

УДК 616.36-002-092:616.72-002.77

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОИММУННОГО  
ГЕПАТИТА У ПАЦИЕНТА С ДЛИТЕЛЬНЫМ  
ТЕЧЕНИЕМ СЕРОНЕГАТИВНОГО  
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Усова Ольга Анатольевна  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Бармакова Юлия Спартаковна  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Серикова Светлана Николаевна – д-р мед. наук  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед. наук,  
профессор  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Сысоева Ирина Петровна  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия

Белоусова Сара Дмитриевна  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Представлен клинический случай аутоиммунного  
гепатита с острой манифестацией клинических симп-  
томов у 19-летнего пациента с длительным анамне-  
зом серонегативного ревматоидного артрита.

Ключевые слова: АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ,  
РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, АУТОАНТИТЕЛА,  
ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

UDC 616.36-002-092:616.72-002.77

**CLINICAL CASE OF AUTOIMMUNE  
HEPATITIS IN A PATIENT WITH LONG  
HISTORY OF SERONEGATIVE RHEUMATOID  
ARTHRITIS**

Usova Olga Anatol'evna  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Barmakova Yulia Spartakovna  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Serikova Svetlana Nikolaevna – MD  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD,  
professor  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Sysoeva Irina Petrovna  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,  
Krasnodar, Russia

Belousova Sara Dmitrievna  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

A clinical case of autoimmune hepatitis with acute man-  
ifestation of clinical symptoms in a 19-years old patient  
with a long anamnesis of seronegative rheumatoid ar-  
thritis is presented.

Key words: AUTOIMMUNE HEPATITIS,  
RHEUMATOID ARTHRITIS,  
AUTOANTIBODIES, IMMUNOSUPPRESSIVE  
THERAPY

## Введение

В настоящее время аутоиммунные заболевания (АЗ), которые когда-то считались редкими, включают около 100 различных нозологий с распространенностью до 12,5 %. Более 2,5 % населения в мире живут, по крайней мере, с одним АЗ, вызванным образованием аутоантител, что обуславливает серьезную озабоченность из-за высокого уровня заболеваемости и смертности. Эта группа заболеваний характеризуется наличием антител и/или аутореактивных Т-клеток, возникающих в результате нарушения центральной и/или периферической иммунной толерантности [1].

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое системное, многофакторное, воспалительное и прогрессирующее АЗ, манифестирующее симметричным поражением суставов с разрушением хрящевой ткани и костными эрозиями. Несмотря на предложенный ряд биомолекулярных патогенетических механизмов, этиология РА полностью не выяснена. Современная гипотеза развития РА заключается в нерегулируемом цитруллинировании и, как следствие, продукции антител к цитруллинированным белкам (АЦБ), которые опосредуют воспаление путем образования иммунных комплексов [2, 3]. На основании наличия этих аутоантител пациенты с РА могут быть подразделены в зависимости от аутоантителоположительных и отрицательных заболеваний. Обе подгруппы могут быть связаны с генетическими факторами риска развития РА и в окружающей среде, например, аллель человеческого лейкоцитарного антигена и курение. Аутоантитела могут быть обнаружены за годы до клинической манифестации заболевания [4]. Прогресс в полногеномных ассоциативных исследованиях связан со знаниями о генетической восприимчивости, составляющей основу РА, представленными более 100 генетическими локусами, связанными с повышенным риском развития РА [5].

Заболевание также характеризуется мультисистемным поражением, т. е. внесуставными проявлениями со стороны сердечно-сосудистой, легочной и гематологической систем [6–8]. Несмотря на то, что осложнения печени при РА встречаются относительно редко, а ее поражение является редким внесуставным проявлением РА, нарушения в тестах функции печени наблюдали у значительного процента пациентов – от 5 до 77 % [9].

Диагноз РА определяется у 5 % людей, страдающих различными аутоиммунными заболеваниями, включая аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный и склерозирующий холангит [10]. Аутоиммунный гепатит – хроническое иммуноопосредованное заболевание печени, характеризующееся циркулирующими аутоантителами, повышенным уровнем IgG в сыворотке крови и свойственными АИГ гистологическими признаками [11]. Возникновение этого заболевания связано с потерей иммунологической толерантности, обусловленной воздействием факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц посредством «молекулярной мимикрии».

Разновидность клинических фенотипов АИГ варьирует от бессимптомного до тяжелого течения с развитием печеночной недостаточности. Диагноз обычно основан на клинических, биохимических, серологических и гистологических данных с использованием диагностической системы оценки, представленной Международной группой по аутоиммунным гепатитам (IAIHG) [12]. Распространенность АИГ в Европе составляет 15–25 случаев на 100 000 жителей. Наблюдается рост заболеваемости как среди женщин, так и мужчин [13]. Таким образом, существует значимое совпадение эпидемиологии и патогенетических механизмов у аутоиммунных ревматологических и заболеваний печени [9].

В представленном клиническом случае у молодого пациента гистологически подтвержден АИГ с длительным течением серонегативного РА. Обоснованы особенности диагностического и терапевтического подходов у пациента с сочетанной аутоиммунной патологией, в частности, исследования на аутоантитела, назначение иммуносупрессивной терапии и мониторинг лабораторных показателей в динамике.

### **Клинический случай**

Пациент Х., 2005 года рождения. Впервые в 2009 г. после острой респираторной вирусной инфекции увеличились в объеме и появилась боль в коленных суставах. У ревматолога он наблюдался с ювенильным РА. В течение года принимал метотрексат, в результате клинического улучшения препарат был самостоятельно отменен.

Ухудшение состояния произошло с октября 2024 г., когда появились жалобы на боли в правой половине живота, иктеричность склер, общая слабость, боль в коленных и лучезапястных суставах. Пациент обратился в поликлинику по месту жительства, при обследовании выявлено повышение в анализе крови АЛТ – 383 (12 N) Ед./л и АСТ – 173 (6 N) Ед./л. На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) была обнаружена гепатоспленомегалия, а на компьютерной томографии (КТ) ОБП выявлены признаки портальной гипертензии и абдоминальной аденопатии. Пациент был консультирован хирургом и инфекционистом. Острая хирургическая патология и вирусные гепатиты были исключены, он был экстренно госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ГЭТО ККБ 2).

При поступлении пациента общее состояние было средней степени тяжести, сознание ясное. Физикальное обследование – без особенностей, стул

оформленный, вес – 49 кг, рост – 186 см, индекс массы тела – 14,6 кг/м<sup>2</sup>. Пациент отрицал прием алкоголя, наркотических средств, а также лекарственных препаратов, в том числе биологически активных добавок.

По результатам лабораторно-инструментальных исследований повышены IgG – 34,5 г/л (N – до 0,3 г/л) и антинуклеарный фактор (АНФ) на клеточной линии HEp-2 1:640 (N до 1:160), выявлены аллели 27 локуса В HLA 0. Остальные показатели IgM, антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), церулоплазмин, ревматоидный фактор (РФ), общий белок, С-реактивный белок были в пределах нормы.

Динамика патологически измененных печеночных показателей в биохимическом анализе крови (БАК) пациента на фоне лечения в ГЭТО ККБ 2 отражена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика патологически измененных печеночных биохимических показателей пациента

Показатель	29.10.2024	02.11.2024	08.11.2024	Единицы
АЛТ	311	206	135	Ед./л
АСТ	199	113	34,8	Ед./л
ЩФ	593	465	373	Ед./л
ГГТ	527	378	372	Ед./л
Общий билирубин	31,4	12,7	10,7	мкмоль/л
Прямой билирубин	27,8	12,3	10	мкмоль/л

АЛТ – аланинтрансаминаза, АСТ – аспартаттрансаминаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза.

Магнитно-резонансное исследование печени. В ее воротах и вокруг чревного ствола визуализируется группа сливающихся лимфатических узлов размером 13–15 мм в поперечнике. Биопсию печени проводили под УЗ-контролем с последующим гистологическим исследованием биоптата: хронический аутоиммунный гепатит (АИГ) с высокой степенью (3) активности патологического процесса. Фиброз – 3-я стадия (классификация Batts – Ludwig,

1995). Рентгенография кистей, таза, стопы: деформирующий артроз суставов 1–2-й степени.

Консультация врача-ревматолога: серонегативный ревматоидный артрит (РА), развернутая стадия, низкая степень активности, поражение коленных, лучезапястных суставов, неэрозивный, рентгенологически – 1-я стадия, 1-й функциональный класс. Предложены рекомендации по модификации образа жизни и медикаментозной терапии: сульфасалазин – 500 мг/сут с постепенным увеличением дозы в течение 3 нед до 1500 мг/сут, при болях в суставах – эторикоксиб – 90 мг/сут после еды до 14 дн, локальная терапия на болезненные суставы с димексидом и мазями нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

На основании проведенного междисциплинарного консилиума, а также клинико-лабораторных данных, результатов инструментальных методов исследования и гистологического анализа биоптата печени был выставлен диагноз: АИГ, антинуклеарные антитела (ANA)-позитивный (титр 1:640), высокая степень активности, тяжелый фиброз 3-й ст.

Сопутствующий диагноз: серонегативный РА, развернутая стадия, низкая степень активности, с поражением коленных, лучезапястных суставов, неэрозивный, рентгенологически 1-я стадия, 1-й функциональный класс.

В процессе обследования проведено лечение: адеметионин – 760 мг внутривенно (в/в) капельно один раз в сутки, инозин – 2 мг + меглюмин – 8,725 мг + метионин – 0,750 мг + никотинамид – 0,250 мг + янтарная кислота – 5,280 мг/мл 400 мл в/в капельно один раз в сутки.

На фоне проведенного лечения у пациента уменьшилась выраженность жалоб, предъявляемых при госпитализации. Лабораторно отмечали положительную динамику (таблица 1). Назначен преднизолон – 60 мг/сут с последу-

ющим снижением дозы – до 10 мг/сут. С дозы преднизолона – 40 мг добавлен к лечению азатиоприн (АЗА) – 50 мг/сут первые 2 нед, затем 100 мг/сут под контролем общего (ОАК) и биохимического (БАК) анализа крови. На период приема АЗА контролировали ОАК, общий анализ мочи, и БАК рекомендован один раз в 10 дн первый месяц, далее – каждые 4 нед. Рекомендованы повторный осмотр гастроэнтеролога и ревматолога через 3 мес с результатами ОАК и БАК, плановое выполнение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), диагностика инфекции *Helicobacter pylori*.

### **Обсуждение**

Несмотря на решающую роль аутоантител в диагностике аутоиммунного заболевания, в меньшинстве случаев у пациентов с АЗ могут отсутствовать какие-либо аутоантитела, состояние, которое называется серонегативным. Причины – субоптимальная точность имеющихся лабораторных тестов, абсорбция антител, иммуносупрессивная терапия, иммунодефициты, истощение антигена и иммуносенесценция (иммунное старение). При серонегативном АЗ диагностика усложняется и должна основываться на анамнезе, клинических признаках и других доступных тестах, включая гистопатологическую оценку и радиологические диагностические тесты [1]. Продемонстрировано, что у серонегативных пациентов, у которых отсутствовали ревматоидный фактор и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), в меньшей степени проявлялись активность заболевания на исходном уровне и рентгенографическое прогрессирование во время наблюдения, по сравнению с серопозитивными пациентами. Таким образом, при наличии воспалительных болей, симметричном поражении многочисленных мелких суставов и эрозивной болезни вероятен диагноз РА [14]. Действительно, у пациента с диагнозом РА с 4-летнего возраста заболевание находится на начальных рентгенографических

стадиях и длительное время – в ремиссии без иммуносупрессивной терапии. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, при лечении всех пациентов с РА рекомендовано достигать ремиссии или низкой активности (альтернативная цель) заболевания. Это подразумевает активное назначение противовоспалительной терапии, регулярный контроль над состоянием пациента. Препараты аминосалициловой кислоты (5-АСА) и аналогичные препараты рекомендовано назначать всем пациентам с РА (включая с высокой вероятностью развития РА) от момента постановки диагноза [15]. Пациенту были назначены препараты 5-АСА (сульфасалазин) в качестве индукции и поддержания ремиссии и селективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при болях в суставах в режиме «по требованию». Взаимосвязь ревматологических и аутоиммунных заболеваний печени сложна и окончательно не изучена.

Представляет сложность для специалистов отличить АЗ печени от заболевания, вызванного РА. С точки зрения эпидемиологии, генетики и иммунологии, аутоиммунные ревматологические заболевания и АЗ печени имеют общие патогенетические механизмы. Лица с одним иммуноопосредованным заболеванием восприимчивы к другим аутоиммунным болезням, и эта связь также подтверждена у пациентов с РА и АИГ [9]. Доказана патогенетическая роль повышенной проницаемости кишечного эпителия при воспалительных заболеваниях кишечника, астме и целиакии.

В литературе представлена расширенная «гипотеза эпителиального барьера», предполагающая увеличение количества повреждающих эпителиальный барьер агентов, связанных с индустриализацией, урбанизацией и современной жизнью, составляющих основу роста аллергических, аутоиммунных и других хронических заболеваний, в том числе РА и АИГ [16]. Наиболее часто

АИГ имеет острое начало не только у взрослых, но и у детей и подростков, характеризуется концентрацией печеночных трансаминаз, в 5–10 раз превышающих верхние границы нормы, часто сопровождается желтухой и иногда повышением международного нормализованного отношения (МНО). Диагноз АИГ предусматривает проведение дифференциального диагноза с другими АЗ печени и предполагает исключение неалкогольного стеатогепатита, хронических вирусных гепатитов, алкогольной болезни и лекарственного поражения печени [11, 13].

В представленном случае ввиду острого начала заболевания пациент был направлен к хирургу для исключения острой хирургической патологии и был консультирован врачом-инфекционистом. Это позволило исключить вирусные гепатиты. Таким образом, дальнейшим поиском этиологического фактора и патогенетическим лечением занимались врачи-гастроэнтерологи. Уровень сывороточного железа, ферритина и церулоплазмينا в пределах нормы позволил исключить наиболее распространенные болезни накопления, такие как гемохроматоз и болезнь Вильсона – Коновалова.

Согласно клиническим рекомендациям, после исключения других причин повреждения печени диагноз АИГ подтверждается наличием повышенных концентраций IgG, типичных аутоантител, таких как ANA, антител к гладкой мускулатуре (SMA), микросомальных антител печени/почек типа 1 (анти-LKM1), антител к цитозолю печени типа 1 (анти-LC1) и растворимых антител к антигену печени/поджелудочной железы (анти-SLA/LP), а также характерной гистологической картиной биоптатов печени [11, 17]. Таким образом, проводят дифференциальный диагноз, подтверждающий развитие АИГ у представленного пациента.

Общепризнанными конечными точками лечения АИГ являются индукция и поддержание биохимической и гистологической ремиссии, что предполагает постоянную поддерживающую терапию или индукцию устойчивой ремиссии с последующей отменой лечения [13, 17]. Классический режим индукции ремиссии предусматривает прием глюкокортикостероидов (ГКС) и АЗА, в то время как использование будесонида в качестве терапии первой линии допустимо у небольшого количества пациентов с меньшей активностью заболевания. Согласно актуальным исследованиям, будесонид уступает преднизолону в качестве препарата первой линии, но предусматривает меньшее количество побочных эффектов [13, 18]. Отсроченное применение АЗА (на 2 нед) оправдано, поскольку, с одной стороны, это позволило решить вопросы с установлением диагноза, выполнить дообследование для исключения туберкулеза и ВИЧ-инфекции перед приемом АЗА, а с другой – избежать диагностическую сложность дифференциации АЗА-индуцированной гепатотоксичности и первичного отсутствия ответа на лечение [11, 13].

Относительно поддерживающей терапии для большинства пациентов это АЗА 1–2 мг/кг в сутки в качестве монотерапии или в комбинации с низкой дозой стероидов [17]. На период приема преднизолона было также рекомендовано принимать ингибиторы протонной помпы с целью предотвращения язвенно-эрозивных поражений желудка и препараты кальция и холекальциферола для превенции остеопороза [19, 20]. Перед применением препаратов, потенциально обладающих ульцерогенным действием и/или перед длительным приемом ингибиторов протонной помпы (ИПП), необходим скрининг больных на наличие инфекции *Helicobacter pylori* [19].

При высокой активности РА терапия предусматривает прием ГКС. В представленном случае пациенту рекомендована длительная терапия низкой

дозой преднизолона для поддержания ремиссии АИГ, что потенциально может иметь положительный эффект на воспалительную активность суставного заболевания [15]. При наличии у пациента сочетанной аутоиммунной патологии важным моментом наблюдения является регулярный контроль лабораторных показателей ОАК и БАК, поскольку известно о возможных миело-, нефро- и гепатотоксических эффектах препаратов группы 5-АСК и тиопуринов. В то время как некоторые клинические руководства рекомендуют три раза в месяц контролировать анализы крови на неопределенный срок во время длительного лечения 5-АСК, другие советуют прекратить мониторинг через один год. Для рационализации мониторинга группой ревматологов из Великобритании была разработана и валидирована прогностическая модель клинически значимой токсичности для крови, печени или почек во время назначенного лечения сульфасалазином. Исследователи указывают на индивидуальную вариабельность развития миело-, нефро- и гепатотоксических побочных эффектов, поэтому индивидуализированная стратификация риска развития побочных эффектов позволит их обнаружить на достаточно раннем этапе для принятия соответствующих мер по изменению дозирования или отмене препарата [21].

Сложности ведения таких больных заключаются в проведении дифференциального диагноза, ограниченной доступности аутоиммунных тестов для диагностики, интерпретации гистологических образцов печени, ограниченном арсенале лекарственных средств в случае недостаточного ответа на препараты первой линии и побочных эффектах используемой терапии. Как правило, препараты первой линии лечения АИГ высокоэффективны и, зачастую, хорошо переносятся пациентами. Это ограничивало прогресс новых препаратов. Потенциально некоторые новые препараты против ревматологических

заболеваний или воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) могут быть эффективны при АИГ, как показывают успешные исследования по применению анти-фактора некроза опухоли для индукции ремиссии АИГ без ГКС [17, 22].

### **Выводы**

У пациента с наличием АЗ аутоиммунный гепатит должен быть заподозрен и включен в дифференциально-диагностический алгоритм при отсутствии очевидной причины повышения уровня печеночных трансаминаз. Этот подход оправдан ввиду возможности предотвращения развития цирроза печени при своевременной диагностике и адекватном лечении АИГ. Представленный клинический случай демонстрирует важность мультидисциплинарного ведения пациентов с сочетанной аутоиммунной патологией и обоснованно частого мониторинга лабораторных показателей.

### Список литературы

1. *Lenti M. V. Seronegative Autoimmune Diseases: A Challenging Diagnosis / M. V. Lenti, C. M. Rossi, F. Melazzini et al. // Autoimmun Rev. – 2022. – 21(9):103143. – Doi: 10.1016/j.Autrev.2022.103143.*
2. *The Role of Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA) in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis / W. Kurowska, E. H. Kuca-Warnawin, A. Radzikowska et al. // Cent. J. Immunol. – 2017. – 42:390–398. – Doi: 10.5114/Ceji.2017.72807.*
3. *Autoimmunity to Specific Citrullinated Proteins Gives the First Clues to the Etiology of Rheumatoid Arthritis / N. Wegner, K. Lundberg, A. Kinloch et al. // Immunol Rev. – 2010. 233(1):34 – 54. – Doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x.*
4. *M.A.M. van Delft. An Overview of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis / M. A. M. van Delft, T. W. J. Huizinga // J Autoimmun. – 2020. – 110:102392. – Doi: 10.1016/j.Jaut.2019.102392.*
5. *Radu A. F. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview / A. F. Radu, S. G. Bungau // Cells. – 2021. – 10(11):2857. Doi: 10.3390/Cells10112857.*
6. *Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies / A. L. Mueller, Z. Payandeh, N. Mohammadkhani et al. // Cells. – 2021. – 10(11):3017. – Doi: 10.3390/Cells10113017.*
7. *Smolen J. S. Rheumatoid Arthritis / J. S. Smolen, D. Aletaha, I. B. McInnes // Lancet. – 2016. – 388(10055):2023–2038. – Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.*
8. *Schlenker C. Rheumatologic Disease and the Liver / C. Schlenker, T. Halterman, K. V. Kowdley // Clin. Liver Dis. – 2011. – 15:153–164. – Doi: 10.1016/j.Cld.2010.09.006.*
9. *Autoimmune Liver Diseases and Rheumatoid Arthritis-Is There an Etiopathogenic Link? / I. R. Mihai, C. Rezus, M. A. Burlui et al. // Int J MolSci, 2024. – 29; 25(7):3848. – Doi: 10.3390/Ijms25073848.*
10. *Fiel M. I. Systemic Disease and the Liver-Part 1: Systemic Lupus Erythematosus, Celiac Disease, Rheumatoid Arthritis, and COVID-19 / M. I. Fiel, T. D. Schiano // Surg. Pathol. Clin. – 2023. – 16:473–484. – Doi: 10.1016/j.Path.2023.04.003.*
11. *Ивашкин В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов, Д. И. Абдулганиева. – М., 2013.*
12. *Global Incidence and Prevalence of Autoimmune Hepatitis, 1970–2022: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. W. Hahn, H. R. Yang, J. S. Moon et al. // E Clinical Medicine. – 2023. – 65:102280. – Doi: 10.1016/j.Eclinm.2023.102280.*
13. *Европейская ассоциация по изучению печени: рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита / Европейская ассоциация по изучению печени // Journal of Hepatology. – 2015. – 63:971–1004.*
14. *Outcome of Patients with Early Arthritis without Rheumatoid Factor and ACPA and Predictors of Rheumatoid Arthritis in the ESPOIR Cohort / G. Mouterde, N. Rincheval, C. Lukas et al. // Arthritis Res Ther. – 2019. – 21(1):140. – Doi: 10.1186/S13075-019-1909-8.*
15. *Ассоциация ревматологов России. Ревматоидный артрит : клинические рекомендации / Е. Л. Насонов, А. М. Лула, Д. Е. Каратеев и др. – М., 2021.*
16. *Akdis C. A. Does the Epithelial Barrier Hypothesis Explain the Increase in Allergy, Autoimmunity and Other Chronic Conditions? / C. A. Akdis // Nat Rev Immunol. – 2021. – 21(11):739–751. – Doi: 10.1038/S41577-021-00538-7.*

17. *Muratori L.* Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis / *L. Muratori, A. W. Lohse, M. Lenzi* // *BMJ*. – 2023. – 6; 380:E070201. – Doi: 10.1136/Bmj-2022-070201. Erratum in: *BMJ*. – 2023. – Feb. 10; 380:P330. Doi: 10.1136/Bmj.P330.
18. Budesonide as First-Line Treatment in Patients with Autoimmune Hepatitis Seems Inferior to Standard Predniso(Lo)Ne Administration / *A. Díaz-González, M. Hernández-Guerra, I. Pérez-Medrano, V. Sapena et al.* // *Hepatology*. – 2023. – 77(4):1095–1105. – Doi: 10.1097/HEP.0000000000000018.
19. Гастрит и дуоденит: клинические рекомендации. Взрослые / *Р. А. Абдулхаков, С. Р. Абдулхаков, О. П. Алексеева и др.* – М., 2024.
20. *Белая Ж. Н.* Остеопороз: клинические рекомендации / *Ж. Н. Белая, К. Ю. Белова, У. В. Бирюкова и др.* – М., 2021.
21. Risk-Stratified Monitoring for Sulfasalazine Toxicity: Prognostic Model Development and Validation / *A. Abhishek, M. Grainge, T. Card, H. C. Williams et al.* // *RMD Open*. – 2024. 10(1):E003980. Doi: 10.1136/Rmdopen-2023-003980.
22. Novel Immunotherapies for Autoimmune Hepatitis / *S. Cassim, M. Bilodeau, C. Vincent, et al.* // *Novel Immunotherapies for Autoimmune Hepatitis. Front Pediatr*. – 2017. – 26;5:8. – Doi: 10.3389/Fped.2017.00008.