

УДК: 616.36-002

**ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АУТОИММУННОГО
ГЕПАТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
(клинический случай)**

С.Г. НЕХАЕВ*, И.Л.МАРТЮШОВА**, Л.В. БОЙЧЕНКО**, Л.Д. ФИЛИНА**, Л.В.МЕЛЬНИК*

*ФГБОУВО «Тульский Государственный Университет», проспект Ленина, д.92, г. Тула, 300012, Россия,
e-mail:info@tsu.tula.ru

**ГУЗ ТО Тульская областная клиническая больница, ул. Яблочкова, д. 1а, г. Тула, 300053, Россия,
e-mail:Guz.tokb2@tularegion.ru

Аннотация. Представлен клинический случай с практическими аспектами дифференциальной диагностики аутоиммунного гепатита у пациентов с инфекционными заболеваниями.

Особенности клинического наблюдения: у пациента 37 лет с клиническими признаками: острая желтуха, синдром интоксикации; с объективными данными: иктеричность склер и видимых слизистых оболочек, гепатоспленомегалия; с лабораторными результатами: цитолитический, выраженный холестатический, гепатопривный, анемический синдромы; с результатами инструментальных исследований: гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени последовала необходимость в постановке клинического диагноза вирусного гепатита. На первый взгляд – типичные признаки вирусного гепатита, учитывая их высокую эпидемиологическую распространенность среди населения. У пациента были выявлены отрицательные результаты серологических исследований на вирусные маркеры, что потребовало проведению дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени.

Ввиду того, что в современном мире растет численность аутоиммунных заболеваний у генетически предрасположенных лиц, с дополнительными факторами риска как: нерациональное питание, нарушение микробиоты кишечника, гиповитаминоз D, курение, алкоголь, широкий спектр фармакотерапии, неблагоприятные экологические условия, всегда врач общей практики должен учитывать болезни аутоиммунного происхождения. Пациенту проводилась дифференциальная диагностика с аутоиммунным гепатитом, с соблюдением критерий Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита в допустимых условиях, было констатировано гипергаммаглобулинемия, повышение печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител аутоиммунного гепатита 1-го типа, с положительной ответом на иммуносупрессивную терапию. В результате подсчета суммарных критерий заболевания, были достаточные данные для постановки вероятного диагноза аутоиммунного гепатита 1-го типа. Осуществлялась дифференциальная диагностика и с другими заболеваниями печени, включая формы обозначающиеся как *overlap*-синдром.

В то время, как аутоиммунный гепатит является, с одной стороны, классическим аутоиммунным заболеванием, многие вопросы этиопатогенеза, клинических, серологических проявлений, лечения остаются на сегодняшний день открытыми.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, аутоиммунный процесс, *overlap*-синдром, дифференциальная диагностика, высокочувствительные технологии диагностики, иммуносупрессивная терапия

**PRACTICAL ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS
IN PATIENTS WITH INFECTIOUS DISEASES (clinical case)**

S.G. NEKHAEV*, I.L. MARTYUSHOVA**, L.V. BOICHENKO**, L.D. FILINA**, L.V. MELNIC*

*FSBEI HE "Tula State University", Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia,
e-mail:info@tsu.tula.ru

**SHCE TO Tula Regional clinical hospital, Yablochkov str., 1a, Tula, 300053, Russia,
e-mail:Guz.tokb2@tularegion.ru

Abstract. This paper presents a clinical case of practical aspects of differential diagnostics of autoimmune hepatitis in patients with infectious diseases.

There were the peculiarities of the clinical observation: the patient at the age of 37 had the following clinical symptoms: acute jaundice, intoxication syndrome and the following objective data: scleral icterus and visible mucous coats, hepatosplenomegaly, as well as the following laboratory results: cytolytic, expressed cholestatic, hepatoprivial, anaemic syndromes and the following instrumental studies results: hepatosplenomegaly, diffuse changes of the liver. These features have made it necessary clinical diagnosis of viral hepatitis. At the first view, there are the typical signs of infectious hepatitis taking into account its epidemiological prevalence among the

population. Negative results of serologic study for virus markers were revealed in the patient and this required the differential diagnostics with other liver diseases.

In view of the fact that in the modern world the number of autoimmune diseases in genetically predisposed individuals is growing and is accompanied by additional risk factors such as: inadequate nutrition, intestinal microbiota, hypovitaminosis D, smoking, alcohol, a wide range of pharmacotherapy, adverse environmental conditions. Always a general practitioner should consider diseases of an autoimmune origin. The patient was subjected to differential diagnosis with autoimmune hepatitis in compliance with the criteria of the International Group for the Study of Autoimmune Hepatitis in Admissible Conditions. It was noted hypergammaglobulinemia, an increase in hepatic-associated serum auto-antibodies of autoimmune hepatitis type 1 with a positive response to immunosuppressive therapy. The calculation of the summary criteria of the disease made it possible to obtain sufficient data to determine the probable diagnosis of autoimmune hepatitis type 1. Differential diagnosis was also performed with other liver diseases, including forms referred to as overlap-syndrome.

While, on the one hand, autoimmune hepatitis is a classic autoimmune disease, many issues of etiopathogenesis, clinical, serological manifestations of treatment remain open to this day.

Key words: autoimmune hepatitis, autoimmune process, overlap-syndrome, differential diagnostics, highly sensitive diagnostic technologies, immunosuppressive therapy.

В настоящее время *аутоиммунный гепатит* (АИГ) рассматривается как относительно редкое заболевание с распространенностью, по данным разных авторов, в США 3-17 случаев на 100 000 населения. В Европе распространенность АИГ составляет от 15 до 25 случаев на 100 000 жителей с тенденцией роста как у женщин, так и у мужчин. 25-30% всех больных АИГ – это мужчины, заболевание проявляется в любом возрасте. В России в структуре хронических гепатитов количество пациентов с аутоиммунным гепатитом, по приблизительным подсчетам, составляет 10-20 000 [4-7]. Были замечены высокие показатели распространенности АИГ 42,9 случаев на 100 000 и 24,5 случаев на 100 000 населения у коренных жителей Аляски и Новой Зеландии [12]. В Дании было проведено исследование по определению заболеваемости и распространенности АИГ в течение 18 лет. Исследование проводилось с 1994 г. по 2012 г., 1721 пациент с АИГ было обследовано [7, 17]. В свою очередь вышеупомянутые исследования показали разнообразие клинического фенотипа АИГ в зависимости от принадлежности пациента к разной этнической группе. Так, у коренных жителей Аляски отмечается высокая частота острой желтухи в дебюте заболевания, у афроамериканцев чаще развивается цирроз печени, а у латиноамериканцев наблюдается более агрессивное биохимическое и гистологическое начало заболевания [7, 14, 16, 17, 20]. В основе различных фенотипов АИГ лежат различные генетические предрасположенности, что затрудняет своевременную диагностику и выбора соответствующей тактики лечения [7]. Все ранее указанные данные, демонстрируют нам, насколько меньше встречаются пациенты с АИГ в сравнении с хроническими вирусными гепатитами, алкогольной болезнью печени или с неалкогольным стеатогепатитом. Но, как минимум, существуют немаловажные факторы, которые показывают важность проблемы АИГ в гепатологии: 1) вероятность развития цирроза печени через 3 года после дебюта заболевания составляет 40-80%; 2) вследствие своевременно начатой иммуносупрессивной терапии удается достичь устойчивой ремиссии у 90% больных. Детально разработанные к настоящему времени диагностические критерии и схемы терапии далеко не во всех случаях упрощают задачи, стоящие перед клиницистом, и не всегда позволяют строго следовать общепринятым алгоритмам [2].

Пациент 37 лет, городской житель, работает инженером организации «Газпрома», поступил в инфекционное отделение 26.09.2016г., в 14.00, по направлению участкового терапевта, со следующими жалобами: иктеричность кожных покровов и склер, кожный зуд, тяжесть в подреберьях, дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, снижение аппетита, слабость, сухой кашель, преобладающий в положении лежа в течение дня.

Из истории настоящего заболевания: пациент считает себя больным с 07.09.2016г., когда впервые появились: иктеричность склер, дискомфорт в эпигастрии, метеоризм. Пациент не обращался за медицинской помощью, самостоятельно принимал креон, гептрал, аллохол. С 08.09.2016-25.09.2016г. состояние пациента ухудшилось: появилась иктеричность кожных покровов, тяжесть в подреберьях, выраженная слабость, снижение аппетита. Самостоятельное лечение креоном, гептралом, аллохолом, без улучшения. 26.09.2016г. больной обратился к терапевту по месту жительства, при лабораторных исследованиях: в общем анализе крови: гемоглобин – 102 г/л; эритроциты – $2,8 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $491 \times 10^9/л$, лейкоциты – $21,9 \times 10^9/л$, гранулоциты – 92%, лимфоциты – 6,3%, моноциты – 0,7%, эозинофилы – 1 %, СОЭ – 36 мм/ч; общий анализ мочи: темной окраски, относительная плотность – 1017, pH – 5,5, белок – 0,3 г/л, кетоновые тела – отрицательные, билирубин – 3+, лейкоциты – 2-3 в/з, эритроциты – не обнаружены, слизь – не обнаружены, бактерии – не обнаружены; биохимический анализ крови: АЛТ – 108 Е/л, АСТ – 193 Е/л, мочевины – 2,8 ммоль/л, креатинин – 37,2 ммоль/л, общий белок – 64 г/л, альбумин – 27 г/л. **УЗИ органов брюшной полости:** заключение: гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени по типу стетоза, диффузные изменения поджелудочной железы, признаки хронического

акалькулезного холецистита. Был установлен **предварительный диагноз**: Острый вирусный гепатит А? Направлен в инфекционное отделение ГУЗ ТО ТОКБ для уточнения диагноза с последующим лечением.

Из **истории жизни** пациента. **Краткие биографические данные**: единственный ребенок в семье, родился и проживает в Туле. Трудовая деятельность: с преобладанием умственного труда, режим работы и питания соблюдаются, занимается фитнесом. Вредные привычки: периодически употребляет спиртные напитки в незначительном количестве (<25 г/день), не курит и не употребляет наркотические вещества. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, гайморит (2000 г.), острый панкреатит (2013 г.). **Аллергологический анамнез**: аллергические проявления на продукты, химические вещества, бытовую пыль, пыльцу, лекарственные средства, вакцины и прочее не отмечает. Семейный анамнез и наследственность не отягощена. **Эпидемиологический анамнез**: употребляет кипяченую воду, со слов пациента в контакте с инфекционными больными не был, хронические вирусные гепатиты отрицает, диагностическая лапароскопия в 2013 г., плазмаферез – 2013 г., за последние 5 лет не была сделана вакцина против гепатита В, татуировки не делал. С 19.09.2016-24.09.2016г. находился в Нидерландах. **Объективные данные** пациента при поступлении: Общее состояние больного тяжелое. Сознание ясное, контактен, правильно отвечает на вопросы, без задержки. Положение больного активное. Конституциональный тип – нормостенический, ИМТ – 20 кг/м². Кожа и видимые слизистые оболочки иктеричные, следы от расчесов, высыпаний нет, $t = 36,6^{\circ}\text{C}$, периферические отеки не пальпируются. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Кости, суставы – безболезненные, без признаков воспаления, деформация отсутствует; мышцы – нормальный тонус, без признаков атрофии, отсутствует болезненность при пальпации. При аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание, ослабление везикулярного дыхания в подлопаточной области справа, ЧД – 18/мин. Тоны сердца звучные, ритм правильный, пульс – 73 у/мин, ЧСС – 73 у/мин, А/Д – 120/73 мм.рт.ст. Язык влажный, незначительно обложен белым налетом. При пальпации живота дискомфорт в правом, левом подреберье и в эпигастрии, при перкуссии живота – тупой перкуторный звук. Печень: при перкуссии по Курлову 16×12×9 см, при пальпации – мягкая, эластичной консистенции, край ровный, закругленный. Селезенка при перкуссии: 13×7 см, при пальпации – мягкая, эластичной консистенции, край – ровный, закругленный. Стул – 1 раз в сутки, оформленный, светло коричнево цвета. Синдром поколачивания в поясничной области билатерально отрицательный, мочеиспускание безболезненное, свободное, диурез – 1100 мл, моча темного цвета. Щитовидная железа не увеличена, не пальпируется. Неврологический статус без особенностей. На основании выше указанных данных: жалоб пациента, истории настоящего заболевания, истории жизни пациента, объективного осмотра **предварительный диагноз**: острый гепатит неуточненной этиологии.

В инфекционном отделении пациенту проводились параклинические исследования с полученными результатами: 1) из **лабораторных исследований**: общий анализ крови (28.09.2016 г.): гемоглобин – 109 г/л; эритроциты – $2,76 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $301 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $18,9 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные – 76%, палочкоядерные – 6%, лимфоциты – 8%, моноциты – 6%, эозинофилы – 4%, СОЭ – 33 мм/ч – признаки анемии, воспалительного процесса; **общий анализ мочи** (27.09.2016 г.): темной окраски, относительная плотность – 1016, рН – 6, белок, кетоновые тела – отрицательные, билирубин – 2+, лейкоциты – 2-3 в/з, эритроциты – не обнаружены, соли – оксалаты, слизь – не обнаружены, бактерии – не обнаружены: наблюдаются признаки билирубинурии, оксалатурии; диастаза мочи – 504 ммоль/л; **биохимический анализ крови** (28.09.2016 г.): общий билирубин – 424 ммоль/л, прямой билирубин – 317 ммоль/л, АЛТ – 628 Ед/л, АСТ – 197 Ед/л, ЩФ – 914 Ед/л, ГГТП – 3952 Ед/л, мочевины – 7 мкмоль/л, креатинин – 56 мкмоль/л, общий белок – 58,7 г/л, альбумин – 31 г/л, панкреатическая амилаза – 78 Е/л – признаки цитолитического, холестатического, гепатопривного синдрома; **серологических исследования** (28.09.2016 г.): ИФА на HBsAg-отрицательный, анти-HCV суммарные – отрицательный, анти-HAV суммарные – отрицательный; ИФА на ВИЧ – отрицательный; ИФА на сифилис (IgM, IgG, IgA) – отрицательный; анти-CMV (IgM, IgG) – отрицательный; анти-VCA (IgM) – отрицательный; анти-NA (IgG) – положительный (0,1), Ат IgG *H. pylori* – отрицательный; исследования гемостаза крови (29.09.2016 г.): АЧТВ – 37,6 сек., ПТИ – 0,4 абс. ед., МНО – 1,1 абс. ед.; 2) из инструментальных исследований (29.09.2016 г.): **УЗИ органов брюшной полости и плевральных полостей**: гепатоспленомегалия, свободная жидкость в брюшной полости, киста головки поджелудочной железы 9×20 мм, справа в плевральной полости жидкость менее 40 мл, слева не определяется; **ЭГДС**: смешанный, поверхностный, умеренно выраженный атрофический гастрит; **Рентгенография** органов грудной клетки: правосторонний плеврит.

Пациенту проводилось **лечение**: инфузионная терапия, гепатопротекторы, антисекреторная терапия, энзимотерапия, спазмолитики, диуретики на фоне которых состояние пациента не изменилось, гемодинамика стабильная, в лабораторных анализах персистировал: цитолитический, холестатический, гепатопривный синдром.

В последующем была необходимость в проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени.

Были назначены следующие параклинические исследования с полученными результатами: 1) из **лабораторных анализов**: онкомаркеры (13.10.2016 г.): АФП – 6,78 Ед/л (N-0-10), РЭА – 2,11 Ед/л (N-0-3),

СА-19-9 – 484 Ед/л (N-0-37); (17.10.2016 г.) ИФА – антинуклеарные антитела (ANA) – 1:160 (N-1:10), антигладкомышечные антитела (ASMA) – 0,1 (N-0,01), антимиохондриальные антитела (AMA) – отсутствуют, антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (LKM-1) – отсутствуют, антитела к растворимому печеночному антигену/печеночно-панкреатическому антигену (анти-SLA/LP) – отсутствуют, перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) – отсутствуют; Иммуноглобулины: IgA – 2,4 г/л (N 1,0-4,9), IgM – 0,97 г/л (N 0,5-3,2), IgG – 29,7 г/л (N-8,0-17,0); Церулоплазмин (ЦП) – 1078 мг/л (N-220-610); Ферритин в крови – 13 мг/л, пролактин – 23,7 нг/мл, эстрадиол – 238 пмоль/л, кальций в крови – 2,3 ммоль/л; 2) из инструментальных исследований были выполнены: компьютерная томография органов брюшной полости (03.10.2016 г.) гепатоспленомегалия, диффузные снижения плотности ткани печени, очаговые изменения поджелудочной железы кистозного характера. Колоноскопия (03.10.2016 г.): аппарат проведен до купола слепой кишки, слизистая на всем протяжении розовая, сосудистый рисунок четкий, тонус кишки нормальный. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (13.10.2016 г.): деформация желчного пузыря, спленомегалия, данных о наличии образований печени и желчных протоков не обнаружено (рис.). Согласно критериям Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита, пациенту была предложена биопсия печени, от которой пациент отказался.

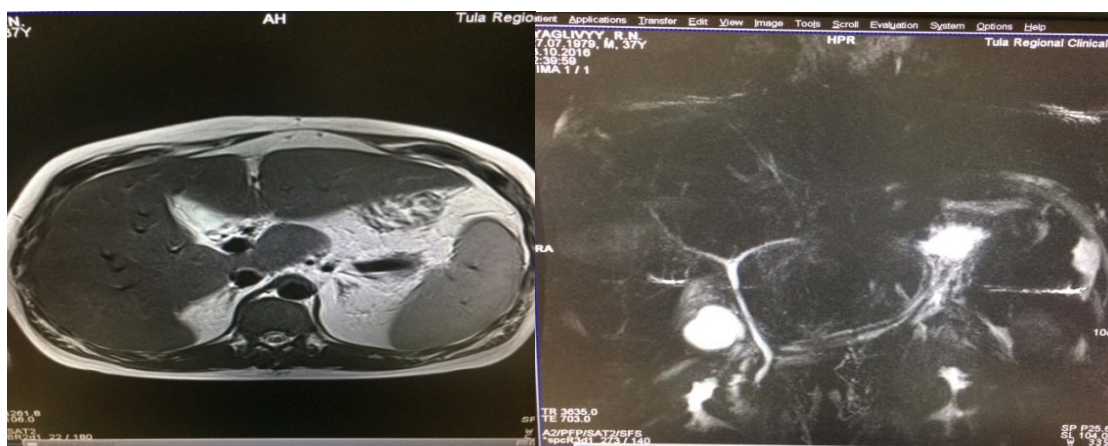


Рис. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография: Внутривнутрипеченочные протоки не визуализируются, долевые протоки не визуализируются. Желчный пузырь размерами до 65×29 мм, расположен атипично, контуры ровные и четкие, в теле желчного пузыря наблюдается перегиб с наличием неполной тонкостенной перегородки, содержимое пузыря однородного характера, умеренно выражена отечность перивезикальной клетчатки. Пузырный проток не расширен. Общий желчный проток шириной до 4 мм, прослеживается до фаттерова соска. Вирсунгов проток не визуализируется. Селезенка увеличена в размерах до 142×100 мм.

Таким образом, на основании жалоб пациента, истории болезни, истории жизни, выше перечисленных, полученных результатов лабораторных анализов, наличие характерных аутоантител для АИГ 1-го типа, антинуклеарные антитела (ANA) – 1:160, антигладкомышечные антитела (ASMA) – 0,1, гипергаммаглобулинемии IgG – 29,7 г/л, согласно критериям Международной группы по изучению АИГ, сумма баллов составила 15, что позволяет сформировать **клинический диагноз** вероятного 1. Аутоиммунного гепатита 1-го типа, высокой степени активности. А также, на основании тяжелого течения основного заболевания произошло обострение хронических заболеваний пациента, согласно результатам параклинических исследований: Ат IgG *H.pylori* – отрицательные, ЭГДС: смешанный, поверхностный, умеренно выраженный атрофический гастрит установлен **диагноз**: 2. Хронический атрофический гастрит, *H.P* – отрицательный, обострение. На основании: диастазы мочи – 504 ммоль/л; УЗИ органов брюшной полости: киста головки поджелудочной железы 9×20 мм; компьютерной томографии органов брюшной полости: очаговые изменения поджелудочной железы кистозного характера сформулирован **диагноз** 3. Хронический панкреатит, рецидивирующая форма с выраженным болевым синдромом, нарушение экзокринной функции, обострение. Киста головки поджелудочной железы *d* – (9×2) мм.

В соответствии с принципами лечения начата иммуносупрессивная терапия преднизолоном (60 мг/сут), с последующим снижением дозы по мере снижения биохимической активности гепатита, в сочетании с выше назначенными препаратами. На фоне лечения преднизолоном через 10 дней констатирована положительная динамика биохимических показателей: АЛТ снизился с 628 до 321 Ед/л, АСТ с 197 до 111,1 Ед/л, ГГТП с 3952 до 1112,7 Ед/л, ЩФ с 914 до 378 Ед/л, общий билирубин с 424 до 70,5 мкмоль/л, прямой билирубин с 317 до 31 мкмоль/л, уменьшился воспалительный процесс, в общем

анализе крови лейкоцитоз снизился с $18,9 \times 10^9/\text{л}$ до $14,8 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ с 33 до 15 мм/ч, в общем анализе мочи не определялась билирубинурия.

После достижения биохимической ремиссии к основной схеме лечения был добавлен препарат урсосан – препарат *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) в дозе 750 мг/сут. С патогенетической точки зрения в лечении аутоиммунной патологии печени наиболее важным представляется ее иммуномодулирующий эффект, проявляющийся в снижении экспрессии молекул *HLA* 1-го типа на гепатоцитах и *HLA* 2-го типа на холянгиоцитах, уменьшении образования цитотоксических лимфоцитов, снижении продукции провоспалительных цитокинов. Отдельные исследования монотерапии УДХК при АИГ продемонстрировали ее умеренную эффективность, в том числе у пациентов, резистентных к лечению глюкокортикоидами [2, 3]. Применение УДХК патогенетически обосновано в комбинации с глюкокортикоидами и/или азатиоприном при синдроме аутоиммунного перекреста [2, 3, 10]. Побочные эффекты при проведении иммуносупрессивной терапии не наблюдались и добавление к основной схеме лечения УДХК способствовало улучшению состояния пациента.

Повышение активности *церулоплазмينا* (ЦП) у пациента в лабораторных исследованиях может отражать наличие воспалительного и цитолитического процесса в печени, которые наблюдаются при гепатите различного генеза. ЦП впервые был открыт шведскими исследователями Хеммебергом и Ляуреллом (1948 г.), представляет собой сывороточный гликопротеин, локализующийся в α -глобулинах, синтезируется больше всего в печени, в меньшей степени в миокарде, почках, головном мозге. Существуют 2 типа ЦП, обозначаемые как ЦПл-1, ЦПл-2 для полного функционирования которых необходимо 4 атома меди. ЦП участвует в окислительно-восстановительных реакциях двухвалентного железа, полифенолов, парафинелендиамина, эпинефрина, допамина, адреналина, серотонина, аскорбиновой кислоты, гидрохинона, катехола, гидроксиланамина, цистина, диоксифенилаланина, в свою очередь представляет собой белок острой фазы воспаления, следовательно его уровень в плазме повышается в ответ на повреждение ткани, например, при воспалении, при инфекциях, в том числе и при гепатитах различной этиологии. Резкое снижение активности фермента служит критерием диагностики гепатолентикулярной дегенерации [10].

Равным образом, повышение уровня онкомаркера *СА-19-9* у пациента в результатах лабораторных исследований требует клинического обоснования. *СА-19-9* – специфический белок, содержащий в составе своих молекул углеводный и липидный компоненты, который обнаруживается в эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, желчного пузыря, тонкого и толстого кишечника, встречается в высокой концентрации в слюне, семенной жидкости, моче, желудочном соке, амниотической жидкости, содержимом кист яичников, в секретах поджелудочной железы, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки. Вследствие того, что антиген *СА-19-9* локализован во многих органах человека, органоспецифичность теста низкая. Пороговое значение содержания *СА-19-9* в крови составляют: в сыворотке – менее 24 Ед/л, в плазме – до 37 Ед/л, «серая зона» – до 100 Ед/л. При новообразованиях поджелудочной железы *СА-19-9* обычно достигает высоких цифр (более 10 000 Ед/л) [8]. Также было замечено повышение концентрации *СА-19-9* в сыворотки крови у пациентов с некробиотическими процессами в печени, циррозе печени, хроническом панкреатите, особенно осложненным холестазом, при заболеваниях билиарного тракта. Так как антиген *СА-19-9* выводится исключительно желчью, поэтому даже незначительный холестаз мог способствовать повышению этого онкомаркера. В дальнейшем пациенту было рекомендовано: консультация онколога с последующим мониторинг данного онкомаркера через 1 месяц, затем 2 раз в год.

Пациент выписался 27.10.2016 г. в удовлетворительном состоянии, на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии в комплексе с инфузионной терапией, гепатопротекторами, антисекреторной терапией, энзимотерапией, спазмолитиками, диуретиками, в стационаре гепатоспленомегалия редуцировались до нормальных размеров, исчезли: иктеричность кожных покровов и склер, кожный зуд, тяжесть в подреберьях, дискомфорт в эпигастральной области, метеоризм и сухой кашель, на повторной рентгенографии не обнаруживался правосторонний плеврит. Пациенту было рекомендовано: дальнейшее лечение в дневном стационаре под наблюдением гастроэнтеролога, снижение дозы преднизолона по схеме до полной биохимической, серологической и гистологической ремиссии; настоятельно была рекомендована биопсия печени, так как является одним из важных критериев для определенного АИГ и последующей курации пациента, повторное исследование онкомаркеров через 1 месяц, с последующим мониторингом 2 раза в год, общий анализ крови – 1 раз в 3 месяца, биохимический анализ крови – 1 раз в 3 месяца, антитела к АИГ тип 1 – 1 раз в год, гаммаглобулины – 4 раза в год, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС – 1 раз в год, мониторинг других аутоиммунных заболеваний у пациента в зависимости от клинических проявлений, вакцинация против вирусного гепатита *A* и *B*.

Результаты и их обсуждение. На текущий момент аутоиммунный гепатит представляет собой прогрессирующее гепатоцеллюлярное воспаление неясной этиологии, характеризующееся наличием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию [1].

В настоящее время этиопатогенез АИГ не до конца изучен, в качестве основного фактора патогенеза АИГ выступает генетическое предрасположенность, рассматривается тесная связь между антигенами главного комплекса гистосовместимости, участвующие в иммунорегуляторных процесса [1]. Генетические факторы АИГ связаны с конкретными аллелями главного комплекса гистосовместимости, который контролирует презентацию антигенов иммунной системы и их активацию. Аллели *DRB1*0301*, *DRB1*0401*, *DRB1*0404* и *DRB1*0405* определяют восприимчивость к развитию АИГ 1-го типа, *DRB1*0701* обеспечивает презентацию антигенов, вызывающих развитие АИГ 2-го типа, *DQB1*0201* ассоциирован с анти-*LKM*. Полиморфизм гена цитотоксического антигена 4 *T*-лимфоцита (*CTLA-4*) определяется у людей с АИГ и *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ) в Северной Европе и Северной Америке. Полиморфизм некротизирующего фактора опухоли α - (*TNFA*2*) ассоциирован с АИГ молодых больных, которые хуже отвечают на иммуносупрессивную терапию [5]. Фенотип АИГ вносит свой вклад в клиническую картину и течение данного заболевания, частоту развития побочных эффектов при назначении иммуносупрессивной терапии и необходимость в трансплантации печени. В литературе также описывается роль вирусов кори, гепатитов *A*, *C*, Эпштейн-Барра, некоторые лекарственные средства в качестве триггерных факторов, не исключается возможность возникновения АИГ вследствие первичного нарушения иммунного ответа, который индуцирует *T*-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов [1, 5]. Понять патогенез АИГ у некоторых больных позволяет гомология между человеческим печеночным ферментом *CYP2D6* и вирусными протеинами, в результате чего иммунная система распознает антиген вируса как собственный антиген, который при повторном контакте с этими или схожими вирусными белками может привести к нарушению собственной толерантности, именуемой молекулярной мимикрией. Нарушения в популяциях иммунных клеток определены *T*-клетками (*CD4⁺CD25⁺Treg*), модулирующие пролиферацию *CD8⁺* *T*-клеток, подавляя продукцию γ -интерферон и увеличивая секрецию ИЛ-4 и ИЛ-10, трансформирующего фактора роста β . При АИГ число и функциональная способность *Treg* и естественных киллеров (*NKT*) снижены [5].

На сегодняшний день существует АИГ 1-го типа, характеризующийся циркуляцией *ANA*, *SMA*, и АИГ 2-го типа, серологическими маркерами которого являются анти-*LKM1* или анти-*LC1*. Анти-*SLA* встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа. АИГ 1-го типа чаще встречается от 10 до 20 лет или от 45 до 70 лет, а АИГ 2-го типа чаще наблюдается у детей от 2 до 14 лет [1].

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями всегда необходимо учитывать наличие перекрестных аутоиммунных синдромов (*overlap*-синдромы). АИГ/ПБЦ включает в себя клиническую картину обоих заболеваний, характеризуется увеличением АЛТ не менее 5 норм, *IgG* не менее 2 норм, *SMA* в диагностическом титре (1:40), перипортальные ступенчатые некрозы в биоптате, по некоторым данным *AMA* определяется в 25% случаев. АИГ/ПБЦ имеет четкую ассоциацию с *HLA B8*, *DR3* и *DR4*. Иногда как отдельный перекрестный синдром выделяют АИГ с аутоиммунным холангитом, без идентификации сывороточных *AMA*. АИГ/ПСХ (*первичный склерозирующий холангит*) как правило сывороточные аутоантитела как при АИГ 1-го типа, имеется биохимический синдром холестаза, фиброзные изменения желчных протоков в биоптате печени, ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника, наличие сывороточных *p-ANCA*, холангиография позволяет определить мультифокальные кольцевидные структуры внутри- и внепеченочных желчных протоков. Сочетание АИГ с хроническим вирусным гепатитом *C* определяется такими иммунными механизмами как: образование аутоантител, моноклональная и поликлональная пролиферация лимфоцитов, секреция цитокинов, отложение иммунных комплексов. Спектр аутоантител при данном *overlap*-синдроме достаточно велик *ANA*, *SMA*, анти- *LKM*, *p-ANCA*, *AMA*, анти-*ASGP-R*, антифосфолипидные, антитиреоидные, ревматоидный фактор [6, 13].

Ввиду того, что в последнее время стремительно развивается фармацевтическая промышленность, всегда необходимо учитывать возможность *лекарственного поражения печени* (ЛПП), которое может протекать в виде нескольких вариантов. По мнению многих авторов ЛПП бывает с выраженным иммуноаллергическим компонентом, проявляющийся как АИГ; АИГ протекает подобно ЛПП, что связано с приемом гепатотоксичных лекарственных средств с улучшением состояния пациента после их отмены и третий вариант – лекарственно-индуцированный АИГ. Схожесть клинической и гистологической картины объясняется тем, что иммуноаллергический компонент при АИГ и ЛПП воздействуют на одни и те же антигены гепатоцитов. Среди препаратов, вызывающих АИГ в настоящее время известен миноциклин и нитрофурантоин [6, 11].

При наличии АИГ необходимо учитывать наличие других аутоиммунных заболеваний, в особенности аутоиммунного тиреоидита, исходя из этого, рекомендуется наблюдение родственников первой линии пациента с аутоиммунным заболеванием [6, 19].

АИГ манифестирует широким спектром клинических проявлений, но чаще развивается постепенно, проявляясь в дебюте неспецифическими симптомами: снижением работоспособности, артралгиями, желтушностью кожи и склер. У ¼ пациентов дебют болезни напоминает картину острого вирусного гепатита: резкая слабость, снижение аппетита, тошнота, выраженная желтуха, иногда лихорадка. Описаны случаи быстрого нарастания симптоматики по типу фульминантного гепатита с развитием печеночной

недостаточности. Встречаются варианты с доминирующими внепеченочными проявлениями, протекающие под маской системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов. У 10-20% больных начало заболевания протекает латентно и диагноз устанавливается случайно на стадии цирроза [2, 4, 6, 7].

При установке клинического диагноза АИГ необходимо руководствоваться критериями диагностики Международной группы по изучению АИГ, согласно которым в 1992 году был выделен диагноз определенного и вероятного АИГ. Диагноз определенного АИГ подразумевает наличие ряда показателей (перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, аутоантител в сыворотке крови, повышенной активности сывороточных трансаминаз), при нормальной концентрации ЦП, меди и α -1-антитрипсина. Уровень сывороточных гаммаглобулинов должен превышать более, чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы, а титры ANA, SMA и анти-LKM 1 должны быть больше или равны, по крайней мере, 1:80 у взрослых и 1:20 у детей. Должны отсутствовать такие признаки, как вирусные маркеры в сыворотке крови, поражение желчных протоков, отложение меди в ткани печени и другие гистологические изменения, предполагающие иную этиологию процесса, а также сведения о чрезмерном потреблении алкоголя, гемотрансфузиях в анамнезе и данные о применении гепатотоксичных лекарственных препаратов (I, V). Диагноз вероятного АИГ является оправданным, когда имеющиеся симптомы позволяют думать об АИГ, но недостаточны для постановки диагноза определенного АИГ. Обычно эти больные имеют в анамнезе воздействие каких-либо гепатотоксичных веществ, алкоголя, у них выявляют более низкие уровни гаммаглобулинов или титров аутоантител, чем требуется для постановки диагноза определенного АИГ. Больные, у которых не выявляются ANA, SMA и анти-LKM 1, но имеются такие маркеры, как антитела к асиалогликопротеиновому рецептору, растворимому печеночному антигену, печеночнопанкреатическому антигену или печеночному цитозолу тип 1, также классифицируются как имеющие вероятный АИГ. Гистологические требования для постановки диагноза вероятного АИГ такие же, как и для определенного АИГ. Упрощенная система балльной оценки АИГ (2008 г.) представляет собой упрощенную схему в ежедневной клинической практике [2].

Биопсия печени на сегодняшний день остается «золотым стандартом» диагностики АИГ, однако патогномичных поражений для АИГ не выделено, наиболее часто наблюдается периферический некроз. Биопсия является не только важным элементом диагностики АИГ, но и в дальнейшем предопределяет тактику лечения конкретного случая [7].

Отсутствие возможности проведения этиотропного лечения выводит на первый план патогенетическую иммуносупрессивную терапию, основой которой в настоящее время являются *глюкокортикоستيероиды* (ГКС). Механизм их действия при АИГ заключается в нарушении выработки цитокинов, участвующих во взаимодействии иммунокомпетентных клеток. Препаратами выбора служат преднизолон или метилпреднизолон; применение последнего может быть сопряжено с меньшими побочными эффектами ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности. С целью повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения дозы и, соответственно, побочного действия кортикостероидов, к терапии нередко добавляется азатиоприн. По данным литературы, полное исчезновение биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания, позволяющее ставить вопрос об отмене препаратов, наблюдается лишь у 30% пациентов. Возможность отмены иммуносупрессоров рассматривается у пациентов не ранее, чем через 24 мес. после достижения биохимической ремиссии (Pa, C). По обобщенным литературным данным, рецидив наблюдается у 50% пациентов в течение 6 месяцев после прекращения терапии и у 80% через 3 года. Рецидив АИГ требует возвращения к иницирующим дозам преднизолона и азатиоприна, с последующим снижением доз до поддерживающих (Pa, C). Первичная резистентность к иммуносупрессивной терапии, встречается у 5-14% больных с подтвержденным диагнозом АИГ. Эту небольшую группу пациентов можно четко выделить уже через 2 недели после начала лечения: показатели печеночных проб у них не улучшаются, а субъективное самочувствие остается прежним или даже ухудшается. У такой группы пациентов рассматриваются альтернативные методы терапии, либо, в случае неуклонного прогрессирования рекомендуется трансплантация печени. В качестве альтернативной терапии могут использоваться следующие препараты: циклоспорин, будесонид, такролимус, циклофосфамид, микофенолат мофетил, а также необходимо учитывать новые тенденции развития клеточной молекулярной терапии, которые направлены на сохранение адаптивной иммунной защиты, позволяют длительное время регулировать интенсивность иммуносупрессивного эффекта [1, 5-7].

Выводы:

1. Приведенный клинический случай указывает на важность и умение осуществлять дифференциальную диагностику среди гепатитов различной этиологии.
2. АИГ в настоящее время, как и много лет тому назад, по-прежнему занимает одну из сложных позиций диагностики и лечения.
3. Клинические исследования таких заболеваний затруднены из-за их гетерогенности, сложного аутоиммунного процесса, многообразия триггерных факторов, которые способствуют активации этих

процессов, наличие других сопутствующих холестатических заболеваний печени как: ПСХ, ПБЦ, ЛПП, вирусного гепатита, алкогольного или неалкогольного стеатогепатита, которые в свою очередь усложняют диагностику и лечение АИГ.

4. Особенности течения АИГ, при несвоевременной диагностики и лечения заболевания приводящей к быстрому развитию цирроза печени, указывает на необходимость быстрого установления диагноза и выбора подходящей тактики лечения согласно международным рекомендациям и специфики клинического случая.

5. Немаловажными являются экономические затраты, при ведении больных с АИГ, однако при специализированном подходе к лечению таких пациентов наблюдается хороший прогноз выживаемости.

Литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Горелов А.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аутоиммунным гепатитом. Союз педиатров России, 2015. С. 1–16.
2. Буеверов А.О., Долмагамбетова Е.С. Аутоиммунный гепатит с аномально высоким уровнем сывороточного альфа- фетопротеина // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологи, Колопроктологии. 2010. №1. С. 69–74.
3. Ешану В.С., Широкова Е.Н., Маевская М.В. Цитокиновый профиль при синдроме перекреста аутоиммунных заболеваний печени на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологи, Колопроктологии. 2006. Т. 16, № 1. С. 35–41.
4. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Москва, 2013. 21 с.
5. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит – современное состояние вопроса // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологи, Колопроктологии. 2012. №2. С. 37–45.
6. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. Москва: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2011. 112 с.
7. Клярцкая И.Л., Шелихова Е.О., Семенихина Е.В. Диагностика аутоиммунного гепатита согласно рекомендациям EASL // Крымский терапевтический журнал. 2015. №4. С. 1–18.
8. Камышников В.С. Онкомаркеры. Методы определения. Референтные значения. Интерпретация тестов. 5-ое издание. Москва: «МЕДпресс-информ», 2017. С. 39–44.
9. Лешина О.А., Скворцов В.В. Клинико-диагностическое значение сывороточного церулоплазмينا у больных хроническими гепатитами В и С // Поликлиника. 2012, №4 (3). С. 29–30
10. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита // Фарматека. 2006. № 1. С. 28–33.
11. Appleyard S., Saraswati R., Gorard D. A. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series // J Med Case Rep 2010. №43. P. 311
12. Bechly K., Ngu J.H., Chapman B.A., Burt M.J., Barclay M.L., Geary R.B. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? // J Gastroenterol Hepatol. 2010. Vol. 25. P. 1681–1686.
13. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfeld G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrupf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue // J Hepatol. 2011. Vol.54 P. 374–385.
14. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2013. №7. P. 365–385.
15. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis // Journal of Hepatology. 2015. Vol.63. P. 971–1004.
16. Feld J.J., Dinh H., Arenovich T., Marcus V.A., Wanless I.R., Heathcote E.J. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome // Hepatology. 2005. Vol. 42. P. 53–62.
17. Grønbo L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nation wide registry-based cohort study // J Hepatol. 2014. Vol. 60. P. 612–617.
18. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology. Principles and practice- Springer, 2006. 106 p.
19. Mieli-Vergani G., Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation // J Hepatol. 2004. Vol. 40. P. 3–7
20. Munoz-Espinosa L., Alarcon G., Mercado-Moreira A., Cordero P., Caballero E., Avalos V. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients // Autoimmunity. 2011. Vol. 44. P. 543–548.

References

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, Gorelov AV. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s autoimmunnym gepatitom [Federal Clinical Recommendations for the Provision of Medical Care to Children with Autoimmune Hepatitis]. Soyuz pediatrov Rossii; 2015. Russian.
2. Bueverov AO, Dolmagambetova ES. Autoimmunnyy gepatit s anomal'no vysokim urovnem syvorotochnogo al'fa- fetoproteina [Autoimmune hepatitis with abnormally high levels of serum alpha-fetoprotein]. Rossiyskiy zhurnal Gastroenterologii, Gepatologi, Koloproktologii. 2010;1:69-74. Russian.
3. Eshanu VS, Shirokova EN, Maevskaya MV. Tsitokinovyy profil' pri sindrome perekrestautoimmunnykh zabolovaniy pecheni na fone terapii ursodezoksikholevoy kislotoy [Cytokine profile in the syndrome of cross-over-autoimmune liver diseases with ursodeoxycholic acid therapy]. Rossiyskiy zhurnal Gastroenterologii, Gepatologi, Koloproktologii. 2006;16(1):35-41. Russian.
4. Ivashkin VT, Bueverov AO, Maevskaya MV. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu autoimmunnogo gepatita [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis]. Rossiyskaya gastroenterologicheskaya assotsiatsiya. Moscow; 2013. Russian.
5. Ivashkin KV, Shirokova EN, Ivashkin VT. Autoimmunnyy gepatit – sovremennoe sostoyanie voprosa [Autoimmune hepatitis - the current state of the matter]. Rossiyskiy zhurnal Gastroenterologii, Gepatologi, Koloproktologii. 2012;2:37-45. Russian.
6. Ivashkin VT, Bueverov AO. Autoimmunnye zabolovaniya pecheni v praktike klinitsista [Autoimmune liver disease in the practice of a clinician]. Moscow: OOO «Izdatel'skiy dom «M-Vesti»; 2011. Russian.
7. Klyaritskaya IL, Shelikhova EO, Semenikhina EV. Diagnostika autoimmunnogo gepatita soglasno rekomendatsiyam EASL [Diagnosis of autoimmune hepatitis according to the recommendations of EASL]. Krymskiy terapevticheskiy zhurnal. 2015;4:1-18. Russian.
8. Kamyshnikov VS. Onkomarkery. Metody opredeleniya. Referentnye znacheniya. Interpretatsiya testov [Oncomarkers. Methods of determination. Reference values. Interpretation of tests]. 5-oe izdanie. Moscow: «MEDpress-inform»; 2017. Russian.
9. Leshina OA, Skvortsov VV. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie syvorotochnogo tseruloplazmina u bol'nykh khronicheskimi gepatitami B i C [Clinical and diagnostic significance of serum ceruloplasmin in patients with chronic hepatitis B and C]. Poliklinika. 2012;4(3):29-30. Russian.
10. Nikitin IG, Storozhakov GI. Sovremennyye aspekty terapii autoimmunnogo gepatita [Modern aspects of therapy of autoimmune hepatitis]. Farmateka. 2006;1:28-33. Russian.
11. Appleyard S, Saraswati R, Gorard D. A. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. J Med Case Rep 2010;43:311.
12. Bechly K, Ngu JH, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Garry RB. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1681-6.
13. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfeld GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol. 2011;54:374-85.
14. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;7:365-85.
15. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology. 2015;63:971-1004.
16. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology. 2005;42:53-62.
17. Grshnbk L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nation wide registry-based cohort study. J Hepatol. 2014;60:612-7.
18. Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology. Principles and practice- Springer; 2006.
19. Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. J Hepatol. 2004;40:3-7.
20. Munoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E, Avalos V. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. Autoimmunity. 2011;44:543-8.

Библиографическая ссылка:

Нехаев С.Г., Мартышова И.Л., Бойченко Л.В., Филина Л.Д., Мельник Л.В. Практические аспекты дифференциальной диагностики аутоиммунного гепатита у пациентов с инфекционными заболеваниями (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-1.pdf> (дата обращения: 03.04.2017).