

**Маски аутоиммунного гепатита. Клинические наблюдения.**

Журавлева Л.В., Цивенко О.И., Лахно О.В., Шеховцова Ю.А., Стоянова Ю.Д., Маркевич Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Хронические заболевания печени занимают одно из ведущих мест среди патологии внутренних органов. Прорыв в медицинской науке, связанный с внедрением в практику неинвазивных методов диагностики, усовершенствованием биохимических, иммунологических методов исследования, позволяет тщательно проводить дифференциальную диагностику поражений печени и диагностировать аутоиммунный гепатит. Однако множество «масок» течения заболевания, сочетание аутоиммунного гепатита с другими заболеваниями, поражение печени несколькими агентами, затрудняют возможности врача при диагностике и правильном выборе тактики лечения данной категории больных [1,2].

Впервые в 1950 году J.Waldenstrom [3] описал гепатит, который быстро прогрессирует и завершается циррозом печени, поражает преимущественно молодых женщин, протекает с развитием желтухи, аменореи и повышенным уровнем  $\gamma$ -глобулинов, и указал на то, что лечение кортикостероидами улучшает состояние пациентов. В 1956 году I. Маскау и соавт. [4] доказали, что при данном гепатите обнаруживаются антинуклеарные антитела (ANA), а в 1965 году уже было предложено называть данный гепатит – аутоиммунным [5].

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – заболевание, способное протекать как в острой, так и хронической формах, характеризующееся гетерогенностью [6].

Распространенность данного заболевания в мире составляет в среднем 20-30 случаев на 100 тыс. населения, АИГ чаще встречается у женщин, нежели у мужчин (соотношение 4:1). Несмотря на то, что пики заболеваемости отмечаются в возрасте 14-18 и 30-45 лет, АИГ встречается среди больных всех возрастных категорий и реально, средний возраст больных АИГ составляет 40 - 45 лет, а манифестация заболевания в возрасте 50 - 70 лет наблюдается практически в 2 раза чаще, чем у лиц до 30 лет [7, 8, 9].

На данный момент выделяют 3 типа АИГ в зависимости от вида антител, которые выявляются при серологической диагностике (табл. 1): АИГ 1 типа, АИГ 2 типа и АИГ как компонент аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС).

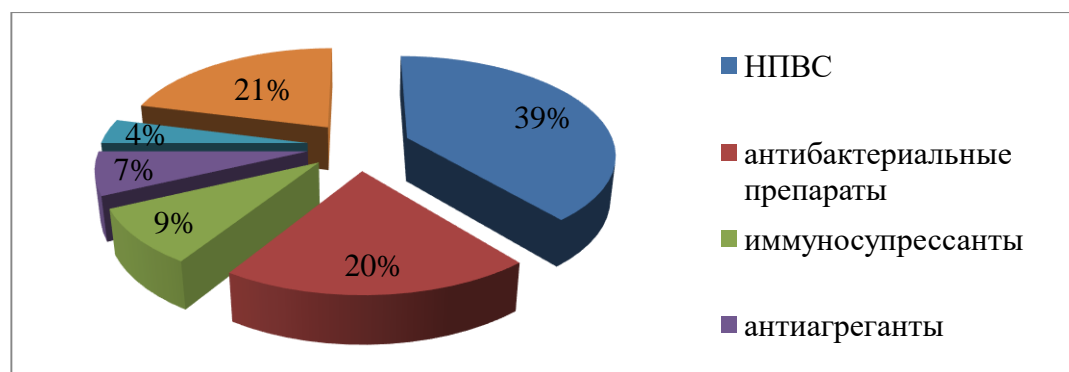
Типы АИГ в зависимости от серологических маркеров

Тип АИГ	Виды антител
АИГ-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA (антиядерные антитела);</li> <li>• SMA (антитела к гладкомышечной ткани);</li> <li>• р-ANCA (перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела);</li> <li>• anti-ASGP-R (антитела к асиалогликопротеиновому рецептору);</li> <li>• antiSLA/LP (аутоантитела к растворимому антигену печени/печеночнопанкреатическому антигену)</li> </ul>
АИГ-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-LKM1 (антитела к микросомальному антигену печени и почек, молекулярная цель: CYP2D6);</li> <li>• anti-LKM3 (молекулярная цель: UGT1);</li> <li>• anti-LC1 (антицитозольные печеночные антитела 1 типа, молекулярная цель: FTCD);</li> <li>• anti-ASGP-R</li> </ul>
АИГ как компонент АПС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA;</li> <li>• anti-LC;</li> <li>• anti-LKM (молекулярные цели: CYP2A6, CYP1A1, CYP2B6);</li> <li>• anti-LM (специфические антитела к микросомальному антигену печени; молекулярная цель: CYP1A2)</li> </ul>

Этиология АИГ остается все еще недостаточно изученной и является предметом дискуссий и на сегодняшний день. Так, японские ученые доказывают, что аутоиммунные поражения развиваются в связи с мутациями в локусах HLA, расположенных в коротком плече 6-ой хромосомы [10]. Кроме того, отдельное внимание обращается на аллель HLA class II DRB1.

R. Liberal и др. в свою очередь, отводят большую роль провоцирующим факторам, среди которых: факторы вирусной этиологии (вирус гепатитов А, В, С, D, Е, вирус Эпштейна-Барра, ВПГ-1,2, ЦМВ), лекарственные средства (статины, антибактериальные препараты, производные нитрофуранов, иммуносупрессоры (препараты, ингибирующие ФНО- $\alpha$ ), (рис. 1) [11, 12].

Рис. 1. Лекарственные препараты, вызывающие лекарственные поражения печени



Также роль в этиологии отводят иммунному компоненту. Так, Gatselis Nikolaos K. и др. отмечают дисфункцию регуляции Т-клеток, в частности CD4+CD25+FOXP3+, что, в свою очередь, является причиной нарушения иммунной толерантности при АИГ [13]. Тем не менее, ни одна из вышеперечисленных теорий не дает полного представления об этиологии АИГ.

Клинически АИГ может долгое время протекать бессимптомно. При этом, клинически значимые проявления наблюдаются при выраженном поражении печени и практически не отличаются от гепатитов другой этиологии. Кроме того, возможна ситуация, когда первые подозрения наличия АИГ у пациента возникают при проведении рутинных методов исследования [14, 15].

Более чем у трети пациентов, страдающих АИГ, выявляются и другие аутоиммунные заболевания, что в свою очередь вызывает более выраженную тяжесть течения заболевания и осложняет диагностику (табл. 2).

Таблица 2.

Заболевания, которые сочетаются с АИГ

Тиреоидит Хашимото	Синдром Шегрена
Болезнь Грейвса	Целиакия
Витилиго	Пигментная крапивница
Алопеция	Синдром Свита
Псориаз	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Ревматоидный артрит	Полимиозит
Сахарный диабет 1 типа	Гемолитическая анемия
Воспалительные заболевания кишечника	Увеит
Системная красная волчанка	АПС

Витилиго, заболевание, которое иногда может сочетаться и с другими кожными и общими болезнями: очаговым облысением, склеродермией, красным плоским лишаем, псориазом. А кроме этого, у больных витилиго отмечены снижение антитоксической функции печени, хронические заболевания желудка и кишечника [16, 17].

Так же, в клинической практике встречаются и overlap-синдромы или перекрёстные аутоиммунные синдромы: АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ, АИГ/АИХ [18]. Вопрос о том, являются ли перекрестные синдромы самостоятельными заболеваниями или это вариант АИГ, до настоящего времени является дискуссионным, поскольку клинические проявления гепатита обязательно присутствуют при любом из вариантов overlap - синдрома [19].

Таким образом, наличие одной из вышеприведенных патологий должно рассматриваться как фактор риска развития АИГ. В подтверждение этого мы приводим описание конкретных случаев заболевания АИГ.

Больной Р., 57 лет, поступил 06.02.2019 г. в гастроэнтерологическое отделение Коммунального некоммерческого учреждения «Областная клиническая больница» Харьковского областного совета (ОКБ) с жалобами на повышенную утомляемость, выраженную общую слабость.

Анамнез болезни. Считает себя больным с 10.01.2019 г., когда появилась общая слабость, отсутствие аппетита, потемнение мочи, обратился к семейному врачу. В ходе обследования были обнаружены повышенные значения уровня АлАТ и АсАТ, билирубина, за счет прямой фракции, щелочной фосфатазы, в связи с чем больного госпитализировали в Харьковскую областную клиническую инфекционную больницу. В ходе дальнейшего обследования были исключены вирусные гепатиты В, С, а также обнаружены anti-LC 1 антитела. Учитывая высокую сохраняющуюся высокую активность процесса, пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ОКБ для дообследования и лечения с предварительным диагнозом «Аутоиммунный гепатит».

Анамнез жизни. Жизненные условия удовлетворительные, диету не соблюдает, вредные привычки отрицает. Аллергические реакции не отмечает. Наследственность не отягощена. Страдает витилиго около 15 лет. В течение месяца самостоятельно принимал биологически-активную пищевую добавку (в качестве хондропротектора), которая содержала коллаген и аминокислоты.

Объективно: общее состояние средней тяжести, положение активное, гиперстеник. Рост – 1,75 м, вес – 84 кг, ИМТ – 27,4. Температура тела – 36,7°C. Кожные покровы и слизистые оболочки желтушные, склеры субъиктеричные, витилиго на коже лица, грудной клетки, спины, передней брюшной стенки, верхних и нижних конечностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа - пальпируется перешеек, безболезненная. В лёгких перкуторно – ясный легочной звук, аускультативно – везикулярное дыхание. ЧД – 18/минуту. Границы относительной сердечной тупости: правая – в IV межреберье по правому краю грудины; верхняя – в III межреберье по левому краю грудины; левая – в V межреберье по левой среднеключичной линии. Тоны сердца достаточной звучности, деятельность ритмичная. АД – 120/90 мм рт. ст., ЧСС=Ps – 76 уд/мин. Язык влажный, обложен у корня белым налётом. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в эпигастральной области. Печень при пальпации выступает из-под края рёберной дуги на 4,5-5,0 см, край ровный, болезненный при пальпации. Селезёнка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отёков нет. Стул ахоличный, консистенция не изменена, 1 раз в сутки. Мочеиспускание свободное, безболезненное, моча цвета «пива».

**Данные дополнительных методов исследования:**

07.02.2019г. **Анализ крови кл.** Эритро. –4,4710<sup>9</sup>г/л, Нв – 140 г/л, Лейк.– 9,2 \* 10<sup>12</sup>г/л, нейтр. – 74,7%, э – 0,6 %, л – 15,2 %, м – 9,1 %, баз.- 0,4%, СОЭ – 42 мм/ч.

12.02.2019г. **Анализ крови кл.** Эритро. –4,35 10<sup>9</sup>г/л, Нв – 146 г/л, Лейк.– 10,2 \* 10<sup>12</sup>г/л, нейтр. – 55,1%, э – 1,9 %, л – 33,8 %, м – 8,6%, баз.- 0,6%, СОЭ – 41мм/ч.

07.02.2019г.. **Анализ мочи кл.** Уд. вес 1014, белок-0,052г/л, слабо-кислая, сахар – 8ммоль/л, кетонове тела-отр., Лейкоцит - 1-2 в п/з, эритро.-неизм. изредка, эпителий-переходной -изредка, слизь – не много, бактерии –немного.

11.02.2019г. **Анализ мочи кл.** Уд. вес 1011, белок- не найд., слабо- кислая, сахар – не найден. Лейкоцит -1-3 в п/з, эритро.-изм. изредка, эпителий- переходный 0-1 в п/зр, слизь – не много, соли –оксалаты изредка

07.02.2019г. **Биохимические исследования крови** – общий белок – 87.0 г/л, креатинин – 77.5ммоль/л; мочевины – 8.8 ммоль/л; триглицериды-1.52ммоль/л, ЛПВП-1,47 ммоль/л, ЛПНП-2,43ммоль/л, ЛПОНП-0,69 ммоль/л, коэффициент атерогенности-2,1 АЛТ – 935.0 ед/л; АСТ – 335.2 ед/л; альфа амилаза – 77.8 Ед/л, билирубин общий -53.2 ммоль/л; прямой – 28.7 ммоль/л; непрямой – 24.5 ммоль/л; щелочная фосфатаза – 88.7 Ед/л, Тимоловая проба – 18.1 Ед. Калий- 4.39 ммоль/л, Натрий – 144.1 ммоль/л, Хлор- 103.9ммоль/л, сахар крови – 7.1 ммоль/л; Гаммаглутаминтранспептидаза- 409.4 Ед/л.

12.02.2019г. **Биохимические исследования крови** – общий белок – 84.9 г/л, креатинин – 78.5ммоль/л; мочевины – 9.6 ммоль/л; АЛТ – 299.5 ед/л; АСТ – 68.8 ед/л; билирубин общий - 35.5ммоль/л; прямой – 19.6 ммоль/л; непрямой – 15.9 ммоль/л; щелочная фосфатаза – 75.2 Ед/л, Тимоловая проба – 20.0 Ед. Гаммаглутаминтранспептидаза- 297.7 Ед/л.

07.02.2019г. **Коагулограмма: протромбин по Квику** – 84,6% ; **МНО** – 1,12; **фибриноген плазмы** – 2,9 г/л, Протромбиновое время – 14,8 мин; этаноловый тест – отр., фибриноген В – отр. 28.01.19 **Печеночный профиль:** Антимитохондриальные антитела-отр.,

Митохондриальный антиген М2-3Е(ВРО) антитела IgG-отр., Микросомы печени и почек (LKM-1), антителаIgG-отр., Цитозольный антиген печени (LC-1) антитела IgG-положительный, Растворимый антиген печени (SLA-LP),антитела IgG –отр., Антинуклеарные антитела (ANA, метод IFT)-< 1:100.12.02.19. **Глюкоза крови 12.02.19** 9.00 - 5.7 ммоль/л, 12.00- 7.6 ммоль/л. **Глюкозурический профиль** -Глюкоза- не найд.,реакция на кетонове тела-отр. 07.02.19 RW – отрицательно. 07.02.19 **Исследование крови на гормоны щитовидной железы:** ТТГ-1,06 мк МЕ/мл, Т3-свободный – 5,46, Т4-свободный-14,9.

07.02.19 **СРБ**-отрицательный. 07.02.19 **Группа крови**- Аβ (II), Rh положительный. 07.02.2019 **Копрограмма** – в пределах физиологической нормы. 12.02.19 **Фиброскан и эластография** – показатели эластичности печени соответствуют стадии фиброза F2-F3

(портальный фиброз с множественными порто-центральными септами). Степень стеатоза S1-S2 от 10 до 66% гепатоцитов содержит липиды.

ЭГДС 07.02.2019г. – Полипоподобное новообразование желудка (3), тип 0-Ір (полип). Эритематозная выраженная гастропатия с единичной эрозией астрального отдела (биопсия). Эритематозная дуоденопатия. Дуодено-гастральный рефлекс. Рекомендовано эндоскопическая под наркозная полипэктомия.

На электрокардиограмме: синусовый ритм с ЧСС 64 уд/мин. Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ.

На основании клинических проявлений, данных лабораторно-инструментальных исследований был установлен клинический диагноз:

Аутоиммунный гепатит, 2 тип, выраженная степень активности с синдромами цитолиза и холестаза. Хронический эрозивный гастродуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс, полипоз желудка с неуточненной секреторной и кислотообразующей функцией желудка. Хронический бескаменный холецистит со спазмом сфинктера Одди.

На основании унифицированного клинического протокола №826 больному было проведено лечение: преднизолон – 90 мг + физиологический раствор – 200,0 мл – в/в капельно ×1 р/сутки; адеметионин – 1000 мг + физиологический раствор – 200,0 мл – в/в капельно ×1 р/сутки; УДХК – 250 мг × 3 р/сутки per os; энтеросгель – 1 пакет × 2 р/сутки per os; пантопразол – 40 мг + физиологический раствор – 100,0 мл – в/в капельно ×1 р/сутки; хофитол – 2 драже × 3 р/сутки per os за 20 минут до еды.

Пациент был выписан 22.02.2019 с положительной динамикой: купированы проявления астенического и диспепсического синдромов, улучшился аппетит, проявления активности цитолиза и холестаза уменьшились в 5-10 раз. На данный момент находится на поддерживающей терапии, чувствует себя удовлетворительно.

Обсуждение: Приведенный клинический случай был сложен в диагностическом плане, так как АИГ является диагнозом исключения (исключение вирусных гепатитов, в первую очередь). Особенностью данного случая стала атипичная клиническая манифестация заболевания, которая проявилась лишь симптомами интоксикации и повышением уровня трансаминаз. Тем не менее, длительный период клинического благополучия не позволил заподозрить наличие патологии, результатом чего стало наличие фиброза (F2-F3) и стеатоза (S1-S2). Наличие anti-LC 1 антител позволило диагностировать АИГ-2 и достаточно быстро назначить патогенетическую терапию.

Кроме того, обращает на себя внимание прием пациентом биологической добавки, содержащей смесь аминокислот, в т.ч. гистидин и глутамат. Известно, что в сравнении с токсическим гепатитом, для АИГ необходимо намного меньше времени действия вещества

для развития выраженного поражения печени. Известно, что данную биодобавку пациент принимал в течение 1 месяца 2 раза за последний год. Возможно, именно наличие гистидина и глутамата в этой смеси могло спровоцировать развитие АИГ. Подтверждением этому косвенно могут служить anti-LC 1 антитела, молекулярной целью которых является фермент FTCD (формимидоилтрансфераза-циклодеаминаза). Данный фермент, в свою очередь, участвует в превращении формиминоглутамата и тетрагидроfolата в формиминотетрагидроfolат и глутамат. Тогда как, формиминоглутамат – это промежуточный продукт метаболизма гистидина. Таким образом, возможно, употребление данной биодобавки способствовало нарушению в системе метаболизма глутамата и гистидина, что привело к усилению экспрессии FTCD и образованию anti-LC1 антител.

Также интересно наличие у пациента витилиго. Как было упомянуто ранее, АИГ редко протекает изолированно и чаще всего представляет вариант коморбидной патологии, то достаточно логично предположить наличие связи витилиго с АИГ у данного больного. Кроме того, наличие УЗИ-признаков диффузной патологии щитовидной железы и нормальных показателей функции щитовидной железы не позволяют исключить наличие эутиреоидной формы аутоиммунного тиреоидита. В случае, если аутоиммунная патология щитовидной железы подтверждается наличием титра антител, стоит, возможно, пересмотреть диагноз АИГ-2 в пользу аутоиммунного полигландулярного синдрома 3 тип С, который включает в себя аутоиммунный тиреоидит с витилиго и/или аллопецией (у нашего пациента не наблюдалось, однако аллопеция не является обязательным критерием) и/или другое органоспецифическое аутоиммунное заболевание (в нашем случае АИГ).

На основании ретроспективного анализа нами было установлено, что у 92% пациентов наблюдалось сочетанное течение АИГ с другой аутоиммунной патологией. Среди них наиболее часто встречались overlap-синдромы (33%): первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [18, 19]. Таким образом, мы представляем клинический случай, который иллюстрирует вышесказанное.

Больная П., 45 лет, госпитализирована 21.03.2018 г. в гастроэнтерологическое отделение ОКБ с жалобами на постоянную жгучую боль в правом подреберье, эпигастрии, которая усиливается после приема пищи, горечь во рту, тошноту, общую слабость, зуд кожных покровов, периодическую головную боль, мигрирующего характера, которая купируется приемом спазмолитиков.

Анамнез болезни: Считает себя больной с сентября 2017 г., когда после лечения неврологической патологии, появились зуд кожных покровов, в декабре 2017 г. – желтушность кожных покровов. При обследовании по месту жительства выявлена гипербилирубинемия, в связи с чем направлена в гастроэнтерологическое отделение ОКБ г.

Харькова, где был диагностирован хронический аутоиммунный гепатит (ANA (+), AMA-M2 (+)). В сентябре 2018 года появилась выраженная общая слабость, зуд кожных покровов, госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ОКБ, где после проведения УЗИ органов желудочно-кишечного тракта, эластографии и фиброскана был установлен диагноз: Overlap-syndrom: хронический аутоиммунный гепатит I тип ANA (+) IgG (+) средней степени активности. Первичный билиарный цирроз AMA-M2 (+) IgM (+), F4, после проведенного лечения глюкокортикостероидами и гепатопротекторами и препаратами УДХК была выписана в относительно удовлетворительном состоянии. В марте 2018 г. состояние вновь ухудшилось, появились вышеуказанные жалобы, в связи с чем для дальнейшего обследования и лечения госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ОКБ.

Анамнез жизни. Жизненные условия удовлетворительные, вредные привычки отрицает. Аллергические реакции не отмечает. Наследственность не отягощена.

Объективно: общее состояние средней тяжести, положение активное, астеник. Рост – 1,56 м, вес – 47 кг, ИМТ – 19,3. Температура тела – 37,1°C. Кожные покровы и слизистые оболочки иктеричны, желтушность склер. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не пальпируется. В лёгких перкуторно – ясный легочной звук, аускультативно – везикулярное дыхание. Границы относительной сердечной тупости: правая – в IV межреберье по правому краю грудины; верхняя – в III межреберье по левому краю грудины; левая – в V межреберье по левой среднеключичной линии. Тоны сердца звучные, деятельность сердца ритмичная. АД – 110/70 мм.рт.ст., ЧСС=Ps – 68 уд/мин. Язык влажный, обложен у корня белым налётом. Живот мягкий, болезненный при пальпации в правом подреберье. Печень выступает из-под края рёберной дуги на 1,5-2,0 см. Край ровный, поверхность гладкая, болезненная при пальпации. Селезёнка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические оправления без особенностей. Периферических отеков нет.

#### **Данные дополнительных методов исследования:**

14.03.19 г. **Анализ крови кл.** Эритро. –  $3,77 \cdot 10^9$ /л, Нв – 118 г/л, Лейк.–  $5,1 \cdot 10^{12}$ /л, нейтр. – 49%, э – 3 %, л – 44 %, м – 4 %, баз.- 0,4%, СОЭ – 14 мм/ч.

21.03.2019г. **Анализ крови кл.** Эритро. –  $4,07 \cdot 10^9$ /л, Нв – 128 г/л, Лейк.–  $6,0 \cdot 10^{12}$ /л, нейтр. – 37%, э – 1,9 %, л – 59 %, м – 3%, баз.- 0,6%, СОЭ – 22 мм/ч.

14.03.2019г. **Анализ мочи кл.** Уд. вес 1011, рН-кислая, белок, глюкоза не найдены, лейкоцит - 2-3 в п/з, эритро.-нет, эпителий- переходной -изредка, слизь – не много, бактерии – нет.

11.02.2019г. **Анализ мочи кл.** Уд. вес 1011, белок- не найд., слабо- кислая, сахар – не найден. Лейкоцит -1-3 в п/з, эритро.-изм. изредка, эпителий- переходный 0-1 в п/зр, слизь – не много, соли –оксалаты изредка

14.03.2019г. **Биохимические исследования крови** – общий белок – 75,8 г/л, креатинин – 53,2 ммоль/л; мочевины – 6,4 ммоль/л; триглицериды - 0,67 ммоль/л, ЛПВП-1,77 ммоль/л, ЛПНП- 4,86 ммоль/л, ЛПОНП-0,30 ммоль/л, коэффициент атерогенности - 2,9 АЛТ – 23.0 ед/л; АСТ – 23,4 ед/л; альфа амилаза – 40,3 Ед/л, билирубин общий - 12,5 ммоль/л; прямой – 2,30 ммоль/л; непрямой – 10,20 ммоль/л; щелочная фосфатаза – 96,40 Ед/л, тимоловая проба – 5,00 Ед. Калий- 4,16 ммоль/л, Натрий – 147,90 ммоль/л, Хлор- 105,1ммоль/л, Кальций – 2,25 ммоль/л, сахар крови – 4,1 ммоль/л; Гаммаглутаминтранспептидаза- 54,50 Ед/л.

21.03.2019г. **Биохимические исследования крови** – общий белок – 74.9 г/л, креатинин – 66,7 ммоль/л; мочевины –6,2 ммоль/л; АЛТ – 45,00 ед/л; АСТ – 29,70 ед/л; билирубин общий - 8,10 ммоль/л; прямой – 1,60 ммоль/л; непрямой – 6,50 ммоль/л; щелочная фосфатаза – 121,30 Ед/л, Тимоловая проба – 4,6 Ед. Гаммаглутаминтранспептидаза- 89,30 Ед/л.

14.03.2019г. **Коагулограмма: протромбин по Квику** – 103,4% ; **МНО** – 0,98; **фибриноген плазмы** – 2,2 г/л, Протромбиновое время – 13,00 мин; этаноловый тест – отр., фибриноген В – отр. 14.03.19г. RW – отрицательно. 14.03.19 **Группа крови**- Ав (II), Rh положительный. 14.03.2019г. **HbsAg, HCV** – отриц. 15.03.2019 **Копрограмма** – в пределах физиологической нормы.

При исследовании серологических маркеров получено: антинуклеарные антитела (ANA метод IFT) 1:320, антитела к микросомальному антигену печени (АМА-М2-3Е), антитела IgG – 6,05. Альфа-фетопротеин - 2,34 МЕ/мл.

18.03.19 г. **УЗИ органов желудочно- кишечного тракта и почек:** признаки диффузной патологии паренхимы печени, гепатомегалия. Признаки хронического двустороннего пиелонефрита.

14.03.2019г. **ЭГДС:** эритематозная гастродуоденопатия. Выраженные дуодено-гастральный рефлюкс.

22.09.18 г. **Фиброскан и эластография:** Стадия фиброза F2 (фиброз с единичными септами).

21.03.19 г. **ЭКГ:** миграция суправентрикулярного водителя ритма ЧСС 67 уд в 1 мин.

На основании клинических проявлений, данных лабораторно-инструментальных исследований был установлен клинический диагноз:

Overlap syndrome: аутоиммунный гепатит 1 тип, ANA (+), IgG (+) с умеренной активностью. Первичный билиарный холангит АМА-М2 (+), IgM(+), F2. Хронический гастродуоденит с нарушенной секреторной функцией желудка.

Проведено лечение: диета, адеметионин 500 мг на физиологическом растворе 200,0 мл в/в капельно, буденофальк 9 мг/сутки, УДХК 750 мг/сутки, лактулоза 15 мл утром, тивортин 100,0 в/в капельно.

Пациентка была выписана 01.04.2019 с положительной динамикой: купированы проявления астенического и диспепсического синдромов, значительно уменьшился кожный зуд. На данный момент находится на поддерживающей терапии, чувствует себя удовлетворительно.

Обсуждение: Приведенный клинический случай представляет собой интерес в диагностическом плане. Данные анамнеза и лабораторных методов исследования свидетельствовали о наличии патологии желчевыводящих путей (ЩФ > 5 норм). Проведенная ультразвуковая диагностика позволила исключить хронический холецистит и объемные образования желчевыводящих путей печени. Следующим логичным этапом диагностики стало исключение вирусной патологии, что позволило сузить круг патологий и определить следующие направления диагностического поиска. Поэтому, согласно последним рекомендациям, были определены антимитохондриальные антитела (АМА-M2), наличие которых позволило, в совокупности с вышеизложенными данными, поставить диагноз первичного билиарного холангита. Однако оставался необъяснимым повышенный уровень ГГТП (> 12 норм). Следовательно, основываясь на данных литературы о частой сочетаемости ПБХ с АИГ, нами было заподозрено наличие Overlap-синдрома у данной пациентки. Поэтому было принято решение провести серологическое исследование с целью обнаружения маркеров аутоиммунного гепатита. Было обнаружено наличие антинуклеарных антител (ANA) в высоком титре. Эти лабораторные показатели позволили нам подтвердить наличие Overlap - синдрома у данной пациентки (на основании Парижских критериев).

**Выводы.** Диагностика АИГ и OVERLAP-синдрома является сложной диагностической задачей в клинической практике врача и требует мультидисциплинарного подхода. Следует тщательно собирать анамнез заболевания, поскольку провоцирующими факторами, вызывающими поражение печени, могут быть не только лекарственные средства, но, возможно, и синтетические биологические добавки. Наличие витилиго и/или другого аутоиммунного заболевания у пациента должно вызывать настороженность в плане потенцирования развития сочетанной патологии.

В дальнейшем, необходимо более детальное изучение и стандартизация диагностических критериев для данной группы заболеваний, которые будут способны точно отразить клиническую значимость и этиологию данных синдромов, что поможет в ранней диагностике и адекватной терапии столь сложных больных.

## Литература:

1. Aizawa, Yoshio, and Atsushi Hokari. "Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects." *Clinical and experimental gastroenterology* vol. 10 9-18. 19 Jan. 2017, doi:10.2147/CEG.S101440.
2. Averbukh, Leon D, and George Y Wu. "Role of Biologics in the Development of Autoimmune Hepatitis: A Review." *Journal of clinical and translational hepatology* vol. 6,4 (2018): 402-409. doi:10.14218/JCTH.2018.00039
3. Waldenstrom J. leber, Blutproteine und Nahrungseiweisse. Dtsch. Gesellsch. Verd. Stoffw. 1950; 15: 113—9.
4. Mackay i.R., Weiden S., Hasker J. Autoimmune hepatitis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1965; 124 (Autoimmunity-experimental and clinical aspects: Part II): 767—80.
5. Шварц В.Я., Ногаллер А.М. Аутоиммунный гепатит.//Клиническая медицина. - №9, 2013. – с. 57-61.
6. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания и печени и перекрестный синдром / У. Лейшнер. - Москва: Анахарсис, 2015. - 176 с.
7. Manns M.P., Czaja A.J., Corham J.d., Krawitt e.l., mieli-Vergani G., Vergani d., Vierling J.m. American Association for the Study of Liver Diseases . Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010; 51: 2193—213.
8. Лопаткина Т.Н., Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: новый взгляд и новые возможности лечения. Пособие для врачей. М., 2014. - 34с.
9. Малеев В. В., Ситников И. Г., Бохонов М. С. Вопросы гепатологии: учебное пособие /под ред. В. В. Малеева. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016 -367с.
10. Kawa S., Ota M., Yoshizawa K. et al. HLA DRB10405-D0B10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population // *Gastroenterology*. - 2002. - Vol. 122. - P.1264 - 1269.
11. Liberal R., et al., Cutting edge issues in autoimmune hepatitis, *Journal of Autoimmunity* (2016), [http:// dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2016.07.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2016.07.005)
12. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение//Медицинский совет. №5. 2017. С. 100-107.
13. Gatselis Nikolaos K et al. "Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics." *World journal of gastroenterology* vol. 21,1 (2015): 60-83. doi:10.3748/wjg.v21.i1.60
14. Czaja, Albert J. "Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions." *Gut and liver* vol. 10,2 (2016): 177-203. doi:10.5009/gnl15352
15. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18017.
16. Круглова Л.С. Витилиго: современные взгляды на этиологию, патогенез и методы терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(4): 241-244.
17. Пикулев Д. В. Тиреотоксический гепатит/ Д. В. Пикулев, А. В. Клеменов // *Проблемы эндокринологии*. - 2017. - № 1. - С. 46-50.
18. Czaja, Albert J. "Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis." *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* vol. 27,7 (2013): 417-23.
19. Park, Yoonsang et al. "Retrospective analysis of autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes." *Clinical and molecular hepatology* vol. 21,2 (2015): 150-7. doi:10.3350/cmh.2015.21.2.150

## **Резюме.**

### **Маски аутоиммунного гепатита. Клинические наблюдения.**

Журавлева Л.В., Цивенко О.И., Лахно О.В., Шеховцова Ю.А., Стоянова Ю.Д., Маркевич Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, overlap-синдром, витилиго, первичный билиарный холангит, фиброскан.

Аутоиммунный гепатит – это диагноз исключения и основываясь на данных литературы у трети пациентов выявляются другие аутоиммунные заболевания, которые сочетаются с АИГ, что в свою очередь усугубляет тяжесть течения заболевания и затрудняет диагностику. Об АИГ следует думать при обследовании любого пациента с острым или хроническим поражением печени, особенно при наличии гипергаммаглобулинемии, а также если у пациента имеются проявления других аутоиммунных заболеваний.

В статье представлены клинические наблюдения за пациентами с аутоиммунными поражениями печени. Развитие и течение заболеваний у них имело сложные маски, поскольку протекало в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями, такими, как витилиго и первичный билиарный холангит. Особенностью данных случаев является атипичная клиническая манифестация заболевания. В первом клиническом наблюдении длительный период клинического благополучия не позволил заподозрить наличие патологии, результатом чего стало наличие фиброза и стеатоза, а наличие anti-LC 1 антител позволило диагностировать АИГ-2 и достаточно быстро назначить патогенетическую терапию. Сложностью диагностики явился прием биологической добавки и наличие у пациента витилиго.

Вопрос о том, являются ли перекрестные синдромы самостоятельными заболеваниями или это вариант течения АИГ, до настоящего времени остается дискуссионным, поскольку клинические проявления гепатита обязательно присутствуют при любом из вариантов overlap - синдрома. Во втором клиническом случае, у пациентки, которая находилась под нашим наблюдением данные анамнеза и лабораторных методов исследования свидетельствовали о наличии патологии желчевыводящих путей и только тщательное обследование позволило нам подтвердить у нее наличие overlap - синдрома.

Диагностика АИГ и сочетанных синдромов является сложной диагностической задачей в клинической практике врача и требует мультидисциплинарного подхода. Для данной категории пациентов необходимо детальное изучение и стандартизация диагностических критериев, что поможет в своевременной диагностике и адекватной терапии столь сложных больных.

## Резюме.

### Маски аутоімунного гепатиту. Клінічні спостереження.

Журавльова Л.В., Цівенко О.І., Лахно О.В., Шеховцова Ю.О., Стоянова Ю.Д., Маркевич Н.А.  
Харківський національний медичний університет

**Ключові слова:** аутоімунний гепатит, overlap - синдром, вітіліго, первинний біліарний холангіт, фіброскан.

Аутоімунний гепатит - це діагноз виключення і ґрунтуючись на даних літератури у третини пацієнтів виявляються інші аутоімунні захворювання, які поєднуються з АІГ, що у свою чергу посилює тяжкість перебігу захворювання і утрудняє діагностику. Про АІГ слід думати при обстеженні будь-якого пацієнта з гострим або хронічним ураженням печінки, особливо за наявності гіпергаммаглобулінемії, а також якщо у пацієнта є прояви інших аутоімунних захворювань.

У статті представлені клінічні спостереження за пацієнтами з аутоімунними ураженнями печінки. Розвиток і перебіг захворювань у них мав складні маски, оскільки протікав у поєднанні з іншими аутоімунними захворюваннями, такими, як вітіліго і первинний біліарний холангіт. Особливістю даних випадків є атипова клінічна маніфестація захворювання. У першому клінічному спостереженні тривалий період клінічного благополуччя не дозволив запідозрити наявність патології, результатом чого стало наявність фіброзу і стеатоза, а наявність anti-LC 1 антитіл дозволило діагностувати АІГ-2 і досить швидко призначити патогенетичну терапію. Складністю діагностики з'явився прийом біологічної добавки і наявність у пацієнта вітіліго.

Питання про те, чи є перехресні синдроми самостійними захворюваннями або це варіант перебігу АІГ, до теперішнього часу залишається дискутабельним, оскільки клінічні прояви гепатиту обов'язково присутні при будь-якому з варіантів overlap - синдрому.

У другому клінічному випадку у пацієнтки, яка перебувала під нашим наглядом, дані анамнезу і лабораторних методів дослідження свідчили про наявність патології жовчовивідних шляхів і тільки ретельне обстеження дозволило нам підтвердити у неї наявність overlap - синдрому.

Діагностика АІГ і поєднаних синдромів є складним діагностичним завданням в клінічній практиці лікаря і вимагає мультидисциплінарного підходу.

Для цієї категорії пацієнтів потрібне детальне вивчення і стандартизація діагностичних критеріїв, що допоможе у своєчасній діагностиці і адекватній терапії таких складних хворих.

## **Summary.**

### **Masks of Autoimmune Hepatitis. Clinical Observations.**

Zhuravlyova L., Tsivenko O., Lakhno O., Shekhovtsova Yu.,

Stoianova Yu., Markevych M.

Kharkiv National Medical University

**Key words:** autoimmune hepatitis, overlap-syndrome, vitiligo, primary biliary cholangitis, fibroscan.

Autoimmune hepatitis is a diagnosis of exclusion. Based on literature data, a third of patients are diagnosed with other autoimmune diseases, which are combined with AIH, which aggravates the severity of the disease and makes it difficult to diagnose. The AIH should be considered in case of any patient with acute or chronic liver disease, especially in the presence of hypergammaglobulinemia, and also if the patient has manifestations of other autoimmune diseases.

The article presents clinical observations of patients with autoimmune liver disease. The development and course of the disease had masks, because it combined with other autoimmune diseases, such as vitiligo and primary biliary cholangitis. A feature of these cases is an atypical clinical manifestation of the disease. A long period of clinical well-being did not allow suspecting the presence of a pathology, which resulted in the presence of fibrosis and steatosis, but the presence of anti-LC1 antibodies allowed to diagnose AIH-2 and quickly assigning of pathogenetic therapy in the first clinical observation. The diagnosis was complicated by taking a biological active additives and the presence of vitiligo.

The question of whether overlap-syndromes are independent diseases or are a variant of the AIH course, nowadays is still remain controversial, since the clinical manifestations of hepatitis are obligatory present in any of the variants of the overlap-syndrome.

The data of the anamnesis and laboratory investigations of the second patient, which was under our supervision, showed the presence of pathology of the biliary tract and only detailed examination allowed us to confirm the presence of overlap-syndrome.

Diagnosis of AIH and combined syndromes is a difficult task in the doctor's clinical practice and requires a multidisciplinary approach.

For this category of patients thorough examination and standardization of diagnostic criteria is necessary, because it will help in prompt diagnosis and adequate treatment of such severe patients.