

Одобрено  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «10» ноября 2016 года  
Протокол №15

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

#### 1. Содержание:

Коды МКБ	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	2
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	3
Показания для госпитализации	20
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	21
Диагностика и лечение на стационарном уровне	21
Хирургическое лечение	21
Сокращения, используемые в протоколе	21
Список разработчиков протокола	24
Конфликт интересов	24
Список рецензентов	24
Список использованной литературы	24

## 2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9.

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
K76	Другие болезни печени	-	-

## 3. Дата разработки протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, гастроэнтерологи.

## 5. Категория пациентов: взрослые.

## 6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай– контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай–контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки.
C	Когортное или исследование случай–контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

## 7. Определение:

**Аутоиммунный гепатит** - хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, склонное к прогрессированию и характеризующееся повышением активности АСТ, АЛТ, гипергамма-глобулинемией, наличием аутоантител, пограничным гепатитом и портальной плазматочной инфильтрацией (гистологически), системными проявлениями и отчетливым ответом на иммуносупрессивную терапию.

Частота АИГ: 1,9 случаев на 100 000 населения в год.

## 8. Классификация:

**По типу выявляемых специфических аутоантител:**

Аутоантитела	Типы АИГ		
	1	2	3
Диагностически значимые ауто-АТ	ASMA, ANA, AAA	anti-LKM-1, anti-LC-1	anti-SLA, anti-SLA/LP
Ауто-АТ, имеющие	anti-SLA-1, anti-		

вспомогательное значение	SLA/LP, pANCA		
--------------------------	---------------	--	--

NB! При формулировке диагноза, помимо типа АИГ, необходимо также указывать активность (гистологическую и/или биохимическую), стадию заболевания, осложнения и внепеченочные проявления.

## **9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ**

### **1) Диагностические критерии:**

#### **Жалобы:**

- слабость;
- повышенная утомляемость;
- тошнота/рвота;
- артралгии;
- миалгии;
- кожный зуд;
- сыпь;
- отеки.

#### **Анамнез:**

- анорексия;
- абдоминалгия;
- аменорея;
- гирсутизм;
- алопеция;
- кушингоид;
- акне.

NB! В поздних стадиях заболевания возможны специфические симптомы заболевания печени – проявления портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

#### **Физикальное обследование:**

##### **Осмотр:**

- желтуха (69%);
- телеангиоэктазии (58%);
- асцит (20%);
- энцефалопатия (14%).

##### **Пальпация:**

- гепатомегалия (83%);
- спленомегалия (32%).

**Таблица – 1. Ассоциированные с АИГ заболевания:**

Гастроэнтерологические	<ul style="list-style-type: none"><li>• ВЗК (6%, в случае НЯК необходимо исключить ПСХ);</li><li>• целиакия спру (до 10%).</li></ul>
Гематологические	<ul style="list-style-type: none"><li>• гиперспленизм;</li><li>• АИГА;</li><li>• соombs-позитивная гемолитическая анемия;</li><li>• пернициозная анемия;</li><li>• идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;</li><li>• эозинофилия.</li></ul>
Эндокринные	<ul style="list-style-type: none"><li>• АИТ (12%);</li><li>• базедова болезнь(6%);</li><li>• сахарный диабет 1 типа;</li><li>• полигландулярный аутоиммунный синдром 1 типа (у детей с АИГ 2 типа);</li><li>• первичная надпочечниковая недостаточность.</li></ul>
Ревматологические	<ul style="list-style-type: none"><li>• РА, синдром Фелти;</li><li>• СКВ;</li><li>• полимиозит;</li><li>• смешанное ЗСТ;</li><li>• синдром Шегрена;</li><li>• ССД;</li><li>• узловатая эритема;</li><li>• лейкоцитокластический васкулит (манифестирует язвами в области голеней);</li><li>• болезнь Бехчета.</li></ul>
Другие	<ul style="list-style-type: none"><li>• фиброзирующий альвеолит;</li><li>• плеврит;</li><li>• пролиферативный гломерулонефрит;</li><li>• фебрильный панникулит;</li><li>• болезни кожи (отрубевидный лишай, КПЛ, пузырьчатка, витилиго, пигментная крапивница, синдром Свита);</li><li>• перикардит, миокардит;</li><li>• увеит;</li><li>• несахарный диабет.</li></ul>

**NB!** В исходе (на фоне) АИГ могут развиваться следующие осложнения:

- печеночная недостаточность;
- ЦП и его осложнения;
- ГЦК (реже чем при других гепатитах и строго ассоциируется с ЦП);
- внепеченочная онкопатология (у 5%);
- осложнения ИСТ (у 25% пациентов).

### **Лабораторные исследования**

### **Основные лабораторные обследования:**

- ОАК с определением уровня тромбоцитов;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, альбумин, общий холестерин, креатинин, мочевины, глюкоза, натрий, калий, ферритин, церулоплазмин);
- коагулограмма (МНО/ПВ);
- гамма-глобулин;
- иммуноглобулин G (повышение IgG, особенно при отсутствии ЦП, а также изолированное повышение IgG при нормальных IgA IgM);
- непрямая иммунофлуоресценция – тест выбора для определения ANA, SMA, LKM, LC-1; ИФА (ELISA/Western blotting) тест выбора для определения SLA/LP
- альфа-фетопrotein (АФП);
- маркеры гепатитов В (HBsAg), С (anti-HCV), D (anti-HDV);
- определение чувствительности к антибиотикам.

### **Дополнительные лабораторные обследования:**

- средний объем эритроцитов (с целью дифференциальной диагностики алкогольного поражения печени);
- среднее содержание гемоглобина в эритроците (с целью дифференциальной диагностики анемий);
- биохимический анализ крови (общий белок, ОЖСС, сывороточное железо, аммиак крови, калий, натрий, кальций, эргокальциферол);
- коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, Д-димер);
- маркеры гепатитов А (anti-HAV IgM, IgG), В (HBeAg, анти-HBcore IgM, анти-HBcore IgG, анти-HBs, анти-HBe) Е (anti-HEV IgM, IgG);
- альфа 1-антитрипсин;
- иммуноглобулин А, иммуноглобулин М, иммуноглобулин Е;
- ANCA;
- антитела к двуспиральной ДНК;
- гормоны щитовидной железы: Т4 свободный, ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе;
- кортизол.
- при выявлении маркеров ВГ: соответствующие вирусологические исследования: ПЦР: HCV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – качественный анализ; HDV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – определение вирусной нагрузки; HCV-РНК – определение вирусной нагрузки; определение генотипа HCV; HDV-РНК – определение вирусной нагрузки;
- маркер ВИЧ;
- определение группы крови;
- определение резус-фактора;
- определение тиопуриновой метилтрансферазы.

### **Инструментальные исследования:**

**Основные (обязательные) инструментальные обследования:**

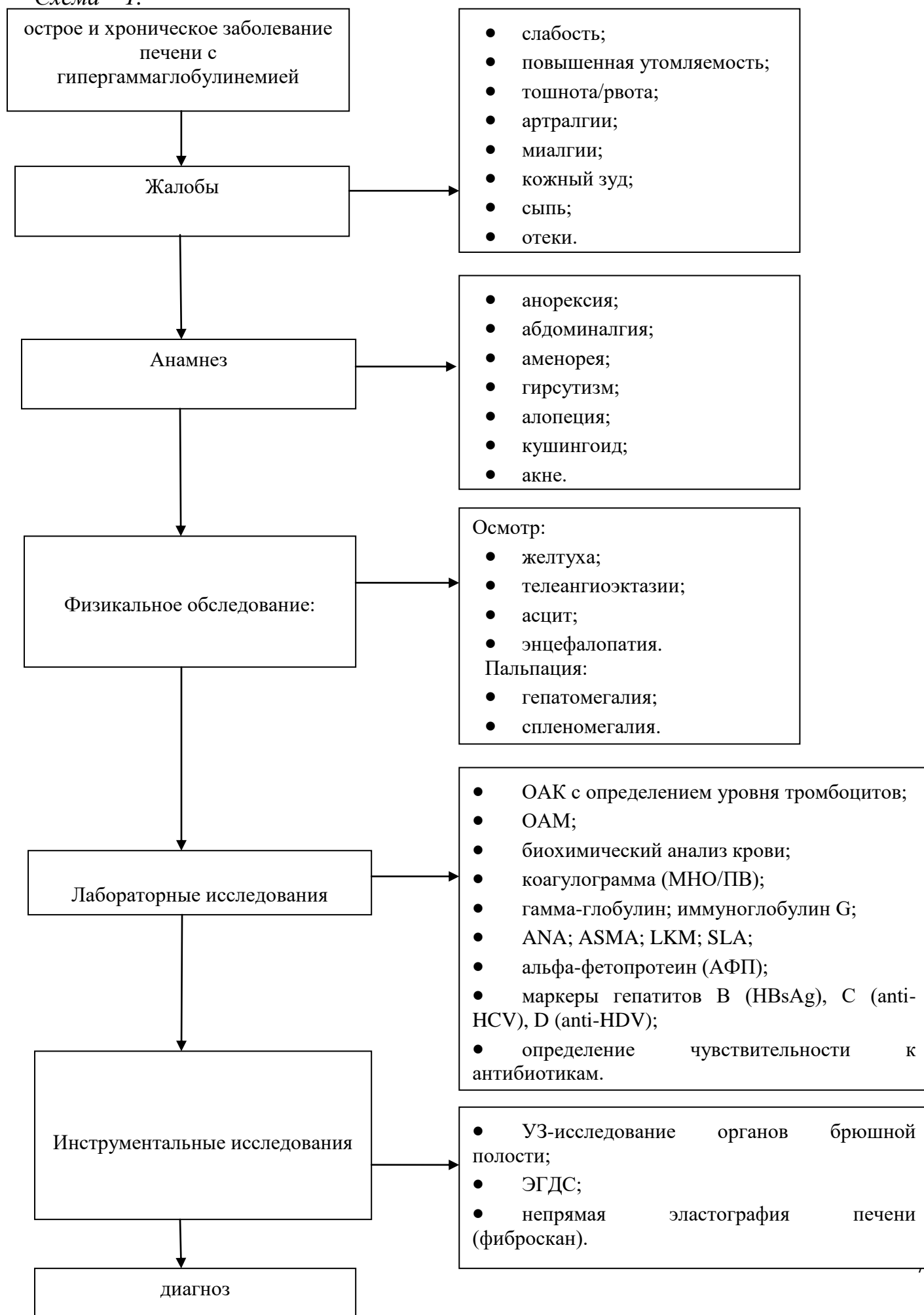
- УЗ-исследование органов брюшной полости;
- ЭГДС;
- непрямая эластография печени (фиброскан).

**Дополнительные инструментальные обследования:**

- доплерографическое исследование сосудов печени и селезенки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением;
- УЗИ органов малого таза;
- ЭхоКГ;
- ЭКГ;
- R-денситометрия трубчатых костей, позвоночника;
- офтальмоскопия;

## 2) Диагностический алгоритм:

Схема – 1.



**Таблица – 2. Особенности манифестации АИГ у отдельных категорий пациентов**

Категории пациентов	Особенности АИГ
АИГ с чертами с ПБХ (перехлестные с ПБХ/вариантные формы)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8–10%</li> <li>• По крайней мере 2 из 3 «Парижских» критериев для каждого из заболеваний</li> <li>• Для ПБХ:</li> <li>• <math>\uparrow</math> ЩФ <math>\geq 2</math> ВГН/ГГТ <math>\geq 5</math> ВГН</li> <li>• Наличие АМА</li> <li>• LBx: поражение желчных протоков</li> <li>• Для АИГ:</li> <li>• <math>\uparrow</math> АЛТ <math>\geq 5</math> ВГН</li> <li>• <math>\uparrow</math> IgG <math>\geq 2</math> ВГН/наличие SMA</li> <li>• LBx: тяжелый перипортальный/перисептальный лимфоцитарный ступенчатый некроз</li> </ul>
АИГ с чертами с ПСХ (перехлестные с ПСХ/вариантные формы)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7–14%</li> <li>• поражение крупных желчных протоков диагностируется с помощью ХПГ; МРХПГ может давать ложноположительные результаты</li> <li>• дифференцировать от склерозирования внутрипеченочных желчных протоков при заболеваниях печени с обширным фиброзом, узловой регенерацией и ЦП)</li> <li>• может быть показана ИСТ</li> </ul>
АИГ у беременных	<ul style="list-style-type: none"> <li>• редко манифестирует во время беременности, чаще – в послеродовом периоде</li> <li>• во время и после беременности АИГ должен быть заподозрен при поражении печени, сопровождающемся гипергаммаглобулинемией с изолированным повышением IgG</li> <li>• прогноз, как правило, благоприятный</li> <li>• у пациенток с ранее установленным АИГ во время беременности наступает ремиссия и заболевание активируется после родов</li> </ul>
АИГ после ТП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• возможен рецидив ранее существовавшего АИГ</li> <li>• вновь возникший АИГ:</li> <li>• у реципиентов трансплантата печени (после ТП по поводу других причин)</li> <li>• не является истинным АИГ</li> <li>• другие названия: посттрансплантационный иммунный гепатит, АИГ-подобная дисфункция графта, посттрансплантационный плазматочный гепатит</li> <li>• своевременная диагностика позволяет избежать потери</li> </ul>



	графта • тактика: усиление ИСТ, включая КС и AZA
Манифестация АИГ после вирусных инфекций	• возможна связь с вирусами гепатита А, Эпштейна-Барр, герпеса человека, кори
Манифестация АИГ после приема ЛС	• чаще после приема нитрофуранов, миноциклина, биологических препаратов: anti-TNF, интерферона), БАДов, трав • необходимо дифференцировать лекарственно-индуцированное повреждение печени от лекарственно-индуцированного АИГ
АИГ на фоне других аутоиммунных заболеваний	• тиреоидит Хашимото, базедова болезнь, витилиго алоpecia, РА, СД1, ВЗК, псориаз, СКВ, синдром Шегрена, целиакия, панникулит, мононеврит, пигментная крапивница, синдром Свита, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, полимиозит, гемолитическая анемия, увеит • у пациент/родственников 1 линии

NB! В диагностике АИГ следует учитывать также особенности клинического течения и ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями

**Таблица – 3. Клинические особенности различных типов АИГ**

Клинические особенности	Типы АИГ		
	1	2	3
Возраст	10 лет - взрослые	Дети (2-14 лет)	Взрослые (30-50 лет)
Женщины (%)	78	89	90
Сопутствующие аутоиммунные заболевания (%)	41	34	58
↑ γ-глобулинов	+++	+	++
HLA-ассоциации	B8, DR3, DR4	B14, Dr3, C4AQO	не установлены
Ответ на КС	+++	++	+++
Прогрессирование до ЦП (%)	45	82	75

**Таблица – 4. Внепеченочные проявления в зависимости от типа АИГ**

АИГ 1 типа	АИГ 2 типа
------------	------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>• тиреоидит</li> <li>• базедова болезнь</li> <li>• НЯК</li> <li>• увеит, целиакия, пернициозная анемия, синдром Шегрена, смешанное ЗСТ, CREST-синдром</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сахарный диабет 1 типа</li> <li>• аутоиммунный тиреоидит</li> <li>• витилиго</li> <li>• синдром витилиго + дистрофия ногтей + алопеция, ПГАИС 1 типа</li> </ul>
---	--

С целью стандартизации диагностики АИГ используются упрощенная и оригинальная балльные системы оценки Международной группы по аутоиммунному гепатиту (IAIHG, International Autoimmune Hepatitis Group 1999 г.).

**Таблица – 5. Упрощенная система оценки АИГ**

Критерии / Баллы	1 балл	2 балла
Антитела	ANA и/или ASMA $\geq 1:40$	ANA и/или ASMA $\geq 1:80$
	LKM $\geq 1:40$	SLA (+)
Ig G	> верхней границы нормы	> в 1,1 раза верхней границы нормы
Гистология	соотносится (признаки хронического гепатита с лимфоцитарной инфильтрацией)	типична (наличие пограничного гепатита, лимфоцитарной /лимфоплазматической инфильтрации портальных трактов с распространением в дольки, формирование розеток из гепатоцитов)
Наличие ВГ		отсутствуют

**Интерпретация:** Сумма  $\geq 6$ : вероятный АИГ, сумма  $\geq 7$ : определенный АИГ.

**Таблица – 6. Оригинальная система оценки АИГ**

Категория	Фактор	Баллы
Пол	Женский	+2
ЩФ/АСТ (АЛТ) (количество норм)	>3	-2
	<1,5	+2
$\gamma$ -глобулин/IgG (количество норм)	>2,0	+3
	1,0-2,0	+2
	1,0-1,5	+1
	<1,0	0
Титры ANA, SMA/LKM-1	>1:80	+3

	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
АМА	+	-4
Маркеры активной инфекции ВГ	+	-3
	--	+3
Прием гепатотоксичных ЛС	+	-4
	--	+1
Прием алкоголя	<25 г/сутки	+2
	>60 г/сутки	-2
Сопутствующие АИЗ	Любое внепеченочное АИЗ	+2
Другие ауто-АТ	Anti-SLA/LP, AAA, pANCA	+2
Гистологические особенности	пограничный гепатит	+3
	плазматические клетки	+1
	розетки	+1
	ничего из указанного	-5
	билиарные изменения	-3
	атипичные изменения	-3
HLA	DR3/DR4	+1
Ответ на терапию	ремиссия	+2
	ремиссия с рецидивом	+3

**Таблица – 7. Интерпретация:**

	Оценка перед лечением, баллы	Оценка после лечения, баллы
Диагноз точен	>15	>17
Диагноз вероятен	10-15	12-17

### 3) Дифференциальный диагноз

**Таблица – 8. Дифференциальный диагноз АИГ**

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
ПБХ	Общие клиническо-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТП, АМА, АМА2, IgM, липидограмма, в сложных случаях	Отсутствие синдрома холестаза, дислипидемии, отрицательные

		LBx	результаты АМА, АМА2, нормальный уровень IgM
ПСХ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТПб, pANCA, ЭРХПГ, МР-холангиография, в сложных случаях LBx	Отсутствие синдрома холестаза, отсутствие изменений желчных протоков на холангиограммах
ОВГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HDV IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM, ПЦР (HCV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты молекулярных тестов
ХГС, ХГВ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	HBsAg, anti-HDV, anti-HCV, ПЦР (HCV РНК, HBV ДНК, HDV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты молекулярных тестов
НАСГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Физикальный осмотр, ФПП, липидограмма, глюкоза крови, инсулин, HbA1c, УЗИ органов брюшной полости, в сложных случаях LBx	Отсутствие признаков метаболического синдрома (в т.ч. ожирения, АГ, инсулинорезистентности, СД2, дислипидемии), признаков стеноза печени при УЗИ и LBx
Гемохроматоз и симптомы перегрузки железом	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Железо, ферритин в сыворотке крови, генетические исследования, в сложных случаях LBx	Отсутствие клинико-лабораторных признаков перегрузки железом, отрицательные результаты генетических исследований, отсутствие сидероза печени
Лекарственное повреждение печени	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Анамнез, ФПП, IgE, тест повреждения нейтрофилов, генетические исследования, в сложных случаях LBx	Отсутствие связи с приемом причинного препарата, отрицательные результаты алерготестов и генетических исследований

#### 4) Тактика лечения

##### Цель лечения:

- достижение полной ремиссии заболевания

- предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и развития осложнений

**Немедикаментозное лечение и общие мероприятия** включают:

- при высокой активности и декомпенсации цирроза - полупостельный режим;
- рекомендации по питанию в рамках диеты № 5:
  - исключение алкоголя;
  - ограничение животного жира;
  - при асците - ограничение поваренной соли с сохранением достаточной калорийности и потреблением белка не менее 1,3 г/кг/сутки;
  - у пациентов с избыточным весом – гипокалорийная диета
  - у пациентов, получающих КС – саплементация витамином D, адекватное потребление кальция (молоко и молочные продукты, содержащие кальций добавки к пище);
- физические упражнения;
- вакцинация против гепатитов А, В и ежегодная вакцинация против гриппа;
- защита от УФО у пациентов, находящихся на ИСТ.

**Медикаментозное лечение** включает иммуносупрессивную терапию, а также терапию осложнений в случае продвинутого заболевания печени.

**Таблица – 9. Показания к назначению иммуносупрессивной терапии**

Показания к ИСТ	Критерии
Абсолютные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АСТ &gt;10 ВГН*</li> <li>• АСТ &gt;5 ВГН + <math>\gamma</math>-глобулины &gt;2 ВГН*</li> <li>• Мостовидный/мультицинарный некроз (гистологически)*</li> <li>• АЛТ &gt;3 ВГН или ИГА &gt;4 ВГН при тяжелом фиброзе / ЦП#</li> </ul>
Относительные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие симптомов (слабость, артралгия, желтуха)*#</li> <li>• АСТ и/или <math>\gamma</math>-глобулины ниже пороговых значений*#</li> <li>• пограничный гепатит (при отсутствии других гистологических признаков АИГ)*</li> </ul>
Нет показаний или имеются противопоказания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• бессимптомные формы с нормальными/почти нормальными показателями АСТ и/или <math>\gamma</math>-глобулинов*#</li> <li>• неактивный ЦП/минимальное портальное воспаление*</li> <li>• тяжелая цитопения (Лейк &lt; <math>2,9 \times 10^9</math>/л/Тц &lt; <math>50 \times 10^9</math>/л)/известный дефицит ТРМТ (для AZA)*</li> <li>• компрессионные переломы позвоночника, психоз, тяжелый СД, неконтролируемая АГ, известная непереносимость преднизолона, AZA*</li> </ul>

\* Рекомендации AASLD 2010

# Рекомендации EASL 2015

При проведении ИСТ учитывают следующие положения:

- ИСТ назначается по строгим показаниям
- Режимы ИСТ включают монотерапию преднизолоном/его комбинацию с азатиоприном/другими препаратами
- Комбинированная терапия (преднизолон с одновременным/последующим добавлением AZA) рекомендуется в качестве первой линии
- Начальная доза преднизолона составляет 0,5-1 кг/сутки; более высокие дозы могут быстрее индуцировать ремиссию
- AZA назначается при уровне билирубина ниже 100 мкмоль/л в начальной дозе 50 мг/сутки, которая может повышаться до 1-2 мг/кг
- Лечение зависит от ответа и может быть индивидуализировано
- Индукцию ИСТ предпочтительно начинать в стационаре
- Режимы ИСТ, рекомендуемые различными международными сообществами, могут отличаться. Ниже приводятся рекомендации AASLD 2010 (таблица 12).

**Таблица – 10. Режимы ИСТ**

	Монотерапия	Комбинированная терапия	
	преднизолон, мг/сутки	преднизолон, мг/сутки	азатиоприн, мг/сутки
1 неделя	60	30	50
2 неделя	40	20	50
3 неделя	30	15	50
4 неделя	30	15	50
Далее	20	10	50
Основания для выбора	<ul style="list-style-type: none"> <li>• цитопения</li> <li>• дефицит ТРМТ</li> <li>• беременность</li> <li>• онкопатология</li> <li>• предполагаемый короткий/пробный курс (менее 6 мес.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• постменопауза</li> <li>• остеопороз</li> <li>• лабильный диабет</li> <li>• ожирение</li> <li>• акне</li> <li>• эмоциональная лабильность</li> <li>• гипертензия</li> </ul>	

Исходы ИСТ при АИГ и тактика.

**Таблица – 11. Исходы ИСТ**

Исход	Критерии	Тактика
Полный ответ (ремиссия)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• исчезновение симптомов</li> <li>• нормализация трансаминаз/↑ не &gt; 2N</li> <li>• нормальные уровни БИЛ и глобулинов</li> <li>• нормальная гистология/минималън</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИСТ должна быть продолжена не менее 3 лет в общей сложности и не менее 2 лет после полной нормализации активности трансаминаз и уровня IgG</li> <li>• у пациентов с биохимической ремиссией свыше 2 лет, перед отменой терапии показана LBx, и в случае наличия гистологической активности (HAI &gt;3) лечение не должно</li> </ul>

	ое воспаление без пограничного гепатита (запаздывает на 3-6 месяцев)	прекращаться <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ дозы преднизолона в течение 6 неде (2,5 мг/нед;) с последующей отменой AZA</li> <li>• мониторинг рецидивов</li> </ul>
Частичный ответ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• незначительное / отсутствие улучшения клинических, лабораторных, гистологических данных во время ИСТ</li> <li>• отсутствие ремиссии в течение 3 лет ИСТ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• при подтверждении АИГ и приверженности, дозы преднизолона, AZA должны быть повышены/использованы альтернативные режимы терапии</li> <li>• у пациентов с частичным ответом на комбинированный режим AZA+ преднизолон возможно увеличение дозы AZA до 2 мкг/сутки совместно с преднизолоном 5-10 мг/сутки с повторной биопсией в течение следующих 12-18 месяцев</li> <li>• у пациентов с частичным ответом на будесонид*-содержащий режим, показана замена будесонида* на преднизолон (&gt;20 мг/сутки)</li> <li>• в целом, ИСТ неопределенной длительности с подбором минимальных поддерживающих доз, предотвращающих ухудшение</li> <li>• мониторинг декомпенсации</li> </ul>
Неудачи терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ухудшение клинических, лабораторных, гистологических показателей несмотря на приверженность к терапии</li> <li>• развитие желтухи, асцита, ПЭ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• повод для оценки диагноза и приверженности к лечению</li> <li>• преднизолон 60 мг/сутки + AZA 150 мг/сутки не &lt; 1 мес, ↓ доз Преднизолона на 10 мг и AZA на 50 мг ежемесячно при улучшении до стандартных поддерживающих</li> <li>• альтернативные режимы ИСТ</li> </ul>
Рецидив	<ul style="list-style-type: none"> <li>• появление симптомов после отмены ИСТ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• возобновление ИСТ, чаще в индукционном режиме</li> <li>• в ряде случаев ранняя диагностика рецидива позволяет обойтись меньшими дозами ИСТ</li> <li>• пациенты с рецидивом после отмены адекватной ИСТ/с активацией АИГ во время поддерживающей ИСТ нуждаются в ИСТ неопределенной длительности</li> </ul>

NB! В ряде случаев ИСТ сопровождается развитием побочных явлений и осложнений, требующих ее модификации.

**Таблица – 12. Наиболее частые побочные явления стандартной ИСТ**

Побочные явления	Проявления	Тактика
------------------	------------	---------

Общие для преднизолона и AZA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• непереносимость, противопоказания (10%)</li> <li>• инфекции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ дозы/отмена причинного препарата</li> <li>• прием переносимого препарата в подобранной дозе</li> <li>• назначение антибактериальных и противовирусных препаратов</li> </ul>
Для преднизолона	<ul style="list-style-type: none"> <li>• стероидозависимость</li> <li>• кушингоид (у 80% в течение 2 лет ИСТ)</li> <li>• остеопороз с компрессионными переломами позвоночника</li> <li>• СД</li> <li>• катаракта</li> <li>• эмоциональная лабильность</li> <li>• акне</li> <li>• ульцерогенный эффект</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отмена у пациентов с развившимся тяжелым ожирением, косметическими дефектами/остеопорозом</li> <li>• у пациентов без ЦП при нежелательности приема преднизолона в качестве индукционной терапии может быть использована комбинация Будесонид* + AZA.</li> <li>• назначение антисекреторных препаратов</li> <li>• препараты кальция, витамин Д3, бисфосфонаты</li> </ul>
Для AZA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• побочные явления минимальны при используемых поддерживающих дозах (50 мг/сутки)</li> <li>• холестаз, тошнота, рвота, высыпания, цитопения (лейкопения), панкреатит, тератогенность (требуется уточнения), онкогематологические заболевания (требуется уточнения)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отмена у пациентов с развившимися побочными явлениями</li> <li>• у пациентов с непереносимостью AZA, препаратом выбора второй линии терапии является MMF (эффективность и длительность при длительном применении требуют изучения). Альтернативной опцией является 6-MP</li> <li>• использование AZA во время беременности только в случаях, когда риск превышает пользу</li> </ul>

Помимо стандартных режимов в случаях их неэффективности и/или развития побочных эффектов, возможны альтернативные режимы терапии.

**Таблица – 13. Альтернативные режимы ИСТ**

Препарат	Режим	Комментарии
Будесонид*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 мг 3 раза в сутки со снижением дозы по достижении ответа</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• в комбинации с AZA (1-2 мг/кг/сутки) у пациентов без ЦП</li> </ul>
Мофетила микофенолат	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 г 2 раза в сутки, поддерживающие дозы – 500 мгх2/сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• у сложных пациентов, при непереносимости AZA</li> <li>• в комбинации с преднизолоном</li> <li>• противопоказан при беременности</li> </ul>



NB! Существуют особые случаи АИГ, которые требуют дифференцированного подхода.

**Таблица – 14. Особые случаи АИГ**

Особые случаи	Тактика
Острое начало/выраженная активация/тяжелый АИГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• диагноз при остром начале сложен [ANA (-), низкий IgG]</li> <li>• риск острой печёночной недостаточности при отсутствии лечения</li> <li>• начало лечения возможно с пульс-терапии (метилпреднизолон 1000 мг/сутки – 3 дня)</li> <li>• должны быть назначены высокие дозы КС в/в (<math>\geq 1</math> мг/кг) как можно раньше. При отсутствии эффекта в течение 7 дней пациент рассматривается в качестве кандидата для экстренной ТП</li> </ul>
Фулминантный гепатит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• высокие дозы иммуносупрессоров</li> <li>• ТП (5-летняя выживаемость – до 90%)</li> </ul>
Мягкий АИГ (с низкой активностью трансаминаз)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наблюдение в динамике, биопсия печени каждые 2 года</li> <li>• УДХК 500-1000 мг/сутки</li> </ul>
ЦП в исходе АИГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• адекватная ИСТ</li> <li>• при неактивном ЦП ИСТ не показана</li> <li>• скрининг ГЦК (опухолевые маркеры + УЗИ)</li> <li>• при конечной стадии – ТП</li> </ul>
АИГ в сочетании с ПБХ (синдром «перехлеста», АИГ-ПБХ вариантный синдром)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• показана комбинация УДХК с ИСТ, а также патогенетическая терапия ПБХ согласно соответствующему протоколу (препараты кальция и/или бисфосфонаты, жирорастворимые витамины, противозудные препараты)</li> <li>• у пациентов с превалирующими чертами АИГ альтернативным подходом является начало лечения с ИСТ и добавление УДХК при недостаточной эффективности в отношении ПБХ</li> </ul>
АИГ в сочетании с ПСХ (синдром «перехлеста», АИГ-ПСХ вариантный синдром)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• показана комбинация УДХК с ИСТ, а также патогенетическая терапия ПБХ согласно соответствующему протоколу (противозудные препараты)</li> <li>• у пациентов с превалирующими чертами АИГ альтернативным подходом является начало лечения с ИСТ и добавление УДХК при недостаточной эффективности в отношении ПБХ</li> </ul>

АИГ в сочетании с ХГС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• первоочередное лечение АИГ</li> <li>• высокие дозы ИСТ могут вызвать активацию ВГС</li> <li>• применение интерферона противопоказано</li> <li>• при использовании безинтерфероновых режимов учитываются лекарственные взаимодействия</li> </ul>
АИГ после ТП (рецидив/вновь возникший)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• лечится согласно стандартным подходам при АИГ</li> </ul>
АИГ и беременность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• контролируемый АИГ не является противопоказанием для беременности и грудного вскармливания</li> <li>• согласно рекомендациям AASLD (2010), BSG (2011), EASL (2015), поддерживающая терапия AZA±преднизолон должна быть продолжена</li> <li>• активация возможна в 1 триместре и особенно после родов, что может потребовать интенсификации ИСТ</li> <li>• MMF противопоказан при беременности</li> </ul>

NB! В случае наличия осложнений цирроза печени/печеночной недостаточности, помимо ИСТ, назначается их лечение согласно соответствующим протоколам.

### Перечень основных лекарственных средств

**Таблица – 15. Перечень основных лекарственных средств.**

МНН	Фармакотерапевтическая группа
Преднизолон	глюкокортикостероиды
Азатиоприн	иммунодепрессанты
Урсодезоксихолевая кислота	препарат, влияющий на функции печени

### Перечень дополнительных лекарственных средств

**Таблица – 16. Перечень дополнительных лекарственных средств**

МНН	Фармакотерапевтическая группа
Будесонид*	глюкокортикостероиды
Мофетила микофенолат	иммунодепрессанты селективные
Цефотаксим	цефалоспорины III поколения
Цефтриаксон	цефалоспорины III поколения
Ципрофлоксацин	фторхинолоны
Офлоксацин	фторхинолоны
Ацикловир	противовирусный препарат

Ганцикловир	противовирусный препарат
Пантопразол	ингибитор протонной помпы
Эзомепразол	ингибитор протонной помпы
Рабепразол	ингибитор протонной помпы
Ранитидин	H2-гистаминоблокатор
Кальцитриол	витамин D и его аналоги
Кальций д3	препараты кальция
Альфакальцидол	Витамин D и его аналоги
Кальция карбонат + колекальциферол	
Кальция карбонат + кальция лактоглюконат	
Алендроновая кислота	бисфосфонаты
Ибандроновая кислота	бисфосфонаты

NB! \*Применение препарата после регистрации в РК.

#### 5) Показания для консультации специалистов:

- при сочетании АИГ с другими аутоиммунными заболеваниями, а также при развитии побочных эффектов ИСТ может потребоваться консультация ревматолога, гематолога, дерматолога, офтальмолога, эндокринолога, инфекциониста;
- на стадии цирроза показана консультация хирурга-трансплантолога.

#### 6) Профилактические мероприятия: нет.

#### 7) Мониторинг состояния пациента

**Таблица – 17. Мониторинг состояния пациента.**

Клинические ситуации	Объем обследования
Все пациенты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ФПП (как минимум АЛТ, АСТ, БИЛ, МНО, альбумин, общие глобулины/γ-глобулин) еженедельно в первые 6-8 недель ИСТ, далее – каждые 2-3 месяца</li> <li>• биопсия печени (верификация заболевания, его активности и тяжести; спустя 1 год после нормализации трансаминаз - гистологической ремиссии)</li> <li>• дерматологический мониторинг немеланомного рака кожи у пациентов на длительной ИСТ</li> </ul>
ЦП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АФП + УЗИ каждые 6 месяцев (скрининг ГЦК)</li> </ul>
Лечение КС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• денситометрия позвоночника и бедренных костей перед началом терапии и далее ежегодно</li> <li>• офтальмологический осмотр (на предмет катаракты, глаукомы) периодически</li> <li>• ОАК, глюкоза крови – периодически</li> </ul>

Лечение AZA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ОАК ежемесячно в период ИСТ</li> <li>• функциональные пробы почек – ежемесячно</li> <li>• при возможности – определение ТРМТ</li> </ul>
-------------	--

#### 8) Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация ФПП
- отсутствие прогрессирования/ регрессия заболевания печени.

### 10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

#### 1) Показания для плановой госпитализации:

- тяжелые формы АИГ;
- фульминантный гепатит;
- цирроз печени с осложнениями;
- аутоиммунный гепатит у беременных;
- биопсия печени;
- неэффективность терапии и токсичность препаратов на амбулаторном уровне.

#### 2) Показания для экстренной госпитализации:

- фульминантный гепатит/тяжелые, молниеносные формы гепатита;
- цирроз печени с осложнениями;

### 11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ: нет.

### 12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

#### 1) Диагностические мероприятия:

Жалобы и анамнез: смотрите пункт 9, подпункт 9.1.

#### 2) Диагностический алгоритм: смотрите пункт 9, подпункт 9.2.

#### 3) Перечень основных диагностических мероприятий: смотрите пункт 9, подпункт 9.3.

#### 4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- доплерографическое исследование сосудов печени и селезенки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением;
- УЗИ органов малого таза;
- ЭхоКГ;
- ЭКГ;
- R-денситометрия трубчатых костей, позвоночника;
- офтальмоскопия;
- биопсия печени – гистологическое исследование (пограничный гепатит перипортальный некроз, розеткообразование, эмperiополез).

**5) Тактика лечения:** смотрите пункт 9, подпункт 9.4.

Хирургическое вмешательство, с указанием показаний для оперативного вмешательства:

Жизнеугрожающие осложнения ЦП (варикозное расширение вен пищевода и желудка, резистентный асцит) служат показанием к выполнению хирургических вмешательств, таких как:

- склерозирование/лигирование варикозных вен;
- наложение портокавальных анастомозов;
- трансюгулярное портокавальное шунтирование;
- трансплантация печени.

**6) Показания для консультации специалистов:** смотрите пункт 9, подпункт 9.11.

**7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**

- острая печеночная недостаточность

**8) Индикаторы эффективности лечения.**

- нормализация функциональных проб
- отсутствие прогрессирования/ регрессия заболевания печени.

**13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ:** нет.

**14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ:** нет.

**15. Сокращения, используемые в протоколе:**

6-MP	—	6-меркаптопурин
AAA	—	антиактиновые антитела
AASLD	—	Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
ANA	—	антинуклеарные антитела
ANCA	—	antineйтрофильные цитоплазматические антитела
Anti-HAV IgM	—	антитела класса IgM к вирусу гепатита А
Anti-HCV	—	антитела к антигенам вируса гепатита С
Anti-HEV Ig M	—	антитела класса IgM к вирусу гепатита Е
anti-LC-1	—	антитела к цитозольному антигену печени 1 типа
anti-LKM-1	—	Аутоантитела к микросомам печени и почек 1 типа
anti-SLA	—	антитела к растворимому антигену печени
anti-SLA/LP	—	антитела к растворимому антигену печени/антитела против антигена печени и поджелудочной железы
ASMA	—	антитела к гладкой мускулатуре

AZA	–	азатиоприн
BSG	–	Британское общество гастроэнтерологов
HBsAg	–	поверхностный антиген вируса гепатита В
HCV RNA	–	рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
HBV DNA	–	дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
IAIHG	–	международная группа по изучению аутоиммунного гепатита
LBx	–	биопсия печени
LKM	–	антитела к микросомам печени
MMF	–	мофетила микофенолат
pANCA	–	перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
TPMT	–	тиопуриновая метилтрансфераза
АГ	–	артериальная гипертензия
АИГ	–	аутоиммунный гепатит
АИГА	–	аутоиммунная гемолитическая анемия
АИЗ	–	аутоиммунное заболевание
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АМА/А МА-М2	–	антимитохондриальные антитела
Анти-ТГ	–	антитела к тиреоглобулину
АСТ	–	аспартатаминотрансфераз
Ауто-АТ	–	ауто-антитела
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
БАК	–	биохимический анализ крови
БИЛ	–	билирубин
ВГН	–	верхняя граница нормы
ГГТП	–	гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	–	гепато-целлюлярная карцинома
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ЗСТ	–	заболевания соединительной ткани
ИГА	–	индекс гистологической активности
ИПП	–	ингибитор протонной помпы
ИСТ	–	иммуносупрессивная терапия
ИФН- терапия	–	интерфероновая терапия
КС	–	кортикостероиды
КТ	–	компьютерная томография
МНО	–	международное нормализованное отношение
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НАСГ	–	неалкогольный стеатогепатит
НПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
НЯК	–	неспецифический язвенный колит

ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ОБП	–	органы брюшной полости
ОВГ	–	острый вирусный гепатит
ОЖСС	–	общая железосвязывающая способность сыворотки
ПБЦ(Х)	–	первичный билиарный цирроз (холангит)
ПВ	–	протромбиновое время
ПСХ	–	первичный склерозирующий холангит
ПТИ	–	протромбиновый индекс
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
СД	–	сахарный диабет
СКВ	–	системная красная волчанка
СРБ	–	С-реактивный белок
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
Т4	–	тироксин
ТП	–	трансплантация печени
ТТГ	–	тиреотропный гормон
Тц –	–	тромбоциты
ТЦП	–	тромбоцитопения
ТЦПП	–	тромбоцитопеническая пурпура
УДХК	–	урсодезоксихолевая кислота
УЗДГ	–	ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФПП	–	функциональные пробы печени
ХВГ	–	хронический вирусный гепатит
ХГ	–	хронический гастрит
ЦП	–	цирроз печени
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
ЭГДС	–	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭхоКГ	–	эхокардиография

#### **16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, председатель Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, AASLD, APASL, Комитета экспертов ВОЗ, Алматы, Казахстан;
- 2) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, руководитель Центра гепатологии АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», главный внештатный гастроэнтеролог-гепатолог МЗСР РК,

заместитель председателя Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Астана, Казахстан;

3) Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр медицины, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Алматы, Казахстан;

4) Конысбекова Алия Анапьяровна – ведущий специалист Республиканского координационного центра гепатологии и гастроэнтерологии КФ «УМС»;

5) Мажитов Талгат Мансурович – доктор медицинских наук, профессор АО «Медицинский университет Астана», профессор кафедры клинической фармакологии и интернатуры, клинический фармаколог.

**17. Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**18. Список рецензентов:** Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, Вице-президент Российского общества по изучению печени, член EASL, Москва, Россия;

Жанкалова Зульфия Мейрхановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РГП на ПХВ «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

**19. Условия пересмотра:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

**20. Список использованной литературы:**

1) Guideline] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. Jun 2010; 51(6):2193-213.

2) Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. Jul 13 2011; iLiver: <http://www.iliver.eu/>

3) Czaja et al. *Hepatology* 2002;36:479

4) Manns et al. *Hepatology* 2006;43:S132

5) Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company; 1998:1265-1274.; DC Wolf, UV Raghuraman, BS Anand, R Baldassano et al. Autoimmune Hepatitis . Medscape (Updated: Oct 31, 2014): <http://emedicine.medscape.com/article/172356-clinical>.

6) DC Wolf, UV Raghuraman, BS Anand, R Baldassano et al. Autoimmune Hepatitis Clinical Presentation. Medscape (Updated: Oct 31, 2014): <http://emedicine.medscape.com/article/172356-clinical>



- 7) Caprai S, Vajro P, Ventura A, et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Jul 2008;6(7):803-6.; DC Wolf, UV Raghuraman, BS Anand, R Baldassano et al. Autoimmune Hepatitis . Medscape (Updated: Oct 31, 2014): <http://emedicine.medscape.com/article/172356-clinical>.
- 8) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. *J Hepatol*. Nov 1999;31(5):929-38; Wiegard C, Schramm C, Lohse AW. *Semin Liver Dis*. Aug 2009;29(3):254-61.
- 9) *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213
- 10) Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. *Gastroenterology*. Oct 2010;139(4): 1198-206
- 11) Manns MP<sup>1</sup>, Strassburg CP. Therapeutic strategies for autoimmune hepatitis.
- 12) *Dig Dis*. 2011;29(4):411-5. doi: 10.1159/000329805. Epub 2011 Aug 30; iLiver: <http://www.iliver.eu/>
- 13) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Gershwin E. *Semin Liver Dis*. 2007;27(2):214-226;
- 14) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H et al. *Hepatol Int*. 2009;3:556-562;
- 15) Manns MP<sup>1</sup>, Strassburg CP. *Dig Dis*. 2011;29(4):411-5. doi: 10.1159/000329805;
- 16) Strassburg CP, Manns MP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:673-687;
- 17) \*Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol*. Feb 2006;44(2):400-6. [Medline].
- 18) Tripathi D, Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. *Semin Liver Dis*. Aug 2009;29(3):286-96. [Medline].
- 19) Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. Oct 2000;32(4 Pt 1):693-700. [Medline].
- 20) Duclos-Vallee JC, Sebag M, Rifai K, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut*. Jun 2003;52(6):893-7. [Medline].; Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, Bastiampillai RJ, Bain VG, Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. Sep 29 2009;15(10):1254-1261. [Medline].
- 21) Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut*. 1980;21:78-83
- 22) Czaja AJ, Freese DK. American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36:479-4972;

23) Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorham, Edward L. Krawitt, Giordina Mieli-Vergani, Diego Vergani, and John M. Vierling. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis 2010 (AASLD)