



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Московский
областной клинический
противотуберкулезный
диспансер

Мужской пол как неблагоприятный фенотип аутоиммунного гепатита

Ю.Г. Сандлер, к.м.н.¹, Е.В. Винницкая, д.м.н.¹, Е.Н. Александрова, д.м.н.¹,
С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.¹, К.Г. Салиев, к.м.н.¹, А.С. Дорофеев¹,
Т.Ю. Хайменова, к.м.н.¹, Е.М. Десяцкова²

Адрес для переписки: Юлия Григорьевна Сандлер, sandlerjulia2012@gmail.com

Для цитирования: Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Александрова Е.Н. и др. Мужской пол как неблагоприятный фенотип аутоиммунного гепатита. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-32-40

Многофакторность иммунопатогенеза аутоиммунного гепатита (АИГ) с широким спектром клинической картины в гендерных и различных возрастных группах предопределяет неоднородность субтипов и особых форм АИГ, что создает сложности для своевременной диагностики, уменьшает шансы на успех терапии и мотивирует на глубокое изучение клинических фенотипов заболевания. АИГ встречается преимущественно у женщин и работы по изучению особенностей АИГ у мужчин немногочисленны.

Цель исследования – изучить особенности течения и исходы АИГ у мужчин на основании анализа клинических, иммунологических и гистологических маркеров АИГ с выделением фенотипа АИГ у мужчин.

Материал и методы. В наблюдательном когортном проспективном с элементами ретроспективного исследовании приняли участие 259 пациентов с АИГ, в том числе 53 (20,5%) мужчины. Методы исследования включали клинические данные, результаты стандартных лабораторных, иммунологических (иммуноглобулин G (IgG) и профиль аутоантител) и гистологических методов, а также проверки на гены риска аллелей HLA. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Оценивали ответ на ИСТ, динамику фиброза печени, особенности течения клинических исходов у пациентов мужчин с АИГ. На основании анализа полученных результатов определены благоприятные и неблагоприятные факторы течения и исхода АИГ у мужчин.

Результаты. Мужчины с АИГ чаще имели цирроз печени (ЦП) при постановке диагноза, чем женщины – 43,3 и 27,7% соответственно, $p=0,049$. Среди пациентов мужчины позже и реже достигали полного биохимического ответа (ПБО) на терапию, чем женщины ($p<0,001$). Вероятность достижения ПБО у женщин в 2,5 раза выше в однофакторном анализе – отношение рисков (ОР) 2,48; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,74–3,54 ($p<0,001$) и в 2,3 раза в многофакторном – ОР 2,26; 95% ДИ 1,58–3,25 ($p<0,001$). У мужчин по сравнению с женщинами чаще отмечалось прогрессирование портальной гипертензии при ЦП – 52 и 34% ($p=0,012$); прогрессирование фиброза печени до тяжелого (F3–4 по METAVIR) – 52,8 и 6,8% ($p=0,020$); развитие перекрестного синдрома – 24,5 и 7,3% ($p=0,041$); развитие рецидива после отмены ИСТ – 64,1 и 41,2% ($p=0,050$); развитие гепатоцеллюлярной карциномы – 5,7 и 0,5% ($p=0,006$).

Заключение. Модификатором тяжести АИГ (более тяжелое течение и неблагоприятные исходы) у пациентов с АИГ является мужской пол. Выделение фенотипа АИГ у мужчин позволит использовать более персонализированный подход к наблюдению и выбору оптимальной ИСТ для пациентов мужчин с АИГ с целью улучшения исходов заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, клинический фенотип, мужской пол, иммуносупрессивная терапия, цирроз печени, рецидивы, исходы



Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – иммуноопосредованное многофакторное заболевание печени с хроническим гепатоцеллюлярным повреждением, развивающееся у лиц преимущественно женского пола с генетической предрасположенностью и aberrантным иммунным ответом под влиянием факторов окружающей среды, с широким спектром клинической картины, профилем аутоантител (АТ), гистологических признаков и прогрессирующее в отсутствии лечения [1–3].

Отсутствие высокоспецифичных диагностических признаков, их вариабельность в гендерных и различных возрастных группах, наличие особых форм и субтипов АИГ могут создавать сложности для своевременной диагностики и выбора более оптимизированных схем терапии, что обуславливает необходимость тщательного анализа различных фенотипов заболевания. Понятие фенотипа имеет основополагающее значение для анализа биологических систем и болезней человека, поэтому описание и сравнение фенотипов пациентов и заболеваний имеет давнюю традицию, выходящую за рамки возникновения академических дисциплин [4].

Фенотип заболевания характеризует наблюдаемые проявления конкретной нозологии, охватывая один признак или комбинацию признаков заболевания, которые определяют различия между людьми с конкретным заболеванием. Эти признаки должны быть связаны с клинически значимыми результатами, такими как симптомы течения болезни, обострения, реакция на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смертность [5].

Известно, что женский пол является фактором риска аутоиммунных нарушений для всех аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [6] и явным фактором риска развития АИГ: во всех популяциях 3/4 пациентов с АИГ составляют женщины [7].

Гены, связанные с функциями иммунной системы, кодируются на половых хромосомах X и Y [8], и половой диморфизм очевиден у пациентов с АИГ: пациенты мужского пола чаще характеризуются повышенной экспрессией *HLA-DR3*, тогда как экспрессия *HLA-DR4* чаще повышена у женщин с АИГ [9].

Женское гендерно-зависимое преобладание в аутоиммунитете зависит не только от X-хромосомы, но и от широкого спектра влияния половых гормонов на иммунную систему и органы-мишени [8].

Наличие женского пола используется в качестве значимого предиктора АИГ в пересмотренных диагностических балльных критериях [10].

Имеются данные немногочисленных исследований, в которых рассматривали пол пациента с АИГ как вероятный прогностический фактор. Доказательства основывались на ретроспективных когортных небольших исследованиях с противоречивыми результатами относительно пола [11, 12], на основании которых были сделаны заключения, что не существует определенного соответ-

ствующего прогностического фактора, связанного с полом.

Мужской пол сам по себе может выступать как модификатор тяжести заболевания при различных аутоиммунных состояниях: гендерные различия определяют иммунные механизмы печени, развитие АИЗ печени и отражаются на эпидемиологии и клинических фенотипах заболеваний [13].

Большой опыт в распознавании фенотипа АИГ в целом, а также в различных клинических ситуациях помогает определять типичные характеристики АИГ в конкретных группах пациентов, выделять предикторы неблагоприятных исходов и прогнозировать их для создания оптимизированного и персонализированного подхода в выборе схем иммуносупрессивной терапии (ИСТ) с целью улучшения прогноза заболевания.

Цель исследования – изучить особенности течения и исходы АИГ у мужчин на основании анализа клинических, иммунологических и гистологических маркеров АИГ с выделением фенотипа АИГ у мужчин.

Материал и методы

В наблюдательном когортном проспективном исследовании с элементами ретроспективного анализа данных приняли участие 259 пациентов с верифицированным диагнозом АИГ. Ретроспективно был включен в исследование 61 пациент, в том числе когорты пациентов с дебютом заболевания в детском возрасте ($n = 35$), диагноз АИГ и начало терапии были зафиксированы в медицинской документации, которая имела все необходимые данные, подтверждающие диагноз АИГ, а также клиничко-лабораторные показатели в динамике, позволяющие оценить первоначальный ответ на ИСТ и дальнейшее течение заболевания.

Критерии включения в исследование: пациенты женского и мужского пола в возрасте ≥ 18 лет; установленный диагноз АИГ (согласно упрощенной и пересмотренной диагностической балльной системе оценки АИГ, утвержденной международной рабочей группой по изучению АИГ); наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты без достаточного объема данных обязательных исследований для постановки диагноза; перекрестный синдром АИГ и первичный билиарный холангит (ПБХ) или АИГ и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) на этапе постановки диагноза; активный вирусный гепатит; декомпенсированный цирроз печени (класс С по Чайлд – Пью) в исходе возможного АИГ; наличие клинически значимого тяжелого заболевания, затрудняющего участие пациента в исследовании; клинически значимое употребление алкоголя (более 20 и 30 г этанола в сутки для женщин и мужчин соответственно).

В таблице 1 представлена общая характеристика всех пациентов с АИГ. Женщины в исследовании

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 259), абс. (%)**

Параметр	Значение
Пол	
■ муж.	53 (20,5)
■ жен.	206 (79,5)
Возраст на момент постановки диагноза, лет (Me)	46,1 (2–78)
Возрастная группа (по ВОЗ) на момент постановки диагноза	
■ менее 18 лет	35 (13,5)
■ 18–44 года	87 (33,6)
■ 45–59 лет	81 (31,3)
■ 60 лет и старше	56 (21,6)
ИМТ (Me), кг/м ²	24,1 (15–46)
Время до обращения (Me), мес.	1,4 (0–181)
Время до установления диагноза (Me), мес.	1,8 (0–186)
Время наблюдения (Me), мес.	55,4 (35–266)
Острый тяжелый АИГ	11 (4,3)
Бессимптомный АИГ	52 (20,1)
Субклинический АИГ	83 (32,0)
Манифестный АИГ (с желтушным синдромом)	113 (43,6)
Серопозитивный (наличие АТ) АИГ	247 (95,4)
Серонегативный (отсутствие АТ) АИГ	12 (4,6)
Нормальный уровень IgG (≤ 16 г/л) на момент постановки диагноза	49 (19,0)
Внепеченочные иммуопосредованные заболевания	121 (46,7)
Сопутствующие заболевания	142 (54,8)
Наличие генов риска HLA	126 (79,7)
Цирроз печени на момент постановки диагноза	80 (30,9)
Стадия фиброза, F по METAVIR (по данным биопсии печени)	
■ нет фиброза – 0	9 (3,6)
■ слабовыраженный фиброз – 1	53 (21,2)
■ умеренный фиброз – 2	39 (15,6)
■ тяжелый фиброз – 3	83 (33,2)
■ цирроз – 4	66 (26,4)
Гистологическая активность, ИГА по Knodell (по данным биопсии печени)	
■ низкая (1–3)	0 (0,0)
■ слабовыраженная (4–8)	101 (40,4)
■ умеренная (9–12)	121 (48,4)
■ высокая (13–18)	28 (11,2)
Диагноз АИГ, установленный на основании упрощенных или пересмотренных (расширенных) диагностических критериев балльной системы оценки АИГ, IAING (2008 и 1999 гг.)	
■ определенный	211 (81,5)
■ вероятный	48 (18,5)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИГА – индекс гистологической активности; IAING – международная группа по изучению АИГ.

составили преимущественное большинство: 206 из 259 участников (79,5%), доля мужчин с АИГ составила 20,5%. Общая медиана (Me) возраста дебюта заболевания – 46 (2–78) лет отражает средний возраст пациентов по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Ме общего времени наблюдения за пациентами от начала терапии составила 4,6 года, минимально – 3 года, максимально – 22 года.

Методы исследования включали данные объективного осмотра пациентов, анализ анамнеза заболевания, стандартные лабораторные показатели (клинический анализ крови, биохимический: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин и его фракции, общий белок и его фракции, коагулограмма; иммунологический: IgG и профиль АТ), гистологические признаки по результатам первичной и повторной биопсии печени с оценкой стадии фиброза печени (ФП) по METAVIR и индекса гистологической активности (ИГА) по Knodell, генетическое исследование (определение генов риска АИГ на основании секвенирования аллелей HLA).

Диагноз АИГ устанавливали на основании анализа исходных показателей (клинических, лабораторных, иммунологических и гистологических) с помощью упрощенных диагностических критериев балльной системы оценки от 2008 г. [14], расширенных пересмотренных критериев от 1999 г., рекомендуемых Международной рабочей группой по АИГ (IAING) [10], с учетом обновленных данных по методам определения АТ и их титра [15], а также гистологических критериев 2022 г. [16].

Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости, исходно и в динамике на фоне ИСТ транзитную эластографию (ТЭГ) печени для определения эластичности ткани печени и соответствующей ей стадии ФП (F), при необходимости – ЭГДС и колоноскопию. Все пациенты получали ИСТ по схемам, утвержденным экспертами клинических рекомендаций по диагностике АИГ [1–3, 17]. Всем пациентам проводили оценку эффективности ИСТ на основании исследования динамики лабораторных и иммунологических маркеров, развития нежелательных явлений с коррекцией при необходимости. Согласно рекомендациям специалистов по изучению АИГ, первую оценку ответа на терапию проводили через четыре недели от начала терапии и в случае снижения трансаминаз менее чем на 50% классифицировали как отсутствие ответа на ИСТ. Основную точку ответа на терапию оценивали через шесть месяцев как полный биохимический ответ (ПБО) или недостаточный ответ [17, 18]. Дальнейшие точки динамики ответа на ИСТ рассматривали через 12 и 24 месяца от начала терапии. Особенности течения заболевания анализировали на фоне ИСТ: проводили оценку динамики ФП, гистологической активности, определяли наличие ремиссии заболевания, а также наличие рецидива после отмены ИСТ.

Неблагоприятным течением заболевания считали следующие варианты: несвоевременное достижение ПБО через шесть месяцев от начала ИСТ или если пациенты достигли, но не удерживали ПБО в течение двух лет ИСТ; развитие рецидива после отмены терапии; развитие перекрестного синдрома (ПС); прогрессирование ФП на фоне ИСТ; декомпенсация заболевания



(кровотечение из варикозно-расширенных вен, асцит и др. критерии декомпенсированного цирроза печени (ЦП)) [17, 18]. Неблагоприятные исходы оценивали в случае смерти, трансплантации печени, развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [18].

Статистический анализ проводили с использованием статистического пакета R 4.4 (США). Для описания данных были использованы методы описательной статистики: данные представлены посредством медианы (Me) с диапазоном по минимальным и максимальным значениям или интерквартильными значениями. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна – Уитни, для оценки общей выживаемости – метод Каплана – Мейера, для сравнения кривых – логранговый тест. Анализ прогностических факторов неблагоприятных клинических исходов в бессобытийном анализе проводили с использованием модели регрессии Кокса, в которой для каждой независимой переменной была выбрана опорная группа в качестве группы сравнения для вычисления относительных рисков (ОР) с 95%-ными доверительными интервалами (95% ДИ). Для определения наиболее значимых параметров, имеющих значение для формирования фенотипа, проводили статистический анализ данных в программе IBM SPSS Statistics v.27.0 (США) и MedCalc Software Ltd v.23.2.1 (Бельгия), использовали дисперсионный анализ с расчетом двустороннего точного критерия Фишера (ДТКФ). Наибольший вклад вносят признаки с большим значением ДТКФ, показывающем величину дисперсии и силу влияния признаков при определяемом фенотипе АИГ. Порог статистической значимости p -value во всех тестах был принят 0,05.

Результаты

В результате анализа пациентов по полу определили, что мужчины с АИГ составили 20,5% (53 из 259 человек) от всех пациентов, соотношение женщин и мужчин – 3,9 : 1. Были изучены исходные характеристики, а также их динамика на фоне терапии и последующего наблюдения в двух группах пациентов с АИГ: у мужчин и у женщин. В таблице 2 представлены только статистически значимые показатели. Медиана (Me) возраста дебюта заболевания у мужчин составила 35,2 года с диапазоном 2–70 лет, у женщин – 47,0 лет с диапазоном 10–78 лет ($p = 0,020$). Длительность наблюдения в исследовании мужчин и женщин от момента постановки диагноза значимо не отличались: у мужчин Me составила 69,6 месяца с диапазоном 35–266 месяцев, у женщин – 53,2 месяца с диапазоном 37–247 месяцев ($p = 0,26$). ЦП на момент постановки диагноза у мужчин определяли в 43,3% случаев, у женщин – в 27,7%, $p = 0,048$.

Дополнительно проведен дисперсионный анализ статистически значимых признаков с расчетом ДТКФ. Данные представлены в табл. 3.

На основании проведенного анализа мы определили наиболее характерные признаки АИГ, по которым пациенты мужчины отличались от пациенток женщин с АИГ, и выделили фенотип АИГ у мужчин.

Пациенты мужчины на момент дебюта заболевания имели более молодой возраст (Me = 35 лет) в сравнении с женщинами (Me = 47 лет). Дебют у мужчин чаще наблюдался в детском возрасте: 32,1% в сравнении с 8,7% у женщин, реже в пожилом – 17,0 и 22,8% соответственно, при этом у мужчин и женщин АИГ одинаково часто встречался в молодом и среднем возрасте. По исходным лабораторным показателям пациенты мужчины не отличались от пациенток, за исключением показателей общего билирубина, ГГТП и гемоглобина, медианы которых были выше, а также тромбоцитов, медианы которых ниже, что, вероятно, связано с более частой встречаемостью ЦП у мужчин на момент установления диагноза – 43,3 и 27,7% соответственно. Сопутствующие заболевания на момент постановки диагноза встречались у мужчин в 34% случаев, у женщин – почти в два раза чаще; мужчины реже имели избыточный вес и ожирение, чем женщины, – 1,8 и 21,4% соответственно; у мужчин не было выявлено ни одного случая неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Пациенты мужского пола отличались по спектру внепеченочных иммуноопосредованных заболеваний: реже имели АИЗ – 18,8% в сравнении с 35,7% у женского пола; не имели аутоиммунного тиреоидита и ревматологических заболеваний. При этом у мужчин значимо чаще выявляли язвенный колит (13,2% в сравнении с 1,5% у женщин) и некоторые другие аутовоспалительные заболевания (псориаз, витилиго) – 26,4% в сравнении с 9,2% у женщин. Пациенты мужского пола имели значимые различия по спектру и частоте выявляемых АТ: у них гораздо реже выявляли АТ к SMA (26,9 и 56,6%), значимо чаще – АТ к LKM1 (18,9 и 6,3%) и pANCA (39,6 и 13,6%).

В гистологической картине у мужчин отмечались несколько чаще неспецифические признаки поражения желчных протоков (недеструктивные изменения желчных протоков): 39,6% в сравнении с 21,8% у женщин при отсутствии на тот момент признаков ПС. У 13 (24,5%) пациентов мужского пола в процессе наблюдения диагностирован ПС (АИГ с признаками ПСХ) в сравнении с 7,3% случаев у пациентов женского пола, у которых наблюдался ПС (АИГ с признаками ПБХ). Ме времени от установления диагноза АИГ до появления признаков ПС составила 49,5 месяца с диапазоном 22–130 месяцев. Таким образом, прогрессирование заболевания и неблагоприятное течение у мужчин с АИГ отмечались чаще, чем у женщин.

Анализ ответа на ИСТ показал, что мужчины и женщины имели отличительные особенности ДТКФ = 30,808 ($p < 0,0001$): наблюдались значимые различия по частоте и времени достижения раннего и ПБО (рис. 1 и 2). Женщины чаще и быстрее



Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с АИГ в зависимости от пола

Характеристика	Мужчины (n = 53)	Женщины (n = 206)	p < 0,05
Возраст, Ме	35,2 (2–70)	47,0 (10–78)	0,020
Возрастная группа (по ВОЗ), абс. (%)	–	–	0,002
■ менее 18 лет	17 (32,1)	18 (8,7)	
■ 18–44 года	14 (26,4)	73 (35,4)	
■ 45–59 лет	13 (24,5)	68 (33,0)	
■ 60 лет и более	9 (17,0)	47 (22,8)	
ИМТ (Ме), кг/м ²	23,2 (16–30)	24,8 (15–46)	0,015
Наличие триггерного фактора манифестации АИГ, абс. (%)	18 (34,0)	120 (58,5)	0,001
Наличие сопутствующих заболеваний на момент постановки диагноза, абс. (%)	18 (34,0)	124 (60,2)	0,001
Наличие цирроза печени при постановке диагноза, абс. (%)	23 (43,3)	57 (27,7)	0,049
Билирубин общий, мкмоль/л (обращение), Ме	48,0 (16–333)	36,5 (8–450)	0,019
ГГТП, ед/л (диагностика), Ме	147,2 (40–580)	112,6 (10–400)	0,011
Гемоглобин, г/л, Ме	129,0 (90–167)	125,0 (10–276)	0,012
Тромбоциты, 10 ³ /мкл, Ме	171,0 (78–351)	198,0 (35–702)	0,019
Наличие pANCA, абс. (%)	21 (39,6)	28 (13,6)	0,001
Наличие a-SMA, абс. (%)	14 (26,4)	116 (56,3)	0,001
Наличие a-LKM1, абс. (%)	10 (18,9)	13 (6,3)	0,012
Наличие аутоиммунных заболеваний (АИЗ), абс. (%)	10 (18,8)	72 (35,0)	0,033
Наличие аутовоспалительных заболеваний, абс. (%)	14 (26,4)	19 (9,2)	0,030
Язвенный колит, абс. (%)	7 (13,2)	3 (1,5)	0,007
АИЗ щитовидной железы, абс. (%)	0 (0,0)	45 (30,1)	0,003
АИЗ соединительной ткани, абс. (%)	2 (3,8)	35 (17,1)	0,014
Наличие стеатоза печени при установке диагноза по результатам морфологического исследования, абс. (%)	0 (0,0)	21 (29,2)	0,003
Неспецифические изменения со стороны желчных протоков по данным гистологического исследования, абс. (%)	21 (39,6)	45 (21,8)	0,002
Наличие метаболического синдрома, абс. (%)	13 (22,6)	89 (43,2)	0,013
Наличие ожирения (ИМТ 30 кг/м ² и выше), абс. (%)	1 (1,9)	41 (19,9)	0,034
Схема иммуносупрессивной терапии ИСТ: ПЗН + АЗА (индукция), абс. (%)	36 (67,9)	94 (45,6)	0,045
Нежелательные явления, связанные с применением ГК со стороны кожи (акне, розовый лишай), абс. (%)	18 (34,0)	43 (20,8)	0,022
Нежелательные явления (цитопения), абс. (%)	8 (15,1)	12 (5,8)	0,039
Нежелательные явления, связанные с применением ГК: остеопения/остеопороз, абс. (%)	6 (2,9)	82 (39,8)	0,002
Ранний биохимический ответ (восемь недель), абс. (%)	0 (0,0)	35 (17,0)	0,001
Полный биохимический ответ (шесть месяцев), абс. (%)	38 (71,7)	181 (88,3)	0,003
Недостаточный ответ, абс. (%)	12 (22,6)	11 (5,3)	0,001
Прогрессирование ФП до F3-4 по METAVIR в динамике, по данным ТЭГ, абс. (%)	28 (52,8)	14 (6,8)	0,020
Гепатоцеллюлярный рак, абс. (%)	3 (5,7)	1 (0,5)	0,006
Развитие перекрестного синдрома, абс. (%)	13 (24,5)	15 (7,3)	0,041
Рецидив, абс. (%)	25 (64,1)	14 (41,2)	0,050

Примечание. ПЗН – преднизолон, АЗА – азатиоприн, pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные антитела, a-SMA – антитела к гладкой мускулатуре, a-LKM1 – антитела к микросомам печени и почек, ГК – глюкокортикоиды, ФП – фиброз печени, ТЭГ – транзитная эластография.

достигали как раннего, так и своевременного ПБО; ПБО не был достигнут в 28,3% случаев у мужчин и в 11,7% у женщин.

У пациентов мужского пола чаще отмечался недостаточный ответ на ИСТ (22,6% в сравнении с 5,3% у женщин), что требовало повышения доз преднизолона (ПЗН) или азатиоприна (АЗА).

Результаты однофакторного и многофакторного анализов продемонстрировали, что женский пол увеличивает вероятность достигнуть ПБО

на терапию в 2,5 раза и в 2,3 раза чаще по сравнению с мужчинами: ОР – 2,48; 95% ДИ 1,74–3,54 (p < 0,001) и ОР 2,26; 95% ДИ 1,58–3,25 (p < 0,001) соответственно.

Анализ назначаемых схем ИСТ не показал значимых различий, за исключением того, что пациентам мужчинам чаще назначались комбинированные схемы: ПЗН и АЗА (66,6% в сравнении с 50,0% у женщин), реже применялись низкие дозы ПЗН (3,5 и 36,9% соответственно). На фоне ИСТ у муж-



Таблица 3. Характеристики, определившие фенотип пациентов мужчин с АИГ

Характеристика	ДТКФ	p < 0,05
Время достижения полного биохимического ответа	30,808	0,000
Достижение раннего биохимического ответа	17,559	0,000
Антитела к SMA	14,308	0,000
Наличие потенциально возможного триггерного фактора	12,414	0,001
Наличие сопутствующих заболеваний	11,724	0,001
pANCA	11,214	0,001
Неспецифические изменения со стороны желчных протоков по данным гистологического исследования	10,535	0,002
Наличие остеопении/остеопороза до начала ИСТ	9,931	0,002
Язвенный колит	9,648	0,002
Недостаточный ответ	9,246	0,003
Стеатоз печени по данным гистологического исследования	9,167	0,003
Возраст дебюта АИГ (по ВОЗ)	8,695	0,003
Антитела к LKM1	8,338	0,004
АИЗ щитовидной железы	8,174	0,003
Спленомегалия	8,070	0,005
Достижение ПБО	7,675	0,006
Гепатоцеллюлярный рак	7,584	0,006
ИМТ	7,160	0,008
ГГТП исходно	6,630	0,011
Возраст (Ме)	6,504	0,011
Прогрессирование портальной гипертензии	6,478	0,012
Прогрессирование ФП до F3-4 по METAVIR в динамике, по данным ТЭГ печени	5,630	0,019
Нежелательные явления на фоне ИСТ	5,144	0,024
Уровень тромбоцитов исходно	5,137	0,024
Наличие аутовоспалительных заболеваний	4,788	0,030
Развитие перекрестного синдрома	4,712	0,031
Наличие АИЗ	4,610	0,033
Индукционная терапия: преднизолон и азатиоприн	4,396	0,037
A*01:01:01	4,282	0,040
Ожирение	4,208	0,031
Уровень гемоглобина исходно	4,009	0,046
Цирроз печени при постановке диагноза	3,911	0,049

чин чаще, чем у женщин, отмечались нежелательные явления, связанные с АЗА: цитопения (15,1 и 5,8%), признаки холестаза (41,5 и 26,3%).

Было выявлено, что у пациентов мужчин на фоне ИСТ чаще отмечалось прогрессирование признаков портальной гипертензии (52 и 34% соответственно), в том числе спленомегалии (56,6 и 35,4%), а также прогрессирование ФП в динамике до стадии 3–4 по METAVIR, по данным ТЭГ.

Рецидив после отмены ИСТ наблюдался у мужчин в 64,1% случаев и в 41,2% случаев у женщин при пограничном значении $p = 0,050$.

Анализ таких неблагоприятных исходов, как смерть, ГЦК или трансплантация печени, показал следующее: смертельный исход отмечен у 3/53 (5,7%) мужчин и у 7/206 (3,4%) женщин, $p = 0,128$; ГЦК у 3 (5,7%) мужчин и у 1 (0,5%) женщины, $p = 0,006$; из всех семи случаев трансплантации печени: 1 (1,9%) случай у мужчин и 6 (2,9%) случаев у женщин, $p = 0,24$.

При проведении анализа прогностических факторов бессобытийной выживаемости, в том числе по полу пациента, не наблюдалось статистической разницы на этапе наблюдения за пациентами. Однако, как демонстрирует кривая выживаемости (рис. 3), значимая разница начинает отмечаться после 120 месяцев наблюдения, в то время как общая медиана наблюдения в нашем исследовании составила 55,4 месяца.

На основании полученных результатов был дополнительно проведен разведывательный анализ фенотипов, которые могут иметь статистически значимую связь с неблагоприятным течением и неблагоприятным исходом. Если выполнялось одно из следующих условий, исход считался неблагоприятным: смерть, рак печени, трансплантация печени, декомпенсация цирроза печени. Если выполнялось одно из условий клинического прогрессирования заболевания: несвоевременное достижение ПБО, прогрессирование ФП по данным ТЭГ, рецидив, то течение АИГ считалось неблагоприятным.

Обсуждение

В нашем исследовании пациенты мужчины с АИГ составили 20,5% от всех пациентов, соотношение 3,9 : 1. В когортном исследовании А.М. Baragiotta и соавт. (2001) АИГ у мужчин выявлен в 16% случаев, из них 53% пациентов имели ЦП на момент постановки диагноза [19].

В исследовании S. Malakar и соавт. (2024) показано, что ЦП выявлен в 20% случаев у мужчин и в 30% случаев у женщин ($p = 0,25$) [20]. В том же исследовании определено, что АИЗ реже встречались у мужчин в сравнении с женщинами – 16 и 35,5% соответственно ($p = 0,02$).

В нашем исследовании ЦП на момент постановки диагноза определяли в 43,3% случаев у мужчин и в 27,7% случаев у женщин ($p = 0,049$). У мужчин с АИГ в два раза реже выявляли АИЗ, чем у женщин ($p = 0,033$).

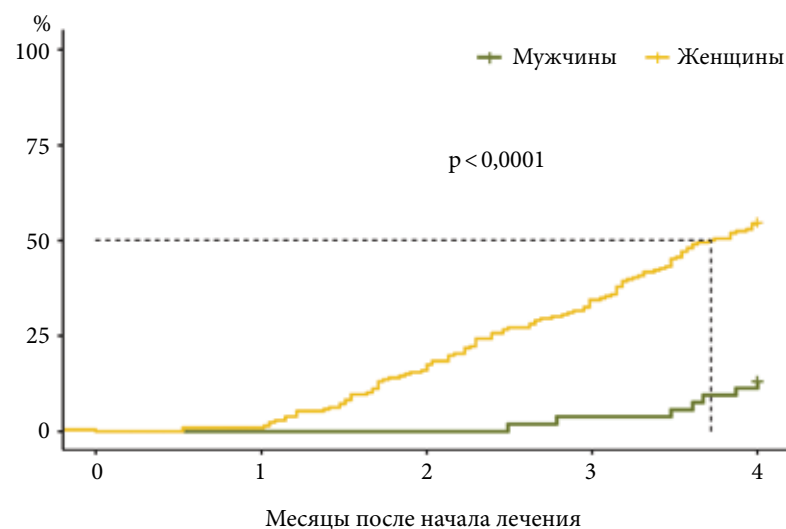


Рис. 1. Вероятность достижения раннего биохимического ответа в течение четырех месяцев у пациентов с АИГ в зависимости от пола

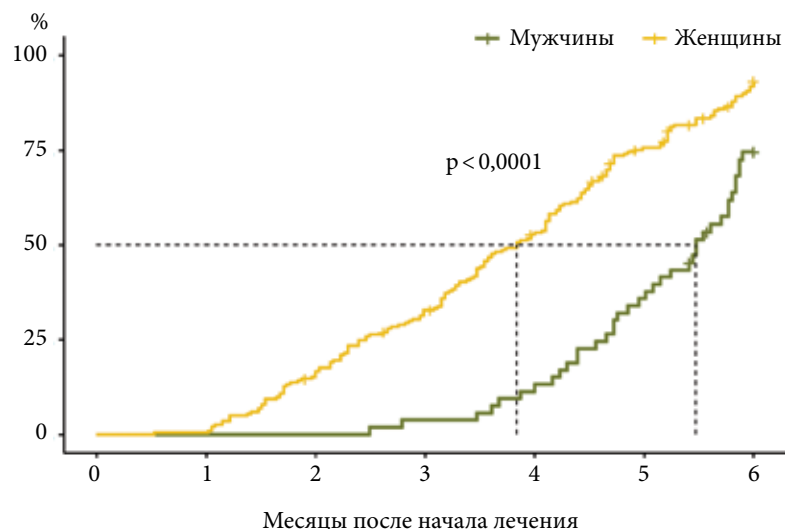


Рис. 2. Вероятность достижения полного биохимического ответа у пациентов с АИГ в зависимости от пола

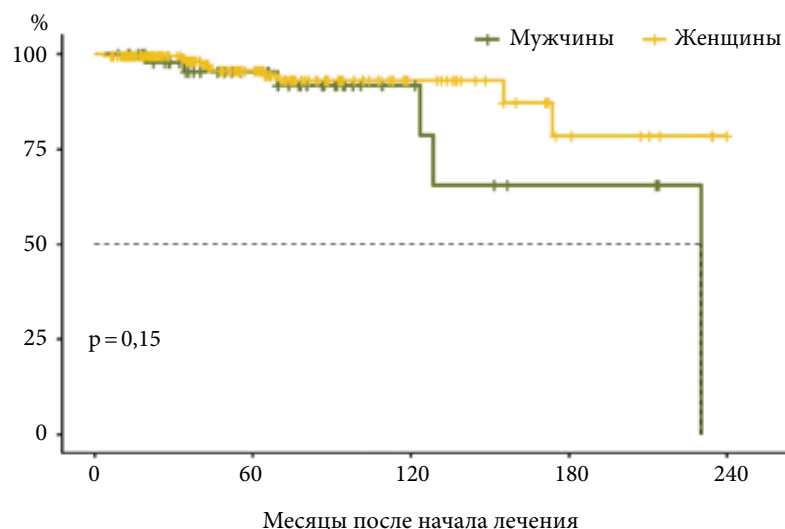


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в зависимости от пола

Таблица 4. Статистически значимые показатели, связанные с неблагоприятным течением или исходом АИГ

Критерии	Статистические показатели
Смерть	$\chi^2 = 4,7$ при $p = 0,030$
Декомпенсация	$\chi^2 = 24,8$ при $p < 0,001$
Клиническое прогрессирование заболевания	$\chi^2 = 35,5$ при $p < 0,001$
ПБО	$\chi^2 = 170,1$ при $p < 0,001$
Рецидив	$\chi^2 = 9,9$ при $p = 0,002$

В настоящее время не сформировано однозначного мнения, насколько различия, связанные с полом, у пациентов с АИГ могут влиять на ответ, течение и исходы заболевания [18]. В некоторых исследованиях указано, что мужской пол у пациентов с АИГ может определять худшие результаты течения и более высокие показатели осложнений заболевания [21, 22]. В датском когортном исследовании

был показан высокий уровень смертности у мужчин [23].

Эти различия могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями в зависимости от пола и обусловлены различиями в иммуногенетике, гипоталамо-гипофизарной системе и половыми гормонами, которые могут влиять на активность и прогрессирование заболевания, а также различиями в соблюдении рекомендаций по лечению [13, 24].

Предполагается, что гендерные эффекты могут действовать на уровне гаплотипов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) при определении или изменении восприимчивости к АИГ и другим АИЗ, влиять на восприимчивость и клинические проявления, но не на исход заболевания [11].

При сравнении выявляемых гаплотипов в генах риска аллелей *HLA* в нашем исследовании у мужчин и женщин выявлены следующие различия: гаплотип *DR1*04* выявлен в 25% случаев у мужчин в сравнении с 39,1% у женщин ($p = 0,17$), *DR1*03* – в 41,3% в сравнении с 29,2% ($p = 0,12$), *A*01* – в 58,1% в сравнении с 20,1% ($p = 0,037$) соответственно. Ряд исследователей указывают на то, что пациенты мужского пола характеризуются повышенной экспрессией *HLA-DR3* (*DRB1*0301*), тогда как *HLA-DR4* (*DRB1*0401*) повышен у пациентов женского пола [25, 11].

Также в работе Т. Al-Chalabi и соавт. показано, что гаплотипы *HLA A*01* и *DR1*03* чаще встречались у мужчин, чем у женщин: 63 и 45% ($p = 0,049$) и 50 и 23% ($p = 0,003$), при этом не было выявлено существенных различий в начальных клинических проявлениях, однако у мужчин наблюдался более высокий уровень рецидивов – 71% в сравнении с 55% у женщин ($p = 0,059$) [25].

В работе индийских исследователей было отмечено, что мужчины с АИГ не отличались от женщин по достижению ПБО, однако значимо отличались по частоте рецидивов [20].

В исследовании Т. Al-Chalabi и соавт. показано, что несмотря на более высокую частоту рецидивов у мужчин, у женщин значительно чаще наблюдалась смертность или необходимость в трансплантации печени ($p = 0,024$) [25].

В нашем исследовании мужчины значимо хуже достигали ПБО и чаще имели недостаточный ответ, рецидивы отмечались несколько чаще у мужчин, но при пограничном $p = 0,050$.

Согласно проведенному отчету Международной группы экспертов по АИГ на основании крупного ретроспективного регистра, отсутствие ПБО при АИГ приводит к неблагоприятному исходу, так же как и ЦП (ОР 3,5; 95% ДИ 2,3–5,5), ПС (АИГ и ПСХ) и отсутствие биохимического ответа на терапию в течение шести месяцев (ОР 5,7; 95% ДИ 3,4–9,6) были независимыми прогностическими факторами неблагоприятных исходов через 10 лет наблюдения [26].

Кроме того, отмечается, что частота рецидивов выше у пациентов, принимавших только ПЗН, чем



у пациентов, принимавших ПЗН и АЗА [27]. В когорте пациентов мужчин чаще отмечалась комбинированная терапия и гораздо реже – монотерапия ПЗН, что могло в том числе повлиять на пограничное значение $p = 0,050$ при анализе частоты рецидивов между мужчинами и женщинами.

Еще в одном крупном популяционном когортном исследовании было показано, что такие факторы, как ЦП, прогрессирование портальной гипертензии, развитие ПС, связаны с более высоким риском неблагоприятных исходов у пациентов с АИГ [28].

Заключение

Анализ полученных нами результатов позволяет сделать вывод, что мужской пол в когорте пациентов с АИГ по сравнению с женским полом определял худшие результаты ответа на ИСТ, течения заболевания (развитие ПС, рецидивы после отмены ИСТ, прогрессирование ФП до тяжелой стадии

и ЦП), а также некоторых показателей неблагоприятного исхода (смерть и ГЦК). Анализ клинико-лабораторных, иммунологических и гистологических показателей, характера ответа на ИСТ, течения АИГ и исходов заболевания подтверждают гипотезу ряда исследователей о том, что мужской пол является модификатором более тяжелого течения АИГ и фенотип АИГ у мужчин ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и некоторыми неблагоприятными исходами в сравнении с этими параметрами у пациентов с АИГ женского пола. Выделение фенотипа АИГ у мужчин позволит использовать более персонализированный подход к наблюдению и выбору оптимизированных схем ИСТ для пациентов мужчин с АИГ с целью улучшения исходов заболевания. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lohse A.W., Chazouilleres O., Dalekos G., et al. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. J. Hepatol. 2015; 63 (4): 971–1004.
2. Dalekos G.N., Papatheodoridis G.V., Koskinas J., et al. Hellenic association for the study of the liver (HASL): revised clinical practice guidelines for autoimmune hepatitis. Ann. Gastroenterol. 2024; 37 (6): 623–654.
3. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л. и соавт. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (6): 100–119.
4. Stefen. C., Wagner F., Asztalos M., et al. Phenotyping in the era of genomics: MaTrics – a digital character matrix to document mammalian phenotypic traits. Mamm. Biol. 2022; 102: 235–249.
5. Robinson J.R., Wei W.Q., Roden D.M., Denny J.C. Defining phenotypes from clinical data to drive genomic research. Annu. Rev. Biomed. Data Sci. 2018; 1: 69–92.
6. Angum F., Khan T., Kaler J., et al. The prevalence of autoimmune disorders in women: a narrative review. Cureus. 2020; 12 (5): e8094.
7. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis. Cell. Mol. Immunol. 2022; 19 (2): 158–176.
8. Moulton V.R. Sex Hormones in acquired immunity and autoimmune disease. Front. Immunol. 2018; 9: 2279.
9. Floreani A., Gabbia D., De Martin S. Are gender differences important for autoimmune liver diseases? Life (Basel). 2024; 14 (4): 500.
10. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J. Hepatol. 1999; 31 (5): 929–938.
11. Czaja A.J., Donaldson P.T. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97 (8): 2051–2057.
12. Heneghan M.A. Autoimmune hepatitis in men: examining the gender gap. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97 (8): 1870–1872.
13. Burra P., Zanetto A., Schnabl B., et al. Hepatic immune regulation and sex disparities. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2024; 21 (12): 869–884.
14. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008; 48 (1): 169–176.
15. Galaski J., Weiler-Normann C., Schakat M., et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. J. Hepatol. 2021; 74 (2): 312–320.
16. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. Liver Int. 2022; 42 (5): 1058–1069.
17. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., 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; 72 (2): 671–722.



18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2025; 83 (2): 453–501.
19. Baragiotta A.M., Craig W., James O., et al. Autoimmune hepatitis (AIH), in men. *J. Hepatol.* 2001; 34 (1): 208–208.
20. Malakar S., Mohindra S., Mishra P., et al. Implications of gender on the outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Cureus.* 2024; 16 (3): e55477.
21. Lee D.U., Kwon J., Koo C., et al. Clinical implications of gender and race in patients admitted with autoimmune hepatitis: updated analysis of US hospitals. *Frontline Gastroenterol.* 2022; 14 (2): 111–123.
22. Bittermann T., Lewis J.D., Levy C., Goldberg D.S. Sociodemographic and geographic differences in the US epidemiology of autoimmune hepatitis with and without cirrhosis. *Hepatology.* 2023; 77 (2): 367–378.
23. Grønbaek L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J. Hepatol.* 2014; 60 (3): 612–617.
24. Schwinge D., Schramm C. Sex-related factors in autoimmune liver diseases. *Semin. Immunopathol.* 2019; 41 (2): 165–175.
25. Al-Chalabi T., Underhill J.A., Portmann B.C., et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2008; 48 (1): 140–147.
26. Slooter C.D., van den Brand F.F., Lleo A., et al. Lack of complete biochemical response in autoimmune hepatitis leads to adverse outcome: First report of the IAIHG retrospective registry. *Hepatology.* 2024; 79 (3): 538–550.
27. Sandusadee N., Sukeepaisarnjaroen W., Suttichaimongkol T. Prognostic factors for remission, relapse, and treatment complications in type 1 autoimmune hepatitis. *Heliyon.* 2020; 6 (4): e03767.
28. Sharma R., Verna E.C., Söderling J., et al. Increased mortality risk in autoimmune hepatitis: a nationwide population-based cohort study with histopathology. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19 (12): 2636–2647.e13.

Male Gender is Associated with a More Unfavorable Phenotype AIH

Yu.G. Sandler, PhD¹, E.V. Vinnitskaya, PhD¹, E.N. Alexandrova, PhD¹, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.¹, K.G. Saliev, PhD¹, A.S. Dorofeev¹, T.Yu. Khaimenova, PhD¹, E.M. Desyatskova²

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Moscow Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary

Contact person: Yulia G. Sandler, sandlerjulia2012@gmail.com

The multifactorial immunopathogenesis of autoimmune hepatitis (AIH) with a wide spectrum of clinical presentation in gender and different age groups predetermines the heterogeneity of subtypes and special forms of AIH, which creates difficulties for timely diagnosis, reduces the chances of successful therapy and motivates an in-depth study of the clinical phenotypes of the disease. AIH occurs predominantly in women and there are not many studies on the AIH in men.

The aim of the study is to investigate the course and outcomes of AIH in men based on the analysis of clinical, immunological and histological markers of AIH with the identification of the phenotype AIH in men.

Material and methods. *The observational cohort prospective study with elements of retrospective involved 259 patients with AIH, 53 of which (20.5%) were men.*

The study methods included clinical data, the results of standard laboratory, immunological (immunoglobulin (Ig) G and autoantibody profile) and histological diagnostics, as well as testing for risk genes of HLA alleles.

All patients received immunosuppressive therapy (IST). The response to IST, the dynamics of liver fibrosis, and the course of clinical outcomes in male patients with AIH were assessed. Based on the analysis of the obtained results, favorable and unfavorable factors of the course and outcome of AIH in men were determined.

Results. *Male patients with AIH more often had liver cirrhosis (LC) at diagnosis than women – 43.3 and 27.7%, respectively, $p = 0.049$. Among patients, men later and less often achieved a complete biochemical response (CBR) to therapy than women ($p < 0.001$). The probability of achieving CBR in women is 2.5 times higher in a univariate analysis – odds ratio (OR) 2.48; 95% confidence interval (CI) 1.74–3.54 ($p < 0.001$) – and 2.3 times in multivariate – OR 2.26; 95% CI 1.58–3.25 ($p < 0.001$).*

In men compared to women, progression of portal hypertension in cirrhosis was more often observed – 52 and 34% ($p = 0.012$); progression of liver fibrosis towards a severe stage (F3/4) – 52.8 and 6.8% ($p = 0.020$); development of overlap syndrome – 24.5 and 7.3% ($p = 0.041$); development of relapse after IST discontinuation – 64.1 and 41.2% ($p = 0.050$); development of hepatocellular carcinoma – 5.7 and 0.5% ($p = 0.006$).

Conclusion. *The modifier of the severity of AIH (more severe course and unfavorable outcomes) in patients with AIH is male gender. Identification of the AIH phenotype in men will allow using a more personalized approach to monitoring and choosing the optimal IST for male patients with AIH in order to improve disease outcomes.*

Keywords: autoimmune hepatitis, clinical phenotype, male gender, immunosuppressive therapy, liver cirrhosis, relapses, outcomes