

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ СПЕКТР АУТОАНТИТЕЛ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*Аутоиммунные болезни являются одной из серьезных, а часто и тяжелых форм патологии человека. К группе аутоиммунных заболеваний печени относятся аутоиммунные гепатиты, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит. В статье подробно изложены профили специфических аутоантител при этих заболеваниях, указаны антигены, к которым вырабатываются аутоантитела на фоне нарушенной иммунологической толерантности. Приведены минорные серологические маркеры из семейства антинуклеарных антител, коррелирующие с прогрессией патологического процесса и развитием печеночной недостаточности. В статье отражены аутоиммунные перекрестные синдромы, или overlap-синдромы, сочетающие одновременное наличие маркеров аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза или первичного склерозирующего холангита. Аутоиммунные гепатиты подразделяются на 3 типа в зависимости от спектра аутоантител. При гепатите 1 типа выявляются антитела к гладким мышцам, антинуклеарные антитела, возможно их сочетание с цитоплазматическими антинеитрофильными аутоантителами*

*p*-типа. Основными серологическими маркерами аутоиммунного гепатита 2 типа являются антитела к микросомальному антигену печени и почек. Вместе с ними могут выявляться противocyтозольные печеночные антитела в подгруппе больных с доброкачественным течением заболевания. Аутоиммунный гепатит 3 типа связан с аутоантителами к растворимому печеночному антигену и печеночно-панкреатическому антигену. Первичный билиарный цирроз ассоциирован с образованием антимитохондральных антител. При первичном склерозирующем холангите выявляются антинеутофильные цитоплазматические антитела *p*-типа и антинуклеарные антитела. Выявление аутоантител подтверждает аутоиммунный механизм повреждения печени, что важно для постановки диагноза, проведения дифференциального диагноза и решения вопросов лечебной тактики.

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания печени, аутоантитела, диагностический спектр, типы аутоиммунных гепатитов, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит.

**V. I. Kurchenkova, N. V. Kapralov**

### **DIAGNOSTIC SPECTRUM OF AUTOANTIBODIES IN AUTOIMMUNE LIVER DISEASES**

*Autoimmune diseases are one of the serious, and often severe forms of human pathology. The group of autoimmune liver diseases include autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis. The article details the profiles of specific autoantibodies in these diseases, antigens are indicated, to which autoantibodies are produced against the background of impaired immunological tolerance. Minor serological markers from the family of antinuclear antibodies that correlate with the progression of the pathological process and the development of hepatic insufficiency are given. Autoimmune cross-syndromes, or overlap syndromes, combining simultaneous presence of autoimmune hepatitis markers and primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis are also reflected. Autoimmune hepatitis is divided into 3 types depending on the spectrum of autoantibodies. In type 1 hepatitis antibodies to smooth muscles, antinuclear antibodies are detected, possibly their combination with cytoplasmic antineutrophil autoantibodies of *p*-type. The main serological markers of autoimmune hepatitis type 2 are antibodies to the microsomal antigen of the liver and kidneys. Together with them, anti-cytosolic hepatic antibodies can be detected in a subgroup of patients with benign disease. Autoimmune hepatitis type 3 is associated with autoantibodies to soluble hepatic antigen and hepatic pancreatic antigen. Primary biliary cirrhosis is associated with the formation of antimitochondrial antibodies. In primary sclerosing cholangitis, antineutrophil cytoplasmic *p*-type antibodies and antinuclear antibodies are detected. Identification of autoantibodies confirms the autoimmune mechanism of liver damage, which is important for diagnosing, conducting a differential diagnosis and solving the issues of therapeutic tactics.*

**Key words:** autoimmune liver diseases, autoantibodies, diagnostic spectrum, types of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis.

**Группа аутоиммунных заболеваний печени** включает аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ). АИГ – наиболее частое заболевание среди аутоиммунных болезней печени [7–9].

Этиология АИГ пока не выяснена. В Северной Америке и Европе заболеваемость АИГ составляет 50–200 случаев на 1 000 000 человек. По данным североамериканской и европейской статистике, пациенты с АИГ составляют около 20 % от всех пациентов с хроническим гепатитом. В Японии заболевание диагностируется в 85 % случаев гепатита. Женщины преобладают над мужчинами (8:1) [6, 10, 16, 22].

Центральным событием в патогенезе АИГ является дефект иммунорегуляции – потеря толерантности к собственным антигенам [4, 6]. В литературе указываются сведения о значении дефектов транскрипционного

фактора (AIRE-1), отмечается его роль в развитии и поддержании иммунологической толерантности [4]. Для АИГ характерна тесная связь со многими антигенами основного комплекса гистосовместимости, которые участвуют в иммунорегулирующих процессах. Отмечены ассоциации аллелей A1, B8, B14, DQ2, DR3, DR4, C4AQ0 [4, 6, 9]. Так как АИГ развивается не у всех носителей отмеченных аллелей, допускается роль триггерных факторов, которые способствуют запуску аутоиммунного процесса, – это вирусы А, В, С, герпеса, Эпштейна-Барр, метаболиты медикаментозных средств [4–6, 16, 27].

В зависимости от образующихся аутоантител выделяют гепатиты 3 типов, каждый из которых имеет свой серологический профиль, особенности течения и ответа на иммуносупрессивную терапию.

**АИГ 1 типа** протекает с поликлональной активацией иммунной системы, которая ведет к гипергаммаглобу-

линемии и появлению антител к гладким мышцам (SMA – Smooth Muscle Antibodies), антиядерных антител (ANA – Antinuclear Antibody) часто в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами р-типа (pANCA) [2, 5–7, 9, 11, 14–16].

SMA представляют собой антитела к белку актину микрофиламентов миоцитов и неактиновым компонентам (тубулину, виментину, десмелину и скелетину). Они выявляются в 60–80 % случаях АИГ, в 50 % при ПБЦ, не обнаруживаются при СКВ и внепеченочных поражениях желчных путей. Большой специфичностью в отношении АИГ 1 типа обладают антиактиновые антитела (AAA). AAA ассоциированы с фенотипами антигенов лейкоцитов человека В8 и DR3 и указывают на неблагоприятный прогноз. AAA позволяют лучше разграничить между собой аутоиммунный гепатит и хронический гепатит С, чем SMA [2, 15, 16].

ANA – это группа аутоантител, реагирующих на различные компоненты ядра, они способны связывать и разрушать определенные структуры в ядре клетки. Клеточное ядро содержит более 100 различных антигенов (нуклеиновых кислот, гистонов, белков ядерной мембраны, компонентов сплайсосомы, рибонуклеопротеинов, белков ядрышек и центромер и др.) [1, 2, 4, 5, 9, 11, 18].

ANA могут быть разделены на три группы.

Первая группа – истинные ANA: к dsDNA (double stranded DNA antibodies) – антитела к нативной 2-нитчатой ДНК; ssDNA (single stranded DNA) – антитела к денатурированной ДНК. Антитела к гистонам. Гистоны – основные белковые компоненты ядра клетки, подразделяются на 5 классов. Их обозначают H1, H2A, H2B, H3 и H4. Антитела к РНК, или антирибосомальные антитела [11, 15, 18].

Вторая группа ANA – это антитела к экстрагируемому ядерным антигенам (ENA): Sm АГ (негистоновый Smith(Sm) антиген) присутствует в клеточном ядре и относится к группе малых рибонуклеопротеидов (snRNP, small nuclear ribonucleoproteins). Sm-антиген назван по фамилии пациента (Smith), у которого впервые был выявлен. AntiRNP – аутоантитела к экстрагируемому ядерным антигенам-рибонуклеопротеинам (RNP). Антитела к Scl-70 (антитела к топоизомеразе 1, антисклеродермальные антитела) [11, 15, 18].

Третья группа ANA – антитела к цитоплазматическим антигенам: к SS-A(Ro) – белки, связанные с РНК Y1-Y5 в сплайсомах, anti-Ro(SS-A) – антитела к этим белкам. (SS – синдром Шегрена). А – один из белков центромеров, в качестве которых выступают 4 белка: А, В, С и D. Наиболее часто определяют антитела к центромерному белку В. Следующий цитоплазматический антиген SS-B(La). Аббревиатуры Ro и La – это первые слоги фамилий пациентов (Robair и Lapiere), у которых эти антигены были выявлены впервые. Anti-La(SS-B) – антитела к белку, связанному с РНК-полимеразой-3 [11, 15, 18, 23].

SS-A(Ro) и SS-B(La) могут локализоваться как в цитоплазме, так и в ядре клетки.

Jo-1 – цитоплазматический антиген – гистидил-тРНК-синтетаза (histidyl-tRNA-synthetasa). Anti-Jo-1 – антитела к Jo-1.

Обследование на наличие антиядерных антител, необходимое в диагностике аутоиммунных заболева-

ний, проводится тремя способами: методом иммуноферментного анализа ИФА (определяется общий уровень ANA), методом реакции непрямой иммунофлюоресценции РНИФ (выявляются до 15 разновидностей ANA), методом иммуноблотинга (метод, включающий разделение белков) [14, 15].

Какие задачи выполняют эти методы? РНИФ – скрининг аутоантител при ранней диагностике, иммуноблот – проведение дифференциальной диагностики, ИФА – мониторинг эффективности терапии [14, 15].

Анализ на ANA считается достаточно чувствительным маркером в диагностике аутоиммунных нарушений, большая часть из которых связана с поражением соединительной ткани. Поэтому выявление ANA важно в диагностике системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ): среди них в первую очередь при системной красной волчанке (СКВ), дерматомиозите (ДМ), системном склерозе (СС), болезни Шегрена (БШ), узелковом полиартериите (УП) и др. [1, 15, 18].

При АИГ ANA могут обнаруживаться более чем в 1/3 случаев [1, 11, 18].

Выше мы упоминали о возможном образовании при АИГ1 pANCA – цитоплазматических антинейтрофильных аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. Различают два типа ANCA: перинуклеарные ANCA (pANCA) специфичны к миелопероксидазе (anti-MPO), цитоплазматические ANCA (cANCA), реагирующие с протеиназой-3 (anti-PR-3). ANCA чаще всего появляются при васкулитах, СЗСТ, а также могут присутствовать при АИГ и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Определение ANCA рекомендуется при проведении дифференциального диагноза. Наиболее часто pANCA выявляются при ПСХ в 60–85 % случаев, язвенном колите (ЯК) в 60–75 %, хроническом аутоиммунном активном гепатите в 60–70 %, при ПБЦ в 30–40 % и при болезни Крона (БК) у 10–20 % больных [11, 14–16, 18].

Дополнительным маркером АИГ являются аутоантитела к печеночному специфическому протеину (anti-LSP). Антигеном является сульфатированный гликофинголипид, который дает реакцию с антителами у 90 % больных с АИГ и ПБЦ. Чувствительность и специфичность anti-LSP в диагностике АИГ составляет более 80 %. Именно anti-LSP вызывают аутоиммунную реакцию с развитием антителозависимого цитолиза гепатоцитов и провоцирует рецидив при отмене глюкокортикостероидов у больных с хроническим АИГ [2, 9]. Компонентом anti-LSP служат антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (ASGPR), которые отвечают за связывание гликозилированных протеинов. ASGPK – печеночный специфический антиген. Антитела к данному рецептору отмечаются в дебюте заболевания, их концентрация повышается при обострении. Это обусловлено тем, что тканевая экспрессия ASGPK-R наиболее выражена в перипортальной зоне, где обычно наблюдаются ступенчатые некрозы, отражающие активность заболевания [7, 9]. Anti-ASGPR не считаются специфичными для АИГ, т. к. встречаются и при других заболеваниях. Изученным компонентом anti-LSP являются антитела к алкогольдегидрогеназе [2, 7, 15, 16].

**АИГ 2 типа.** Основным серологическим маркером АИГ 2 типа являются антитела к микросомальному антигену печени и почек (anti-LKM – anti-liver-kidney microsomal), которые представляют собой гетерогенную группу аутоантител с делением на 3 подтипа: anti-LKM-1, -2 и -3, в зависимости от антигена-мишени [2–4, 6, 7, 14, 16]. Микросомальный антиген печени и почек известен как цитохроммоноксидаза P450 2D6 (CYP 2D6). Структура этого пептида сходна со структурой белка IEP-175 вируса простого герпеса типа 1, а также ядерного белка HCV [2, 15, 16]. Определение anti-LKM-1 имеет большое значение в дифференциальной диагностике гепатитов в детском возрасте, т.к. АИГ-2 наблюдается преимущественно у детей 2–14 лет. По сравнению с АИГ 1 типа, 2 тип гепатита чаще отмечается у девочек [5]. Выработка anti-LKM-1 может индуцироваться не только аутоиммунными механизмами, но и некоторыми лекарственными препаратами (тиенамом, дигидролазином, галотаном, фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином...). CYP 2D6 участвует в метаболизме более 40 лекарственных препаратов. При АИГ 2 типа, индуцированном лекарственными препаратами, anti-LKM-1 определяются обычно в высоких концентрациях (1:160 и выше) [7, 9]. Кроме того, при АИГ 2 типа, индуцированном лекарственными препаратами, обнаруживаются anti-LKM-2. Антигеном в таких случаях является цитохром P2C9 (CYP2C9). Такринафен, дигидролазин и галотан (и др. препараты) могут вести к образованию в мультисубъединичных комплексах системы P450 метаболитов, способных действовать как антигены [2, 9, 15, 16]. Антитела к LKM-1 также определяются у 6–10 % пациентов с хроническим гепатитом С. Они могут появляться после интерферонотерапии, или после повторного инфицирования HCV больных, перенесших трансплантацию печени. Считают, что в таких случаях имеет место нарушение иммунной толерантности по отношению CYP 2D6 и в дальнейшем может развиваться аутоиммунный процесс [24]. АИГ 2 типа протекает более активно, чаще ведет к циррозу и нередко сопровождается другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе диабетом, витилиго и аутоиммунным тиреоидитом [7]. Одновременное выявление anti-LKM-1 и антител к HCV может служить указанием на вирусный генез аутоиммунного гепатита. У больных, имеющих антитела к LKM-1 и маркеры HCV, часто отмечаюся иммунные синдромы, свойственные поражению других органов. К ним относятся полиартриты, мембранопролиферативный гломерулонефрит, болезнь Шегрена, криоглобулинемия и др. [5, 27]. Вместе с anti-LKM-1 выявляются противцитозольные печеночные антитела 1 типа (anti-LC1). Они считаются высокоспецифичными для АИГ 2 типа и характерны для подгруппы больных с более доброкачественным течением заболевания. Антигеном является фермент печени формиминотрансфераза циклодеаминаза. Концентрация антител коррелирует с активностью заболевания [9]. Anti-LKM-3 встречаются у 13 % больных с инфекцией HDV и у 10 % пациентов с АИГ 2 типа. В качестве антигена действует уридиндифосфат-5-глюкуронилтрансфераза (УГТ, прежняя аббревиатура – УДФГТ), которая принадлежит к семейству ферментов, расположенных на внутренней мембране цитоплазматиче-

ской сети и участвующих в метаболизме лекарственных препаратов [9].

**АИГ 3 типа** характеризуется наличием аутоантител к растворимому печеночному антигену (anti-SLA) и печеночно-панкреатическому антигену (anti-LP) [2, 21, 28]. Ряд авторов не выделяют этот вариант, т. к. выявляемые аутоантитела и клиническое течение сопоставимо с АИГ 1 типа [5, 14, 26]. В тех случаях, когда отсутствуют ANA и anti-LKM, часто обнаруживаются anti-SLA (anti-soluble liver antigen) и anti-LP (антитела к протеину печени и поджелудочной железы). Эти антитела образуются только при АИГ и служат его важными серологическими маркерами (имеют 100 % специфичность) и у 15 % больных с АИГ они являются единственными обнаруживаемыми антителами [7, 26]. Кроме того они важны при проведении дифференциальной диагностики между аутоиммунным гепатитом и хроническим вирусным гепатитом. Anti-SLA могут определяться одновременно с anti-LKM. Антигенами для anti-SLA/ LP служат цитокератины (цитокератин 8 и 18) [3, 28]. Anti-SLA присутствуют у 10–50 % больных АИГ 1 типа, считаются диагностическим маркером, специфичным для данного заболевания.

В заключении этого раздела подведем итог по маркерам трех основных типов аутоиммунных гепатитов:

АИГ 1 типа – ANA(80 %) и/или anti-SMA (70 %) и pANCA.

АИГ 2 типа – anti-LKM-1 (100 %) и anti-LKM-3.

АИГ 3 типа – anti-SLA (подтип АИГ 1 типа) и anti-LP (anti-SLA/LP).

Следующая нозологическая форма аутоиммунного заболевания печени – **первичный билиарный цирроз (ПБЦ)**. Клинически ПБЦ представляет собой хроническое холестатическое заболевание, поражающее преимущественно женщин среднего возраста и ассоциированное с образованием антимитохондриальных антител (AMA). AMA – это гетерогенная группа аутоантител, расположенных на внутренней и наружной мембранах митохондрий [7–9, 11]. Антигеном является липопротеин, участвующий в транспортных функциях мембраны. Существует несколько типов AMA – от M1 до M9 [12–14].

Для ПБЦ специфичными являются антитела к антигену митохондрий M2, который представляет собой E2 – субъединицу пируватдегидрогеназного комплекса (E2-ПДГ или PDC/M2). Выявлены четыре антигенных полипептида M2, все они входят в состав ПДГ комплекса ферментов митохондрий. E1 – 2-оксоисотодегидрогеназный комплекс с молекулярной массой 50 кДа, E2 – комплекс дигидролипоамидацитраттрансферазы с массой 74 кДа, E3 – 2-оксоглутаратный комплекс с массой 50 кДа. В ПДГ входит белок X (52 кДа), который перекрестно реагирует с E2. ПДГ комплекс осуществляет расщепление липидов и подвержен действию многих гепатотоксичных веществ. Его антигенная модификация играет ведущую роль в развитии аутоиммунного ответа при ПБЦ [8, 18].

Другие митохондриальные антигены и антитела, такие как anti-M9, выявляют на ранних стадиях ПБЦ, их можно обнаружить у здоровых родственников больных и у лаборантов, работающих с сывороткой больных с ПБЦ. Anti-M9 имеются у 10–15 % здоровых людей. При наличии M2 могут выявляться также M4 и M8,



их появление, свидетельствует о более прогрессирующем течении заболевания. МЗ связывают с реакциями на лекарства, М6 – с приемом ипрониазида, а М5 – с первичным и вторичным антифосфолипидным синдромом и с СЗСТ [7, 12, 14, 15]. Митохондриальные антигены и АМА играют существенную роль в патогенезе ПБЦ. Показано, что уже на ранних стадиях ПБЦ на эпителии желчных протоков экспрессируются компоненты Е2 комплекса ПДГ [7, 15, 18, 25]. Важную роль играют Т-клеточные реакции. В крови и в печени больных с ПБЦ выявлены Е2/Х-специфичные Т-лимфоциты. Вероятно, что повреждение эпителия желчных протоков происходит с их участием [8, 12, 15, 17, 20]. Активация Т-лимфоцитов с последующим привлечением В-лимфоцитов и выработкой антител приводит к разрушению клеток эпителия желчных протоков [8, 9, 13, 17, 25].

Между митохондриями млекопитающих и бактерий имеется определенное сходство. Возможны перекрестные реакции на антигены клеток желчных протоков и микроорганизмов. Крупные антигены, например Е2, очень консервативны и в ходе эволюции сохраняются. Они имеются у млекопитающих, дрожжей и бактерий. АМА перекрестно реагируют с субклеточными компонентами грамотрицательных и грамположительных бактерий [13, 14, 17, 24]. Белки, чувствительные к специфичным для ПБЦ АМА, выявляются в некоторых видах энтеробактерий и, по-видимому, локализируются в их стенке. Возможно, что обнаруживаемые при ПБЦ АМА изначально направлены против антигенов энтеробактерий, появляющихся при кишечных инфекциях [16, 19, 20]. В кале больных ПБЦ отмечается повышенное содержание R-форм кишечной палочки, которые содержат белки, связывающиеся со специфичными для ПБЦ АМА. До сих пор остается неясным, играют ли R-формы причинную роль и каково значение антигенов бактериальной стенки. Тем не менее эти наблюдения связывают с повышенной частотой инфекции мочевых путей, вызванной грамотрицательной флорой, у больных с ПБЦ [19, 20, 24].

Существует ряд минорных серологических маркеров ПБЦ, которые относят к семейству ANA, в том числе sp100 и PML, а также gp210. Они встречаются в 20–40 % случаев ПБЦ. Anti-sp100 – это антитела к белку ядрышек. Anti-gp210 – антитела к ядерному антигену, связываются с нуклеолеммой и направлены на поры в ядерной мембране. ПБЦ-специфические антиядерные антитела коррелируют с прогрессией ПБЦ. Наличие anti-gp210 ассоциировано с печеночной недостаточностью. Кроме того антитела к gp210 или sp100 белкам ассоциированы с высокой смертностью или необходимостью трансплантации печени в группе пациентов с неопределенным ответом на терапию урсодезоксихолевой кислотой. PML – антиген антинуклеарных антител при ПБЦ, с характерным типом свечения «точки в ядре», может встречаться при АМА-негативных случаях ПБЦ, то же можно сказать и об антигене sp100. Gp210 – антиген с гомогенным типом свечения ядра, белок ядерной мембраны. Белок sp100 – белок ядерных гранул. PML – белок промиелоцитарной лейкемии, ядерных пятен [3, 7, 8].

Несколько слов о **первичном склерозирующем холангите (ПСХ)**, также являющимся аутоиммунным

заболеванием печени. Это заболевание нередко сочетается с ЯК. У 50 % больных ПСХ выявляются рANCA и ANA [7, 14, 16].

Кроме традиционных видов аутоиммунных гепатитов, в практической работе встречаются формы, которые вместе с клиническими признаками и маркерами АИГ имеют черты ПСХ, ПБЦ и хронического вирусного гепатита. Такие случаи обозначают, как **аутоиммунные перекрестные синдромы или overlap-синдромы**: АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ, АИГ/АИХ [6, 14, 16, 19, 20, 25]. Вместе с достаточно четко очерченными синдромами АИГ/ПСХ и АИГ/ПБЦ, многие авторы относят к данной группе такие состояния, как криптогенный гепатит и холангит. Есть описание случаев, когда спустя нескольких лет традиционного течения ПБЦ наблюдалось исчезновение АМА, подъем трансаминаз, появление ANA в высоком титре. В педиатрической практике есть описание превращения АИГ в ПСХ [6, 16, 25].

Таким образом, нами проведен обзор антител к антигенам аутоиммунных заболеваний печени.

Основные показания к их выявлению и анализу: дифференциальная диагностика заболеваний печени. Появление аутоантител подтверждает аутоиммунный механизм повреждения печени, что чрезвычайно важно для постановки диагноза и назначения соответствующего лечения.

#### Литература

1. АНА (антинуклеарные антитела) [Электронный ресурс]. – 2018 Diagnos.ru. Инновационный медицинский сервер. Науч. ред.: М. Меркушева, ПСПбГМУ им. акад. Павлова, лечебное дело. – Режим доступа: <https://www.diagnos.ru/procedures/analysis/ana>. – Дата доступа: 14.08.2018.
2. Антитела при аутоиммунном гепатите, аутоантитела, значение в диагностике аутоиммунного гепатита [Электронный ресурс]. – 2018. Эффективная медицина. У. Лейшнер. Гепатология. – Режим доступа: <https://www.medefect.ru/gepatit/autoimmun-0012.shtml> 1080. – Дата доступа: 14.08.2018.
3. Аутоантитела к антигенам аутоиммунных заболеваний печени ( LKM-1, PDC/M2, LC-1, sp-100, gp-210, PML) (НРИФ) в крови [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.smed.ru/guides/85400> 1080. – Дата доступа: 30.08.2018.
4. Аутоиммунный гепатит [Электронный ресурс]. – 2018 Doctor SPB.ru. Медицинский портал для врачей и студентов. – Режим доступа: [http://doctorspb.ru/articles.php?article\\_id=1533](http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=1533) 1080. – Дата доступа: 09.09.2018.
5. Аутоиммунный гепатит. Медицинский справочник болезней/болезни органов пищеварения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija\\_gastroenterologia/autoimmune-hepatitis](http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_gastroenterologia/autoimmune-hepatitis). – Дата доступа: 16.06.2018.
6. Аутоиммунный гепатит: симптомы, лечение, диагностика [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://gepatito.ru/bolezni/autoimmunnyj-gepatit/html> 1080. – Дата доступа: 16.06.2018.
7. Аутоиммунные заболевания печени [Электронный ресурс]. Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний. СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова. – Режим доступа: <https://www.autoimmun.ru/index.php?link=liver> 1080. – Дата доступа: 08.07.2018.
8. Аутоиммунные заболевания печени. Иммуноблот аутоантител при аутоиммунных заболеваниях печени [Электронный ресурс]. Лаборатория диагностики аутоиммунных заболе-

ваний. – СПб.: ГМУ им. ак. И. П. Павлова. – Режим доступа: [https://www.autoimmun.ru/index.php?link=liver&id\\_2=105&li=y1080](https://www.autoimmun.ru/index.php?link=liver&id_2=105&li=y1080). – Дата доступа: 30.08.2018.

9. Аутоиммунные заболевания печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов. Коллектив авторов: Е. В. Голованова, Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев, В. Г. Радченко, П. В. Селиверстов, С. И. Ситкин, Е. И. Ткаченко [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.oeso.org/geneva\\_conference2017/1080](http://www.oeso.org/geneva_conference2017/1080). – Дата доступа: 08.07.2018.

10. Википедия. Аутоиммунный гепатит [Электронный ресурс]. Редакция от 18.06.2018. DiseasesDB 1150. – Режим доступа: <http://www.diseasesdatabase.com/ddb1150.htm>. – Дата доступа: 14.07.2018.

11. Диагностика аутоиммунных заболеваний. ЛДЦ Иммунологии и Аллергологии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.immun-center.ru/index.php/2015-01-13-01-00-46>. – Дата доступа: 31.08.2018.

12. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение: методическое пособие / под ред. В. Г. Ивашкина. – М., 2004. – 71 с.

13. Ивашкин, В. Г., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2001. – 102 с.

14. Кишкун, А. А. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний печени. Лабораторная медицина. – 2008. – № 9. – С. 45–51.

15. «Лабораторный справочник Синэво» / под ред. В. А. Факш. – 2015. – 870 с.

16. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) по лечению аутоиммунного гепатита // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 971–1004. Journal of Hepatology. Русское издание. – Т. 1, № 5. – С. 111–149.

17. Ройтберг, Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: Учебное пособие. – М.: «МЕДпресс – информ», 2013. – С. 223–280.

18. Сорока, Н. Ф., Кучинская Э. А., Гончар О. А. Современные возможности иммунологической диагностики ревматических заболеваний // Здравоохранение. – 2011. – № 8. – С. 17–23.

19. Boberg, K. M., Chapman R. W., Hirschfield G. M., Lohse A. W., Manns M. P., Schrupf E. et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) position statement on a controversial issue // J. Hepatol 2011; 54: 374–385.

20. Dienls, H. P., Erberich H., Dries V., Schirmacher P., Lohse A. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes // Clin Liver Dis. 2002; 6: 349–362.

21. Eyraud, V., Chazouilleres O., Ballot E., Corpechot C., Poupon R., Johanet C. Significance of antibodies to soluble liver antigen/ liver pancreas: a large Freuch study. Liver Int. 2009; 29: 857–864.

22. Manns, M. P., Lohse A. W., Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015 // J. Hepatol. 2015; 62: S1–S186.

23. Montano-Loza, A. J., Shums Z., Norman G. L., Czaja A. J. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int 2012; 32: 85–92.

24. Montano-Loza, A. J., Vargas-Vorackova F., Ma M., Bain V. G., Burak K., Kumar T. et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. Liver Int 2012; 32: 1426–1433.

25. Muratori, P., Granito A., Pappas G., Pendino G. M., Quazneti C., Cicola R. et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/ primary biliary cirrhosis overlap syndrome // Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1420–1425.

26. Zachou, K., Gampeta S., Gatselis N. K., Oikonomou K., Goulis J., Manoussakis M. N. et al. Anti-SLA/LP alone or in combination with anti-Ro52 and fine specificity of anti-Ro52 antibodies in patients with autoimmune hepatitis. Liver Int. 2015; 35: 660–672.

27. Zellos, A., Spoulou V., Roma-Giannikou E., Karentzou O., Dallekos G. N., Theodoridou M. Autoimmune hepatitis type-2 and Epstein-Barr virus infection a toddler: art of facts or an artifact? Ann Hepatol. 2013; 12: 147–151.

28. Wies, J., Brunner S., Henninger J., Herkel J., Kanzler S., Meyer zum Buschenfelde K. H. et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. Lancet 2000; 355: 1510–1515.