УДК: 616.36-002
МРНТИ: 76.29.34
DOI: 10.24412/2790-1289-2025-1-141-152

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ

Н. А. Ашимова[1,2], А. В. Нерсесов[1,2], А. Е. Гайнутдин[1, 2], Т. Р. Усенова [1,2]
[1] НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы
[2] Институт гастроэнтерологии, гепатологии и метаболизма «Interna clinic», Казахстан, Алматы

Аннотация

Актуальность. Аутоиммунный гепатит – это иммуноопосредованное воспалительное заболевание печени неясной этиологии, которое может поражать людей любого возраста, пола и этнической принадлежности. Заболеваемость среди взрослого населения в целом колеблется от 0,67 до 2 на 100 000 человек в зависимости от географического положения.

Аутоиммунный гепатит в основном поражает молодой, трудоспособный контингент и имеет неуклонно-прогрессирующие течение. Примерно у 1/3 взрослых и 1/2 детей на момент обращения за медицинской помощью имеется тяжелый фиброз или цирроз печени, что в свою очередь увеличивает случаи инвалидности и смертности.

Цель исследования: отразить актуальные данные о клинико-иммунологических особенностях и анализе факторов, влияющих на эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов с аутоиммунным гепатитом во всем мире.

Методы и материалы. Были проанализированы англоязычные публикации в базе данных PubMed, Google Scholar и GoogleAcademia за период с 1993-2024 гг.

Результаты. Выявление прогностических факторов неблагоприятного течения. Аутоиммунный гепатит играет решающую роль в оптимизации терапии: клинические предикторы, лабораторные маркеры, сопутствующие заболевания.

Выводы. Данный литературный обзор раскрывает ключевые аспекты в лечении аутоиммунного гепатита и отмечает необходимость персонализированного подхода к терапии с учетом прогностических факторов и предикторов эффективности иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, клинико-иммунологическая диагностика, оптимизация терапии, иммуносупрессивная терапия.

Введение

Аутоиммунный гепатит: определение и эпидемиология.

Аутоиммунный гепатит (далее – АИГ) – тяжелое заболевание печени, которое возникает у генетически предрасположенных мужчин и женщин по всему миру [1]. Согласно обзору Czaja et al., ежегодная заболеваемость среди взрослого населения в целом колеблется от 0,67 до 2 на 100 000 человек в зависимости от географического положения. Согласно опубликованным исследованиям, точечная распространённость АИГ варьирует от 10 до 25 на 100 000 населения в европейских странах и от 5 до 25 в Азиатско-Тихоокеанском регионе [2], [3]. Среди канадских и американских детей ежегодная заболеваемость АИГ была зарегистрирована 0,23 и 0,4 случая на 100 000 человек, соответственно. Показатели распространенности АИГ варьируются от 2,4 случаев на 100 000 человек

у детей в Канаде до 42,9 случаев на 100 000 человек у коренных жителей Аляски. Аналогичные показатели АИГ были отмечены и в Азии. В Сингапуре распространенность составила 4 случая на 100 000 человек [4].

Аутоиммунный гепатит является значимой проблемой здравоохранения, которая осложнена задержками в постановке диагноза и трудностями в выборе терапии [5].

Иммуносупрессивная терапия является основным методом лечения аутоиммунного гепатита и направлена на достижение и поддержание ремиссии, что подтверждается выполнением следующих критериев: (1) отсутствие клинических проявлений; (2) нормализация уровней трансаминаз; (3) нормальные показатели уровня иммуноглобулина G (далее - IgG) [5].

Аутоиммунный гепатит – это иммуноопосредованное заболевание печени, диагностируемое гистологически по признакам интерфейсного гепатита, а также по повышению уровней сывороточной аланинаминотрансферазы (далее – АЛТ), аспартатаминотрансферазы (далее – АСТ), иммуноглобулина G и наличием аутоантител [4]. В большинстве случаев аутоиммунный гепатит развивается у молодых женщин, но заболевание может затронуть людей разных возрастов и этнической принадлежности по всему миру [6].

Цель: отразить актуальные данные о клинико-иммунологических особенностях и анализе факторов, влияющих на эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов с аутоиммунным гепатитом во всем мире.

Методы и материалы

Было проанализировано 78 зарубежных публикаций, представленных в базах данных PubMed, Google Scholar и Google Academia за период 1993–2024 гг.

Критерии включения: оригинальные и обзорные статьи, содержащие данные о пациентах старше 18 лет.

Критерии исключения: клинические случаи, а также оригинальные исследования с участием беременных женщин и пациентов младше 18 лет.

После применения критериев включения и исключения обзор был основан на анализе 33 источников.

Результаты

Статистические исследования из Азии показали, что соотношение мужчин и женщин при АИГ меняется с течением времени, и наблюдается относительный рост числа пациентов мужского пола. В частности, в Японии в 2004 году соотношение мужчин и женщин составляло 1:7, а в 2016 году это соотношение увеличилось до 1:4 [7].

Согласно данным Американского исследования, проведенного в период 2014-2019 гг., были проанализированы истории болезни 11600 пациентов с подтвержденным диагнозом «аутоиммунный гепатит». Данные были получены из 26 крупных интегрированных систем здравоохранения. Авторы установили, что женский пол ассоциируется с более высоким риском развития АИГ [OR 3,21, p<0,0001]. Также установлено, что вероятность выявления АИГ выше у пожилых людей (в возрасте >65 лет) по сравнению со взрослыми (в возрасте 18-65 лет) и детьми (в возрасте <18 лет) [OR 2,51, p<0,0001]. Анализ среди этнических групп показал, что наибольшая распространенность заболевания отмечена у европеоидов по сравнению с азиатами и латиноамериканцами [OR 1,12, p <0,0001] [8]. Более низкая распространенность аутоиммунного гепатита в азиатских популяциях по сравнению с европейскими и североамериканскими может быть обусловлена генетическими различиями. В частности, среди европеоидного населения отмечается более высокая частота встречаемости аллелей *HLA-DR3* и *HLA-DR4*, которые ассоциированы с развитием данного заболевания. Помимо генетических факторов, значительную роль играют и окружающая среда, включая улучшение условий жизни и особенности рациона питания. Эти факторы способны изменять состав кишечного микробиома, что, в свою очередь, влияет на иммунную систему и регуляцию оси «кишечник–печень», играющей ключевую роль в патогенезе аутоиммунного гепатита [9].

Клиническо-иммунологическая классификация и диагностика аутоиммунного гепатита.

Аутоиммунный гепатит подразделяется на два типа: тип 1 (далее – АИГ-1) и тип 2 (далее – АИГ-2). АИГ-1 встречается гораздо чаще

и поражает как детей, так и взрослых, в то время как АИГ-2 является преимущественно педиатрическим заболеванием. Классический АИГ-1 является наиболее распространенной формой АИГ во всем мире. Пациенты с АИГ-1 положительно реагируют на антиядерные антитела (далее – ANA) или антигладкомышечные антитела (далее – SMA), в то время как АИГ-2 характеризуется положительной реакцией на микросомальные антитела печени и почек первого типа (далее – LKM1), а также на растворимый антиген печени первого типа (далее – LC1) [1].

Клинические проявления аутоиммунного гепатита могут разниться в зависимости от географического положения и этнической принадлежности пациента.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Калифорнии с участием 183 пациентов, было выявлено, что цирроз печени диагностируется у латиноамериканцев с большей частотой, чем у азиатов и представителей "нелатиноамериканских белых" групп. [10]. У азиатов чаще диагностировалась гепатоцеллюлярная карцинома и наблюдалась тенденция к худшей выживаемости. Основной причиной смерти у представителей этой расы была полиорганная недостаточность [11].

Также имеются исследования, указывающие на отсутствие значимых различий клинических особенностей между афроамериканцами, латиноамериканцами и представителями Азиатско-Тихоокеанского региона [12].

Диагноз аутоиммунного гепатита устанавливается на основе клинического анамнеза, биохимических показателей с повышением иммуноглобулина G, положительных сывороточных антителах и типичной гистологией. Обязательным является исключение других хронических заболеваний печени, как болезнь Вильсона, вирусные гепатиты, алкогольный и метаболические стеатогепатиты [13].

Селективное повышение уровня IgG при нормальных уровнях IgA и IgM является характерной чертой АИГ и наблюдается примерно у 90 % пациентов с АИГ. У некоторых пациентов уровни IgG находятся в верхнюю границу нормы (относительное повышение), которые снижаются во время иммуносупрессивной терапии.

Наличие аутоантител остается отличительным признаком диагноза АИГ во всех системах оценки [13].

Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита (далее – IAIHG) создала систему диагностической оценки, которая позже была улучшена и упрощена [14]. Упрощенные критерии основываются на титрах аутоантител, уровнях IgG, гистологическом исследовании печени и исключении вирусного гепатита. Диагноз «аутоиммунный гепатит» может быть установлен как вероятный, если сумма баллов составляет 6, и как точный, если количество баллов ≥7.

Для подтверждения диагноза и оценки степени тяжести поражения печени, помимо определения аутоантител и уровня IgG, необходимо проведение биопсии печени [15]. Биопсия печени является ключевым элементом в дифференциальной диагностике аутоиммунного гепатита (далее – АИГ) и других заболеваний печени [16]. Кроме того, гистология печени является не только предпосылкой для применения упрощенной шкалы АИГ, но и имеет первостепенное значение как для первоначальной диагностики, так и для долгосрочного наблюдения, поскольку она позволяет стадировать заболевание, контролировать терапию и оценивать активность и стадию заболевания [17].

Важно учитывать, что различные гистологические находки, связанные с АИГ, не являются специфичными и могут встречаться в других случаях, например, при вирусном гепатите или повреждении печени, вызванном лекарствами, что затрудняет интерпретацию этих данных [18].

Прогностические факторы неблагоприятного течения.

Наиболее значимым предиктором неблагоприятного исхода при аутоиммунном гепатите (далее – АИГ) является цирроз на момент постановки диагноза. Наличие цирроза снижает 10-летнюю выживаемость с 94,0-94,4 % до 61,9-61,7 %. Мостовидный некроз предсказывает развитие цирроза, но нет прямых доказательств того, что сам некроз приводит к ухудшению прогноза [19].

Другое исследование показало, что прогрессирование заболевания печени у пациентов с аутоиммунным гепатитом может быть

связано с несколькими причинами. Во-первых, 15-20 % пациентов не достигают нормальных уровней сывороточных трансаминаз. Во-вторых, при контрольной биопсии у пролеченных пациентов в 40-55 % сохраняется интерфейсный гепатит [20].

В ретроспективном исследовании, проведенном с 2000 по 2020 гг., включившем 535 пациентов с подтвержденном диагнозом “аутоиммунный гепатит” было выявлено, что смертность пациентов с АИГ увеличивалась при наличии сопутствующего хронического воспалительного заболевания кишечника (10-летняя выживаемость при АИГ с болезнью Крона или без нее составила 83 % против 94 %; 10-летняя выживаемость при АИГ с язвенным колитом или без него составила 76 % против 94 %) [18].

В ретроспективном исследовании, которое проводилось на территории Саудовской Аравии, были проанализированы 212 историй болезни пациентов из 3 больниц. Аномальные функциональные пробы печени (далее – ФП) были обнаружены у 45 % пациентов. Хроническая форма заболевания наблюдалась у 37,7 %, острая – у 30,7 %, с признаками цирроза печени – у 28,8 %, фульминантная – у 2,8 %. Антинуклеарные антитела и антигладкомышечные антитела (далее – ASMA) были отрицательными у 65 (30,6 %) и 74 (35 %) пациентов, соответственно. Биопсия печени, проведённая до лечения у 166 пациентов, выявила прогрессирующий фиброз (3–4 стадии) у 63,3% из них. При многофакторном анализе тромбоциты, уровень аланиновой трансаминазы и уровень иммуноглобулина G были предикторами фиброза. Полный ответ был достигнут у 74,5 % больных, частичный ответ - у 9%, а 16,5 % пациентов не ответили на лечение [21].

Иммуносупрессивная терапия.

Лечение аутоиммунного гепатита должно быть направлено на остановку некровоспалительного процесса, предотвращение прогрессирования и регрессирование фиброза [22].

Клинические руководства из Европы, Китая и США рекомендуют начинать иммуносупрессивную терапию у пациентов с активным аутоиммунным гепатитом, если уровни сывороточных аминотрансфераз ≥ 3× верхней границы нормы (далее – ВГН), IgG ≥ 1,5× ВГН и/или при наличии умеренно выраженного или тяжелого интерфейсного гепатита. Режим лечения и дозировка препаратов могут быть скорректированы в зависимости от активности заболевания. Для пациентов с неактивной или легкой воспалительной активностью (уровни сывороточных аминотрансфераз < 3× ВПН, IgG < 1,5× ВПН и/или легкий интерфейсный гепатит), особенно у пожилых людей, необходимо тщательно взвесить пользу и риски иммуносупрессивной терапии[23-25] . ИСТ должно быть направлено на устранение всех биохимических и гистопатологических маркеров, чтобы избежать прогрессирования заболевания в будущем [26].

Лечение АИГ состоит из стероидов и различных иммуносупрессивных препаратов, включая азатиоприн, микофенолат мофетил или такролимус. При использовании выше указанных препаратов примерно в 80-90 % случаев достигается биохимическая ремиссия в течение двух лет [24].

Механизм действия препаратов.

Глюкокортикоиды являются основными компонентами иммуносупрессивной терапии при аутоиммунных заболеваниях, включая аутоиммунный гепатит. Их механизм действия основан на взаимодействии с глюкокортикоидными рецепторами, что приводит к модуляции экспрессии генов, регулирующих воспалительный процесс [27]. Преднизолон, являющийся препаратом первой линии, применяется как в монотерапии, так и в сочетании с азатиоприном (далее – АЗА). Метаболизируясь в печени до активного соединения, преднизолон в свободной форме проникает через клеточную мембрану и связывается с гормональными рецепторами. Образованный комплекс транспортируется в ядро, где взаимодействует с глюкокортикоидными ответными элементами (далее – GRE) в промоторных областях генов, регулируя их транскрипцию [2].

Связывание с отрицательными GRE приводит к подавлению экспрессии провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1β (IL-1β), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерферон-γ (IFN-γ). Дополнительно глюкокортикоиды ингибируют активность ключевых транскрипционных факторов, таких как NF-κB, AP-1 и NF-AT, которые играют центральную роль в

активации иммунного ответа и продукции цитокинов [27].

Помимо противовоспалительного действия, глюкокортикоиды способствуют экспрессии иммуносупрессивных молекул, включая аннексин-1, митоген-активируемую протеинкиназу (далее – MAPK), IL-1 рецепторный антагонист и IL-10, которые нейтрализуют активность провоспалительных медиаторов. Они также индуцируют синтез ингибитора NF-κB (далее – IkBa), что дополнительно снижает секрецию провоспалительных цитокинов [27].

Современные исследования показывают, что глюкокортикоиды играют важную роль в достижении ремиссии за счет увеличения числа и функциональной активности регуляторных Т-клеток (Tregs), в частности, подгруппы $CD4^{+}CD25^{+}$. Эти клетки подавляют клеточно-опосредованные цитотоксические реакции, способствуя купированию воспалительного процесса и стабилизации иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях [27]. Таким образом, из ранних исследований ясно, что преднизолон очень эффективен в лечении аутоиммуного гепатита, а азатиоприн в качестве монотерапии не способен добиться ремиссии заболевания.

Метаболизм азатиоприна сложен и включает несколько ферментных путей, которые производят активные, неактивные и потенциально токсичные метаболиты. Примерно 88 % АЗА превращается в 6-меркаптопурин и метилнитро-тиоимидазол в эритроцитах с помощью глутатион-S-трансферазы после всасывания пролекарства из желудочно-кишечного тракта. Далее, 6-меркаптопурин может метаболизироваться несколькими конкурирующими путями: метилирование тиопуринметилтрансферазой в 6-метил-меркаптопурин рибозид (с возможной гепатотоксичностью); превращение ксантиноксидазой в неактивную 6-тиоуровую кислоту; или превращение гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазой в тиоинозин монофосфат. Далее тиоинозин монофосфат преобразуется в 6-тиогуанин нуклеотиды, которые считаются основными терапевтическими метаболитами АЗА/6-меркаптопурина [28].

Микофенолат мофетил (далее – ММФ) стал альтернативой азатиоприну во второй линии терапии аутоиммунного гепатита у пациентов, которые не переносят азатиоприн или не достигают достаточного терапевтического ответа на его применение. ММФ является пролекарством микофеноловой кислоты, которая ингибирует активность изоформы II инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы, не затрагивая изоформу I, что приводит к селективному подавлению пролиферации как Т-, так и В-клеточных лимфоцитов [29].

Предикторы эффективности иммуносупрессивной терапии

Исследование, проведенное в Пакистане Tasneem A., показало, что если около двух третей пациентов с АИГ хорошо отвечают на лечение, то одна треть либо плохо отвечают, либо отвечают неадекватно. Всем пациентам (56) было начато лечение стероидами с учетом веса (преднизолон) и азатиоприном. Из-за неадекватной реакции или непереносимости азатиоприна 15 пациентов были переведены на микофенолат мофетил либо на такролимус. Ответ на лечение был оптимальным у 34 (60,7 %) и неоптимальным у остальных 22 (39,3 %) пациентов [30].

Так же было отмечено, что если уровень сывороточного IgG не опускался до значений ниже 1200 мг/дл и уровень аланинаминотрансферазы не был в пределах допустимых норм (19 Е/л для женщин и 30 Е/л для мужчин) во время лечения, то рецидив всегда отмечался после прекращения лечения. Если эти показатели сохранялись в течение как минимум 2 лет во время лечения, вероятность рецидива после прекращения терапии составляла 50 % [31].

Бивариационный анализ показал, что хороший ответ на лечение был связан с уровнем IgG в сыворотке крови до лечения > 20 г/л, наличием псевдорозеток на гистопатологии и общим билирубином в сыворотке крови через три месяца после иммуносупрессии < 2 мг/дл. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что только сывороточный IgG >20 г/л до лечения и общий билирубин <2 мг/дл после лечения были независимыми предикторами хорошего ответа на лечение. Таким образом, ответ на лечение является перспективным, если уровень IgG до лечения составляет > 20 г/л, а общий билирубин после лечения - < 2 мг/дл [27].

Современные подходы к персонализированной терапии

Традиционными целями лечения при АИГ являются устранение симптомов, достиже-

ние биохимической ремиссии с нормализацией уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, IgG и предотвращение прогрессирования заболевания. Перед началом лечения иммунодепрессантами следует оценить риски и преимущества, уделяя внимание тяжести заболевания, возрасту пациента, сопутствующим заболеваниям и побочным эффектам предлагаемого лечения [32]. Лечение необходимо пациентам с активным воспалением и индексом активности гепатита (далее – ИАГ) ≥ 4, а также пациентам с продвинутым фиброзом или циррозом [33].

Обсуждение

Таким образом, диагноз аутоиммунного гепатита устанавливается на основе клинических данных, биохимических показателей с повышением иммуноглобулина G, наличии положительных сывороточных антител и данных биопсии печени с типичной гистологией. Ключевыми аспектами в лечении аутоиммунного гепатита являяется необходимость персонализированного подхода к терапии, с учетом прогностических факторов и предикторов эффективности иммуносупрессивной терапии.

Стандартное лечение, включающее глюкокортикоиды (преднизолон) и иммунодепрессанты (азатиоприн), демонстрирует высокую эффективность, достигая биохимической ремиссии у 80-90 % пациентов в течение двух лет. Однако около одной трети пациентов либо не отвечают на терапию должным образом, либо испытывают непереносимость препаратов. Это свидетельствует о необходимости поиска альтернативных терапевтических стратегий.

Данные исследований показали, что микофенолат мофетил зарекомендовал себя как эффективная альтернатива азатиоприну, особенно у пациентов с непереносимостью или недостаточным ответом на стандартную терапию. ММФ обладает более благоприятным профилем переносимости и способствует более быстрому снижению дозы глюкокортикоидов.

При выборе тактики лечения необходимо учитывать выявление прогностических факторов неблагоприятного течения АИГ, которые играет решающую роль в оптимизации терапии, это:

- клинические предикторы: наличие цирроза при постановке диагноза значительно ухудшает прогноз, снижая 10-летнюю выживаемость с 94 % до 62 %. Повышенный уровень IgG до лечения (>20 г/л) и снижение общего билирубина после терапии (<2 мг/дл) ассоциируются с лучшим ответом на лечение;

- лабораторные маркеры: персистирующее повышение сывороточных трансаминаз и IgG может указывать на продолжающееся воспаление печени, даже при нормальных показателях других анализов;

- сопутствующие заболевания: наличие хронических воспалительных заболеваний кишечника повышает риск негативных исходов и смерти, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению этих пациентов.

Таким образом, в настоящее время разработаны четкие алгоритмы и рекомендации по лечению пациентов с АИГ. Однако ответ на лечение может варьироваться от пациента к пациенту в зависимости от различных факторов, связанных с самим пациентом (например, возраст, пол, раса, индекс массы тела, соблюдение режима терапии), иммунологических факторов (титр сывороточного иммуноглобулина G, титр антиядерных антител, генотип HLA), типа заболевания (АИГ I типа против АИГ II типа, серопозитивный против серонегативного), исходной гистологии печени (степень фиброза печени, выраженность воспаления) и типа применяемого лечения (количество и тип используемых иммунодепрессантов). Персонализированный подход с учетом клинических характеристик, которые дают полезную информацию для лечащего врача при выборе стратегии ведения пациентов с АИГ значительное влияние на исход лечения [30].

Исходя из вышеизложенного остаются ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения. В частности, остается необходимость более детального определения чувствительности и специфичности аутоантител в различных возрастных, этнических группах и с учетом половых различий. Кроме того, актуальным остается вопрос установления оптимального протокола индукции ремиссии у разных групп пациентов, принимая во внимание возраст, наличие сопутствующих заболеваний, степень воспаления и фиброза, а также возможные симптомы и побочные эффекты терапии.

Выводы

Своевременное выявление предикторов неблагоприятного течения аутоиммунного ге-

патита, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, и их своевременная коррекция и адаптация терапевтической стратегии позволит снизить риск прогрессирования аутоиммунного гепатита и развития необратимых состояний.

Список источников

1. Sucher E., Sucher R., Gradistanac T., Brandacher G., Schneeberger S., Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies // Journal of Immunology Research. – 2019. – Vol. 2019. – Article No. 9437043. – DOI: 10.1155/2019/9437043.
2. Werner M., Prytz H., Ohlsson B., Almer S., Björnsson E., Bergquist A., Wallerstedt S., Sandberg-Gertzén H., Hultcrantz R., Sangfelt P., Weiland O., Danielsson A. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 43(10). – P. 1232-1240. – DOI: 10.1080/00365520802130183.
3. Danielsson Borssén Å., Marschall H. U., Bergquist A., Rorsman F., Weiland O., Kechagias S., Nyhlin N., Verbaan H., Nilsson E., Werner M. Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 52(9). – P. 1022-1028. – DOI: https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1335772
4. Floreani A., Restrepo-Jiménez P., Secchi M. F., De Martin S., Leung P. S. C., Krawitt E., Bowlus C. L., Gershwin M. E., Anaya J. M. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis // Journal of Autoimmunity. – 2018. – Vol. 95. – P. 133-143. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.020.
5. Vergani D., Mackay I. R., Mieli-Vergani G. Hepatitis // In b.: The Autoimmune Diseases: Fifth Edition. – Elsevier Inc. – 2013. – P. 889-907. – DOI: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384929-8.00061-7.
6. Gleeson D., Heneghan M.A.; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis // Gut. – 2011. – Vol. 60(12). – P. 1611-1629. – DOI: 10.1136/gut.2010.235259.
7. Katsumi T., Ueno Y. Epidemiology and surveillance of autoimmune hepatitis in Asia // Liver International. – 2022. – DOI: https://doi.org/10.1111/liv.15155
8. Tunio N.A., Mansoor E., Sheriff M.Z., Cooper G.S., Sclair S.N., Cohen S.M. Epidemiology of Autoimmune Hepatitis (AIH) in the United States between 2014 and 2019: A Population-based National Study // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2021. – Vol. 55(10). – P. 903–910. – DOI: https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001449
9. Liwinski T., Heinemann M., Schramm C. The intestinal and biliary microbiome in autoimmune liver disease – current evidence and concepts // Seminars in Immunopathology. – 2022. – DOI: https://doi.org/10.1007/s00281-022-00936-6.
10. Wong R. J., Gish R., Frederick T., Bzowej N., Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2012. – Vol. 46(2). DOI: https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318228b781.
11. Freire A., Levy C. Ethnic and Racial Differences in Autoimmune Liver Diseases // Current Hepatology Reports. – 2018. – Vol. 17(2). – DOI: 10.1007/s11901-018-0399-5.
12. Lee B., et al. Race/ethnicity is an independent risk factor for autoimmune hepatitis among the San Francisco underserved // Autoimmunity. – 2018. – Vol. 51(5). – DOI: https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1482884.
13. Sakhuja P., Goyal S. Autoimmune Hepatitis: From Evolution to Current Status – A Pathologist's Perspective // Diagnostics. – 2024. – DOI: https://doi.org/10.3390/diagnostics14020210.
14. Johnson P. J., McFarlane I. G. Meeting report: International autoimmune hepatitis group // Hepatology. – 1993. – Vol. 18(4). – DOI: https://doi.org/10.1002/hep.1840180435.
15. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice. – Springer, 2022. – DOI: https://doi.org/10.1007/s12016-021-08888-9.
16. Gatselis N.K., Zachou K., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 21(1). – P. 60-83. –DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.60.
17. Heneghan M.A., Yeoman A.D., Verma S., Smith A.D., Longhi M.S. Autoimmune hepatitis // The Lancet. – 2013. – Vol. 382(9902). – P. 1433–

1444. – DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62163-1.
18. Buechter M., et al. Characteristics and Long-Term Outcome of 535 Patients with Autoimmune Hepatitis—The 20-Year Experience of a High-Volume Tertiary Center // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12(13). – DOI: https://doi.org/10.3390/jcm1213419.
19. Costaguta A., Costaguta G., Álvarez F. Autoimmune hepatitis: Towards a personalized treatment // World Journal of Hepatology. – 2024. – Vol. 16(11). – P. 1225. – DOI: https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i11.1225.
20. Xiong M. Guidelines on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2021) // Chinese Journal of Internal Medicine (Zhonghua Neike Zazhi). – 2021. – Vol. 60(12). – DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00796.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 63(4). – P. 971-1004. – DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
22. Mack C.L., et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. – 2020. – Vol. 72(2). – DOI: https://doi.org/10.1002/hep.31065/suppinfo.
23. Wei X., Cheng X., Luo Y., Li X. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Attenuate S100-Induced Autoimmune Hepatitis via Modulating Th1 and Th17 Cell Responses in Mice // Stem Cells International. – 2023. – Vol. 2023. – DOI: https://doi.org/10.1155/2023/9992207.
24. Sierra R., et al. Autoimmune Hepatitis Management: Recent Advances and Future Prospects // Livers. – 2024. – Vol. 4(2). – P. 240-252. – DOI: https://doi.org/10.3390/livers4020017.
25. Guba A., Kováts P., Mezei Z.A., Papp M., Csősz É., Kalló G. Analysis of Azathioprine Metabolites in Autoimmune Hepatitis Patient Blood – Method Development and Validation // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25(20). – DOI: https://doi.org/10.3390/ijms252011233.
26. Snijders R., et al. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naive autoimmune hepatitis // Journal of Hepatology. – 2024. – Vol. 80(4). – DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.11.032.
27. Tasneem A. A., Luck N. H. Autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and predictors of biochemical response to treatment // Journal of Translational Internal Medicine. – 2020. – Vol. 8(2). – DOI: https://doi.org/10.2478/jtim-2020-0016.
28. Dalekos G. N., et al. Long-term results of mycophenolate mofetil vs. azathioprine use in individuals with autoimmune hepatitis // JHEP Reports. – 2022. – Vol. 4(12). – DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100601.
29. Puustinen L. Autoimmune hepatitis: Epidemiology, prognosis and follow-up. Helsinki: Helsingin yliopisto. – 2019. – 69 p.
30. Gleeson D. Long-Term Outcomes of Autoimmune Hepatitis // Clinical Liver Disease. – 2019. – Vol. 14(1). – P. 23-31. – DOI: https://doi.org/10.1002/cld.797.
31. Aljumah A. A., et al. Clinical Presentation, Treatment Outcome and Predictors of Severity in Autoimmune Hepatitis: A Retrospective, Multicenter Experience // Journal of Gastroenterology and Hepatology Research. – 2016. – Vol. 5. – P. 2047-2051. – DOI:10.17554/j.issn.2224-3992.2016.05.663.
32. Czaja A. J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. – W. B. Saunders, 2015. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.09.004.
33. Chung Y., Rahim M. N., Graham J. J., Zen Y., Heneghan M. A. An update on the pharmacological management of autoimmune hepatitis. – Taylor and Francis Ltd. – 2021. – Vol. 22(11). – P. 1475-1488. – DOI: 10.1080/14656566.2021.1895747.

References

1. Sucher, E., Sucher, R., Gradistanac, T., Brandacher, G., Schneeberger, S., Berg, T. (2019). Autoimmune hepatitis – Immunologically triggered liver pathogenesis—Diagnostic and therapeutic strategies. Journal of Immunology Research, 2019, 9437043. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/9437043
2. Werner, M., Prytz, H., Ohlsson, B., Almer, S., Björnsson, E., Bergquist, A., et al. (2008). Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nationwide study. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 43(10), 1232-1240. DOI: https://doi.org/10.1080/00365520802130183
3. 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: https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1335772

4. Floreani, A., Restrepo-Jiménez, P., Secchi, M. F., De Martin, S., Leung, P. S. C., Krawitt, E., et al. (2018). Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. Journal of Autoimmunity, 95, 133-143. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.020

5. Vergani, D., Mackay, I. R., & Mieli-Vergani, G. (2013). Hepatitis. In The autoimmune diseases (5th ed., pp. 889-907). Elsevier Inc. DOI: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384929-8.00061-7.

6. Gleeson, D., & Heneghan, M. A. (2011). British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut, 60(12), 1611-1629. DOI: https://doi.org/10.1136/gut.2010.235259.

7. Katsumi, T., & Ueno, Y. (2022). Asia. Liver International. John Wiley & Sons Inc. DOI: https://doi.org/10.1111/liv.15155

8. Tunio, N. A., Mansoor, E., Sheriff, M. Z., Cooper, G. S., Sclair, S. N., & Cohen, S. M. (2021). Epidemiology of autoimmune hepatitis (AIH) in the United States between 2014 and 2019: A population-based national study. Journal of Clinical Gastroenterology, 55(10), 903-910. DOI: https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001449.

9. Liwinski, T., Heinemann, M., & Schramm, C. (2022). The intestinal and biliary microbiome in autoimmune liver disease – Current evidence and concepts. Seminars in Immunopathology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. DOI: https://doi.org/10.1007/s00281-022-00936-6

10. Wong, R. J., Gish, R., Frederick, T., Bzowej, N., & Frenette, C. (2012). The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. Journal of Clinical Gastroenterology, 46(2). DOI: https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318228b781.

11. Freire A., Levy C. Ethnic and Racial Differences in Autoimmune Liver Diseases // Curr Hepatol Rep. 2018. T. 17, № 2. DOI: 10.1007/s11901-018-0399-5.

12. Lee, B., et al. (2018). Race/ethnicity is an independent risk factor for autoimmune hepatitis among the San Francisco underserved. Autoimmunity, 51(5). DOI: https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1482884.

13. Sakhuja, P., & Goyal, S. (2024). Autoimmune hepatitis: From evolution to current status—A pathologist's perspective. Diagnostics. DOI: https://doi.org/10.3390/diagnostics14020210

14. Johnson, P. J., & McFarlane, I. G. (1993). Meeting report: International autoimmune hepatitis group. Hepatology, 18(4). DOI: https://doi.org/10.1002/hep.1840180435.

15. Terziroli Beretta-Piccoli, B., Mieli-Vergani, G., & Vergani, D. (2022). Autoimmune hepatitis: Serum autoantibodies in clinical practice. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. Springer. DOI: https://doi.org/10.1007/s12016-021-08888-9.

16. Gatselis, N. K., Zachou, K., Koukoulis, G. K., & Dalekos, G. N. (2015). Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. World Journal of Gastroenterology, 21(1), 60-83. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.60.

17. Heneghan M. A., Yeoman A. D., Verma S., Smith A. D., Longhi M. S. (2013). Autoimmune hepatitis. The Lancet, 382(9902) 1433-1444. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62163-1.

18. Buechter, M., et al. (2023). Characteristics and long-term outcome of 535 patients with autoimmune hepatitis – The 20-year experience of a high-volume tertiary center. Journal of Clinical Medicine, 12(13). DOI: https://doi.org/10.3390/jcm1213419.

19. Costaguta, A., Costaguta, G., & Álvarez, F. (2024). Autoimmune hepatitis: Towards a personalized treatment. World Journal of Hepatology. Baishideng Publishing Group Inc. DOI: https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i11.1225

20. Xiong, M. (2021). Guidelines on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2021). Chinese Journal of Internal Medicine (Zhonghua Neike Zazhi), 60(12). DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00796.

21. 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.

22. Mack, C. L., Adams, D., Assis, D. N., Kerkar, N., Manns, M. P., Mayo, M. J., Vierling, J. M., Alsawas, M., Murad, M. H., & Czaja, A. J. (2020). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, 72(2).

DOI: https://doi.org/10.1002/hep.31065/suppinfo
23. Wei, X., Cheng, X., Luo, Y., & Li, X. (2023). Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells attenuate S100-induced autoimmune hepatitis via modulating Th1 and Th17 cell responses in mice. Stem Cells International, 2023. DOI: https://doi.org/10.1155/2023/9992207
24. Sierra, R., et al. (2024). Autoimmune hepatitis management: Recent advances and future prospects. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). DOI: https://doi.org/10.3390/livers4020017
25. Guba, A., Kováts, P., Mezei, Z. A., Papp, M., Csősz, É., & Kalló, G. (2024). Analysis of azathioprine metabolites in autoimmune hepatitis patient blood – Method development and validation. International Journal of Molecular Sciences, 25(20). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms252011233
26. Snijders, R., et al. (2024). An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naive autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology, 80(4). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.11.032.
27. Tasneem, A. A., & Luck, N. H. (2020). Autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and predictors of biochemical response to treatment. Journal of Translational Internal Medicine, 8(2). DOI: https://doi.org/10.2478/jtim-2020-0016.
28. Dalekos, G. N., et al. (2022). Long-term results of mycophenolate mofetil vs. azathioprine use in individuals with autoimmune hepatitis. JHEP Reports, 4(12). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100601
29. Puustinen, L. (2019). Autoimmune hepatitis: Epidemiology, prognosis and follow-up. Helsingin yliopisto, 69 p.
30. Gleeson, D. (2019). Long-term outcomes of autoimmune hepatitis. DOI: https://doi.org/10.1002/cld.797.
31. Aljumah, A. A., et al. (2016). Clinical presentation, treatment outcome and predictors of severity in autoimmune hepatitis: A retrospective, multicenter experience. Journal of Gastroenterology and Hepatology Research, 5, 2047-2051. DOI:10.17554/j.issn.2224-3992.2016.05.663.
32. Czaja, A. J. (2015). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. W. B. Saunders. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.09.004
33. Chung, Y., Rahim, M. N., Graham, J. J., Zen, Y., & Heneghan, M. A. (2021). An update on the pharmacological management of autoimmune hepatitis. Taylor and Francis Ltd, 22(11), 1475-1488. DOI: 10.1080/14656566.2021.1895747.

АУТОИММУНДЫ ГЕПАТИТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ИММУНОСУПРЕССИВТІ ТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БОЛЖАУШЫЛАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ ЖӘНЕ БАҒАЛАУЫ

Н. А. Әшімова[1,2], А. В. Нерсесов[1, 2], А. Е. Гайнутдин[1, 2], Т. Р. Үсенова [1,2]

[1] «С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Қазақстан, Алматы

[2.] ЖШС «Interna clinic» гастроэнтерология, гепатология және метаболизм институты, Қазақстан, Алматы

Аннотация

Аутоиммунды гепатит – этиологиясы белгісіз иммундық делдалданған қабыну бауыр ауруы, ол кез келген жастағы, жыныстағы және этникалық топтағы адамдарды зақымдауы мүмкін. Ересек халық арасындағы аурушаңдық географиялық орналасуына байланысты 100 000 адамға шаққанда 0,67-ден 2-ге дейін ауытқиды.

Аутоиммунды гепатит негізінен жас, еңбекке қабілетті адамдарға әсер етеді және үдемелі ағымға ие. Медициналық көмекке жүгінген кезде ересектердің шамамен үштен бірі және балалардың жартысы ауыр фиброз немесе бауыр циррозына шалдыққан, бұл өз кезегінде мүгедектік пен өлім-жітімнің артуына әкеледі.

Зерттеудің мақсаты: бүкіл әлем бойынша аутоиммунды гепатитпен ауыратын науқастарда иммуносупрессивті терапияның тиімділігіне әсер ететін факторлардың клиникалық және иммунологиялық ерекшеліктері мен талдауы туралы өзекті деректерді көрсету.

Әдістер мен материалдар. 1993-2024 жылдар аралығындағы PubMed, Google Scholar және GoogleAcademia дерекқорындағы ағылшын тіліндегі басылымдар талданды.

Нәтижелер. Аутоиммунды гепатиттің қолайсыз ағымының болжамды факторларын анықтау терапияны оңтайландыруда шешуші рөл атқарады: клиникалық болжаушылар, зертханалық маркерлер,қатар жүретін аурулар.

Қорытындылар. Бұл әдеби шолу аутоиммунды гепатитті емдеудегі негізгі аспектілерді ашады және иммуносупрессивті терапияның тиімділігінің болжамдық факторлары мен болжаушыларын ескере отырып, терапияға дербестендірілген тәсілдің қажеттілігін атап өтеді.

Түйін сөздер: *аутоиммунды гепатит, бауыр, терапияны оңтайландыру, иммуносупрессивті терапия.*

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS AND EVALUATION OF PREDICTORS OF THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS

N. A. Ashimova[1,2], A. V. Nersesov[1,2], A. E. Gainutdin[1, 2], T. R. Usenova [1,2]

[1] NAO «Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov», Almaty, Kazakhstan

[2.] Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism "Interna clinic" LLP, Kazakhstan, Almaty

Annotation

Autoimmune hepatitis is an immune-mediated inflammatory liver disease of unknown etiology that can affect individuals of any age, gender, or ethnicity. The incidence among the adult population varies between 0.67 and 2 per 100,000 people, depending on geographical location.

Autoimmune hepatitis primarily affects young, working-age individuals and follows a steadily progressive course. At the time of seeking medical attention, approximately one-third of adults and half of children already have severe fibrosis or liver cirrhosis, which in turn increases the rates of disability and mortality.

The aim of the study was to reflect current data on clinical and immunological features and the analysis of factors affecting the effectiveness of immunosuppressive therapy in patients with autoimmune hepatitis worldwide.

Methods and materials. The English–language publications in the PubMed, Google Scholar and Google Academia databases for the period from 1993 to 2024 were analyzed.

Results. The identification of prognostic factors of an unfavorable course of AH plays a crucial role in optimizing therapy: clinical predictors, laboratory markers, concomitant diseases.

Conclusions. This literature review reveals key aspects in the treatment of autoimmune hepatitis and highlights the need for a personalized approach to therapy, taking into account prognostic factors and predictors of the effectiveness of immunosuppressive therapy.

Keywords: *autoimmune hepatitis, liver, optimization of therapy, immunosuppressive therapy.*

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Ашимова Назугум Әділжанқызы – 1-курс докторанты, гастроэнтерология кафедрасының ассистенті, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.; e-mail: nazugumashimova90@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1011-1452.

Нерсесов Александр Витальевич – медицина ғылымдарының докторы, гастроэнтерология кафедрасының меңгерушісі, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.; e-mail: alexander.nersesov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8601-3966.

Гайнутдин Айсұлу Ермекқызы – гастроэнтерология кафедрасының ассистенті, С. Д. Асфенди-

яров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.; e-mail: aisulu_gainutdin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5629-3848.
Үсенова Тахмина Рустамқызы – 1-курс резиденті, гастроэнтерология кафедрасы, педиатр-дәрігер, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті; e-mail: paltakhunovat@gmail.com, ORCID: 0009-0002-1622-2962.

ОБ АВТОРАХ

Ашимова Назугум Адилжанкизи – докторант I- го года , ассистент кафедры гастроэнтерологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы; e-mail: nazugumashimova90@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1011-1452.
Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедры гастроэнтерологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы; e-mail: alexander.nersesov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8601-3966.
Гайнутдин Айсулу Ермековна – ассистент кафедры гастроэнтерологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы; e-mail: aisulu_gainutdin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5629-3848.
Усенова Тахмина Рустамовна – резидент I -го года кафедры гастроэнтерологии, врач педиатр, АО КазНМУ им. С. Д.Асфендиярова; e-mail: paltakhunovat@gmail.com; ORCID: 0009-0002-1622-2962.

ABOUT AUTHORS

Nazugum Adilzhankyzy Ashimova – 1st-year doctoral student, Assistant at the Department of Gastroenterology, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty; e-mail: nazugumashimova90@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1011-1452.
Alexander Vitalyevich Nersesov – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Gastroenterology, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty; e-mail: alexander.nersesov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8601-3966.
Aisulu Yermekovna Gainutdin – Assistant at the Department of Gastroenterology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty; e-mail: aisulu_gainutdin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5629-3848.
Takhmina Rustamovna Usenova – 1st-year resident at the Department of Gastroenterology, Pediatrician, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University; e-mail: paltakhunovat@gmail.com; ORCID: 0009-0002-1622-2962.

***Конфликт интересов**. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*
***Вклад авторов**. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.*
***Финансирование:** Работа выполнена в рамках Внутривузовского гранта «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», Приказ №483 от 18.07.2024г.*

Статья поступила: 17.01.2025 г.
Принята к публикации: 21.03.2025 г.