

Ведення хворих на аутоімунні захворювання печінки на основі останніх рекомендацій EASL з урахуванням власного досвіду

Ю. М. Степанов¹, С. В. Косинська¹, О. В. Павленко²

¹ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна, ²Одеський національний медичний університет, Україна

До аутоімунних захворювань печінки належать аутоімунний гепатит (АІГ), первинний біліарний цирроз/холангіт (ПБХ), первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) та аутоімунні холангіопатії. Вони є рідкими, недостатньо вивченими, а отже складними для розуміння та ведення навіть вузькопрофільними спеціалістами.

Мета роботи – надати сучасне уявлення про аутоімунні захворювання печінки та їхні особливості.

Важливо розрізняти АІГ, ПБХ, ПСХ. Епідеміологічні дані свідчать про їхню низьку поширеність, але спостерігають її збільшення. Уражають осіб молодого та середнього віку, АІГ і ПБХ діагностують частіше в жінок, ПСХ – у чоловіків. Етіологічні чинники залишаються невідомими, розглядається роль вірусно-бактеріальних, токсичних, медикаментозних агентів, що змінюють імунну систему з формуванням аутоантител. Мають значення генетичні фактори. Діагностика базується на характерних ознаках. АІГ може перебігати як гострий чи хронічний гепатит, цироз або фульмінантна печінково-клітинна недостатність, тривало може бути безсимптомним. Для ПБХ і ПСХ характерна клініка холестазу – шкірний свербіж, жовтяниця, зміни шкіри. На пізніх стадіях розгортається картина цирозу печінки. У печінкових пробах при АІГ переважає цитоліз, який сягає великих значень, при ПБХ та ПСХ – холестаз із високими лужною фосфатазою та ГГТП. Діагностика за маркерами має провідне значення в нашій країні. На користь АІГ свідчить визначення ANA, SMA, анти-LKM, анти-SLA, анти-LP анти-LC1, ASGP-R, підвищення IgG. Високоспецифічним маркером ПБХ є AMA-M2, при ПСХ можуть виявлятися р-ANCA. Серед візуалізуючих методів гепатобіліарної системи виділено МРХПГ як точний метод оцінювання протокової системи при ПСХ та еластограму печінки для визначення ступеня фіброзу при її різних захворюваннях. Лікування аутоімунних захворювань печінки, згідно з останніми рекомендаціями EASL, включає імуносупресивну терапію гормонами, азатиоприном, іншими цитостатиками, УДХК. Оскільки дані доказової медицини лімітовані, вважається, що в лікуванні таких хворих має перевагу думка лікаря-експерта. Наведено клінічні приклади, що наочно демонструють особливості ведення цих хворих.

Висновки. Діагностика та лікування аутоімунних захворювань печінки є складним процесом. У цьому допомагають сучасні рекомендації, поряд з тим мають значення клінічний досвід лікаря та індивідуальні дані конкретного хворого.

Ключові слова:

аутоімунний гепатит, первинний біліарний цирроз/холангіт, первинний склерозуючий холангіт, характерні ознаки, діагностика, сучасне лікування.

Патологія. – 2018. – Т. 15, № 1(42). – С. 101–108

DOI:

10.14739/2310-1237.2018.1.127703

E-mail:

stepanovgastro@i.ua, kosinskay@gmail.com

Ведение больных с аутоиммунными заболеваниями печени на основе последних рекомендаций EASL с учетом собственного опыта

Ю. М. Степанов, С. В. Косинская, Е. В. Павленко

К аутоиммунным заболеваниям печени относят аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз/холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и аутоиммунные холангиопатии. Они являются редкими, недостаточно изученными, поэтому сложными для понимания и ведения даже узкопрофильными специалистами.

Цель работы – предоставить современное представление об аутоиммунных заболеваниях печени и их особенностях.

Важно четко различать АИГ, ПБХ, ПСХ. Эпидемиологические данные свидетельствуют об их низкой распространенности, но отмечается ее рост. Поражают лиц молодого и среднего возраста, АИГ и ПБХ диагностируют чаще женщин, ПХ – у мужчин. Этиологические факторы остаются неизвестными, рассматривается роль вирусно-бактериальных, токсических, медикаментозных агентов, которые изменяют иммунную систему с формированием аутоантител. Имеют значение генетические факторы. Диагностика основывается на характерных признаках. АИГ может протекать как острый или хронический гепатит, цирроз или фульминантная печеночно-клеточная недостаточность, длительно может быть бессимптомным. Для ПБХ и ПСХ характерна клиника холестаза – кожный зуд, желтуха, изменения кожи. На поздних стадиях разворачивается картина цирроза печени. В печеночных пробах при АИГ преобладает цитоліз, достигающий высоких значений, при ПБХ и ПСХ – холестаз с высокими щелочной фосфатазой и ГГТП. Диагностика по маркерам имеет решающее значение в нашей стране. В пользу АИГ свидетельствуют обнаружение ANA, SMA, анти-LKM, анти-SLA, анти-LP анти-LC1, ASGP-R, повышение IgG. Високоспецифичным маркером ПБХ является AMA-M2, при ПСХ могут определяться р-ANCA. Среди визуализирующих методов гепатобилиарной системы выделены МРХПГ как точный метод оценки протоковой системы при ПСХ и эластограмму печени для установления степени фиброза при ее различных заболеваниях. Лечение аутоиммунных заболеваний печени, согласно последним рекомендациям EASL, включает иммуносупрессивную терапию гормонами, азатиоприном, другими цитостатиками, УДХК. Поскольку данные доказательной медицины лимитированы, считается, что в лечении таких больных перевешивает мнение врача-эксперта. Приведены клинические примеры, демонстрирующие особенности ведения этих больных.

Выводы. Диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний печени – сложный процесс. В этом значительно помогают современные рекомендации, вместе с тем имеют значение клинический опыт врача и индивидуальные данные больного.

Ключевые слова:

аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз/холангит, первичный склерозирующий холангит, характерные признаки, диагностика, современное лечение.

Патология. – 2018. – Т. 15, № 1(42). – С. 101–108

Key words:
autoimmune
hepatitis, primary
biliary cirrhosis,
cholangitis,
disease attributes,
diagnosis,
treatment.

Pathologia
2018; 15 (1), 101–108

Management of patients with autoimmune liver diseases on the basis of the latest EASL recommendations and our own experience

Yu. M. Stepanov, S. V. Kosynska, O. V. Pavlenko

Autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis/cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and autoimmune cholangiopathies are the autoimmune liver diseases. These diseases are rare and remain under-explored, therefore difficult for understanding and conducting even by specialists.

Aim. To provide a comprehensively modern view of autoimmune liver diseases and their features.

It is important to clearly distinguish AIG, PBH, and PSC between each other. Epidemiological data indicate low prevalence of these diseases, but its growth is noted. Most of the patients are young and middle age, prevalence of the AIH and PBC is higher in women, for PSC – in men. Etiologic factors remain unknown; the role of viral-bacterial, toxic, drugs that change the immune system with forming of autoantibodies is examined. Genetic factors also may play role in pathogenesis of these diseases.

Diagnostics of autoimmune liver diseases are based on specific signs. AIH can proceed as acute or chronic hepatitis, cirrhosis or fulminant hepatic-cellular insufficiency, but also can be asymptomatic for a long time. For PBC and PSC, the clinic of cholestasis is characterized by skin itch, jaundice, skin changes. In later stages, a picture of cirrhosis develops. Hepatic tests in patients with AIH are characterized by predominance of cytolytic that can reach high values, and for PBC and PSC – cholestasis with high alkaline phosphatase and GGTP.

Diagnostics with specific markers of autoimmune liver diseases are crucial for our country. AIH is characterized by detection of ANA, SMA, anti-LKM, anti-SLA, anti-LP anti-LC1, ASGP-R, and increased level of IgG. A highly specific PBC marker is AMA-M2, while p-ANCA can be determined in PSC.

Among the visualizing methods of the hepatobiliary system, MRCP was identified as an accurate method for evaluating the duct system in PSC and liver elastography for evaluating the degree of fibrosis.

Treatment of autoimmune liver diseases, according to the latest EASL recommendations, includes immunosuppressive therapy with hormones, azathioprine, other cytostatics, UDCA. Since the data of evidence-based medicine are limited, it is believed that an expert opinion can be crucial for the treatment of such patients. Clinical examples showing the features of management of autoimmune liver diseases are given in this article.

Conclusions. Diagnosis and treatment of autoimmune liver diseases are a complex process. In this case, the latest modern recommendations can considerably help, at the same time, the clinical experience of the doctor and the patient's individual data still matter

Усе частіше у практиці трапляються захворювання печінки, що мають аутоімунні причини та механізми розвитку, тому останніми роками інтерес лікарів і науковців до цієї проблеми суттєво зріс. До аутоімунних захворювань печінки належать такі нозологічні одиниці, як аутоімунний гепатит, первинний біліарний цирроз/холангіт, первинний склерозуючий холангіт та аутоімунні холангіопатії. Ці захворювання вважають доволі рідкісними, недостатньо вивченими, а отже складними для розуміння та ведення навіть вузькопрофільними спеціалістами. Згідно з чинними нормативними документами, ці захворювання є профільними для гастроентерологів-гепатологів, а не лікарів загального профілю, хоча не рідко саме вони є першими, хто має справу з цими хворими й повинен діагностувати або запідозрити патологію та передати вчасно, на ранніх стадіях, спеціалісту.

Мета роботи

Надати сучасне уявлення про аутоімунні захворювання печінки та їхні особливості.

Насамперед, необхідно чітко розрізнити ці захворювання. Для цього можна схематично представити локалізацію та напрям аутоагресії проти окремих структур печінки при окремих нозологічних одиницях (рис. 1).

Умовно при аутоімунному гепатиті аутоагресія спрямована проти власне гепатоцитів, при первинному

біліарному циррози/холангіті – проти мікроскопічних біліарних проточків, при первинному склерозуючому холангіті – проти макроскопічних протоків, передусім холедоку та великих печінкових протоків.

На жаль, це мало зрозуміло з тих громіздких визначень, що надають сучасні посібники.

За визначенням, аутоімунний гепатит (АІГ) – це хронічне запальне захворювання печінки, що перебігає з плазмоклітинною інфільтрацією, перипортальним або більш поширеним запаленням, істотною гіпергаммаглобулінемією, появою в сироватці крові аутоантитіл і задовільною відповіддю на імуносупресивну терапію [3,7,9,16].

Поширеність його коливається від 4 до 43 (в Європі – 15–25) випадків на 100 000 населення; менше хворіють в азіатських країнах, більше – в етнічно закритих регіонах; частіше хворіють жінки, ніж чоловіки, у співвідношенні 4:1–8:1 [8,11,18].

Первинний біліарний цирроз – це запальне захворювання міждолькових і септальних жовчних протоків аутоімунної природи, коли поступово порушуються внутрішньопечінкові жовчні протоки, що призводить до дуктопенії та персистуючого холестазу з розвитком цирозу та термінальної стадії печінкової недостатності [4,6,10]. Зараз введено точніший термін – «первинний біліарний холангіт» (ПБХ), що відбиває суть захворювання [4]. Поширеність низька – 2–40 на 100 000 населення; частіше хворіють жінки, ніж чоловіки (8:1). Найчастіше розвивається в осіб віком 40–60 років, дуже рідко в молодших [4,10,22].

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) – хронічне захворювання печінки неясної етіології, котре прогресує; характеризується негнійним деструктивним запаленням, облітерувальним склерозом і сегментарною дилатацією внутрішньо- та позапечінкових жовчних протоків, призводячи до вторинного біліарного цирозу [17,20]. Переважно хворіють чоловіки молодого віку, поширеність низька – 6–14 на 100 000 населення [13,17].

Ці захворювання можуть поєднуватись, тобто в конкретного хворого одночасно спостерігають кілька напрямів аутоагресії, тоді розвиваються overlap-синдроми: АІГ+ПБХ, АІГ+ПСХ, рідше – ПБХ+ПСХ [7,18,23,26]. Вони можуть розвиватись пізніше, з розвитком захворювання від класичного монокомпонентного до полікомпонентного.

Складною, не вирішеною проблемою є виявлення ознак аутоімунного процесу на тлі інших захворювань печінки. Описано подібні зміни при медикаментозних, алкогольних, вірусних ураженнях печінки (особливо для вірусу гепатиту С) [3,5,15,25]. При цьому часто неможливо встановити, який патогенез захворювання переважає, які наявні причинно-наслідкові зв'язки. Складно здійснити диференційну діагностику і, відповідно, призначити адекватне лікування.

Патогенез аутоімунних захворювань печінки

Як патогенетичні розглядали різні чинники, але наявність будь-якого прямого причинного зв'язку між цими факторами та розвитком АІГ не виявили [3,8].

Вважають, що вони можуть відігравати роль тригерів, пускових факторів для розвитку первинного епізоду АІГ або викликати його загострення. До них належать передусім вірусно-бактеріальні інфекції [2,3,7,15,25]. Відомо, що мікробні частки взаємодіють із численною кількістю імунних клітин під час інфекції, змінюючи імунну відповідь клітин. Якщо виникає збій імунної відповіді (найбільш вивченою є роль Т-клітин), може розвинути аутоагресія, зокрема проти власних тканин печінки [15,25].

Вивчено широкий спектр медикаментозних засобів, на тлі яких вперше проявляється АІГ. Це майже будь-які препарати рослинного походження, антибіотики, туберкулостатики, протигрибкові засоби, інтерферонотерапія; це певною мірою викладено в доступній науковій літературі [2,5,7].

На жаль, у нашій країні поширені різні імуностимулятори «для поліпшення роботи імунної системи», які особливо часто призначають у період ОРЗ і грипу. Їхня кількість різноманітна, багато лікарів їх плутають із класом власне противірусних препаратів, що спрямовані безпосередньо на віріон. Імуностимулятори саме впливають на імунні клітини та посилення цитокінового каскаду, хоча частина з них позиціонується як ті, що мають противірусний ефект, але цей ефект не прямий, пов'язаний з дією імунної системи. Чинні рекомендації з лікування ГРВІ не рекомендують ці засоби як не доведені, а називають навіть шкідливими. За нашими спостереженнями, у частини хворих АІГ розвивався саме після неадекватного та недоцільного призначення імуностимуляторів. Складно вірогідно підтвердити цей зв'язок, немає відомостей фахової літератури з цієї теми. Але, очевидно, звертати увагу на це потрібно як при опитуванні хворих із можливим АІГ, так і при призначенні цих засобів.

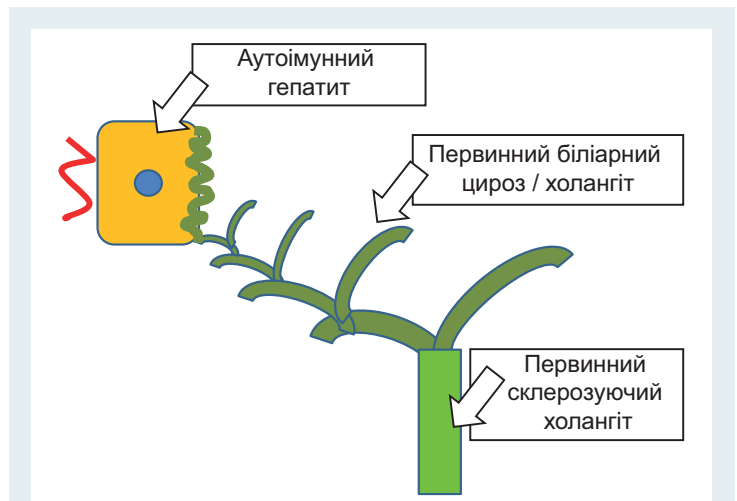


Рис. 1. Локалізація аутоагресії при аутоімунних захворюваннях печінки.

Однак не в кожного, хто контактує з патогенними чинниками, розвивається АІГ. Останнім часом акцентують на генетичних факторах, що зумовлюють розвиток захворювання. З розвитком АІГ асоціюються гени, що розташовані в ділянці HLA, на короткому плечі хромосоми 6, особливо ті, які кодують алелі DRB1 класу II HLA. Вони відповідають за представлення пептидних антигенів CD4-Т-клітинам [3,16].

Продовжують вивчати складний етіопатогенез АІГ, наголошуючи, що є невідомі, досі не виявлені чинники АІГ та інших аутоімунних захворювань [8].

Тригерні фактори інших аутоімунних захворювань печінки подібні. При ПБЦ також виявлено бактерійні, вірусні та інші агенти, які пов'язані з молекулярною мімікрією [6,10,22]. Піруват-дегідрогеназний комплекс E2 – основний антимітохондріальний аутоантиген людини, наявний в інших біологічних видів, має найбільшу подібність до мікробних комплексів (*E. coli*, *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium*, *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловірусна інфекція та ін.) [6,22,25]. Встановлено, що деякі хімічні/ксенобіотичні сполуки (харчові приправи, косметика) можуть стимулювати антимітохондріальні антитіла (AMA) [22]. Не виключається також роль ендокринних чинників у розвитку ПБХ. Відомо, що захворювання частіше розвивається в жінок у клімактеричному періоді, рідше – під час вагітності [10].

У патогенезі ПСХ, крім названих факторів докільця, припускається істотна роль стану кишечника та кишечного бар'єра через чіткий зв'язок із хронічними запальними захворюваннями кишечника (ХЗК). Відомо, що 60–80 % пацієнтів із ПСХ мали асоціацію з ХЗК [13,17,20]. Для ПСХ також виявлено виражену сімейну та генетичну схильність, котра пов'язана з гаплотипами HLA-B8, -DR3, -DRW52, що підвищує ризик в 10–100 разів [13,17,20].

Діагностика та диференційна діагностика аутоімунних захворювань печінки

Складність захворювань печінки загалом та аутоімунних патологій зокрема пов'язана з тривалою відсутністю симптомів або маскуванням під інші хвороби. АІГ може перебігати як гострий гепатит, хронічний

Таблиця 1. Аутоімунні захворювання, що асоціюються з аутоімунним гепатитом (за системами)

Захворювання ендокринної системи	Аутоімунний тиреоїдит (кожний п'ятий хворий) Аутоімунний поліендокринний синдром 1 типу (рідко) Цукровий діабет 1 типу
Ревматологічні захворювання	Ревматоїдний артрит Ревматичний васкуліт Системний червоний вовчак Синдром Рейно Вогнищева склеродермія Синдром Шегрена CREST-синдром Поліміозит тощо
Захворювання очей	Іридоцикліт Кон'юнктивіт
Гастроентерологічні захворювання	Виразковий коліт Целиакія Overlap-синдром з ПБЦ або ПСХ
Захворювання нирок	Нефропатії
Захворювання крові	Гемолітичні анемії Аутоімунні тромбоцитопенії
Захворювання легень	Інтерстиціальні ураження легень Фіброзуєчий альвеоліт Бронхіальна астма
Дерматологічні захворювання	Вітіліго Алопеція Червоний плаский лишай тощо

гепатит і цироз печінки, можна спостерігати фульмінантну печінково-клітинну недостатність [3,5,7,18]. Хворий може звернутися до лікаря на будь-якій стадії; у 25–34 % хворих АІГ перебігає безсимптомно й діагностується на стадії цирозу печінки [7,11,18]. Цироз може проявлятися відразу ускладненнями: кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу, набряково-асцитичним синдромом, печінковою енцефалопатією. У більшості АІГ прогресує до цирозу після кількох років терапії на тлі імуносупресорів і рецидивів захворювання [9,11,12].

ПБХ і ПСХ є основними холестатичними захворюваннями, перебігають з вираженим шкірним свербіжем і жовтяницею. Крім власне холангіту, ПБХ і ПСХ мають ознаки гепатиту, з часом також прогресують у цироз [4,13,17,19]. При ПБХ виділяють доклінічну, безсимптомну стадію, розгорнуту стадію клінічних проявів, кінцеву стадію з ускладненнями. За нашим досвідом, до особливостей перебігу ПБХ і ПСХ належить швидкий розвиток портальної гіпертензії, що не відповідає стадії ураження печінки, при доволі збереженому гепатоциті. Так, спостерігали випадок розвитку портальної гіпертензії при ПБХ за 1 рік від 0–1 стадії до 2 стадії за даними ЕГДС без лікування.

У розгорнутій клінічній картині ПБХ визначають тяжкий шкірний свербіж, характерний стан шкіри (жовтяниця, сухість, гіперпигментація та гіперкератоз шкірних покривів, виражені розчухування – частіше на животі, нижніх кінцівках, ксантелазми – частіше на повіках). Через недостатність надходження жовчі в кишечник розвивається біліарна недостатність – не перетравлюються жири, є стеаторея, нестача жиророзчинних вітамінів, синдром мальабсорбції, схуднення.

Також часто розвиваються жовчні камені, біліарний панкреатит. З прогресуванням холестази спостерігають остеопороз, а потім остеомаляцію – крихкість хребців, патологічні переломи. Зниження імунітету через хворобу та приймання імуносупресорів зумовлює важкий перебіг банальних інфекцій, особливо дихальних шляхів, аж до загибелі. Подібні прояви холестази спостерігають при ПСХ.

Важливо звертати увагу на супутні аутоімунні захворювання [18], що можуть поєднуватись з АІГ, ПБХ, ПСХ (табл. 1).

Є відмінність і за лабораторними даними. За показниками біохімічних печінкових тестів для АІГ характерний виражений цитоліз, іноді з дуже високими рівнями АлТ, АсТ, за відсутності чи незначного холестази [3,9,16,26].

Для ПБХ і ПСХ властиві надзвичайно високі показники холестази, ЛФ і ГГТП, що можуть бути єдиними проявами захворювання на ранній стадії, а цитоліз фактично є наслідком холестази й залежить від ступеня ураження гепатоциту [10,14,26].

Інструментальні методи, що застосовуються для діагностики та диференційної діагностики аутоімунних захворювань, включають рутинне УЗД ОЧП, КТ ОЧП, МРТ ОЧП, МРХПГ, ЕРХПГ, ендоскопічне УЗД, доплер-УЗД судин черевної порожнини.

Ці методи виявляють ознаки гепатиту, холангіту, зміни паренхіми печінки при цирозі, портальну гіпертензію, гепато- та спленомегалію, стан протоків, камені жовчного міхура та протоків, патологію підшлункової залози. Останнім часом активно застосовують неінвазивні еластографічні методи для оцінювання фіброзу печінки [19]. Однак дані цих досліджень не є специфічними, можуть бути визначені при інших захворюваннях біліарного тракту. З нашого досвіду, нерідко хворому виконують увесь перелік досліджень, навіть багаторазово, поки встановлять діагноз, а іноді його так і не можна уточнити.

Безумовно, першорядне значення в діагностиці та диференційній діагностиці АІГ, ПБЦ та інших захворювань печінки має визначення маркерів [2,3,5,7,9,10,16,23,24]. Найчастіше для діагностики АІГ визначають такі маркери, як антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладком'язових клітин (SMA), антитіла до мікосомів печінки і нирок (анти-LKM), до розчинних печінкових (анти-SLA) і печінково-панкреатичних (анти-LP) антигенів, до цитозольного антигену печінки типу 1 (анти-LC1); останнім часом у практику входить визначення антитіл до асіало-глікопротеїнових рецепторів (ASGP-R). Спектр відомих встановлених аутоантитіл набагато більший, постійно поповнюється новими маркерами [7,8]. Вони відрізняються специфічністю та чутливістю, але жоден не є патогномічним, тому продовжуються пошуки «ідеального» маркера.

Гістологію вважають необхідною для встановлення діагнозу АІГ. Для АІГ характерні перипортальний гепатит без ураження жовчних протоків, ступінчасті некрози, інфільтрати з лімфоцитів і плазмодитів, які скупчуються на межі між стромою та паренхімою. При гострому перебігу – панлобулярний гепатит із розлогими мостоподібними некрозами гепатоцитів, можуть

бути перичентральні некрози, а з часом при хронізації процесу відзначають перехід від перичентрального до перипортального гепатиту. Можна спостерігати зміни, що не характерні для АІГ (холангіти, стеатоз і стеатогепатит, гранульоми) та знижують вірогідність, але не виключають діагноз АІГ. На пізніх стадіях визначають фіброз і цироз печінки. Морфологічних ознак, патогномонічних для АІГ, немає. Їх можна спостерігати при інших захворюваннях печінки – медикаментозних, вірусних, токсичних [3,5,7,9,16,26].

Через відсутність прямих однозначних ознак Міжнародна група з вивчення АІГ (1999) сформулила діагностичні критерії захворювання з оцінюванням у балах, виділивши діагнози визначеного та вірогідного АІГ [3,9,16]. Для встановлення визначеного діагнозу потрібна відсутність в анамнезі гемотрансфузій, приймання гепатотоксичних ліків, зловживання алкоголю; відсутність сироваткових маркерів активної вірусної інфекції; рівні γ -глобулінів і IgG, що перевищують нормальні більше ніж у 1,5 рази; титри ANA, SMA і LKM 1:80 для дорослих і понад 1:20 для дітей; суттєве підвищення активності АсАТ, АлАТ і менш виражене підвищення лужної фосфатази.

Пізніше наведено спрощені критерії АІГ (2008), що включають головні ознаки захворювання [3,9,16], у тому числі морфологічні (табл. 2). На жаль, через обмеженість даних біопсії в нашій країні не завжди можливе використання подібних критеріїв у повному обсязі.

Розрізняють підтипи АІГ, причому деякі дослідники виділяють I та II, інші – ще й III підтип. АІГ I типу характеризується наявністю антинуклеарних антитіл (ANA) і/або SMA [3,7,9,16]. АІГ II типу характеризується наявністю специфічних антитіл типу 1 до мікросом печінки/нирок (анти-LKM1) або нечасто анти-LKM типу 3 (анти-LKM3) і/або антитіл до цитозольного антигену печінки типу 1 (анти-LC1) [3,7,9,16]. АІГ III типу відрізняється антитілами до розчинних печінкових (анти-SLA) та печінково-панкреатичних (анти-LP) антигенів, що вважають ідентичними маркерами (анти-SLA/LP) [9]. Однак є думка, що поділ АІГ на підтипи є недоречним, оскільки вони не мають відмінностей за клінічними, біохімічними, гістологічними, генетичними ознаками [24]. Ми також дотримуємось цієї думки, бо в конкретного хворого може бути настільки різним серологічний профіль, індивідуальний перебіг захворювання, непередбачувана відповідь на лікування, що виділення підтипу не впливатиме на тактику ведення хворого, а матимуть значення саме індивідуальні дані.

Для діагностики ПБЦ найбільше значення має визначення антимітохондріальних антитіл (AMA-M2), які є головним серологічним діагностичним маркером захворювання, мають високу специфічність – до 95 %. Через це необхідність біопсії печінки при ПБЦ є суперечливою.

Для ПБХ під час морфологічного дослідження характерне ураження жовчних каналців – картина негнійного деструктивного холангіту, з наступним перидуктулярним фіброзом, розвитком септ і формуванням мікронодулярного цирозу [4,6,10,22]. Прогресування ПБХ зумовлене ступенем ураження жовчних проток.

Таблиця 2. Спрощені діагностичні критерії аутоімунного гепатиту (2008)

Показники	Значення	Бали
ANA або SMA	$\geq 1:40$	1
ANA або SMA або LKM або SLA	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ Позитивно	2
IgG	> верхньої межі норми >1,1 норми	1 2
Біопсія печінки (ознаки гепатиту)	схожа на АІГ типова для АІГ	1 2
Відсутність вірусного гепатиту	+	2
Інтерпретація	імовірний підтверджений	≥ 6 балів ≥ 7 балів

Одночасно спостерігають ранню та пізню стадії, а отже є можливість помилки даних біопсії через неоднорідність ураження печінки. Тому, за рекомендаціями EASL 2017, біопсія показана, коли серологічна діагностика не інформативна. Біопсія повинна бути якісною, містити мінімум 11 портальних трактів [10], але на практиці це не завжди можливо.

Для оцінювання ступеня фіброзу, його динаміки, розвитку циротичних змін при ПБХ, ПСХ, АІГ та інших захворюваннях печінки доцільно застосовувати еластографічні дослідження, що є не інвазивними, дають можливість відносно точно визначити наявність фіброзу від F0 до F4 в різних хворих з одним і тим самим діагнозом і, відповідно, прогнозувати перебіг і кінцеву стадію захворювання [19].

У діагностиці ПСХ основними методами діагностики є інструментальні візуалізаційні методики, насамперед МРХПГ (ЕРХПГ). Виявляють множинні стриктури протоків і ділянки дилатованих протоків – так звані симптоми «бус», або «чоток» [13,17,20]. Під час УЗД можна спостерігати потовщення стінок проток, під час КТ – їх розширення. Для встановлення діагнозу ПСХ необхідно виключити спадкові аномалії, холедохолітиаз, операційну травму, малігнізацію, котрі можуть бути причиною змін протоків.

Доволі точним вважають визначення такого маркера, як перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (p-ANCA). Доцільно виконати обстеження кишечника для виключення чи підтвердження його хронічних запальних захворювань, що поєднуються з ПСХ.

Лікування аутоімунних захворювань

Через обмежену кількість осіб, які хворіють на аутоімунні захворювання, неможливе здійснення істотних клінічних досліджень із достатньою кількістю хворих для значущої статистичної інформації. Оскільки дані доказової медицини лімітовані, то у веденні цих хворих має перевагу думка лікаря-експерта [12]. Тобто власний досвід лікаря є важливим у веденні таких хворих.

У 2015 р. вийшли останні рекомендації EASL із ведення АІГ [9]. У цих рекомендаціях наведено схему застосування імуносупресивної терапії переважно комбінованої, преднізолоном та азатиоприном (рис. 2). Препарати другої лінії, котрі використовують у випадку неефективності першої лінії, включають мікофенолат мofетил, такролімус, циклоспорин, а також терапію моноклональними антитілами інфліксімаб, ритуксімаб [1].

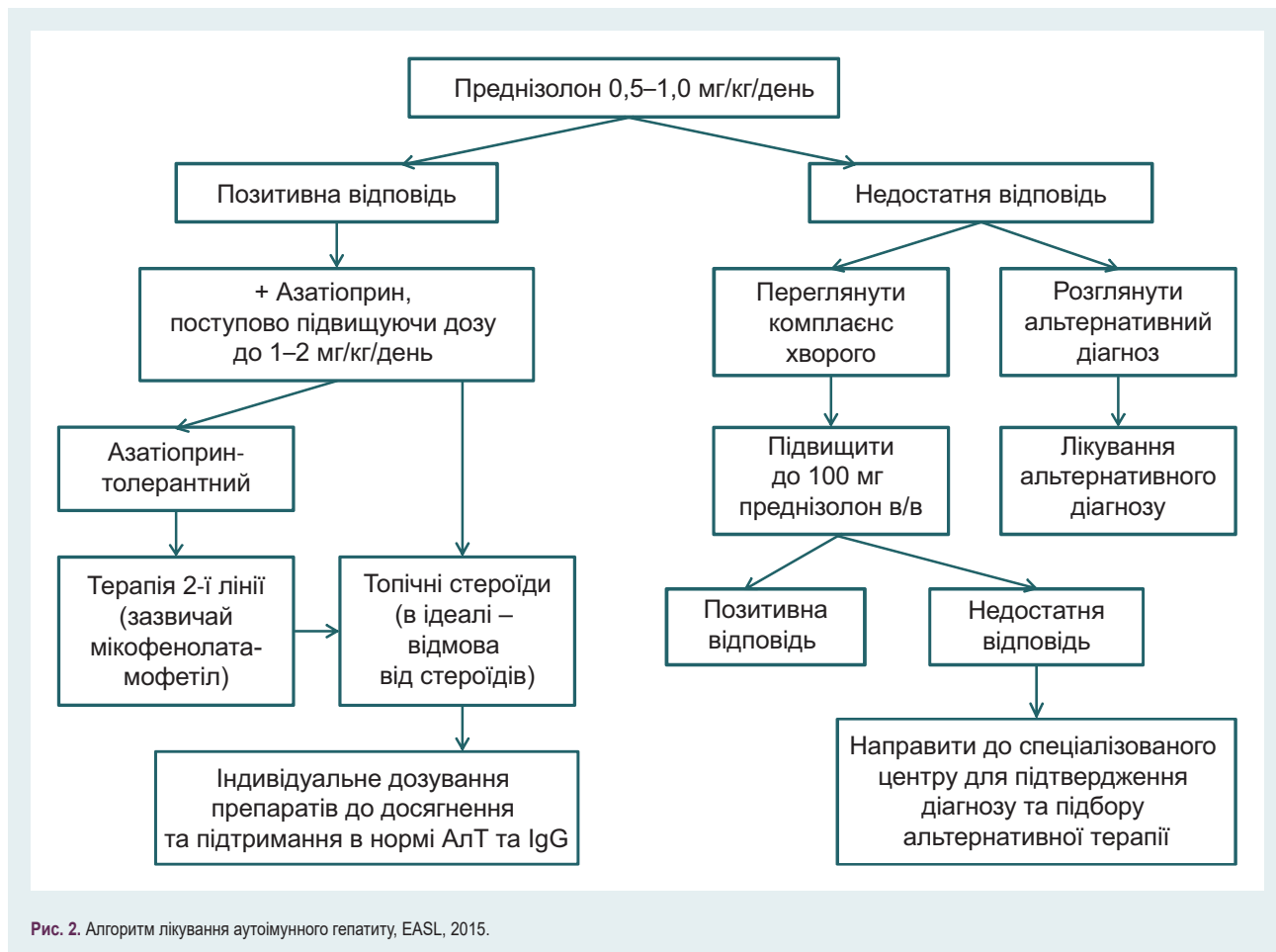


Рис. 2. Алгоритм лікування аутоімунного гепатиту, EASL, 2015.

Лікування має тривати мінімум 3 роки й мінімум 2 роки після нормалізації амінотрансфераз та IgG. Протягом 12 місяців після відміни (відмови) від ліків у 50–90 % випадків виникає рецидив захворювання.

У 2017 р. вийшли рекомендації EASL із ведення хворих на ПБХ [10]. Основний препарат для лікування – урсодезоксихолева кислота (УДХК) [21], яка призначається в дозах 13–15 мг/кг/добу. Через один рік оцінюють ефективність терапії, якщо є ефект, терапія УДХК призначається тривало (фактично довічно) або до трансплантації. За відсутності ефекту призначають другу лінію лікування: обетіхолову кислоту [14], будесонід, фібрати. Найбільш перспективним засобом вважають обетіхолову кислоту, яку активно впроваджують останні роки. На жаль, в Україні вона поки не зареєстрована.

До хірургічних методів лікування АІГ, ПБХ, ПСХ належить трансплантація печінки [7,9,10,12,17,20,23]. При стриктурах великих протоків під час ПСХ можливе стентування біліарних протоків [17,20]. У нашій країні ці види лікування застосовуються вкрай рідко через низку причин.

Клінічні приклади

Приклад 1. Хвора Н., 56 років, направлена ендокринологом, страждає на цукровий діабет 2 типу, інсулінозалежний, протягом 8 років. Під час останньої госпіталізації в зв'язку з ризиком гіперглікемічної коми виявлені вперше підвищені АлТ, АсТ до 10 норм при нормальних показниках ЛФ, ГГТП, білірубину тощо.

Скарг із боку шлунково-кишкового тракту не має, раніше на гепатити не страждала. Алкоголь майже не вживає, з токсичними речовинами не працювала. Кілька років отримує інсуліни, антигіпертензивний засіб вальсартан+гідрохлортіазид, аспірин приймала давно, інші НПЗП і нові ліки не приймала. ІМТ = 34,2 кг/м².

При дообстеженні виключено вірусні причини гепатиту, виявлено високі титри антитіл ANA, хоча інші – SMA, анти-LKM, анти-SLA, анти-LP, AMA-M2 – були негативні. Рівень IgG вище норми – 17,6 г/л (норма – 7,0–16,0 г/л). Під час УЗД виявлено гепатомегалію, ознаки хронічного холециститу, панкреатиту. На еластограмі жорсткість печінки відповідала F0, тобто фіброз не визначено. Виставили ймовірний діагноз АІГ І типу, вперше виявлений, гострий перебіг. Ураховуючи високу активність гепатиту, показаний преднізолон у початковій дозі 60 мг. Але системні кортикостероїди можуть викликати підвищення глюкози та розвиток діабету, а в цьому випадку – погіршення діабету. Тому через високі показники глюкози, високий ризик декомпенсації діабету обрали дозу 40 мг преднізолону (у перерахунку – 32 мг метилпреднізолону) та одразу додали азатиоприн у дозі 50 мг, бо він не впливає на вуглеводний обмін. На тлі терапії на 5–6 день різко зросли показники глікемії до 20–30 ммоль/л, були істотно підвищені дози інсуліну. З боку печінкового комплексу спостерігали швидку позитивну динаміку, зменшення до 3 норм, а протягом місяця визначали

нормалізацію показників АлТ, АсТ. Тому доза метил-преднізолону зменшена швидше, ніж зазвичай, – за 6 тижнів до 4 мг, а азатиоприну – через 2 тижні збільшена до 100 мг. Такі дози залишаються кілька місяців, зберігається нормальний рівень АлТ, АсТ, нормальний рівень ІgG, стабілізувались показники глікемії.

Приклад 2. Хвора Ю., 44 роки, 58 кг, астеник, звернулася самостійно у зв'язку зі шкірним свербіжем, незначною жовтяницею, підвищеними АлТ, АсТ до 8–10 норм, ЛФ – до 3–4 норм, ГГТП – до 20 норм, з переважаючим холестаза, підвищенням загального та прямого білірубину. Скарги на періодичні болі у правому підребер'ї, після їди. Вірусні маркери негативні. Рівні альбуміну, коагулограми, показники міді, церулоплазміну, феритину, альфа-фетопротеїну нормальні. Виявили високі титри АМА-M2, негативні ANA, SMA, LKM. Під час УЗД, КТ, МРХПГ – гепатомегалія, ознаки початкової портальної гіпертензії, даних про конкременти, ураження протоків немає. Під час ЕГДС не виявили варикозно розширених вен. На еластограмі жорсткість печінки відповідала F1–2. Встановили діагноз ПБХ, призначили терапію УДХК у дозі 13–15 мг/кг. Протягом 1,5 року ефект був мінімальний, дещо знизився цитоліз, хоча свербіж значно зменшився. Додавання преднізолону, азатиоприну – без поліпшення аналізів. Тому доза УДХК збільшена до 1250 мг/добу, тобто до 20 мг/кг. Через 6 місяців – майже нормалізація АлТ, АсТ, зменшення в 2–3 рази ЛФ і ГГТП. На еластограмі погіршення немає. Таку ефективність у хворі можна розцінити як часткову, але це характерно для ПБХ.

Висновки

Діагностика та лікування аутоімунних захворювань печінки є складним процесом. У цьому значно допомагають сучасні рекомендації з ведення хворих із цієї патології. Однак мають значення клінічний досвід лікаря та індивідуальні дані конкретного хворого.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна.
Косинська С. В., канд. мед. наук, доцент, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна.
Павленко О. В., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Одеський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро, Украина.
Косинская С. В., канд. мед. наук, доцент, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро, Украина.
Павленко Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, Одесский национальный медицинский университет, Украина

Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Kosynska S. V., MD, PhD, Associate Professor, State Institution "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Pavlenko O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Odesa National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 12.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 06.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 19.02.2018

Список літератури

- [1] A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment / M. De Lemos-Bonotto, C. Valle-Tovo, A. Costabeber, et al. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 30(2). – P. 212–216.
- [2] Autoantibodies and Autoimmune Disease During Treatment of Children With Chronic Hepatitis C / J. Molleston, W. Meilman, M. Narkevicz, et al. // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2013. – Vol. 56(3). – P. 304–310.
- [3] Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics / N. Gatselis, K. Zachou, G. Koukoulis, G. Dalekos // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21(1). – P. 60–83.
- [4] Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis' / U. Beuers, M. Gershwin, R. Gish, et al. // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 63(5). – P. 1285–1287.
- [5] Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: A retrospective cohort study / A. Licata, M. Maida, D. Cabibi, et al. // *Digestive and Liver Disease*. – 2014. – Vol. 46(12). – P. 1116–1120.
- [6] Corrigan M. Aspects of the Pathophysiology of Primary Biliary Cirrhosis / M. Corrigan, G. Hirschfield // *Digestive Diseases*. – 2015. – Vol. 33(2). – P. 102–108.
- [7] Czaja A. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions / A. Czaja // *Gut and Liver*. – 2016. – Vol. 10(2). – P. 177–203.
- [8] Czaja A. Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis / A. Czaja // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2017. – Vol. 62(9). – P. 2277–2292.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis / European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 63(4). – P. 971–1004.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis / European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 67(1). – P. 145–172.
- [11] Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis / A. Danielsson Borssén, H. Marschall, A. Bergquist, et al. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 52(9). – P. 1022–1028.
- [12] Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world / R. Liberal, Y. de Boer, R. Andrade, et al. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2017. – Vol. 45(5). – P. 723–732.
- [13] Incidence, prevalence, and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom / H. Liang, S. Manne, J. Shick, et al. // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96(24). – P. e7116.
- [14] Jhaveri M. New developments in the treatment of primary biliary cholangitis – role of obeticholic acid / M. Jhaveri, K. Kowdley // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2017. – Vol. 13. – P. 1053–1060.
- [15] Lapierre P. Regulatory T Cells in Autoimmune and Viral Chronic Hepatitis / P. Lapierre, A. Lamarre // *Journal of Immunology Research*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–9.
- [16] Manns M. Autoimmune hepatitis – Update 2015 / M. Manns, A. Lohse, D. Vergani // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 62(1). – P. S100–S111.
- [17] Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management / J. Eaton, J. Talwalkar, K. Lazaridis, et al. // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145(3). – P. 521–536.
- [18] Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea / B. Kim, H. Choi, M. Ki, et al. // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12(8). – P. e0182391.
- [19] Poupon R. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis Progression and Prognosis in Primary Biliary Cholangitis / R. Poupon // *Digestive Diseases*. – 2015. – Vol. 33(2). – P. 115–117.
- [20] Singh S. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management / S. Singh, J. A. Talwalkar // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Vol. 11(8). – P. 98–907.

- [21] Surrogate Endpoints for Optimal Therapeutic Response to UDCA in Primary Biliary Cholangitis / H. van Buuren, W. Lammers, M. Harms, B. Hansen // *Digestive Diseases*. – 2015. – Vol. 33(2). – P. 118–124.
- [22] Tanaka A. Environmental basis of primary biliary cholangitis / A. Tanaka, P. Leung, M. Gershwin // *Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 243(2). – P. 184–189.
- [23] The overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis / A. Floreani, R. Motta, N. Cazzagon, et al. // *Digestive and Liver Disease*. – 2015. – Vol. 47(5). – P. 432–435.
- [24] Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype / P. Muratori, C. Lalanne, A. Fabbri, et al. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2015. – Vol. 41(12). – P. 1281–1287.
- [25] Vergani D. Autoimmune manifestations in viral hepatitis / D. Vergani, G. Mieli-Vergani // *Seminars in Immunopathology*. – 2013. – Vol. 35(1). – P. 73–85.
- [26] Vierling J. Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndromes: Diagnosis and Management / J. Vierling // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 13(12). – P. 2088–2108.
- [17] Eaton, J., Talwalkar, J., Lazaridis, K., Gores, G., Lindor, K. (2013). Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. *Gastroenterology*, 145(3), 521–536. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.052.
- [18] Kim, B., Choi, H., Ki, M., Kim, K., Jang, E., & Jeong, S. (2017). Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea. *PLoS ONE*, 12(8), e0182391. doi: 10.1371/journal.pone.0182391.
- [19] Poupon, R. (2015). Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis Progression and Prognosis in Primary Biliary Cholangitis. *Digestive Diseases*, 33(2), 115–117. doi: 10.1159/000440758.
- [20] Singh, S., & Talwalkar, J. (2013). Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnosis, Prognosis, and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(8), 898–907. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.016.
- [21] van Buuren, H., Lammers, W., Harms, M., & Hansen, B. (2015). Surrogate Endpoints for Optimal Therapeutic Response to UDCA in Primary Biliary Cholangitis. *Digestive Diseases*, 33(2), 118–124. doi: 10.1159/000440759.
- [22] Tanaka, A., Leung, P., & Gershwin, M. (2018). Environmental basis of primary biliary cholangitis. *Experimental Biology and Medicine*, 243(2), 184–189. doi: 10.1177/1535370217748893.
- [23] Floreani, A., Motta, R., Cazzagon, N., Franceschet, I., Roncalli, M., Del Ross, T., et al. (2015). The overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease*, 47(5), 432–435. doi: 10.1016/j.dld.2015.02.002.
- [24] Muratori, P., Lalanne, C., Fabbri, A., Cassani, F., Lenzi, M., & Muratori, L. (2015). Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41(12), 1281–1287. doi: 10.1111/apt.13210.
- [25] Vergani, D., & Mieli-Vergani, G. (2013). Autoimmune manifestations in viral hepatitis. *Seminars in Immunopathology*, 35(1), 73–85. doi: 10.1007/s00281-012-0328-6.
- [26] Vierling, J. (2015). Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndromes: Diagnosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(12), 2088–2108. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.012.

References

- [1] De Lemos-Bonotto, M., Valle-Tovo, C., Costabeber, A., Mattos, A., & Azeredo-da-Silva, A. (2018). A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 30(2), 212–216. doi: 10.1097/MEG.0000000000001019.
- [2] Molleston, J., Mellman, W., Narkewicz, M., Balistreri, W., Gonzalez-Peralta, R., Jonas, M., et al. (2013). Autoantibodies and Autoimmune Disease During Treatment of Children With Chronic Hepatitis C. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 56(3), 304–310. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182774cae.
- [3] Gatselis, N., Zachou, K., Koukoulis, G., & Dalekos, G. (2015). Auto-immune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World Journal of Gastroenterology*, 21(1), 60–83. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.60.
- [4] Beuers, U., Gershwin, M. E., Gish, R. G., Invernizzi, P., Jones, D. E. J., Lindor, K., et al. (2015). Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Journal of Hepatology*, 63(5), 1285–1287. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.031.
- [5] Licata, A., Maida, M., Cabibi, D., Butera, G., Macaluso, F., Alessi, N., et al. (2014). Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: A retrospective cohort study. *Digestive and Liver Disease*, 46(12), 1116–1120. doi: 10.1016/j.dld.2014.08.040.
- [6] Corrigan, M., & Hirschfield, G. (2015). Aspects of the Pathophysiology of Primary Biliary Cirrhosis. *Digestive Diseases*, 33(2), 102–108. doi: 10.1159/000440755.
- [7] Czaja, A. (2016). Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut and Liver*, 10(2), 177–203. doi: 10.5009/gnl15352.
- [8] Czaja, A. (2017). Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(9), 2277–2292. doi: 10.1007/s10620-017-4675-y.
- [9] European Association for the Study of the Liver (2015) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*, 63(4), 971–1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
- [10] European Association for the Study of the Liver (2017) EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*, 67(1), 145–172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
- [11] Danielsson Borssén, Å., Marschall, H. U., Bergquist, A., Rorsman, F., Weiland, O., Kechagias, S., et al. (2017). Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(9), 1022–1028. doi: 10.1080/00365521.2017.1335772.
- [12] Liberal, R., de Boer, Y., Andrade, R., Bouma, G., Dalekos, G., Floreani, A., Gleeson, D., et al. (2017). Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(5), 723–732. doi: 10.1111/apt.13907.
- [13] Liang, H., Manne, S., Shick, J., Lissos, T., & Dolin, P. (2017). Incidence, prevalence, and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom. *Medicine*, 96(24), e7116. doi: 10.1097/MD.00000000000007116.
- [14] Jhaveri, M., & Kowdley, K. (2017). New developments in the treatment of primary biliary cholangitis – role of obeticholic acid. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 13, 1053–1060. doi: 10.2147/TCRM.S113052.
- [15] Lapiere, P., & Lamarre, A. (2015). Regulatory T Cells in Autoimmune and Viral Chronic Hepatitis. *Journal of Immunology Research*, 2015, 1–9. doi: 10.1155/2015/479703.
- [16] Manns, M., Lohse, A., & Vergani, D. (2015). Autoimmune hepatitis – Update 2015. *Journal of Hepatology*, 62(1), S100–S111. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.005.