

УДК 616-07

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Мирзоева А.А., Гулиев Э.И., Михайловская Л.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, e-mail: adil_083@list.ru

Аннотация: для всех диффузных заболеваний печени, в том числе и аутоиммунных, характерны неспецифические клинические и лабораторные синдромы (желтуха, холестаз, биохимические изменения, гепатомегалия и др.). Но именно наличие поли- и моноклональной гаммапатии – синдрома аутоиммунного поражения печени, отличает группу аутоиммунных заболеваний печени, в которую входит аутоиммунный гепатит (АИГ). В клинической картине этих заболеваний характерно отсутствие основных причин заболеваний печени, развитие внепеченочных проявлений, а также наличие биохимических показателей иммуновоспалительного синдрома, определенные морфологические признаки и клинический эффект иммуносупрессивной терапии. Но диагноз АИГ всегда достаточно труден, поскольку компоненты аутоиммунного синдрома могут иметь место при вирусных, лекарственных, метаболических поражениях печени, overlap-синдроме, что требует обширного дифференциального диагноза.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, синдром, заболевания печени, дифференциальная диагностика, критерии.

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING AUTOIMMUNE HEPATITIS

Mirzoeva A.A., Guliev E.I., Mikhailovskaya L.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: adil_083@list.ru

Annotation: for all diffuse liver diseases, including autoimmune, non-specific clinical and laboratory syndromes (jaundice, cholestasis, biochemical changes, hepatomegaly, etc.) are characterized by nonspecific clinical and laboratory syndromes. But it is precisely the presence of poly-and monoclonal gammopathy - an autoimmune lesion syndrome, distinguishes a group of autoimmune liver diseases, which includes autoimmune hepatitis (AIH). In the clinical picture of these diseases, there is a lack of the main causes of liver diseases, the development of

extrahepatic manifestations, as well as the presence of biochemical indicators of immunipal syndrome, certain morphological signs and the clinical effect of immunosuppressive therapy. But the diagnosis of AIG is always quite difficult, since the components of autoimmune syndrome can take place in viral, medicinal, metabolic lesions of the liver, overlap syndrome, which requires an extensive differential diagnosis.

Keywords: autoimmune hepatitis, syndrome, liver disease, differential diagnosis, criteria.

АИГ — не проходящее самостоятельно хроническое заболевание печени, поражающее в основном женщин и характеризующееся гипергаммаглобулинемией (даже в отсутствие цирроза), наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, перипортальным гепатитом при гистологическом исследовании и благоприятным ответом на иммуносупрессию [19 - 21]. Без лечения заболевание часто ведет к циррозу, печеночной недостаточности и смерти.

Первое описание аутоиммунного гепатита (АИГ) принадлежит шведскому врачу Яну Вальденстрему (1950). В 1956 г. Дж. Маккей впервые предложил термин «люпоидный гепатит», так как при этом заболевании у больных в крови нередко определялись волчаночные клетки. Только в 1993 г. Международной группой по изучению болезней печени был предложен термин «аутоиммунный гепатит», а также сформулированы критерии установления диагноза [1, 11]. До сих пор окончательно не установлена непосредственная причина возникновения и развития этого заболевания. Поэтому понятие «аутоиммунный» отражает не этиологию, а патогенез болезни. Считается, что ключевая роль в патогенезе АИГ принадлежит нарушению иммунорегуляции [3].

Исходя из роста численности аутоиммунной патологии у лиц с наличием факторов риска в анамнезе появляется более острая необходимость актуализировать проблемы заболеваний аутоиммунного происхождения в практике врача-терапевта.

Целью данной работы является выявление основных аспектов дифференциальной диагностики аутоиммунного гепатита в рамках работы врача-терапевта.

Объектом исследования является аутоиммунный гепатит

Предметом исследования является дифференциальный подход в диагностике аутоиммунного гепатита

Диагностические критерии АИГ довольно неспецифичны и нет ни одного, который позволял бы установить однозначный диагноз [22]. Как всякий хронический гепатит, так и АИГ длится более 6 мес, протекает с более чем в 1,5 раза повышенным уровнем аспартат- и аланинаминотрансферазы, однако наиболее характерно повышение АЛТ.

Уровень трансаминаз значительно колеблется и может временами определяться в пределах нормы (что не облегчает диагностику). Примерно у 20% больных заболевание начинается как острый гепатит и АИГ часто в этот период не диагностируется. Злокачественное течение с выпадением функций печени и необходимостью срочной пересадки органа наблюдается редко. Порой из-за невыраженности и неспецифичности клинической картины диагноз устанавливается поздно, после длительного наблюдения врачами самого разного профиля. АИГ диагностируется при выявлении симптомов печеночной интоксикации: покраснения ладоней, деформации ногтей по типу часовых стекол, барабанных палочек, сосудистых звездочек. На поздних стадиях вследствие портальной гипертензии развиваются асцит, энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.

С весьма различной частотой встречаются ассоциированные с АИГ внепеченочные аутоиммунные синдромы, такие как аутоиммунный тиреоидит (12%), витилиго, алопеция, неспецифический язвенный колит (6%), ревматоидный артрит, реже гломерулонефрит и сахарный диабет. Нередко эти состояния по отдельности или в сочетании выявляются до манифестации АИГ.

Наиболее часто выявляются маркеры иммуновоспалительного синдрома, в частности гипергаммаглобулинемия, изменения в тимоловой пробе, гипериммуноглобулинемия G, M, A более чем в 1,5 раза превосходящая нормальные значения, а так же повышение титра антител к ДНК, гладкомышечным клеткам, митохондриям более чем 1:88 для взрослых.

На сегодняшний день известны АИГ 1-го типа, характеризующийся циркуляцией ANA, SMA, и АИГ 2-го типа, серологическими маркерами которого являются анти-LKM1 или анти-LC1. Анти-SLA встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа.

С эпидемиологической точки зрения имеет место, что АИГ 1-го типа чаще встречается от 10 до 20 лет или от 45 до 70 лет, а АИГ 2-го типа чаще наблюдается у детей от 2 до 14 лет [2].

При диагностике АИГ незаменимым методом является биопсия печени, которая на сегодняшний день остается «золотым стандартом» диагностики АИГ, однако патогномоничных поражений для АИГ не выделено, наиболее часто наблюдается периферический некроз, лимфоцитарная инфильтрация, плазматические клетки, ступенчатые и мостовидные некрозы, розеткообразование гепатоцитов, эмпериполиз. В дебюте обнаруживается панацинарный гепатит. Биопсия является не только важным элементом диагностики АИГ, но и в дальнейшем предопределяет тактику лечения конкретного случая [9].

Так же важно учитывать отсутствие клиники других заболеваний печени. Отсутствие в анамнезе гемотрансфузий, приема гепатотоксических препаратов, злоупотребления алкоголем, а так же отрицательные результаты исследований на вирусные гепатиты, а так же невирусные повреждения печени: болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз и др.

В опубликованных в 2010 г. рекомендациях Американской ассоциации исследования печени [18] в качестве диагностического базиса рекомендованы гистологические, биохимические, серологические и вирусологические исследования. Международные группы разработали диагностические пунктовые шкалы (Score), позволяющие с достаточно высокой достоверностью диагностировать АИГ. Диагностические пунктовые шкалы весьма полезны, особенно при неуверенности в диагнозе.

Диагноз АИУ устанавливается на основании клинических данных, результатов лабораторных и серологических исследований. Согласно описанным выше пунктовым шкалам наличие таких заболеваний как вирусный гепатит, алкоголизм, холангиопатии уменьшает вероятность наличия АИГ у пациента. Напротив, наличие положительного ответа на кортикостероидную терапию значительно увеличивает эту вероятность.

Далее представлен клинический случай заболевания аутоиммунным гепатитом. Пациенту проводилась дифференциальная диагностика с другими заболеваниями печени, в том числе с нозологиями, классифицируемыми как «overlap-синдром» в соответствии с критериями Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита в допустимых условиях. В рамках наблюдения были выявлены: гаммаглобулинемия, повышение печеночноассоциированных сывороточных аутоантител АИГ 1-го типа, а так же положительный ответ на лечение иммуносупрессорами и внепеченочные проявления в форме аутоиммунного тиреоидита.

Пациентка В., 47 лет. Поступила с жалобами на общую слабость, недомогание, тошноту, кожный зуд, желтушность кожных покровов, раздражительность.

В августе 2019г появилась, слабость, кожный зуд, желтушность кожных покровов, субфебрильная температура в вечерние часы, появление светлого неоформленного стула и темной мочи. В биохимическом анализе крови впервые выявлен цитолиз до 40 норм.

Госпитализирована в инфекционное отделение в связи с жидким стулом и желтушностью, где были исключены острый вирусный гепатит и кишечная инфекция. Выписана с диагнозом: «Неуточненная бактериальная кишечная инфекция. Реактивный гепатит».

На момент выписки из отделения в биохимическом анализе крови положительная динамика, однако сохранялся цитолиз до 18-20 N. Сохранялись вышеуказанные жалобы.

В октябре 2019г. госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение с выраженным цитолизом (АСТ 1500Ед/л, АЛТ450 Ед/л), холестаазом (щелочная фосфатаза 523 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 142 Ед/л, билирубин 75 мкмоль/л (конъюгированный 40 мкмоль/л)

В общем анализе крови гемоглобин 118г/л, незначительно ускорена СОЭ – 27 мм/час. Маркеры вирусных гепатитов (В,С,D) методом ИФА(повторно) отрицательные. Инструментальными методами патологии не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологии не выявлено. МРТ брюшной полости-гепатомегалия.

Получала преднизолон 30 мг в сутки коротким курсом с полной отменой в течение месяца, УДХК, фосфогливнорм, незначительнаягипербилирубинемия. После выписки из стационара постоянно принимала фосфоглив и урсофальк 15 мг на кг массы тела. Сохранялась слабость, кожный зуд, вспыльчивость, раздражительность.

В ноябре 2019 г консультирована эндокринологом. В крови выявлено снижение ТТГ до 0,1, повышение Т4, АТ к ТПО до 9 норм. При УЗИ щитовидной железы - диффузный зоб в обеих долях и перешейке. Диагностирован токсический зоб.

В общем анализе крови ускорение СОЭ до 45 мм/ч. Амбулаторно от 03.12.19 цитолиз до 1405, щелочная фосфатаза – 975 Ед/л..

10 декабря пациентка в плановом порядке вновь госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение.

Анамнез жизни без особенностей.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледно-желтушные, чистые.

Щитовидная железа увеличена (2 степень) за счет обеих долей и перешейка, плотная при пальпации. Дыхание везикулярное. Пульс 72 в мин. АД 140/90 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Язык влажный, обложен серым налетом. Живот мягкий, безболезненный.

Печень увеличена, нижний край выступает на 2 см ниже реберной дуги, безболезненная при пальпации, край ровный, гладкий. Размеры по Курлову 11-9-8 см. Селезенка не увеличена.

Стул – е/д, периодически неоформленный, светло-коричневого цвета, без патологических примесей. Диурез достаточный, моча темно-желтая.

Лабораторно: в общем анализе крови сохраняется анемия легкой степени - гемоглобин 118г/л-, существенно ускорена СОЭ – 49 мм/час. В биохимическом анализе

крови выраженный цитолиз АСТ 2500Ед/л, АЛТ750 Ед/л, холестаза - щелочная фосфатаза 723 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 178 Ед/л, билирубин 132 мкмоль/л (конъюгированный 80 мкмоль/л) дефицит железа – 8,24 мкмоль/л, гамма –глобулины 36%, общий белок 80г/л

Методом ПЦР исключены вирусные гепатиты В, С, Д. Исследована на гепатит G методом ПЦР — отрицательно.

Обследована на маркеры аутоиммунного поражения печени: AMA, ANA – отрицательные, что требует исследования других маркеров АИГ (SMA, LKM-1). Альфа-фетопротеин в норме.

В моче положительные желчные пигменты.

Сохраняется признаки гиперфункции ЩЖ (Уровень ТТГ значительно снижен (0,01), Т4 повышен в 2 раза, обнаружены аТПО (10 норм).

При УЗИ органов брюшной полости – незначительная гепатомегалия, кисты левой доли печени и тела поджелудочной железы, перегиб желчного пузыря.

Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастом - выявлена незначительная гепатомегалия. От проведения ФГС пациентка категорически отказалась.

В последующем были обнаружены антитела к гладкомышечным клеткам ткани (SMA) в титре 1:160.

На основании вышеизложенного, окончательный диагноз:

Основной: аутоиммунный гепатит I типа (позитивный по антигладкомышечным антителам, (SMA-позитивный), негативный по антинуклеарным антителам (ANA-негативный), высокой степени активности с внепеченочными проявлениями - аутоиммунный тиреоидит-диффузный токсический зоб 2 степени. Гипертиреоз.

Сопутствующий: Хроническая железодефицитная анемия I степени.

Диагноз поставлен на основании

- 1) жалоб и анамнеза
- 2)Исключения других этиологических факторов поражения печени.
- 3)Положительного эффекта при лечении глюкокортикостероидами и цитостатиками
- 4)Выявления антител к SMA и других признаков поликлональной гаммапатии.
- 5)Наличие внепеченочных проявлений - аутоиммунного тиреоидита

Во время госпитализации пациентка получала инфузионную терапию, метилпред, азатиоприн, тиреостатическую терапию. После снижения цитолиза добавлена УДХК 15мг /кг м.т.

На фоне терапии: самочувствие пациентки улучшилось. Купирован диспепсический синдром, кожный зуд. Сохраняется общая слабость.

За короткое время цитолиз, холестаза значительно снизились:

АСТ 2500 – 347

АЛТ 750 – 210

ЩФ 723 – 536

Рекомендации при выписке

1. Диета № 5 (исключить копченое, жирное, жареное, грибы, томаты, алкоголь).
2. Минимизировать прием лекарственных препаратов.
3. Исключить инсоляцию, сауну, тяжелую физическую нагрузку.
4. Продолжить прием:

- Метипред 4 мг- 20 мг/сут до нормализации биохимических показателей крови. Далее постепенное снижение дозы до полной отмены или минимальной дозы.
- Азатиоприн 50 мг 2 р/д, не менее 2 лет (под контролем общего анализа крови 1 раз в 3 месяца)
- Урсофальк 250 мг 1 таб утром, 1 таб днем, 2 таб вечером, 6 месяцев.
- Панангин или Аспаркам по 1 таб 3 раза в день – на период приема Метипреда.
- Мальтофер 100 мг 2 раза в день, 2 месяца (контроль гемоглобина, сывороточного железа, ферритина).

6. Контроль общего, биохимического анализов крови (печеночные показатели) регулярно.

7. Фибросканирование печени амбулаторно через 3 месяца.

8. Консультация эндокринолога - коррекция тиреостатической терапии

Обсуждение.

Описанный выше пациент имеет в анамнезе все необходимые диагностические синдромы, в частности синдром холестаза, массивный цитолиз (АСТ 2500 Ед/л, АЛТ 750 Ед/л, холестаза - щелочная фосфатаза 723 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 178 Ед/л, билирубин 132 мкмоль/л (конъюгированный 80 мкмоль/л)), что подтверждает высокую активность процесса. Так же присутствуют компоненты иммуновоспалительного синдрома (обнаружены антитела к гладкомышечным клеткам ткани (SMA) в титре 1:160). Помимо наличия указанных синдромов у пациентки не выявлено другой печеночной патологии (методом ПЦР исключены вирусные гепатиты В, С, Д. Исследована на гепатит G методом ПЦР — отрицательно). Согласно критериям диагностики был установлен

диагноз аутоиммунный гепатит I типа (позитивный по антигладкомышечным антителам, (SMA-позитивный), негативный по антинуклеарным антителам (ANA-негативный), высокой степени активности.

Как видно из клинического примера, главной трудностью в диагностике АИГ является отсутствие специфических маркеров заболевания, лишь наличие аутоиммунного воспалительного синдрома, обусловленного циркуляцией органоспецифических и неспецифических аутоантител, и гипергаммаглобулинемии можно назвать относительной особенностью данного заболевания. Немалую роль в диагностике играют внепеченочные аутоиммунные проявления, обусловленные деятельностью аутоантител, а так же наличие положительной динамики на фоне иммуносупрессивной терапии.

Тем не менее АИГ – диагноз исключения, что, если так можно сказать, отчасти оправдывает затяжную диагностику данной патологии. Именно поэтому крайне важен дифференцированный подход к диагностике данной патологии.

Так же необходимо учитывать наличие так называемых перекрестных аутоиммунных overlap-синдромов. АИГ/ПБЦ (первичный билиарный цирроз) включает в себя клиническую картину обоих заболеваний, однако данный перекрестный синдром имеет четкую ассоциацию с HLAB8, DR3, и DR4. Иногда выделяется АИГ с аутоиммунных холангитом, без идентификации АМА. При АИГ/ПСХ (первичный склерозирующий холангит) наблюдаются аутоантитела как при АИГ Iго типа, имеются биохимические маркеры синдрома холестаза, фиброзные изменения в желчных протоках по данным инструментальных исследований, наличие сывороточных р-ANCA. Возможно сочетание АИГ с хроническим вирусным гепатитом С, при котором выявляется большой спектр аутоантител: ANA, SMA, анти-LKM, р-ANCA, АМА, анти-ASGP-R, АФП, анти тиреоидные и другие [6, 13].

В современных реалиях всё чаще наблюдаются лекарственные поражения печени (ЛПП). По мнению некоторых авторов ЛПП с выраженным иммуноаллергическим компонентом может протекать с клиникой АИГ, в данном случае положительная динамика наблюдается при отмене возможных гепатотоксичных лекарственных средств. В настоящее время такими препаратами являются миноциклин и нитрофурантоин [6, 12].

Помимо этого следует дифференцировать ПБЦ на стадии холангита основными жалобами при котором являются утомляемость и зуд, который, как правило, сильнее, чем при АИГ. ЩФ и ГГТ демонстрируют более наглядное повышение, чем при АИГ. АМAs повышены в 95% и ANAs в 70% случаев, в биоптате перидуктальный фиброз или признаки поражения желчных протоков.

При первично склерозирующем холангите заметно повышена ЩФ, перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела являются доминирующим типом аутоантител, в анамнезе имеется аномальная холангиограмма, биопсия печени показывает аномалии желчных протоков, отсутствует ответ на кортикостероидную терапию.

Больные у которых не выявляются ANA, SMA и анти-LKM1, но присутствуют антитела к асиалогликопротеиновому рецептору, растворимому печеночному антигену, печеночнопанкреатическому антигену или печеночному цитозолу типа 1, так же могут быть расценены как вероятно имеющие АИГ [4].

Отсутствия этиологического фактора делает невозможность проведение этиотропной терапии. Основой терапии данной нозологии является иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами (ГКС). Препаратами выбора являются Преднизолон и Метилпреднизолон. Применение последнего наиболее предпочтительно, ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности. В рамках комбинированной потенцированной терапии к ГКС нередко добавляется азатиоприн. Показана более высокая эффективность и безопасность будесонида, как варианта терапии глюкокортикостероидами.

По данным литературы полная нормализация биохимически, серологических и гистологических параметров наступает только у 30% пациентов. По обобщенным данным вероятность рецидива остается на достаточно высоком уровне у 50% пациентов через 6 месяцев после прекращения терапии, и у 80% через 3 года после прекращения ГКС-терапии. При этом первичная резистентность к иммуносупрессивной терапии наблюдается у 5-15% больных с подтвержденным диагнозом АИГ. Последняя группа пациентов как правило имеет крайне неблагоприятный прогноз с первых дней лечения, ввиду неизменяемости биохимических и серологических показателей крови в течение лечения. В этих пациентов должны рассматриваться другие методы лечения, а так же возможность трансплантации печени. В качестве альтернативной терапии могут быть использованы: циклоспорин, такролимус, циклофосфамид, микофенолат мофетила так же современные препараты молекулярной терапии. [6, 12, 22]. Возможность отмены иммуносупрессоров рассматривается у пациентов не ранее чем через 6 мес после достижения полной клинической, биохимической и иммунологической ремиссии. Перед отменой целесообразно выполнение биопсии печени для констатации отсутствия некровоспалительных изменений. Учитывая высокую частоту рецидива заболевания, обязательно динамическое наблюдение за пациентом с исследованием биохимических показателей (АЛТ, АСТ) 1 раз в 3 мес, иммунологических (γ -глобулинов, IgG) – 1 раз в 6

мес. Биохимической ремиссией считается нормализация уровня IgG и аминотрансфераз. Гистологической ремиссией считаются нормальная гистологическая картина или минимальные проявления гепатита

Иммуносупрессивная терапия должна продолжаться минимум 3 года и в течение не менее 24 мес. после полной нормализации уровня аминотрансфераз и IgG.

Выводы:

Приведенный клинический случай указывает на важность и умение осуществлять дифференциальную диагностику среди гепатитов различной этиологии.

АИГ в настоящее время, как и много лет тому назад, по-прежнему занимает одну из сложных позиций диагностики и лечения.

Клинические исследования таких заболеваний затруднены из-за их гетерогенности, сложного аутоиммунного процесса, многообразия триггерных факторов, которые способствуют активации этих процессов, наличие других сопутствующих холестатических заболеваний печени как: ПСХ, ПБЦ, ЛПП, вирусного гепатита, алкогольного или неалкогольного стеатогепатита, которые в свою очередь усложняют диагностику и лечение АИГ.

Особенности течения АИГ, при несвоевременной диагностики и лечения заболевания приводящей к быстрому развитию цирроза печени, указывает на необходимость быстрого установления диагноза и выбора подходящей тактики лечения согласно международным рекомендациям и специфики клинического случая.

Список использованной литературы

1. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина, 2016. С. 248.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Горелов А.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аутоиммунным гепатитом. Союз педиатров России, 2015. С. 1–16.
3. Блюм Х.М. Ведение пациентов с аутоиммунным гепатитом // EASL: клинические рекомендации. XXI Ежегодный международный конгресс «Гепатология сегодня» (Москва, 18 марта 2016 г.). М., 2016.
4. Буеверов А.О., Долмагамбетова Е.С. Аутоиммунный гепатит с аномально высоким уровнем сывороточного альфа- фетопротейна // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2010. №1. С. 69–74.

5. Долмагамбетова Е.С., Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Клиническая картина и особенности течения аутоиммунного гепатита с разными вариантами дебюта // Клинический перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – №1. – С. 3–12.
6. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. Москва: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2011. 112 с.
7. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. М., 2013
8. Камышников В.С. Онкомаркеры. Методы определения. Референтные значения. Интерпретация тестов. 5-ое издание. Москва: «МЕДпресс-информ», 2017. С. 39–44.
9. Клярская И.Л., Шелихова Е.О., Семенихина Е.В. Диагностика аутоиммунного гепатита согласно рекомендациям EASL // Крымский терапевтический журнал. 2015. №4. С. 1–18.
10. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: новый взгляд и новые возможности лечения // Клинический гепатол. – 2010. – №3. – С. 32–40
11. Жумадилова З.К., Муздубаева Ж.Е. Современные представления об аутоиммунном гепатите // Наука и здравоохранение. 2014. № 2. С. 42–44
12. Appleyard S., Saraswati R., Gorard D. A. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series // J Med Case Rep 2010. №43. P. 311
13. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfeld G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrupf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue // J Hepatol. 2011. Vol.54 P. 374–385.
14. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol 1998;33:99–9103.
15. Delgado J-S, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15- year multicenter study. J Dig Dis 2013;14:611–618.

16. Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1118–1128. [8] Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1232–1240.
17. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612–617.
18. Kochar R., Fallon M. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis: what is the gold standard? *Hepatology*. 2010; 51: 350-1.
19. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54– 66.
20. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171–182.
21. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis — Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:S1–S186.
22. Manns M.P., Czaja A.J., Corham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D., Vierling J.M. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010; 51: 2193—213.
23. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681–1686.
24. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887– 913.