



Точка зрения

Альтернативные схемы терапии аутоиммунного гепатита: насколько обоснован их выбор?

Мациевич М.В.¹ • Буеверов А.О.^{2,3} • Петраченко М.Ю.⁴

Аутоиммунный гепатит – прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание печени неизвестной этиологии, к ключевым диагностическим характеристикам которого относят гипергаммаглобулинемию, циркуляцию в крови аутоантител и перипортальное воспаление, выявленное при исследовании гепатобиоптата. Отсутствие унифицированных диагностических тестов нередко создает существенные трудности верификации заболевания. Большинство пациентов хорошо отвечают на стандартную иммуносупрессивную терапию, однако значительная их часть сталкивается с побочными эффектами, а также рецидивом заболевания после отмены лечения. Широкий спектр побочных эффектов системных стероидов и периодические перебои с поступлением на российский

рынок азатиоприна – препарата первой линии в схемах лечения аутоиммунного гепатита – ставят вопрос об использовании альтернативных вариантов лечения. В реальной практике альтернативные схемы редко назначаются таким пациентам в связи с отсутствием весомых доказательств их эффективности. Невысокая распространенность аутоиммунного гепатита, многообразие клинических вариантов заболевания, а также отсутствие понимания механизмов его формирования затрудняют синтез новых препаратов и проведение клинических исследований уже известных иммуносупрессоров с необходимой для получения убедительных данных мощностью. Решением проблемы видится аккумулирование клинических данных в регистры для дальнейшей систематизации

знаний и формулирования новых клинических рекомендаций.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, преднизолон, азатиоприн, побочные эффекты, альтернативные схемы лечения, микофенолата мофетил, меркаптопурин, гепатотоксичность, циклоспорин

Для цитирования: Мациевич М.В., Буеверов А.О., Петраченко М.Ю. Альтернативные схемы терапии аутоиммунного гепатита: насколько обоснован их выбор? Альманах клинической медицины. 2018;46(5):##–##. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-##-##.

Поступила 13.08.2018;
принята к публикации 03.09.2018

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – прогрессирующее воспалительное заболевание печени неясной этиологии с неспецифическими системными проявлениями [1]. Традиционными лабораторными критериями болезни принято считать обнаружение в крови аутоантител, гипергаммаглобулинемии, а гистологическими – формирование перипортального воспаления [2, 3]. Отсутствие глубоких сведений о заболевании обуславливает использование неспецифической иммуносупрессивной терапии – универсальной комбинированной терапии первой линии, спектр действия которой позволяет во многих случаях добиться ремиссии болезни. Но ценой успеха такого лечения часто оказывается ряд побочных эффектов, ухудшающих качество жизни пациента и течение другой соматической патологии. Является ли применение альтернативных схем терапии решением данной проблемы и насколько оправдано их более широкое применение – этими вопросами задались авторы настоящей публикации.

Что известно об аутоиммунном гепатите

Группой риска развития АИГ считаются преимущественно женщины на втором-третьем десятилетии жизни и в постменопаузальный период. Однако индукторы дебюта заболевания – триггерные факторы, к которым по большей части относятся лекарственные препараты и вирусы, в последнее время стирают грани гендерных и возрастных особенностей. На долю пациентов старше 60 лет приходится около 20–25% всех случаев АИГ [4]. Очевидными особенностями течения заболевания в данной возрастной группе признаны большая доля цирроза печени как исхода заболевания и обычно бессимптомное течение. При этом примечательной оказывается невысокая склонность к рецидиву после отмены лечения [5]. Выбор адекватной терапии АИГ у пожилых пациентов сопряжен с повышенным риском развития побочных эффектов на фоне иммуносупрессивной терапии и ухудшением течения имеющейся хронической соматической патологии.



Механизмы повреждения печени при АИГ до настоящего времени детально не расшифрованы. Концепция патогенеза заболевания основывается на том, что у генетически предрасположенных людей на фоне потери аутоотолерантности триггерные факторы запускают каскад преимущественно Т-клеточных иммунных реакций против печеночных антигенов, приводящий к повреждению гепатоцитов и пролиферации соединительной ткани [6, 7]. Подчеркнем, все больше внимания привлекают к себе случаи дебюта АИГ, связанные с воздействием именно триггерных факторов. Соответственно, иммуноопосредованные реакции могут быть инициированы токсическими, в частности, лекарственными воздействиями, вызванными реактивными метаболитами лекарственных препаратов, вирусными вакцинами [8], инфекцией, в том числе вирусами гепатита А, В, С, герпеса человека 6-го типа (HHV-6) и простого герпеса типа 1 (HSV-1), вирусом Эпштейна – Барр [9]. С расширением спектра лекарственных средств на фармацевтическом рынке выявляются «новые» триггеры АИГ. Существуют описания случаев развития заболевания при применении препаратов интерферона, статинов, современных биологических антицитокиновых препаратов, таких как антитела к фактору некроза опухоли-альфа (TNF α) – инфликсимаб и адалимумаб [10, 11].

В основу общепринятой классификации АИГ легли два серологических типа заболевания. Из современной классификации исключены 3-й тип АИГ, так как его серологический маркер – антитела к растворимому антигену печени (анти-SLA) – определяется при АИГ как 1-го, так и 2-го типов. Между АИГ 1-го и 2-го типов, помимо серологических, имеются также клинические различия [12, 13].

При АИГ 1-го типа антиядерные (ANA) аутоантитела обнаруживаются у 70–80% больных, антигладкомышечные (ASMA) – у 50–70% пациентов, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (pANCA). Большинство пациентов – молодые женщины, около четверти – старше 60 лет. Нередко АИГ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, целиакия, язвенный колит и др.). Дебют заболевания характеризуется высокоактивным гепатитом, у 24% верифицируется цирротическая стадия болезни. Этот тип АИГ отличает хороший ответ на комбинированную и стероидную терапию, позволяющую обеспечить стойкую ремиссию у 20% пациентов после ее отмены.

У всех больных АИГ 2-го типа выявляются антитела к микросомам печени и почек I типа

Мацевич Мария

Владиславовна – канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Гиляровского, 57. Тел.: +7 (925) 100 51 22. E-mail: macievich@gmail.com

Буевров Алексей

Олегович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения гепатологии²; профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей³; вед. науч. сотр. научно-исследовательского отдела инновационной терапии научно-исследовательского центра³

Петраченко Мария

Юрьевна – врач-гастроэнтеролог⁴

(анти-LKM-1), иногда в сочетании с анти-LKM-3 и антителами к печеночному цитозольному протеину (анти-LC-1). Данный тип АИГ характерен преимущественно для детей, страдающих сопутствующими иммуноопосредованными заболеваниями. Клиническая манифестация бурно протекающего гепатита практически в половине случаев быстро прогрессирует до стадии цирроза печени. Иммуносупрессивная терапия при АИГ 2-го типа менее эффективна, чем при АИГ 1-го типа, а при полной отмене препаратов часто ведет к рецидиву заболевания [14] (табл. 1).

Клинические проявления АИГ довольно многообразны: от бессимптомных форм до формирования фульминантной печеночной недостаточности. У 40% пациентов заболевание манифестирует желтухой, выраженной астенизацией, нередко диспептическими явлениями. У большинства пациентов отмечаются боли в мелких суставах. При объективном исследовании, помимо желтухи, обнаруживают гепатомегалию и/или спленомегалию. Биохимическое воспаление при АИГ проявляется высоким цитолизом – 10–30-кратным увеличением уровня трансаминаз, а также повышением уровня билирубина в 5–10 раз. В случаях дебюта АИГ с высокоактивного гепатита нередко удается установить причинно-следственную связь с действием триггерных факторов (вирусами, введением вакцин, приемом лекарственных препаратов) за несколько недель или месяцев до появления симптомов. Фульминантное течение АИГ характеризуется быстрым развитием печеночно-клеточной недостаточности. Помимо желтухи быстро формируется коагулопатия, печеночная энцефалопатия. Морфологически такое агрессивное течение болезни характеризуется некрозом 3-й зоны ацинуса с плазматической инфильтрацией и повреждением желчных протоков. Своевременное назначение системных глюкокортикостероидов определяет прогноз болезни, мощно подавляя воспалительную активность у большинства пациентов. Кроме того, скорость ответа на терапию стероидами определяет краткосрочную выживаемость и необходимость в проведении срочной трансплантации печени. Универсальная шкала MELD (The Model of End Stage Liver Disease – модель конечной стадии заболеваний печени), используемая в качестве прогностической при циррозе печени, предложена для идентификации больных «фульминантным АИГ» с низкой вероятностью ответа на консервативное лечение. Значение MELD \geq 12 на момент подобного дебюта заболевания имеет чувствительность 97% и специфичность 68% для

¹ ООО «Клиническая больница Центросоюза»; 129110, г. Москва, ул. Гиляровского, 57, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

⁴ Медицинский центр «СМ-Клиника»; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 29, Российская Федерация

**Таблица 1.** Лабораторные, клинические и прогностические особенности аутоиммунного гепатита 1-го и 2-го типов

Параметр	АИГ 1-го типа	АИГ 2-го типа
Серологические маркеры	ANA у 70–80% больных, ASMA у 50–70% пациентов (нередко с наличием p-ANCA)	Анти-LKM-1 – у 100% больных (иногда в сочетании с анти-LKM-3 и анти-LC-1)
Характеристика пациентов	¾ – молодые женщины, ¼ – больные обоего пола старше 60 лет	Чаще дети с наличием иммуноопосредованных сопутствующих заболеваний
Особенности течения заболевания	У ¾ пациентов заболевание манифестирует высокоактивным гепатитом, у ¼ выявляется цирроз печени	Более чем у 50% пациентов гепатит быстро прогрессирует до стадии цирроза печени
Ответ на терапию	Большинство пациентов отвечают на комбинированную терапию, у 20% достигается стойкая ремиссия	Терапия менее эффективна, чем при лечении АИГ 1-го типа, у 50% – рецидив заболевания после отмены терапии

АИГ – аутоиммунный гепатит, ANA – антиядерные антитела, ASMA – тканевые антитела к гладкой мускулатуре, pANCA – антитела к цитоплазме нейтрофилов, анти-LKM-1 – антитела к микросомам печени и почек 1-го типа, анти-LKM-3 – антитела к микросомам печени и почек 3-го типа, анти-LC-1 – антитела к цитоплазматическому антигену печени 1-го типа

констатации неэффективности медикаментозного лечения и определения необходимости подготовки к трансплантации печени [15, 16].

В некоторых случаях диагностика АИГ может быть затруднена из-за отсутствия унифицированных тестов, специфичных для конкретного заболевания. Оцениваемые характеристики в балльном эквиваленте используемой шкалы, разработанной Международной группой по изучению АИГ (International Autoimmune Hepatitis Group – IAIGH), предлагают некоторую диагностическую помощь, однако существенно ограничивают клиническую интерпретацию в нетипичных случаях, при «серонегативных» вариантах болезни, а также при наличии конкурирующих заболеваний печени. Следовательно, данная шкала является ориентировочной и требует существенной доработки [17, 18]. Наряду с этой общепринятой системой в 2008 г. предложена упрощенная система диагностических признаков [19] (табл. 2).

Несмотря на то что специфических гистологических критериев АИГ пока нет, изучение морфологической картины гепатобиоптата – необходимый диагностический инструмент, так как дает возможность определить степень активности воспалительного процесса и стадии заболевания, исключить другие нозологические формы, а также служит основополагающим критерием констатации ремиссии заболевания. Гистологической особенностью аутоиммунного воспаления считается

формирование перипортального гепатита, ступенчатых или мостовидных некрозов, лимфомакрофагальной инфильтрации в портальной и перипортальной зонах. Цирротическая стадия изменений характеризуется макронодулярной трансформацией на фоне незатухающего воспаления.

Первая линия иммуносупрессивной терапии: обоснование терапевтической позиции

Неясность этиологической структуры заболевания, многообразие серологических маркеров аутоиммунного воспаления определяет необходимость использования неселективной иммуносупрессивной терапии, основой которой остаются глюкокортикостероиды. Их действие при АИГ заключается в подавлении синтеза цитокинов, участвующих во взаимодействии иммунокомпетентных клеток. Следует помнить, что в большинстве случаев АИГ – активное быстропрогрессирующее заболевание, не допускающее значительной отсрочки лечения. Однако в отдельных публикациях указывается на более мягкое течение болезни у пожилых пациентов, позволяющее в ряде ситуаций воздержаться от агрессивной тактики [5].

Препаратами выбора при инициации лечения АИГ служат преднизолон или метилпреднизолон. Предпочтительное назначение последнего связано с более благоприятным профилем безопасности из-за отсутствия минералокортикоидной активности [20].

Для повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения дозы и, соответственно, побочных эффектов кортикостероидов к терапии нередко добавляется азатиоприн, обладающий антипролиферативной активностью. Комбинация глюкокортикостероида и азатиоприна позволяет добиться ремиссии у большинства пациентов и считается основной терапией первой линии [2, 3, 7].

Очевидно, что до появления селективной терапии наиболее обсуждаемыми вопросами доступных в настоящее время схем лечения останутся побочные эффекты препаратов и недостаточная клиническая эффективность [21]. Проведенные более 45 лет назад три контролируемых интервенционных исследования продемонстрировали впечатляющие результаты иммуносупрессии при АИГ [22–24]. Установленная в них клиническая польза комбинации преднизолона и азатиоприна не вызывает сомнений и по сей день. С целью индукции ремиссии обычно



назначается преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг/сут, для ее поддержания рекомендовано назначение азатиоприна в дозе 1–1,5 мг/кг/сут в качестве монотерапии, либо в комбинации с малыми дозами преднизолона [25]. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует добавление азатиоприна примерно через 2 недели после начала стероидной терапии. Это позволит оценить первичный ответ на лечение и необходимость дифференциации азатиоприниндуцированной гепатотоксичности в случае стойко сохраняющегося цитолиза. Следует отметить, что для оценки эффективности терапии азатиоприном необходимо как минимум 8 недель лечения [26]. Для достижения ремиссии АИГ в качестве альтернативной терапии (вместо преднизолона) возможно назначение будесонида в начальной дозе 9 мг/сут. Эта рекомендация EASL основана на результатах проведенного рандомизированного контролируемого исследования, в котором было показано превосходство комбинации будесонида и азатиоприна над классической комбинированной схемой (с преднизолоном в начальной дозе 40 мг/сут) в отношении как подавления иммуноопосредованного воспаления, так и более благоприятного профиля безопасности [27]. Недавно проведенный ретроспективный анализ подтвердил долгосрочные положительные эффекты замены преднизолона на будесонид. Положительные эффекты подобной тактики также показали существенное улучшение профиля безопасности лечения [28]. Вместе с тем у 25% пациентов вновь потребовалось назначение преднизолона в связи с отсутствием стойкого клинического эффекта.

Точная продолжительность иммуносупрессии остается неопределенной. Известно, что рецидивы заболевания регистрируются примерно у 80% пациентов после 3-летнего периода отмены терапии. Это делает необходимым пожизненное ее назначение [29]. В качестве минимального срока после нормализации лабораторных показателей, по истечении которого возможна оценка ремиссии заболевания, принято считать 24 месяца [26]. Однако нормализация биохимических и серологических показателей не может выступать критерием достижения ремиссии АИГ [23]. Динамика этих показателей должна оцениваться в совокупности с гистологическими параметрами. Таким образом, контрольная биопсия печени проводится на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии. Констатация гистологической ремиссии заболевания может служить поводом для постепенного снижения

Таблица 2. Упрощенная система оценки аутоиммунного гепатита [19]

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла
ANA и/или ASMA	< 1:40	≥ 1:40	≥ 1:80*
анти-LKM-1	< 1:40	–	≥ 1:40*
анти-SLA	отрицательный	–	положительный*
IgG	норма	выше нормы	> 1,1 раза верхней границы нормы
Гистология		признаки хронического гепатита с лимфоцитарной инфильтрацией	типичная (наличие пограничного гепатита, лимфоцитарной/лимфоплазматцитарной инфильтрации портальных трактов с распространением в дольки, формирование розеток из гепатоцитов)
Вирусный гепатит	присутствует	–	отсутствует

ANA – антиядерные антитела, ASMA – тканевые антитела к гладкой мускулатуре, анти-LKM-1 – антитела к микросомам печени и почек 1-го типа, анти-SLA – антитела к растворимому антигену печени, IgG – иммуноглобулин G

* Максимальное количество баллов по оценке серологических маркеров – 2

Интерпретация результатов теста:

≤ 5 баллов – вероятный аутоиммунный гепатит (АИГ) (требуется проведение дополнительных тестов)

6 баллов – возможный АИГ

≥ 7 баллов – определенный АИГ

доз препаратов, а после их полной отмены необходим тщательный пожизненный мониторинг [7, 25, 26].

Негативные стороны длительной иммуносупрессии

Системная монотерапия синтетическими глюкокортикостероидными препаратами позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания, эффективно подавляя иммуноопосредованные реакции [25, 26]. Вместе с тем подобное лечение в некоторых случаях не позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов, ухудшает ее качество, а у ряда пациентов становится причиной развития необратимой ятрогении. Камнем преткновения как монотерапии, так и комбинированной стероидной терапии остаются ее побочные эффекты, такие как остеопороз, метаболический синдром, психические расстройства, что напрямую сказывается на приверженности пациентов лечению и прогнозе заболевания в целом. Кроме того, у 15–20% пациентов на стадии цирроза печени со сформировавшимися портосистемными шунтами существует необходимость в снижении доз препаратов из-за повышения печеночного клиренса и нарастания риска осложнений. Так,



глюкокортикостероиды через портосистемные шунты проникают в системный кровоток и потенциально могут вызывать побочные эффекты. Снижение метаболизма азатиоприна в печени обусловлено наличием у части пациентов генетически детерминированных механизмов. У таких пациентов терапия азатиоприном может привести к быстрому увеличению концентрации препарата в сыворотке до токсического уровня.

Многолетний опыт применения глюкокортикостероидов показал: определенному контингенту больных наряду со стероидами показано назначение цитотоксических препаратов [30]. Подобная модификация схем иммуносупрессивной терапии позволила уменьшить дозы и изменить режимы введения стероидов, что существенным образом отразилось на улучшении профиля безопасности лечения [31].

Неожиданными оказались проблемы с перебоями поставок азатиоприна на российском фармацевтическом рынке, что заставляет делать выбор в пользу альтернативных схем базисной терапии АИГ.

Альтернативные пути достижения ремиссии при аутоиммунном гепатите

Препаратами «резерва», доказавшими свою эффективность и удовлетворительную переносимость в клинических исследованиях, признаны микофенолата мофетил [32–35], 6-меркаптопурин [36], циклоспорин [37, 38] и такролимус [39].

Микофенолата мофетил представляет собой синтетический эфир микофенольной кислоты, продукта естественной ферментации *Penicillium stoloniferum*. Микофенолата мофетил образуется под действием печеночных гидролаз, а точкой приложения становится обратимое ингибирование синтеза лимфоцитарной ДНК и пролиферации стимулированных В- и Т-лимфоцитов периферической крови человека. В итоге отмечается подавление образования цитотоксических лимфоцитов *in vivo*, затруднение взаимодействия эндотелиальных клеток и лимфоцитов и, в конечном итоге, подавляется поступление лимфоцитов в очаги воспаления [40]. Опубликованы результаты применения микофенолата мофетила у пациентов с непереносимостью азатиоприна или без достаточного ответа на комбинированную терапию первой линии. В большинстве исследований препарат применяли в дозе 2 г/сут, разделенной на два приема. В ретроспективных неконтролируемых исследованиях была показана достаточно высокая эффективность комбинации микофенолата мофетила и преднизолона.

Нормализация активности трансаминаз и уровня γ -глобулинов была достигнута у 88% больных, тогда как монотерапия микофенолата мофетилом позволила добиться ремиссии только у 37% больных [41–44]. Тем не менее для признания данной схемы в качестве альтернативной первой линии необходимы более масштабные данные, убедительные доказательства эффективности и безопасности и гистологический контроль достижения цели терапии.

Меркаптопурин – активный метаболит азатиоприна, который подавляет синтез пуринов. У пациентов с непереносимостью азатиоприна 6-меркаптопурин используется как эффективный и безопасный препарат, позволяющий поддерживать ремиссию АИГ. В большинстве случаев для поддержания ремиссии заболевания достаточно дозы 50–100 мг/сут. Вместе с тем применение препарата сопряжено с рядом серьезных побочных эффектов, что объясняется сложным механизмом его действия – образованием двух активных метаболитов: 6-метилмеркаптопурина (6-ММП) и 6-тиогуанина (6-ТГ). С 6-ТГ ассоциирован оказываемый терапевтический иммуносупрессивный эффект, а также такие побочные эффекты, как миелосупрессия [45]. Развитие гепатотоксичности при выборе данной терапии обусловлено действием 6-ММП. Уменьшить образование 6-ММП и, соответственно, повысить долю метаболита 6-ТГ у пациентов с его недостаточным уровнем можно с помощью дополнительного приема аллопуринола; это позволяет эффективно и безопасно продолжить долгосрочную терапию 6-меркаптопурином [46].

Выбор иммуносупрессивной терапии в виде назначения ингибиторов кальциневрина также определяется недостаточным ответом на стандартное лечение. В клинических исследованиях улучшение биохимических и иммунологических показателей у пациентов с АИГ происходило на фоне терапии и циклоспорином, и такролимусом [47]. **Циклоспорин А** – липофильный циклический 11-аминокислотный пептид, продуцируемый *Tolypocladium inflatum*. Была продемонстрирована эффективность лечения циклоспорином в отношении индукции стойкой ремиссии АИГ у детей и у взрослых [48]. Стандартные терапевтические дозы для лечения АИГ соответствуют 2–3 мг/кг/сут. Однако факторами, ограничивающими широкое применение циклоспоринола в качестве препарата первой линии, являются серьезные нежелательные явления: артериальная гипертензия, нефропатия, гиперлипидемия, инфекционные осложнения и др.



Аналогичным циклоспориноу механизмом действия характеризуется **такролимус**. Он более активен, чем циклоспорин, и более эффективен в меньших дозах. В пилотных исследованиях была показана возможность достижения биохимической ремиссии на фоне длительного применения такролимуса в дозе 1–6 мг/сут, в том числе у больных АИГ, резистентных к стероидной терапии. Нежелательные явления такролимуса обусловлены умеренным повышением уровня креатинина и азота мочевины [39].

Сегодня в качестве перспективных схем лечения АИГ рассматривают **инфликсимаб** (анти-TNF α) и **ритуксимаб** (анти-CD20), но для оценки профиля их эффективности и безопасности пока недостаточно клинических данных. Концепция таргетной терапии в лечении АИГ может быть основана на современных знаниях о роли цитокинов и их влиянии на повреждение печеночной паренхимы [49]. Назначение инфликсимаба, обладающего высоким аффинитетом к TNF α , может стать альтернативой известным схемам иммуносупрессивной терапии, особенно в случае развития резистентности. Обратной стороной медали применения моноклональных антител к TNF α оказалось развитие инфекционных осложнений более чем у половины пациентов [50].

Еще один потенциально ценный альтернативный вариант терапии АИГ – **mTOR-ингибиторы** [51]. mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) – серин-треониновая протеинкиназа – ключевой элемент внутриклеточного сигнального пути, регулирующего процессы клеточного роста, пролиферации, внутриклеточного метаболизма. Рапамицин – продукт бактерий *Streptomyces hygroscopicus*, который первоначально использовался в качестве иммунодепрессанта у больных после трансплантации органов, и лишь спустя 20 лет было обнаружено его свойство подавлять активность mTOR. Эверолимус – селективный ингибитор mTOR. В гепатоцитах активное вещество связывается с мишенью рапамицина и оказывает необходимое иммуносупрессивное действие в комбинации с ингибиторами кальциневрина. Современные стратегии терапии АИГ, вероятно, должны опираться на индивидуальные таргетные иммунорегуляторные механизмы. Установлено, что при иммуноопосредованном гистологическом воспалении в печени возникает дефицит регуляторных Т-клеток (Treg) и экспрессируемого на их поверхности рецептора к цитокину IL-2, что в конечном итоге приводит к образованию дисфункциональных Т-клеток и, следовательно, к персистирующему воспалению [52]. Тем не менее

обнадеживающие результаты испытаний ранних фаз дали основания для дальнейшего изучения комбинированного введения Treg/IL-2 при АИГ, которое в настоящее время концептуализируется Бирмингемской рабочей группой [53].

Заключение

Патогенез АИГ остается все еще малоизученным. Это затрудняет синтез высокоэффективной и безопасной терапии для всех пациентов. Существующие схемы иммуносупрессии далеки от таргетного воздействия, что становится причиной развития широкого спектра побочных эффектов, ограничивающих длительную терапию заболевания. Не ясно, превосходит ли прогностическая польза от достижения стойкой ремиссии АИГ риски возникновения большого количества побочных эффектов. Кроме того, низкая распространенность АИГ, многообразие клинических вариантов заболевания препятствуют проведению клинических исследований новых препаратов с необходимой для получения убедительных данных мощностью. Решением проблемы видится аккумулирование сведений о таких пациентах в регистрах для дальнейшей систематизации динамических клинических, лабораторно-морфологических показателей и ответа на получаемую терапию, а также более широкое внедрение в клиническую практику альтернативных схем лечения.

Имея в виду сохраняющиеся ограниченные возможности ведения пациентов с АИГ, подчеркнем: важной задачей лечения пациентов представляется достижение не только лабораторной, но и гистологической ремиссии заболевания, а решение о полной отмене иммуносупрессивной терапии в большинстве случаев может быть неоправданным из-за высоких рисков рецидива заболевания. Выбор схемы терапии должен учитывать высокую вероятность пожизненного приема иммуносупрессоров. Именно поэтому большое значение имеет достижение высокой приверженности пациентов лечению и профилактика развития побочных эффектов. С подобными задачами нередко справляются альтернативные схемы терапии, обеспечивая адекватный терапевтический эффект и минимизируя нежелательные реакции лечения. Эти преимущества альтернативной терапии оправдывают ее выбор при медикаментозной коррекции некоторых клинических вариантов АИГ. Будущие фундаментальные исследования по изучению патогенеза АИГ, предположительно, откроют новые возможности для внедрения специфической диагностики и максимально эффективной и менее токсичной таргетной иммунной терапии. ©

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

- Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, Dalekos GN, Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):887–913. doi: 10.1111/apt.12470.
- Ивашкин ВТ, Буеверов АО. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. 2-е изд. М.: М-Вести; 2011. 112 с.
- Широкова ЕН, Ивашкин КВ, Ивашкин ВТ. Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012;22(5):37–45.
- Baven-Pronk MAMC, Biewenga M, van Silfhout JJ, van den Berg AP, van Buuren HR, Verwer BJ, van Nieuwkerk CMJ, Bouma G, van Hoek B. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(6):165. doi: 10.1038/s41424-018-0028-1.
- Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(2):117–24. doi: 10.1111/apt.12563.
- Шапиро ИЯ, Сек Ок Сун. Молекулярные механизмы повреждения при аутоиммунном гепатите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2001;11(1 Прилож 12):20.
- Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S132–44. doi: 10.1002/hep.21059.
- Perumalswami P, Peng L, Odin JA. Vaccination as a triggering event for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):331–4. doi: 10.1055/s-0029-1233537.
- Buechter M, Manka P, Heinemann FM, Lindemann M, Baba HA, Schlattjan M, Canbay A, Gerken G, Kahraman A. Potential triggering factors of acute liver failure as a first manifestation of autoimmune hepatitis—a single center experience of 52 adult patients. *World J Gastroenterol.* 2018;24(13):1410–8. doi: 10.3748/wjg.v24.i13.1410.
- Vispo E, Maida I, Moreno A, Barreiro P, Soriano V. Autoimmune hepatitis induced by pegylated interferon in an HIV-infected patient with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1470–2. doi: 10.1093/jac/dkn416.
- Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):e20–2. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181a745e7.
- Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(8):1206–11.
- Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2000;32(1 Suppl):181–97.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):297–306. doi: 10.1055/s-0029-1233529.
- Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, Saliba F, Azoulay D, Castaing D, Samuel D. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2007;13(7):996–1003. doi: 10.1002/lt.21036.
- Czaja AJ, 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.
- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology.* 1993;18(4):998–1005. doi: https://doi.org/10.1002/hep.1840180435.
- Alvarez F1, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Mieli-Vergani G, Nakanuma Y, Nishioka M, Penner E, Porta G, Portmann BC, Reed WD, Rodes J, Schalm SW, Scheuer PJ, Schrupf E, Seki T, Toda G, Tsuji T, Tygstrup N, Vergani D, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929–38. doi: https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80297-9.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76. doi: 10.1002/hep.22322.
- Berchtold P, Seitz M. Immunosuppression – a tightrope walk between iatrogenic harm and therapy. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(38):1603–9.
- Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2016;75:6–19. doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.005.
- Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med.* 1971;40(158):159–85.
- Soloway RD, Summerskill WH, Baggens-toss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, Schoenfield LJ. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology.* 1972;63(5):820–33.
- Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet.* 1973;1(7806):735–7. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)92125-9.
- Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. 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.
- 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.
- Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färkkilä M, Pröls M, Strassburg CP; European AIH-BUC-Study Group. 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.
- Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, Zenouzi R, Hartl J, Ehlfen H, Pannicke N, Weiler-Normann C, Lohse AW, Schramm C. 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.
- van Gerwen NM, Verwer BJ, Witte BJ, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, Beuers U, van Buuren HR, de Man RA, Drenth JP, den Ouden JW, Verdonk RC, Koek GH, Brouwer JT, Guichelaar MM, Mulder CJ, van Nieuwkerk KM, Bouma G; 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.
- Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22(4):365–78. doi: 10.1055/s-2002-35706.
- Liawinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis – update on clinical management in 2017. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(6):617–25. doi: 10.1016/j.clinre.2017.07.002.
- Efe C, Taii HA, Ytting H, Aehling N, Bhanji RA, Hagström H, Purnak T, Muratori L, Werner M, Muratori P, Klintman D, Schiano TD, Montano-Loza AJ, Berg T, Larsen FS, Alkhoury N, Ozaslan E, Heneghan MA, Yoshida EM, Wahlin S. 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.
- Zachou K, Gatselis N, Gabeta S, Saitis A, Koukoulis G, Dalekos GN. P1138 : Long-term outcome



- of patients with autoimmune hepatitis receiving mycophenolate mofetil (MMF) as first line treatment. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 2):S778–9. doi: 10.1016/S0168-8278(15)31335-0.
34. Park SW, Um SH, Lee HA, Kim SH, Sim Y, Yim SY, Seo YS, Ryu HS. Mycophenolate mofetil as an alternative treatment for autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(2):281–5. doi: 10.3350/cmh.2015.0040.
35. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, Gabeta S, Rigopoulou EI, Koukoulis GK, Dalekos GN. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(10):1035–47. doi: 10.1111/apt.13584.
36. Hübener S, Oo YH, Than NN, Hübener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, Schramm C. Efficacy of 6-mercaptopurine as second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis and azathioprine intolerance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):445–53. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.037.
37. Than NN, Wiegand C, Mann J, Fussel K, Hirschfeld G, Lohse AW, Adams D, Schramm C, Oo YH. P1199 : Tacrolimus is safe and effective in patients with resistant type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 2):S805–6. doi: 10.1016/S0168-8278(15)31395-7.
38. Al Taii H, Hanouneh MA, Hanouneh I, Lopez R, Zein N, Alkhouri N. The use of tacrolimus in refractory autoimmune hepatitis in children and adults: a single center experience. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(2):157–8. doi: 10.1080/00365521.2016.1236398.
39. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(9):805–9. doi: 10.1097/01.mcg.0000139050.67178.be.
40. Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, Mamzer-Bruneel MF, Martinez F, Legendre C. Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use. *Nephrol Ther.* 2011;7(7):566–81. doi: 10.1016/j.nephro.2010.12.008.
41. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol.* 2011;55(3):636–46. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.032.
42. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, Sterling RK. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(9):1036–40. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.006.
43. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, Kanzler S, Schuchmann M, Boecher W, Galle PR, Adams DH, Lohse AW. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3063–70. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02180.x.
44. Sharzei K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(10):588–92.
45. Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR, Kerman DH, Sussman DA. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(13):3475–84. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3475.
46. Deswal S, Srivastava A. Role of allopurinol in optimizing thiopurine therapy in patients with autoimmune hepatitis: A review. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(1):55–62. doi: 10.1016/j.jceh.2017.01.115.
47. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):2193–213. doi: 10.1002/hep.23584.
48. Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, Gonzalez T, Jara-Vega P, Camarena C, Brochu P, Drut R, Alvarez E. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol.* 1999;30(2):222–7. doi: https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80065-8.
49. Lohse AW, Herkel J, Weiler-Normann C. Can understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis lead to rational therapy? *Dig Dis.* 2017;35(4):367–70. doi: 10.1159/000456588.
50. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaa A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N, Möller S, Lohse AW. 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.
51. Ytting H, Larsen FS. 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.
52. Chen YY, Jeffery HC, Hunter S, Bhogal R, Birtwistle J, Braitch MK, Roberts S, Ming M, Hannah J, Thomas C, Adali G, Hübscher SG, Syn WK, Afford S, Lalor PF, Adams DH, Oo YH. Human intrahepatic regulatory T cells are functional, require IL-2 from effector cells for survival, and are susceptible to Fas ligand-mediated apoptosis. *Hepatology.* 2016;64(1):138–50. doi: 10.1002/hep.28517.
53. Than NN, Jeffery HC, Oo YH. Autoimmune hepatitis: progress from global immunosuppression to personalised regulatory T cell therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:7181685. doi: 10.1155/2016/7181685.

References

1. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, Dalekos GN, Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):887–913. doi: 10.1111/apt.12470.
2. Ivashkin VT, Bueverov AO. Autoimmune liver diseases in clinical practice. Moscow: M-Vesti; 2011. 112 p. Russian.
3. Shirokova YeN, Ivashkin KV, Ivashkin VT. Autoimmune hepatitis: new in diagnostics, pathogenesis and treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2012;22(5):37–45. Russian.
4. Baven-Pronk MAMC, Biewenga M, van Silfhout JJ, van den Berg AP, van Buuren HR, Verwer BJ, van Nieuwkerk CMJ, Bouma G, van Hoek B. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(6):165. doi: 10.1038/s41424-018-0028-1.
5. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(2):117–24. doi: 10.1111/apt.12563.
6. Shapiro IYa, Sek Ok Sun. Molecular mechanisms of the injury in autoimmune hepatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2001;11(1 Suppl 12):20. Russian.
7. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S132–44. doi: 10.1002/hep.21059.
8. Perumalswami P, Peng L, Odin JA. Vaccination as a triggering event for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):331–4. doi: 10.1055/s-0029-1233537.
9. Buechter M, Manka P, Heinemann FM, Lindemann M, Baba HA, Schlattjan M, Canbay A, Gerken G, Kahraman A. Potential triggering factors of acute liver failure as a first manifestation of autoimmune hepatitis—a single center experience of 52 adult patients. *World J Gastroenterol.* 2018;24(13):1410–8. doi: 10.3748/wjg.v24.i13.1410.
10. Vispo E, Maida I, Moreno A, Barreiro P, Soriano V. Autoimmune hepatitis induced by pegylated interferon in an HIV-infected patient with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1470–2. doi: 10.1093/jac/dkn416.
11. Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-in-



- duced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):e20–2. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181a745e7.
12. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(8): 1206–11.
13. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2000;32(1 Suppl):181–97.
14. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):297–306. doi: 10.1055/s-0029-1233529.
15. Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, Saliba F, Azoulay D, Castaing D, Samuel D. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2007;13(7):996–1003. doi: 10.1002/lt.21036.
16. Czaja AJ, 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.
17. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology.* 1993;18(4):998–1005. doi: https://doi.org/10.1002/hep.1840180435.
18. Alvarez F1, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Mieli-Vergani G, Nakanuma Y, Nishioka M, Penner E, Porta G, Portmann BC, Reed WD, Rodes J, Schalm SW, Scheuer PJ, Schrupf E, Seki T, Toda G, Tsuji T, Tygstrup N, Vergani D, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929–38. doi: https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80297-9.
19. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76. doi: 10.1002/hep.22322.
20. Berchtold P, Seitz M. Immunosuppression – a tightrope walk between iatrogenic harm and therapy. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(38):1603–9.
21. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2016;75:6–19. doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.005.
22. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med.* 1971;40(158): 159–85.
23. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, Schoenfeld LJ. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology.* 1972;63(5):820–33.
24. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet.* 1973;1(7806): 735–7. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)92125-9.
25. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. 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.
26. 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.
27. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färkkilä M, Pröls M, Strassburg CP; European AIH-BUC-Study Group. 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.
28. Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, Zenouzi R, Hartl J, Ehlken H, Pannicke N, Weiler-Normann C, Lohse AW, Schramm C. 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.
29. van Gerwen NM, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraads MJ, van Erpecum KJ, Beuers U, van Buuren HR, de Man RA, Drenth JP, den Ouden JW, Verdonk RC, Koek GH, Brouwer JT, Guichelaar MM, Mulder CJ, van Nieuwkerk KM, Bouma G; 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.
30. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22(4):365–78. doi: 10.1055/s-2002-35706.
31. Liwinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis – update on clinical management in 2017. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(6): 617–25. doi: 10.1016/j.clinre.2017.07.002.
32. Efe C, Taii HA, Ytting H, Aehling N, Bhanji RA, Hagström H, Plunak T, Muratori L, Werner M, Muratori P, Klintman D, Schiano TD, Montano-Loza AJ, Berg T, Larsen FS, Alkhoury N, Ozaslan E, Heneghan MA, Yoshida EM, Wahlin S. 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.
33. Zachou K, Gatselis N, Gabeta S, Saitis A, Koukoulis G, Dalekos GN. P1138 : Long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis receiving mycophenolate mofetil (MMF) as first line treatment. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 2):S778–9. doi: 10.1016/S0168-8278(15)31335-0.
34. Park SW, Um SH, Lee HA, Kim SH, Sim Y, Yim SY, Seo YS, Ryu HS. Mycophenolate mofetil as an alternative treatment for autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(2):281–5. doi: 10.3350/cmh.2015.0040.
35. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, Gabeta S, Rigopoulou EI, Koukoulis GK, Dalekos GN. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(10):1035–47. doi: 10.1111/apt.13584.
36. Hübener S, Oo YH, Than NN, Hübener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, Schramm C. Efficacy of 6-mercaptopurine as second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis and azathioprine intolerance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):445–53. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.037.
37. Than NN, Wiegand C, Mann J, Fussel K, Hirschfeld G, Lohse AW, Adams D, Schramm C, Oo YH. P1199 : Tacrolimus is safe and effective in patients with resistant type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 2):S805–6. doi: 10.1016/S0168-8278(15)31395-7.
38. Al Taii H, Hanouneh MA, Hanouneh I, Lopez R, Zein N, Alkhoury N. The use of tacrolimus in refractory autoimmune hepatitis in children and adults: a single center experience. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(2):157–8. doi: 10.1080/00365521.2016.1236398.
39. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(9):805–9. doi: 10.1097/01.mcg.0000139050.67178.be.
40. Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, Mamzer-Bruneel MF, Martinez F, Legendre C. Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use. *Nephrol Ther.* 2011;7(7):566–81. doi: 10.1016/j.nephro.2010.12.008.
41. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol.* 2011;55(3):636–46. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.032.



42. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, Sterling RK. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):1036–40. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.006.
43. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, Kanzler S, Schuchmann M, Boecher W, Galle PR, Adams DH, Lohse AW. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3063–70. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02180.x.
44. Sharzehi K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(10):588–92.
45. Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR, Kerman DH, Sussman DA. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3475–84. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3475.
46. Deswal S, Srivastava A. Role of allopurinol in optimizing thiopurine therapy in patients with autoimmune hepatitis: A review. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(1):55–62. doi: 10.1016/j.jceh.2017.01.115.
47. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213. doi: 10.1002/hep.23584.
48. Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, Gonzalez T, Jara-Vega P, Camarena C, Brochu P, Drut R, Alvarez E. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol*. 1999;30(2):222–7. doi: https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80065-8.
49. Lohse AW, Herkel J, Weiler-Normann C. Can understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis lead to rational therapy? *Dig Dis*. 2017;35(4):367–70. doi: 10.1159/000456588.
50. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N, Möller S, Lohse AW. Influximab 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.
51. Ytting H, Larsen FS. 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.
52. Chen YY, Jeffery HC, Hunter S, Bhogal R, Birtwistle J, Braitch MK, Roberts S, Ming M, Hannah J, Thomas C, Adali G, Hübscher SG, Syn WK, Afford S, Lalor PF, Adams DH, Oo YH. Human intrahepatic regulatory T cells are functional, require IL-2 from effector cells for survival, and are susceptible to Fas ligand-mediated apoptosis. *Hepatology*. 2016;64(1):138–50. doi: 10.1002/hep.28517.
53. Than NN, Jeffery HC, Oo YH. Autoimmune hepatitis: progress from global immunosuppression to personalised regulatory T cell therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:7181685. doi: 10.1155/2016/7181685.

Alternative treatment regimens in autoimmune hepatitis: how justified is their choice?

M.V. Matsievich¹ • A.O. Bueverov^{2,3} • M.Yu. Petrachenkova⁴

Autoimmune hepatitis is a progressive immune-mediated liver disease of unknown etiology. Its key characteristics include hyper-gammaglobulinemia, circulating auto-antibodies, and periportal inflammation seen in a liver biopsy sample. It is not infrequent that the lack of unified diagnostic tests makes the verification of the disease very challenging. Most patients respond well to standard immunosuppressive therapy; however, a significant proportion of them demonstrate side effects and disease relapses after treatment withdrawal. A wide range of side effects of systemic steroids and eventual disruptions with azathioprine (the agent of choice in the treatment algorithms for autoimmune hepatitis) supplies to the Russian market make it relevant to use alternative treatment regimens. In the real world practice, alternative treatment regimens are rarely used in such patients due to the absence of hard evidence of their efficacy. Low prevalence of autoimmune hepatitis, multiplicity of its clinical types, as well as a lack of understanding of its pathogenetic

mechanisms hinder the synthesis of new agents and performing trials with already known immunosuppressants with a statistical power necessary to obtain persuasive data. One of solutions of the problem could be the accumulation of clinical data into registries for further systematization of the knowledge and formulation of new clinical guidelines.

Key words: autoimmune hepatitis, prednisolone, azathioprine, side effect, alternative treatment regimen, mycophenolate mofetil, mercaptopurine, liver toxicity, cyclosporine

For citation: Matsievich M.V., Bueverov A.O., Petrachenkova M.Yu. Alternative treatment regimens in autoimmune hepatitis: how justified is their choice? *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):##–##. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-##-##.

Received 13 August 2018;
accepted 3 September 2018

Mariya V. Matsievich – MD, PhD, Head of the Department of Gastroenterology¹

✉ 57 Gilyarovskogo ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 100 51 22. E-mail: macievich@gmail.com

Aleksey O. Bueverov – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Hepatology²; Chair of Medical and Social Expert Assessment and Out-Patient Therapy, Postgraduate Medical Training Faculty³; Leading Research Fellow, Department of Research on Innovative Therapy, Research Center³

Mariya Yu. Petrachenkova – MD, Gastroenterologist⁴

¹Tsentrosouz Clinical Hospital; 57 Gilyarovskogo ul., Moscow, 129110, Russian Federation

²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

⁴Medical Center “SM-Clinic”; 29 Marshala Timoshenko ul., 121359, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.