, иммуноблота, хемилюминесцентного иммунного анализа, мультиплексного иммунного анализа у пациентов с положительными результатами скринингового исследования ANA, ASMA, антител к LKM-1, AMA-M2. Поскольку специфический для АИГ ядерный антиген неизвестен, подтверждающее определение отдельных антиген-специфических ANA (антител к ДНК, нуклеосомам, гистонам, Ro-52, рибонуклеопротеидам и др.) с помощью иммуноферментного анализа, иммуноблота и других методов твердофазного иммунного анализа не рекомендуется (за исключением AMA-M2, антител к sp100, gp210 и центромерам — маркеров

первичного билиарного холангита при его сочетании с АИГ);

2) атипичных pANCA методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на нейтрофилах человека, фиксированных формальдегидом. В качестве подтверждающих тестов для определения данных разновидностей атипичных pANCA используются методы иммуноферментного анализа и иммуноблот (дополнительный тест, при его доступности);

3) антител к асиалогликопротеиновому рецептору (ASGPR) методом иммуноферментного анализа (дополнительный тест, при его наличии);

4) группы антиактиновых антител, которые представляют собой гетерогенную группу аутоантител, нацеленных в первую очередь на F-актин. Антитела против F-актина окрашивают микрофиламенты на HEp-2 клетках. Аутоантитела против нитчатого (F) актина (антиактина) представляют собой разновидность ASMA и присутствуют у 86–100 % ASMA-позитивных пациентов с АИГ. Аутоантитела к альфа-актину (анти- $\alpha$ -актинин) являются исследуемым маркером и присутствуют у 42 % пациентов с АИГ и у 66 % пациентов с антиактином [20, 29, 30].

Выявление аутоантител и правильность применения методов их идентификации имеют решающее значение для диагностики, но, к сожалению, полное обследование на панели всех аутоантител доступно не во всех лабораториях.

Для правильной интерпретации результатов, как для лабораторного персонала, так и врачей-клиницистов, важное значение имеет повышение уровня подготовки, опыта и знания методов идентификации антител.

### **Роль биопсии печени в диагностике АИГ, релевантность пересмотренных морфологических критериев, актуальные системы в оценке гистологической активности и фиброза печени при АИГ**

В реальной клинической практике проведение биопсии печени, несмотря на очевидность и согласованность экспертных международных рекомендаций о необходимости морфологической верификации АИГ, далеко не всегда выполняется. На обсуждение российским экспертам было предложено следующее положение.

**Окончательный диагноз определенного АИГ можно установить только в случаях морфологической верификации. Морфологическая верификация является обязательным критерием диагностики АИГ и должна проводиться до назначения иммуносупрессивной терапии (при отсутствии абсолютных противопоказаний).**

С данным положением «полностью согласны» (А+) — 67,9 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 25 %, «согласны со значительными замечаниями» (А–) — 7,1 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.**

*Необходимое соглашение было формально достигнуто, но имелись разнообразные замечания и дополнительные условия, что, на наш взгляд, отражает реальную клиническую практику.*

Наибольшая дискуссия возникла при обсуждении вопроса о возможности установить диагноз АИГ без морфологического заключения. В частности, была предложена формулировка «Биопсия печени проводится за исключением случаев острого тяжелого АИГ с высокими рисками развития острой печеночной недостаточности при соответствии диагнозу АИГ по балльным шкалам Международной группы по изучению АИГ». На наш взгляд, это положение является приемлемым и может быть причиной отказа от проведения биопсии печени из-за абсолютных противопоказаний. В случае клиники острого тяжелого гепатита и/или печеночной недостаточности при высокой степени подозрения на АИГ рекомендуется начинать терапию системными глюкокортикоидами (ГК) без проведения биопсии печени. В дальнейшем после разрешения тяжелого состояния рекомендуется как можно раньше провести морфологическую верификацию.

Не существует патогномичных морфологических критериев, АИГ может сочетаться с другими иммунными, а также неиммунными заболеваниями печени, и биохимическая активность не всегда коррелирует с гистологической (особенно у пациентов на стадии цирроза), а клиническое ведение пациента с АИГ может быть трудным, учитывая длительную, нередко пожизненную терапию и потенциальные побочные эффекты — все это создает многочисленные аргументы в пользу проведения морфологической верификации АИГ [31–33]. Все имеющиеся в настоящее время международные и национальные рекомендации экспертов по АИГ регламентируют необходимость проведения биопсии печени для морфологической верификации определенного АИГ [2, 21, 23, 33].

Вопрос необходимости повторной биопсии печени имеет менее строгий уровень рекомендаций и определяется чаще всего клинической ситуацией и персонифицированным подходом к пациенту. Однако до тех пор, пока не будут найдены лучшие неинвазивные биомаркеры, соответствующие гистологической активности заболевания, только морфологическая верификация надежно указывает на активность заболевания (особенно при наличии цирроза печени) [31, 34].

***Повторную биопсию печени целесообразно проводить в случаях решения вопроса об отмене или коррекции иммуносупрессивной терапии или в случаях, когда характер патологии печени сомнителен. Необходимость проведения биопсии печени***

***определяется в каждом конкретном случае лечащим врачом или консилиумом.***

С данным утверждением «полностью согласны» (А+) — 92,6 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 7,4 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

**Применение морфологических систем оценки гистологической активности и стадии фиброза печени у пациентов с АИГ**

Известно, что при неинвазивных методах диагностики и стадирования фиброза используется система оценки выраженности фиброза по шкале METAVIR, поэтому целесообразно данную систему использовать при морфологическом установлении стадии фиброза при АИГ. При решении вопроса о проведении или прекращении иммуносупрессивной терапии рекомендуется опираться на оценку активности некровоспаления с помощью индекса гистологической активности по R.G. Knodell или K.G. Ishak [2, 21, 23]. Поэтому данные системы целесообразнее использовать при описании гистологической активности [35–38].

***Для оценки гистологической активности и тяжести фиброза печени при АИГ допустимо использовать актуальные международные системы (METAVIR, Knodell, Ishak).***

С данной формулировкой «полностью согласны» (А+) — 77,8 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 14,8 %, «согласны со значительными замечаниями» (А–) — 3,7 %, «не согласны, но при этом со значительными замечаниями» (D–) — 3,7 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

Ключевое положение в морфологической верификации АИГ — отсутствие строго патогномичных гистологических признаков заболевания. Ранее предполагалось, что некоторые признаки более специфичны для АИГ (эмпериполез, розеткообразование или выраженное присутствие плазматических клеток), и такие признаки, согласно упрощенным Диагностическим критериям IAHG 2008 г., наряду с пограничным гепатитом, считались типичными. Однако достаточная доказательная база свидетельствует, что данные признаки отражают тяжесть повреждения или регенерацию ткани печени, а не этиологию [8, 9, 33]. Кроме того, прежние морфологические критерии «определенного» АИГ были сосредоточены главным образом на хроническом течении АИГ, при котором воспалительные изменения в основном происходят в портальной/«пограничной» областях.

Поэтому международной группой патоморфологов в 2022 г. рассмотрены и приняты обновленные гистологические критерии АИГ, среди которых выделены вероятные, возможные и маловероятные

морфологические признаки как с портальным, так и лобулярным поражением, которые в большей степени отражают универсальные морфологические признаки как острого, так и хронического АИГ [33]. Имеются работы, которые отмечают, что замена некоторых гистологических компонентов системы оценок 2008 г. модифицированными гистологическими критериями оценки IANPG 2022 г. повысила диагностическую чувствительность [39].

**Строго патогномоничных морфологических критериев для АИГ нет. Наиболее вероятными морфологическими признаками АИГ являются следующие изменения: 1) портальный гепатит умеренной или высокой активности с лимфоцитарной и плазмоцитарной, преимущественно перипортальной инфильтрацией с проявлениями «пограничного» гепатита вне связи с портальными и пограничными желчными протоками; или 2) лобулярный гепатит умеренной или высокой активности с лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией вне связи с лобулярными желчными протоками; или 3) преимущественно лобулярный гепатит с централобулярным перивенозным некрозом или без него и один из следующих признаков: портальный лимфоцитарный гепатит, «пограничный» гепатит, портальный фиброз.**

С данной формулировкой «полностью согласны» (A+) — 92,6 %, «согласны с небольшими замечаниями» (A) — 3,7 %, «согласны со значительными замечаниями» (A–) — 3,7 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

Мнение о том, что АИГ — это уже не «диагноз исключения» и он может сочетаться с другими заболеваниями печени, единодушно поддержано всеми экспертами.

**Присутствие в морфологической картине биоптата печени изменений в виде стеатоза, поражения желчных протоков, гепатоцеллюлярного и интраканаликулярного холестаза с минимальной активностью, фиброзирующего облитерирующего холангита, узловой регенераторной гиперплазии не исключает диагноз АИГ. В таких случаях рекомендуется провести морфологическое и клиничко-лабораторное дообследование пациента для установления сочетанной патологии печени.**

С данным утверждением «полностью согласны» (A+) — 96,3 %, «согласны с небольшими замечаниями» (A) — 3,7 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

### Оптимальные критерии ответа на терапию

В многочисленных публикациях по результатам клинических исследований лечения пациентов с АИГ выделялись и оценивались различные как промежуточные, так и конечные «точки» ответа на лечение, определяющие возможность коррекции, длительности терапии, решение вопроса о прекращении иммуносупрессивной терапии, которые могут влиять на исходы и прогнозы заболевания [40–43].

Среди международных экспертов отсутствует единое мнение относительно точных критериев оценки результатов ответа на терапию при АИГ. Та же ситуация сложилась и среди российских экспертов. Много дискуссий вызвали положения по конечным результатам оценки ответа на иммуносупрессивную терапию 1-й и 2-й линий у пациентов с АИГ, какие из них следует считать оптимальными и значимыми с позиций влияния на исходы и прогноз заболевания с учетом доказательной базы.

В публикации в журнале «Hepatology» от 2022 г., на основании консенсуса специалистов-экспертов Международной группы по аутоиммунному гепатиту (IAIHG), на основании полученных данных систематического обзора, были представлены результаты оценки критериев ответа на иммуносупрессивную терапию, которые рекомендуется использовать в настоящее время при ведении пациентов как в рутинной клинической практике, так и в клинических исследованиях [44].

Следует отметить, что в контексте выбора оптимальных критериев ответа на терапию ключевое значение имеют те, которые могут значимо влиять на исходы заболевания.

**Результатом ответа на терапию у пациентов с АИГ оптимально следует считать: полный биохимический ответ; недостаточный ответ; отсутствие ответа; ремиссию. Полный биохимический ответ — нормализация сывороточных трансаминаз и IgG ниже верхней границы нормы; он должен быть достигнут не позднее чем через 6 месяцев после начала лечения. Недостаточный ответ — отсутствие нормализации сывороточных трансаминаз и IgG ниже верхней границы нормы через 6 месяцев после начала лечения. Отсутствие ответа — снижение уровня трансаминаз в сыворотке менее чем на 50 % в течение 4 недель после начала лечения. Ремиссия рассматривается в случае, когда индекс гистологической активности гепатита (ИГА), полученный при морфологическом исследовании печени, менее 4 (ИГА < 4).**

С данным утверждением «полностью согласны» (A+) — 73,1 %, «согласны с небольшими замечаниями» (A) — 15,4 %, «согласны со значительными замечаниями» (A–) — 7,7 %, «не согласны, но при этом со значительными замечаниями» (D–) — 3,8 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

Такой диапазон замечаний экспертов при ответе отражает общую тенденцию. Она объясняется тем фактом, что варианты оценки ответа на иммуносупрессивную терапию, их критерии и временной интервал могут быть интерпретированы по-разному: полный и неполный (недостаточный) биохимический ответ; полная биохимическая ремиссия; полная и неполная гистологическая ремиссия; полный ответ (включающий в себя биохимический и гистологический ответы); иммунологическая ремиссия (критерии: стойкая нормализация гамма-глобулинов и/или IgG). Но не все эти показатели могут значимо влиять на исходы АИГ, и не все можно расценивать как конечные. Такой результат ответа на терапию, как полный биохимический ответ, является независимым прогностическим фактором: у пациентов на прецирротических стадиях, которые достигли и удерживали полный биохимический ответ, наблюдалось заметное снижение прогрессирования до цирроза, что является ключевым показателем долгосрочного успеха иммуносупрессивной терапии.

Кроме того, на некоторые предложенные результаты оценки ответа имеются достаточно объективные контраргументы.

Во-первых, как быть с немалой когортой пациентов (около 10–15 % в среднем и 25–39 % — при остром тяжелом АИГ), которые перед началом иммуносупрессивной терапии имеют исходно находящийся в пределах референтных значений уровень IgG, или когортой пациентов уже на стадии цирроза печени, которые длительно даже на фоне иммуносупрессивной терапии продолжают демонстрировать повышенные значения гамма-глобулинов или «нормальный» уровень IgG, несмотря на отсутствие некроинфламаторной активности при морфологическом исследовании [23, 31, 45–48].

Во-вторых, недавние результаты многоцентрового ретроспективного когортного исследования пациентов с АИГ ( $n = 1135$ ) свидетельствуют, что устойчивые повышенные значения аминотрансфераз в большей степени, чем IgG, связаны с более неблагоприятными долгосрочными исходами [49].

Данная тема крайне дискуссионная и, вероятно, требует формата отдельной статьи.

Для проверки принятых конечных «точек» ответа на терапию необходимы дальнейшие перспективные сравнительные исследования разнообразных баз данных пациентов. И для того чтобы всем исследователям в мире «говорить на одном языке», следует придерживаться единых критериев. И, возможно, в дальнейшем, с учетом пополнения доказательной базы, «конечные результаты ответа на терапию» могут подвергаться дополнительной коррекции.

Результаты многоцентрового когортного исследования, опубликованные в журнале «JHEP

Reports» (2024), позволили уточнить значимость термина «полный биохимический ответ», его корреляцию с критериями выживания. Полный биохимический ответ был достигнут у 128/200 (64,0 %) человек. Пациенты, не достигшие полного биохимического ответа, чаще имели цирроз (22,2 % vs. 10,9 %,  $p = 0,036$ ). Пациенты, достигшие полного биохимического ответа, показали лучшую выживаемость, связанную с течением АИГ (коэффициент риска — 0,118; 95% ДИ: 0,052–0,267;  $p < 0,0001$ ), и общую выживаемость (коэффициент риска — 0,253; 95% ДИ: 0,111–0,572;  $p = 0,0003$ ) [50].

На наш взгляд, важно не усложнять и не создавать множество терминологических понятий, а с позиций доказательной медицины предложить простой практический подход для клиницистов, чтобы облегчить и упростить оценку конечных результатов ответа на лечение.

**Вопросы оптимизации схем иммуносупрессивной терапии**

В отсутствие лечения АИГ приводит к прогрессированию фиброза печени до цирроза и в итоге к терминальной стадии заболевания печени. Кумулятивная десятилетняя выживаемость нелеченых пациентов с АИГ меньше, чем у пациентов, которые получают иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (98 % vs. 67 %;  $p = 0,001$ ) [51]. Адекватная терапия приводит к стойкому биохимическому ответу и полной ремиссии заболевания, регрессу фиброза печени даже на стадии компенсированного продвинутого хронического заболевания.

Ранняя диагностика и своевременная последовательная ИСТ имеют решающее значение для исходов и прогноза АИГ, которые в таком случае являются благоприятными.

Имуносупрессивная терапия изначально состоит из индукции ремиссии с последующей поддерживающей терапией (нередко очень длительной). Терапия ГК эффективна при всех формах АИГ в качестве индукции, а для поддержания ремиссии предпочтительна терапия азатиоприном или комбинация максимально низких эффективных доз ГК и азатиоприна [2, 21, 23, 52].

**Терапией 1-й линии для лечения пациентов с АИГ (без декомпенсированного цирроза и острого тяжелого гепатита) является комбинация ГК (из расчета преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут) + азатиоприн (1–2 мг/кг/сут). Азатиоприн оптимально назначать в среднем через 2 недели после индукции ГК, после уменьшения гипербилирубинемии при ее исходном наличии.**

С данным утверждением «полностью согласны» (А+) — 92,6 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 7,4 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 1.**

Лечение первой линии АИГ уже протяжении более 40 лет включает использование ГК: преднизолон в виде монотерапии или в сочетании с азатиоприном.

ГК влияют на выработку цитокинов и ингибируют активацию Т-лимфоцитов. Азатиоприн блокирует созревание предшественников Т-лимфоцитов, поэтому его эффект развивается в течение двух месяцев [53, 54].

Раннее или отсроченное начало приема азатиоприна при индукционной терапии не влияет на частоту ремиссии или развития побочных эффектов на препарат. Некоторые данные свидетельствуют о том, что может использоваться любая стратегия назначения азатиоприна [55].

Однако отсроченное применение азатиоприна (обычно через две недели) может оказаться полезным, поскольку позволяет дополнительно подтвердить диагноз АИГ позитивной реакцией на ГК и избежать диагностической дилеммы — разграничения азатиоприн-индуцированной гепатотоксичности и первичного отсутствия ответа на терапию [23].

В результате иммуносупрессивной терапии ремиссия достигается у 80 % пациентов в течение двух-трех лет, а десяти- и двадцатилетняя выживаемость превышает 80 % [53, 54, 56, 57].

Рецидивы встречаются часто: через год после отмены иммуносупрессивной терапии у 59 % пациентов, а через два и три года — у 73 и 81 % соответственно [32].

После множественных рецидивов предпочтительна долгосрочная комбинированная терапия. Для поддержания ремиссии, при отсутствии противопоказаний, оптимальна монотерапия азатиоприном.

Устойчивая ремиссия достижима, даже после рецидива, у 47 % в течение десяти лет, и долгосрочные поддерживающие режимы не обязательно должны быть бессрочными [53].

**Терапия 2-й и 3-й линий используется при противопоказаниях к применению стандартных препаратов 1-й линии, их недоступности или непереносимости, а также при недостаточном ответе или отсутствии ответа на терапию 1-й линии. Назначается по индивидуальным показаниям в зависимости от вариантов ответа на терапию.**

С этим «полностью согласны» (А+) — 100 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

Частота прекращения приема азатиоприна при лечении АИГ составляет в среднем 15 % за первый год терапии, 25 % — через два года. При этом осложнения, требующие отмены препарата, наблюдаются приблизительно у 10 % пациентов [54, 55, 57].

Частота развития побочных/нежелательных явлений на ГК составляет около 80 % в течение первых двух лет, а требующих отмены

приема препаратов — приблизительно 15 % [21, 23, 52, 56].

Терапия 2-й линии используется при неэффективности лечения, неполном ответе и непереносимости препаратов [21, 23].

Неэффективность лечения встречается у 7–9 % взрослых и связана с повышенным риском развития цирроза печени и печеночной недостаточности, при этом уровень смертности достигает 30 %. Неполный ответ встречается примерно у 15 % взрослых и детей. Пациенты, у которых не удается нормализовать трансаминазы в течение 36 мес., имеют более высокую частоту развития цирроза печени и потребность в трансплантации [58].

**В качестве альтернативной терапии (терапии 2-й линии) могут быть использованы: будесонид 9 мг/сут (как альтернатива системным ГК при их непереносимости) в сочетании с азатиоприном 1–2 мг/кг/сут; монотерапия ГК (из расчета преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут); микофенолата мофетил или 6-меркаптопурин в сочетании с ГК (как альтернатива азатиоприна). Использование микофенолата мофетила в дозе 1–2 г/сут в комбинации с ГК (из расчета преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут) представляется предпочтительным.**

С данным утверждением «полностью согласны» (А+) — 75 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 25 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

Среди экспертов при обсуждении данного положения велись споры о месте и роли препаратов микофенолата мофетила и будесонида в схемах иммуносупрессивной терапии: в качестве терапии 1-й линии или альтернативной терапии 2-й линии.

На наш взгляд, приведенные ниже данные свидетельствуют в большей степени о правильности окончательной версии иммуносупрессивной терапии 2-й линии, хотя опубликованные в настоящее время результаты клинических исследований (в том числе рандомизированных) по применению микофенолата мофетила могут, вероятно, сместить на первый план препарат в схемах иммуносупрессивной терапии. Рандомизированные клинические исследования и метаанализы свидетельствуют о том, что микофенолата мофетил может быть более эффективным, чем азатиоприн, для индукции биохимической ремиссии [59–62].

Результаты этих исследований могут способствовать переоценке международных руководств по стандарту лечения у пациентов с АИГ, не получивших лечения.

Будесонид — топический ГК с высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам имеет высокий печеночный клиренс — на 90 % метаболизируется печенью при первом прохождении и быстро

распадается на метаболиты (16 $\alpha$ -гидроксипреднизолон и 6 $\beta$ -гидроксипреднизолон), практически лишённые глюкокортикоидной активности [63, 64].

В 2010 г. клиническое исследование показало, что будесонид может быть более эффективным, чем преднизолон, в индукции ответа при АИГ, с дополнительным преимуществом меньшего количества косметических и других побочных эффектов системных ГК. Однако исследование подверглось критике из-за быстрого снижения дозы преднизолона в контрольной группе (независимо от биохимического рецидива или отсутствия ответа), с дозой, достигающей 10 мг/сут в течение 8 нед., и, возможно, поэтому эффективность лечения в этой группе оказалась намного ниже, чем обычно: 39 % через 6 мес. [43].

Исследования по применению будесонида, в том числе по его применению в дозах меньше 9 мг, кратности приема, правилах снижения немногочисленных (из них всего одно рандомизированное клиническое исследование), что определяет ограничения к его применению. Также все еще отсутствуют долгосрочные данные об эффективности и безопасности препарата [65–68].

Несмотря на критические замечания, некоторые международные ассоциации специалистов по АИГ рекомендуют будесонид в качестве препарата 1-й линии для пациентов без цирроза печени и острого тяжелого гепатита или печеночной недостаточности [21], особенно для тех, кто подвержен риску побочных эффектов, связанных с системными ГК. Другие медицинские сообщества придерживаются более осторожного подхода, предлагая будесонид в качестве альтернативной терапии, ожидающей дальнейшего изучения.

Схема «будесонид + азатиоприн» в качестве терапии 1-й линии для АИГ, на наш взгляд, в настоящее время нуждается в дополнительной доказательной базе, требует более масштабных рандомизированных клинических исследований для определения продолжительности терапии, с определением возможности снижения доз и последующего гистологического наблюдения.

**Терапия 3-й линии назначается при отсутствии ответа на терапию 1-й и 2-й линий и проводится ингибиторами кальциневрина (такролимус, циклоспорин) с постепенным подбором индивидуальной дозы под контролем концентрации в крови и последующим снижением доз / отменой системных ГК. Назначение такролимуса представляется предпочтительным. Начальная доза такролимуса составляет 1 мг 2 р/д (в сочетании с ГК в дозе, которую ранее получал пациент), ориентировочная расчетная доза — 0,1 мг/кг 2 р/д, целевая концентрация — 6–8 нг/мл. Лечение препаратами 3-й линии должно проводиться в центрах, имеющих опыт работы с данной категорией пациентов.**

С этим «полностью согласны» (А+) — 75 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 25 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.**

Исследования по применению такролимуса в случае неэффективности лечения, неполного ответа и непереносимости азатиоприна у пациентов с АИГ подтвердили его эффективность от умеренной до высокой. Такролимус назначался в сочетании с преднизолоном, азатиоприном или микофенолата мофетиллом, его минимальные уровни в сыворотке колебались от 1 до 10 нг/мл. Побочные эффекты, требующие снижения дозы или прекращения приема такролимуса, были более частыми (тремор, головные боли, почечные осложнения, выпадение волос) и наблюдались примерно в 25 % [69–71]. В двух одноцентровых исследованиях сообщалось о нормализации аминотрансфераз в 91 и 92 % случаев, а также о нормализации показателей аланинаминотрансфераз или IgG у 79 % [72]. По данным систематического обзора (включавшего 11 исследований, 58 пациентов), в результате применения циклоспорина у 59 % пациентов была достигнута ремиссия в течение шести месяцев после начала приема, у 22 % — ответ без стойкой ремиссии, у 12 % терапия была неэффективна [73].

Циклоспорин может рассматриваться как терапия 3-й линии выбора у пациентов с АИГ и сопутствующим диабетом в сравнении с такролимусом, поскольку сахарный диабет может развиваться как побочный эффект при приеме такролимуса [74]. Циклоспорин использовался в качестве терапии 2-й или 3-й линии у 73 % пациентов с частотой ремиссии 52 % и у 22 % — с частотой ремиссии 26 % [73].

Опыт применения ингибиторов мишени рапамицина (эверолимус, сиролимус) при АИГ в настоящее время ограничен, они могут представлять собой вариант лечения пациентов с АИГ с недавним анамнезом злокачественных новообразований на основании их антипролиферативного эффекта. Эверолимус показал определенную эффективность у пациентов с АИГ с отсутствием ответа или непереносимостью терапии 1-й и 2-й линий: у 43 % наблюдался нормальный уровень аланинаминотрансфераз, у 57 % уровень аланинаминотрансфераз был < 55 МЕ после 5 мес. терапии [75, 76].

**В качестве терапии спасения при отсутствии ответа на терапию 1-й, 2-й и 3-й линий могут быть рассмотрены следующие препараты: ритуксимаб, инфликсимаб, белимумаб. Лечение этими препаратами должно проводиться в центрах, имеющих опыт работы с данной категорией пациентов и генно-инженерной биологической терапией.**

С этим «полностью согласны» (А+) — 75 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 25 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — С;  
уровень достоверности доказательств — 4.**

Варианты лечения АИГ остаются ограниченными у пациентов, которые не ответили на препараты 1-й, 2-й или 3-й линии. У пациентов, которые не ответили на лечение, направленное на Т-клетки, логичным представляется применение анти-В-клеточной терапии [77]. Литература, посвященная этим положениям, основана на результатах ретроспективных когортных исследований, серий случаев и отчетов о случаях, но объем доказательств продолжает расти [78].

Инфликсимаб можно рассматривать в качестве средства неотложной терапии у пациентов с трудно поддающимся лечению АИГ, хотя лечение может быть связано с инфекционными осложнениями. В исследовании 11 пациентов с рефрактерным АИГ находились на терапии инфликсимабом в течение шести месяцев, была достигнута биохимическая ремиссия, у семи пациентов развились инфекционные осложнения [79].

По результатам двух международных многоцентровых ретроспективных когортных исследований, в которых оценивались результаты эффективности и безопасности применения ритуксимаба (22 и 35 пациентов с трудноуправляемым АИГ), в 70 и 89 % случаев соответственно был достигнут и сохранен полный биохимический ответ в течение двухлетнего периода наблюдения при отсутствии значимых побочных эффектов [80, 81].

Белимумаб также рассматривается как перспективный вариант лечения для пациентов с трудноуправляемым АИГ. Серия случаев (два и три пациента), у которых применялся белимумаб, продемонстрировала стойкое достижение биохимической ремиссии [82, 83].

Сложной проблемой является лечение АИГ в сочетании с другими иммуноопосредованными заболеваниями. Ведение таких пациентов должно осуществляться мультидисциплинарной командой с участием как гастроэнтеролога, так и профильного для коморбидной патологии специалиста (ревматолога, пульмонолога, невропатолога, гематолога, эндокринолога, нефролога, дерматолога, офтальмолога, аллерголога и др.). При назначении иммуносупрессивной терапии в подобных случаях следует отдавать предпочтение и лекарственным средствам, и терапевтическим режимам, эффективным для лечения как АИГ, так и сопутствующей патологии.

**Длительность проведения  
иммуносупрессивной терапии  
у пациентов на стадии цирроза**

Известно, что целью иммуносупрессивной терапии у пациентов с АИГ является достижение полной ремиссии заболевания и предотвращение прогрессирования поражения печени. А значит, лечение направлено на достижение полного биохимического ответа,

гистологического разрешения воспаления и, в идеале, регресса фиброза печени [2, 21, 23].

В отношении пациентов с АИГ без цирроза печени имеется понимание о длительности иммуносупрессивной терапии и возможности ее прекращения. Рекомендуется проводить терапию минимум три года или в течение не менее двух лет после полной нормализации уровня аминотрансфераз и IgG, т.е. после достижения полного биохимического ответа (в случае если повторная биопсия печени не проводится). У пациентов без полного биохимического ответа (не менее двух лет) лечение не должно прекращаться. Если биохимический ответ сохраняется в течение более двух лет, перед прекращением иммуносупрессивной терапии для определения индекса гистологической активности (ИГА) целесообразно (но не строго обязательно) проведение биопсии. В идеале терапия может быть прекращена при достижении полной ремиссии (ИГА < 4). Если гистологическая активность заболевания сохраняется (ИГА ≥ 4), лечение не должно прекращаться [21, 23, 84].

Таким образом, в рамках современных рекомендаций большинство экспертов полагают, что необходимым условием для завершения ИСТ является сохранение полного биохимического ответа не менее двух лет. Однако отмена препаратов иммуносупрессивной терапии и достижение стойкой и длительной ремиссии АИГ без лечения возможны у меньшинства пациентов.

Говоря о длительности терапии у пациентов с АИГ на стадии цирроза печени, следует помнить, что иммуносупрессивную терапию рекомендуется проводить пациентам на стадии компенсированного цирроза. Риск и польза терапии у пациентов с декомпенсированным циррозом менее очевидны. Также сложно определить необходимость и пользу проведения иммуносупрессивной терапии для пациентов с неактивным («выгоревшим») циррозом [21, 23, 52].

Результаты наблюдений за пациентами с АИГ на стадии компенсированного цирроза демонстрируют, что большая часть из них имеют нормальный уровень трансаминаз и IgG. Однако нормальные значения не всегда положительно коррелируют с отсутствием гистологической активности [31, 34, 49, 60, 84]. Полное восстановление ткани печени снижает риск последующего рецидива, но при циррозе достичь полного восстановления почти невозможно. Приблизительно у 45 % пациентов, имеющих нормальные значения аланинаминотрансфераз и IgG, может сохраняться гистологическая активность (ИГА ≥ 4) [34].

Нет единого мнения относительно подходящей продолжительности ИСТ у пациентов на стадии цирроза. По данным некоторых исследователей, ГК следует назначать в течение 18–24 мес., а азатиоприн — в течение 3–5 лет, прежде чем рассматривать возможность отмены [84]. Отмену следует предпринимать только в том случае, если трансаминазы и IgG остаются нормальными в течение всего

этого времени. Частота ремиссии у пациентов с тяжелым фиброзом выше по сравнению с пациентами с циррозом (78 % vs. 54 %;  $p = 0,007$ ) [85].

Исходя из анализа данных наиболее значимыми критериями для рассмотрения вопроса об отмене терапии у пациентов с АИГ на стадии цирроза печени должны быть признаки его стабилизации или рекомпенсации:

- регресс фиброза печени (вероятно, как минимум, до стадии умеренного фиброза);
- регресс портальной гипертензии, тромбоцитопении (при ее наличии);
- регресс воспалительной активности (достижение ИГА < 4).

Поэтому закономерно, что с учетом отсутствия положительной корреляции биохимической активности с гистологической биопсией следует проводить всем пациентам с циррозом печени, планирующим прекратить иммуносупрессивную терапию [23].

Сравнительное исследование пациентов с продолжительностью непрерывной терапии более четырех лет, в сравнении с длительностью 2–4 года, показало, что вероятность устойчивого биохимического ответа составляет 67 и 17 % соответственно [86]. Достижение полного биохимического ответа и ремиссии АИГ у пациентов с циррозом печени встречается крайне редко.

Данные некоторых исследований свидетельствуют, что у большинства пациентов с АИГ на стадии компенсированного цирроза на фоне длительной иммуносупрессивной терапии наблюдается полный и стойкий биохимический ответ, не часто развивается декомпенсация, у части пациентов отмечается стабилизация цирроза и/или обратное развитие портальной гипертензии [50, 86].

Таким образом, длительность терапии у пациентов на стадии компенсированного цирроза печени должна определяться рядом факторов, что отражено в положении согласительного документа:

**У пациентов с циррозом печени в исходе АИГ иммуносупрессивная терапия может быть завершена только при доказанных признаках сохранения длительной полной ремиссии и стабилизации или рекомпенсации цирроза. Чаще всего пациенты с циррозом печени нуждаются в долгосрочной иммуносупрессивной терапии в минимально эффективных поддерживающих дозах.**

С этим утверждением «полностью согласны» (A+) — 74,1 %, «согласны с небольшими замечаниями» (A) — 11,1 %, «согласны со значительными замечаниями» (A–) — 7,4 %, «не согласны, но при этом со значительными замечаниями» (D–) — 3,7 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 3.**

## Заключение

В рамках разработки данного соглашения на основании последних научных данных и собственно клинического опыта специалистами с позиций доказательной медицины сформулированы ключевые положения, касающиеся ведения пациентов с аутоиммунным гепатитом. Положения соглашения, ориентированные на повышение качества ведения больных данной категории, призваны помочь врачам-специалистам в их клинической практике и могут послужить основой для создания обновленных национальных клинических рекомендаций РФ.

## Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. М., 2013. [Ivashkin V.T., Bueverov A.O., Abdulganieva D.I. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Moscow, 2013. (In Russ.)].
2. 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):573–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.061
3. Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A., et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: A systematic review and meta-analysis. *Eclinicalmedicine.* 2023;65:102280. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102280
4. van den Brand F.F., van der Veen K.S., de Boer Y.S., van Gerwen N.M., Lissenberg-Witte B.I., Beuers U., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Increased mortality among patients with vs without cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(5):940–7.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.046
5. Bittermann T., Lewis J.D., Levy C., Goldberg D.S. Sociodemographic and geographic differences in the US epidemiology of autoimmune hepatitis with and without cirrhosis. *Hepatology.* 2023;77(2):367–78. DOI: 10.1002/hep.32653
6. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., et al.; GRADE Working Group. GRADE: An emerging consensus on rating quality 36 of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924–6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
7. McGonagle D., McDermott M.F. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030297
8. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al. International autoimmune hepatitis group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929–38. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80297-9
9. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
10. Wang Q., Yang F., Miao Q., Krawitt E.L., Gershwin M.E., Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;66:98–107. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.10.006

11. Czaja A.J., Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2009;15(19):2314–28. DOI: 10.3748/wjg.15.2314
12. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: Serum autoantibodies in clinical practice. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(2):124–37. DOI: 10.1007/s12016-021-08888-9
13. Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(8):2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4
14. Baeres M., Herkel J., Czaja A.J., Wies I., Kanzler S., Cancado E.L., et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: Specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut.* 2002;51(2):259–64. DOI: 10.1136/gut.51.2.259
15. Efe C., Ozaslan E., Wahlin S., Purnak T., Muratori L., Quarneti C., et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: A multicentre study. *Liver Int.* 2013;33(2):190–6. DOI: 10.1111/liv.12022
16. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cançado E.L., Mackay I.R., Manns M.P., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: A consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2004;41(4):677–83. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.002
17. Sebode M., Weiler-Normann C., Liwinski T., Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol.* 2018;9:609. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00609
18. Terjung B., Söhne J., Lechtenberg B., Gottwein J., Muennich M., Herzog V., et al. p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut.* 2010;59(6):808–16. DOI: 10.1136/gut.2008.157818
19. Yimam K.K., Bowlus C.L. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):445–50. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.040
20. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Serology in autoimmune hepatitis: A clinical-practice approach. *Eur J Intern Med.* 2018;48:35–43. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.10.006
21. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J., 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. DOI: 10.1002/hep.31065
22. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G.K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A., et al. Review article: Autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:887–913.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
24. Czaja A.J. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(3):610–24. DOI: 10.1007/s10620-011-2017-z
25. Буеверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(2):27–33. [Bueverov A.O. Seronegative autoimmune hepatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(2):27–33. (In Russ.)].
26. Galaski J., Weiler-Normann C., Schakat M., Zachou K., Muratori P., Lampalzer S., et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. *J Hepatol.* 2021;74(2):312–20. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.032
27. Chan E.K.L., von Mühlen C.A., Fritzler M.J., Damoiseaux J., Infantino M., Klotz W., et al.; ICAP Committee. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021 – The 6th Workshop and current perspectives. *J Appl Lab Med.* 2022;7(1):322–30. DOI: 10.1093/jalm/jfab140
28. Muñoz-Sánchez G., Pérez-Isidro A., Ortiz de Landazuri I., López-Gómez A., Bravo-Gallego L.Y., Garcia-Ormaechea M., et al. on behalf of the Geai-Sei Workshop participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: A nationwide study. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):697. DOI: 10.3390/diagnostics12030697
29. 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. DOI: 10.3748/wjg.14.3374
30. Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А., Сандлер Ю.Г. Аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2023;68(8):464–74. [Alexandrova E.N., Dorofeev A.S., Novikov A.A., Sandler Yu.G. Autoantibodies in autoimmune liver diseases (literature review). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2023;68(8):464–74. (In Russ.)]. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-8-464-474
31. Laschtowitz A., Zachou K., Lygoura V., Pape S., Derben F., Jaeckel E., et al. Histological activity despite normal ALT and IgG serum levels in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100321. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.100321
32. van Gerven N.M., Verwer B.J., Witte B.I., van Hoek B., Coenraad M.J., van Erpecum K.J., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol.* 2013;58(1):141–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.009
33. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D., 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: 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):1058–69. DOI: 10.1111/liv.15217
34. Dhaliwal H.K., Hoeroldt B.S., Dube A.K., McFarlane E., Underwood J.C., Karajeh M.A., et al. Long-term prognostic significance of persisting histological activity despite biochemical remission in autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(7):993–9. DOI: 10.1038/ajg.2015.139
35. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N., et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1(5):431–5. DOI: 10.1002/hep.1840010511
36. Hartl J., Denzer U., Ehlken H., Zenouzi R., Peiseler M., Sebode M., et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol.* 2016;65(4):769–75. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.023
37. Lai J.C., Liang L.Y., Wong G.L. Noninvasive tests for liver fibrosis in 2024: Are there different scales for different diseases? *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2024;12:goae096. DOI: 10.1093/gastro/goae096
38. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22(6):696–9. DOI: 10.1016/0168-8278(95)80226-6
39. Ahn S., Jeong S.H., Cho E.J., Lee K., Kim G., Kim H. Comparison of four histological scoring systems for autoimmune hepatitis to improve diagnostic sensitivity. *Clin Mol Hepatol.* 2024;30(1):37–48. DOI: 10.3350/cmh.2023.0325
40. van Buuren H.R., Lammers W.J., Harms M.H., Hansen B.E. Surrogate endpoints for optimal therapeutic re-

- sponse to UDCA in primary biliary cholangitis. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:118–24. DOI: 10.1159/000440759
41. Ponsioen C.Y., Lindor K.D., Mehta R., Dimick-Santos L. Design and endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2018;68(3):1174–88. DOI: 10.1002/hep.29882
  42. Cook G.C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med*. 1971;40(158):159–85. DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067264
  43. Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W., Lurie Y., Rust C., Zuckerman E., et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1198–206. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.046
  44. Pape S., Snijders R.J.A.L.M., Gevers T.J.G., Chazouilleres O., Dalekos G.N., Hirschfield G.M., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) collaborators. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2022;76(4):841–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.041
  45. Czaja A.J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: Current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10(2):177–203. DOI: 10.5009/gnl15352
  46. Urzúa A., Pizarro C., Gajardo A., Poniachik R., Pavez C., Cattaneo M., et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation: Clinical, biochemical, and histological features of 126 patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:6470847. DOI: 10.1155/2022/6470847
  47. 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(3):378–90. DOI: 10.1007/s00535-010-0316-3
  48. Biewenga M., Verhelst X., Baven-Pronk M., Putter H., van den Berg A., Colle I., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Aminotransferases during treatment predict long-term survival in patients with autoimmune hepatitis type 1: A landmark analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(8):1776–83.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.024
  49. Plagiannakos C.G., Hirschfield G.M., Lytvyak E., Roberts S.B., Ismail M., Gulamhusein A.F., et al.; Canadian Network for Autoimmune Liver Disease (CANAL). Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. *J Hepatol*. 2024;81(2):227–37. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.021
  50. Grossar L., Raevens S., Van Steenkiste C., Colle I., De Vloo C., Orlent H., et al. External validation of the IAIHG autoimmune hepatitis response criteria in a multicentric real-world cohort. *JHEP Reports*. 2024;6(9):101149. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101149
  51. Czaja A.J. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2009;29(6):816–23. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01904.x
  52. Wang G., Tanaka A., Zhao H., Jia J., Ma X., Hara-da K., et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: The diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology Int*. 2021;15(2):223–57. DOI: 10.1007/s12072-021-10170-1
  53. Czaja A.J. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002;22(4):365–78. DOI: 10.1055/s-2002-35706
  54. Lamers M.M., van Oijen M.G., Pronk M., Drenth J.P. Treatment options for autoimmune hepatitis: A systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*. 2010;53(1):191–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.037
  55. Pape S., Gevers T.J.G., Vrolijk J.M., van Hoek B., Bouma G., van Nieuwkerk C.M.J., et al. High discontinuation rate of azathioprine in autoimmune hepatitis, independent of time of treatment initiation. *Liver Int*. 2020;40(9):2164–71. DOI: 10.1111/liv.14513
  56. Zhang C., Wu S.S., Dong X.Q., Wu Z., Zhao H., Wang G.Q. The efficacy and safety of different doses of glucocorticoid for autoimmune hepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(52):e18313. DOI: 10.1097/MD.00000000000018313
  57. Stellan A.J., Hegarty J.E., Portmann B., Williams R. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. 1985;1(8430):668–70. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91329-7
  58. Czaja A.J. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2009;51(1):161–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.02.026
  59. Santiago P., Schwartz I., Tamariz L., Levy C. Systematic review with meta-analysis: Mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(7):830–9. DOI: 10.1111/apt.15157
  60. Dalekos G.N., Arvaniti P., Gatselis N.K., Gabeta S., Samakidou A., Giannoulis G., et al. Long-term results of mycophenolate mofetil vs. azathioprine use in individuals with autoimmune hepatitis. *JHEP Rep*. 2022;4(12):100601. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100601
  61. Dalekos G.N., Arvaniti P., Gatselis N.K., Samakidou A., Gabeta S., Rigopoulou E., et al. First results from a propensity matching trial of mycophenolate mofetil vs. azathioprine in treatment-naïve AIH patients. *Front Immunol*. 2022;12:798602. DOI: 10.3389/fimmu.2021.798602
  62. Snijders R.J.A.L.M., Stoelinga A.E.C., Gevers T.J.G., Pape S., Biewenga M., Tushuizen M.E., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2024;80(4):576–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.032
  63. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6030–48. DOI: 10.3748/wjg.v23.i33.6030
  64. Czaja A.J., Lindor K.D. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2000;119(5):1312–6. DOI: 10.1053/gast.2000.0010000001
  65. Woynarowski M., Nemeth A., Baruch Y., Koletzko S., Melter M., Rodeck B., et al.; European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr*. 2013;163(5):1347–53.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.042
  66. Peiseler M., Liebscher T., Sebode M., Zenouzi R., Hartl J., Ehlken H., et al. Efficacy and limitations of budesonide as a second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):260–7.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.040
  67. Wiegand J., Schüler A., Kanzler S., Lohse A., Beuers U., Kreisel W., et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2005;25(5):927–34. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01122.x
  68. Lu F.B., Hu E.D., Xu L.M., Hu Y.B., Chen L., Wu J.L., et al. Comparative efficacy and tolerability of treatments for adult autoimmune hepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018;15(6):4838–50. DOI: 10.3892/etm.2018.6063
  69. Hanouneh M., Ritchie M.M., Ascha M., Ascha M.S., Chedid A., Sanguankeo A., et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(1):76–80. DOI: 10.1080/00365521.2018.1551498
  70. Stoelinga A.E.C., Tushuizen M.E., van den Hout W.B., Gironde M.D.M.R., de Vries E.S., Levens A.D., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Group. Tacrolimus versus mycophenolate for autoimmune hepatitis patients with incomplete response on first-line therapy (TAILOR study): A study protocol for a phase III, open-label, multi-

- centre, randomised controlled trial. *Trials*. 2024;25(1):61. DOI: 10.1186/s13063-023-07832-w
71. De Lemos-Bonotto M., Valle-Tovo C., Costabeber A.M., Mattos A.A., Azeredo-da-Silva A.L.F. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(2):212–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001019
  72. Tannous M.M., Cheng J., Muniyappa K., Farooq I., Bharara A., Kappus M., et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: A single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):405–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04749.x
  73. Baven-Pronk M.A., Hew J.M. Jr., Biewenga M., Tushizen M.E., van den Berg A.P., Bouma G., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Calcineurin inhibitors in the treatment of adult autoimmune hepatitis: A systematic review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(6):1155–66. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00535
  74. Efe C., Taii H.A., Ytting H., Aehling N., Bhanji R.A., Hagstrom H., et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line therapies for pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1348–54. DOI: 10.1007/s10620-018-5011-x
  75. Ytting H., Larsen F.S. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):1025–31. DOI: 10.3109/00365521.2014.998271
  76. Porcelli L., Quatralo A.E., Mantuano P., Silvestris N., Roland J.F., Biancolillo L., et al. Synergistic antiproliferative and antiangiogenic effects of EGFR and mTOR inhibitors. *Curr Pharm Des*. 2013;19(5):918–26.
  77. Weinberg E.M. Current and emerging treatments for autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024;20(3):176–8.
  78. Adao I., Klepper A., Tana M. AIH therapy: Beyond first-line. *Curr Hepatology Rep*. 2024;23:341–8. DOI: 10.1007/s11901-024-00657-4
  79. Weiler-Normann C., Schramm C., Quaas A., Wiegand C., Glaubke C., Pannicke N., et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;58(3):529–34. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.010
  80. Than N.N., Hodson J., Schmidt-Martin D., Taubert R., Wawman R.E., Botter M., et al. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Rep*. 2019;1(6):437–45. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.10.005
  81. Riveiro-Barciela M., Barreira-Díaz A., Esteban P., Rota R., Álvarez-Navascués C., Pérez-Medrano I., et al. Rituximab is a safe and effective alternative treatment for patients with autoimmune hepatitis: Results from the ColHai registry. *Liver Int*. 2024;44(9):2303–14. DOI: 10.1111/liv.15970
  82. Kolev M., Sarbu A.C., Möller B., Maurer B., Kolbert F., Semmo N. Belimumab treatment in autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis – a case series. *J Transl Autoimmun*. 2023;6:100189. DOI: 10.1016/j.jtauto.2023.100189
  83. Arvaniti P., Giannoulis G., Gabeta S., Zachou K., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. *JHEP Rep*. 2020;2(4):100123. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100123
  84. Czaja A.J., Carpenter H.A. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2003;23(2):116–23. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2003.00810.x
  85. Çavuş B., Akyuz F., Iliaz R., Atasoy A., Akyuz U., Demir K., et al. Is there any predictor for relapse after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis patients in the real life? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022;36:3946320221077860. DOI: 10.1177/03946320221077860
  86. Hatoum S., Rockey D.C. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis induced cirrhosis after immunosuppressive treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024;36(6):742–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002714.

### Сведения об авторах

**Сандлер Юлия Григорьевна\*** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.  
Контактная информация: sandlerjulia2012@gmail.com; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

**Винницкая Елена Владимировна** — доктор медицинских наук, заведующая отделом гепатологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.  
Контактная информация: evinn@mail.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

**Райхельсон Карина Леонидовна** — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».  
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru; 199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

**Ивашкин Константин Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский уни-

### Information about the authors

**Yuliya G. Sandler\*** — Cand. Sci. Med., Senior Researcher of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
Contact information: sandlerjulia2012@gmail.com; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

**Elena V. Vinnitskaya** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
Contact information: evinn@mail.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

**Karina L. Raikhelson** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.  
Contact information: kraikhelson@mail.ru; 199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20–1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

**Konstantin V. Ivashkin** — Dr. Sci. Med., Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

верситет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: ivashkin\_k\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Бацких Сергей Николаевич** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гепатологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.  
Контактная информация: zdoc@mail.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

**Александрова Елена Николаевна** — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической иммунологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.  
Контактная информация: aleksandrovaen2015@yandex.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-5907>

**Абдурахманов Джамал Тинович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: abdurakhmanov\_d\_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

**Абдулганиева Диана Ильдаровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: diana\_s@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

**Бакулин Игорь Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рыса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: igbakulin@yandex.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировская, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

**Буверов Алексей Олегович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).  
Контактная информация: bueverov\_a\_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

**Воробьев Сергей Леонидович** — кандидат медицинских наук, директор, ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики».  
Контактная информация: ncmd@ncmd.ru; 192071, г. Санкт-Петербург, просп. Славы, 32, лит. А.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

Contact information: ivashkin\_k\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Sergey N. Batskikh** — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
Contact information: zdoc@mail.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

**Elena N. Aleksandrova** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
Contact information: aleksandrovaen2015@yandex.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-5907>

**Dzhamal T. Abdurakhmanov** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: abdurakhmanov\_d\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

**Diana I. Abdulganieva** — Dr. Sci. Med., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.  
Contact information: diana\_s@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

**Igor G. Bakulin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.  
Contact information: igbakulin@yandex.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

**Alexey O. Bueverov** — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Pathogenetic Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: bueverov\_a\_o@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

**Sergey L. Vorobyev** — Cand. Sci. (Med.), Director, OOO National Center for Clinical Morphological Diagnostics.  
Contact information: ncmd@ncmd.ru; 192071, Saint Petersburg, Slavy Ave., 32, lit. A.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

**Герасимова Ольга Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; руководитель амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ren321@mail.ru; 199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2690-5062>

**Долгушина Анастасия Ильинична** — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

**Журавлева Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mariya.zhuravleva@szgmu.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4838-5707>

**Ильченко Людмила Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ilchenko-med@yandex.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

**Карев Вадим Евгеньевич** — доктор медицинских наук, руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». Контактная информация: vadimkarev@yandex.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

**Корочанская Наталья Всеволодовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Кляритская Ирина Львовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: klira3@yandex.ru; 295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

**Olga A. Gerasimova** — Dr. Sci. Med., Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University; Head of the Out-patient Center for Transplantology, Hepatology and Nephrology, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov. Contact information: ren321@mail.ru; 199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20–1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2690-5062>

**Anastasia I. Dolgushina** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University. Contact information: dolgushinaai@yandex.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

**Mariia S. Zhuravleva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: mariya.zhuravleva@szgmu.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4838-5707>

**Liudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: ilchenko-med@yandex.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

**Vadim E. Karev** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Tissue and Pathomorphological Research Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency. Contact information: vadimkarev@yandex.ru; 197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

**Natalia V. Korochanskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University. Contact information: nvk-gastro@mail.ru; 350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Irina L. Klieritskaia** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Training of Highly Qualified Medical Personnel and Continuing Professional Education of the S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Contact information: klira3@yandex.ru; 295051, Simferopol, Lenina Blvd, 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

**Карнаухов Николай Сергеевич** — кандидат медицинских наук, заведующий отделом патоморфологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы. Контактная информация: nick07@bk.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

**Лалин Сергей Владимирович** — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: svlapin@mail.ru; 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

**Ливзан Мария Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mlivzan@yandex.ru; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: mvmaevskaya@me.com; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Марченко Наталья Валерьевна** — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач-гастроэнтеролог, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dr.marchenko@gmail.com; 199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

**Некрасова Татьяна Петровна** — кандидат медицинских наук, доцент, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: nekrasova\_t\_p@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

**Никитин Игорь Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Nikolay S. Karnaukhov** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathomorphology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: nick07@bk.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

**Sergey V. Lapin** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.

Contact information: svlapin@mail.ru; 197101, Saint Petersburg, L'va Tolstovo str., 6-8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

**Maria A. Livzan** — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

**Marina V. Maevskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant at the Diagnostic and Treatment Department of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Natalia V. Marchenko** — Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University; Gastroenterologist, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.

Contact information: dr.marchenko@gmail.com; 199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

**Tat'yana P. Nekrasova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: nekrasova\_t\_p@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

**Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Новиков Александр Александрович** — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.  
Контактная информация: a.novikov@mknc.ru;  
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-2956>

**Сайфутдинов Рафик Галимзянович** — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru;  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

**Сказываева Екатерина Васильевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: eskazyvaeva@yandex.ru;  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8563-6870>

**Сюткин Владимир Евгеньевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»; ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени, ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.  
Контактная информация: vladsyutkin@gmail.com;  
129010, г. Москва, Большая Сухаревская пл., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

**Прашнова Мария Константиновна** — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: prashnova@mail.ru;  
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

**Хайменова Татьяна Юрьевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением заболеваний печени, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.  
Контактная информация: t.khaimenova@mknc.ru;  
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4599-4040>

**Хомерик Сергей Германович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лаборатории патоморфологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.  
Контактная информация: s.homeriki@mknc.ru;  
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

**Alexander A. Novikov** — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
Contact information: a.novikov@mknc.ru;  
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-2956>

**Rafik G. Saifutdinov** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Contact information: rgsbancorp@mail.ru;  
420012, Kazan, Butlerova str., 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

**Ekaterina V. Skazyvaeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.  
Contact information: eskazyvaeva@yandex.ru;  
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8563-6870>

**Vladimir E. Syutkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery with Courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, State Research Center — Byrnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency; Leading Researcher of the Liver Transplant Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care of the Moscow City Health Department.  
Contact information: vladsyutkin@gmail.com;  
129010, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

**Mariya K. Prashnova** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology. Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.  
Contact information: prashnova@mail.ru;  
199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

**Tatyana Yu. Khaymenova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Liver Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
Contact information: t.khaimenova@mknc.ru;  
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4599-4040>

**Sergey G. Khomeriki** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathomorphology Laboratory, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
Contact information: s.homeriki@mknc.ru;  
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Поступила: 23.09.2024 Принята: 01.12.2024 Опубликовано: 30.12.2024  
Submitted: 23.09.2024 Accepted: 01.12.2024 Published: 30.12.2024