



Л. В. Журавлёва, О. И. Цивенко, О. В. Лахно,
Ю. А. Шеховцова, Ю. Д. Стоянова, Н. А. Маркевич
Харьковский национальный медицинский университет

Маски аутоиммунного гепатита. Клинические наблюдения

Аутоиммунный гепатит — это диагноз исключения. По данным литературы, у трети пациентов выявляют другие аутоиммунные заболевания, которые сочетаются с аутоиммунным гепатитом (АИГ), что усугубляет тяжесть течения заболевания и затрудняет диагностику. АИГ следует заподозрить при обследовании любого пациента с острым или хроническим поражением печени, особенно при наличии гипер- γ -глобулинемии, а также если у пациента имеются проявления других аутоиммунных заболеваний.

Представлены клинические наблюдения за пациентами с аутоиммунными поражениями печени. Развитие заболеваний у них имело сложные маски, поскольку они протекали 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, следствием этого стало наличие фиброза и стеатоза, а наличие анти-LC-1-антител позволило диагностировать АИГ-2 и быстро назначить патогенетическую терапию. Осложнили диагностику прием биологической добавки и наличие у пациента витилиго. Вопрос о том, являются ли перекрестные синдромы самостоятельными заболеваниями или это вариант течения АИГ, является дискуссионным, поскольку клинические проявления гепатита обязательно имеют место при любом из вариантов overlap-синдрома. Во втором клиническом случае данные анамнеза и лабораторных методов исследования свидетельствовали о наличии патологии желчевыводящих путей, и только тщательное обследование позволило подтвердить у пациентки наличие overlap-синдрома. Диагностика АИГ и сочетанных синдромов является сложной диагностической задачей в клинической практике врача и требует мультидисциплинарного подхода. У данной категории пациентов необходимо детальное изучение и стандартизация диагностических критериев, что поможет со своевременной диагностикой и адекватной терапией сложных больных.

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

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 и иммунологических методов исследования, позволяет проводить дифференциальную диагностику поражений печени и диагностировать аутоиммунный гепатит. Однако множество «масок» течения заболевания, сочетание аутоиммунного гепатита с другими заболеваниями и поражение печени несколькими агентами затрудняют возможности врача при диагностике и правильном выборе тактики лечения данной категории больных [8, 9].

Впервые в 1950 г. J. Waldenstrom [18] описал гепатит, который быстро прогрессирует и завершается циррозом печени, поражает преимущественно молодых женщин, протекает с развитием желтухи, аменореи и повышенным уровнем γ -глобулинов, и указал на то, что лечение кортикостероидами улучшает состояние пациентов. В 1956 г. I. Maskey и соавт. [14] доказали, что при данном виде гепатита обнаруживаются антиядерные антитела (ANA), а в 1965 г. было предложено называть данный гепатит аутоиммунным [7].

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — заболевание, способное протекать как в острой, так и в хронической форме, характеризуется гетерогенностью [2].

Распространенность АИГ в мире составляет в среднем 20–30 случаев на 100 тыс. населения. АИГ чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 4 : 1). Несмотря на то, что пики за-

Таблиця 1. Типи аутоімунного гепатита в залежності від серологічних маркерів

Тип	Види антител
АИГ-1	ANA (антинуклеарні антитела) SMA (антитела до гладком'язової тканини) p-ANCA (перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитела) Anti-ASGP-R (антитела до асialogликопротеїнового рецептору) Anti-SLA/LP (аутоантитела до розчинимого антигену печінки/печіночно-панкреатичного антигену)
АИГ-2	Anti-LKM1 (антитела до мікросомального антигену печінки і нирок, молекулярна ціль – CYP2D6) Anti-LKM3 (молекулярна ціль – UGT1) Anti-LC1 (антицитозольні печінкові антитела 1 типу, молекулярна ціль – FTCD) Anti-ASGP-R
АИГ як компонент АПС	ANA Anti-LC Anti-LKM (молекулярні цілі – CYP2A6, CYP1A1, CYP2B6) Anti-LM (специфічні антитела до мікросомального антигену печінки; молекулярна ціль – CYP1A2)

болеваемости наблюдаются в возрасте 14–18 и 30–45 лет, АИГ встречается среди больных всех возрастных категорий. Средний возраст больных составляет 40–45 лет, а манифестация заболевания в возрасте 50–70 лет наблюдается практически в 2 раза чаще, чем у лиц моложе 30 лет [3, 4, 15].

Выделяют три типа АИГ в зависимости от вида антител, которые выявляют при серологической диагностике (табл. 1): АИГ 1 типа, АИГ 2 типа и АИГ как компонент аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС).

Этиология АИГ остается недостаточно изученной и является предметом дискуссий. Так, японские ученые доказывают, что аутоиммунные поражения развиваются в связи с мутациями в локусах HLA, расположенных в коротком плече 6-й хромосомы [12]. Кроме того, отдельное внимание обращается на аллель HLA class II DRB1.

R. Liberal с соавт. отводят большую роль провоцирующим факторам, в частности факторам вирусной этиологии (вирус гепатитов А, В, С, D, E,

вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса 1/2 типа, цитомегаловирус), лекарственным средствам (статины, антибактериальные препараты, производные нитрофуранов, иммуносупрессоры (препараты, ингибирующие фактор некроза опухоли α ; рисунок) [6, 13].

Определенную роль в этиологии играет иммунный компонент. Так, K. Gatselis Nikolaos и соавт. отмечают дисфункцию регуляции Т-клеток, в частности $CD4^+CD25^+FOXP3^+$, что является причиной нарушения иммунной толерантности при АИГ [11].

Однако ни одна из упомянутых 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 таковых при гепатитах другой этиологии. Кроме того, возможна ситуация, когда первые подозрения о наличии АИГ у пациента возникают при использовании рутинных методов исследования [10, 16].

Более чем у трети пациентов, страдающих АИГ, выявляют также другие аутоиммунные заболевания, что усугубляет течение заболевания и осложняет диагностику.

Заболевания, которые сочетаются с аутоиммунным гепатитом

- Тиреоидит Хашимото
- Болезнь Грейвса
- Витилиго
- Алопеция
- Псориаз
- Ревматоидный артрит
- Сахарный диабет 1 типа



Рисунок. Лекарственные препараты, вызывающие лекарственные поражения печени

- Воспалительные заболевания кишечника
- Системная красная волчанка
- Синдром Шегрена
- Целиакия
- Пигментная крапивница
- Синдром Свита
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- Полимиозит
- Гемолитическая анемия
- Увеит
- Аутоиммунный полигландулярный синдром

Витилиго — заболевание, которое иногда может сочетаться с другими кожными и общими болезнями: очаговым облысением, склеродермией, красным плоским лишаем, псориазом. У больных отмечено снижение антитоксической функции печени, имеют место хронические заболевания желудка и кишечника [1, 5].

В клинической практике встречаются и overlap-синдромы или перекрестные аутоиммунные синдромы: АИГ/первичный билиарный цирроз, АИГ/первичный склерозирующий холангит, АИГ/аутоиммунный холангит. Вопрос о том, являются ли перекрестные синдромы самостоятельными заболеваниями или это вариант АИГ, является дискуссионным, поскольку клинические проявления гепатита обязательно имеют место при любом из вариантов перекрестного синдрома [17].

Таким образом, наличие одной из указанных патологий следует рассматривать как фактор риска развития АИГ. Для подтверждения этого приводим описание случаев заболевания АИГ.

Клинический случай 1

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 и 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 обнаружен повышенный уровень трансаминаз, билирубина (за счет прямой фракции), щелочной фосфатазы. Больного госпитализировали в Харьковскую областную клиническую инфекционную больницу. В ходе дальнейшего обследования были исключены вирусные гепатиты В, С и обнаружены anti-IC1-антитела. Учитывая 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, гиперстеник. Рост — 1,75 м, масса тела — 84 кг, индекс массы тела — 27,4 кг/м². Температура тела — 36,7 °С. 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 легких перкуторно — ясный легочный звук, аускультативно — везикулярное дыхание. Частота дыхания — 18/мин. 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. Артериальное давление — 120/90 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 76 в 1 мин. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в эпигастральной области. Печень при пальпации выступает из-под края реберной дуги на 4,5–5,0 см, край ровный, болезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Стул ахоличный, консистенция не изменена, 1 раз в сутки. Мочевыделение свободное, безболезненное, моча цвета «пива».

Данные дополнительных методов исследования

07.02.2019. Анализ крови клинический: эритроциты — $4,47 \cdot 10^9$ г/л, гемоглобин — 140 г/л, лейкоциты — $9,2 \cdot 10^{12}$ г/л, нейтрофилы — 74,7%, эозинофилы — 0,6%, лимфоциты — 15,2%, моноциты — 9,1%, базофилы — 0,4%, СОЭ — 42 мм/ч.

12.02.2019. Анализ крови клинический: эритроциты — $4,35 \cdot 10^9$ г/л, гемоглобин — 146 г/л, лейкоциты — $10,2 \cdot 10^{12}$ г/л, нейтрофилы — 55,1%, эозинофилы — 1,9%, лимфоциты — 33,8%, моноциты — 8,6%, базофилы — 0,6%, СОЭ — 41 мм/ч.

07.02.2019. *Анализ мочи клинический*: уд. вес — 1014, белок — 0,052 г/л, рН — слабокислая, сахар — 8 ммоль/л, кетоновые тела — отрицательный, лейкоциты — 1–2 в поле зрения, эритроциты — неизмененные, изредка, эпителий — переходной, изредка, слизь — немного, бактерии — немного.

11.02.2019. *Анализ мочи клинический*: уд. вес — 1011, белок — не обнаружен, рН — слабокислая, сахар — не обнаружен, лейкоциты — 1–3 в поле зрения, эритроциты — изм., изредка, эпителий — переходной, 0–1 в поле зрения, слизь — немного, соли — оксалаты, изредка.

07.02.2019. *Биохимические исследования крови*: общий белок — 87,0 г/л, креатинин — 77,5 ммоль/л, мочевины — 8,8 ммоль/л, триглицериды — 1,52 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — 1,47 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 2,43 ммоль/л, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) — 0,69 ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) — 2,1, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 935,0 ЕД/л, аспаратамино-трансфераза (АСТ) — 335,2 ЕД/л, α-амилаза — 77,8 ЕД/л, билирубин общий — 53,2 ммоль/л, прямой — 28,7 ммоль/л, непрямой — 24,5 ммоль/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 88,7 ЕД/л, тимоловая проба — 18,1 ед., калий — 4,39 ммоль/л, натрий — 144,1 ммоль/л, хлор — 103,9 ммоль/л, глюкоза в крови — 7,1 ммоль/л, γ-глутаминтранспептидаза (ГГТП) — 409,4 ЕД/л.

12.02.2019. *Биохимические исследования крови*: общий белок — 84,9 г/л, креатинин — 78,5 ммоль/л, мочевины — 9,6 ммоль/л, АЛТ — 299,5 ЕД/л, АСТ — 68,8 ЕД/л, билирубин общий — 35,5 ммоль/л, прямой — 19,6 ммоль/л, непрямой — 15,9 ммоль/л, ЩФ — 75,2 ЕД/л, тимоловая проба — 20,0 ед., ГГТП — 297,7 ЕД/л.

07.02.2019. *Коагулограмма*: протромбин по Квику — 84,6%, международное нормализованное отношение — 1,12, фибриноген плазмы — 2,9 г/л, протромбиновое время — 14,8 мин, этаноловый тест — отрицательный, фибриноген В — отрицательный.

28.01.2019. *Печеночный профиль*: антимитохондриальные антитела — отрицательный, митохондриальный антиген М2-3Е(ВРО) антитела IgG — отрицательный, микросомы печени и почек (LKM-1), антитела IgG — отрицательный, цитозольный антиген печени (LC-1) антитела IgG — положительный, растворимый антиген печени (SLA-LP), антитела IgG — отрицательный, анти-нуклеарные антитела (ANA, метод IFT) < 1: 100.

12.02.2019. *Глюкоза в крови*. 9:00 — 5,7 ммоль/л, 12:00 — 7,6 ммоль/л. Глюкозурический профиль:

глюкоза — не обнаружена, реакция на кетоновые тела — отрицательная.

07.02.2019. RW — отрицательно.

07.02.2019. *Исследование крови на гормоны щитовидной железы*: тиреотропный гормон — 1,06 мкМЕ/мл, Т3-свободный — 5,46 нмоль/л, Т4-свободный — 14,9 нмоль/л.

07.02.2019. С-реактивный белок — отрицательный.

07.02.2019. Группа крови — Аβ (II), Rh — положительный.

07.02.2019. *Копрограмма* — в пределах физиологической нормы.

12.02.2019. *Фибросканирование и эластография* — показатели эластичности печени соответствуют стадии фиброза F2-F3 (портальный фиброз с множественными порто-центрными септами). Степень стеатоза S1-S2, от 10 до 66% гепатоцитов содержат липиды.

07.02.2019. *Эзогастродуоденоскопия*: полипозное новообразование желудка (З), тип 0–Iр (полип). Эритематозная выраженная гастропатия с единичной эрозией астрального отдела (биопсия). Эритематозная дуоденопатия. Дуоденогастральный рефлюкс. Рекомендована эндоскопическая поднаркозная полипэктомия.

Электрокардиограмма: синусовый ритм с ЧСС 64 в 1 мин. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

На основании клинических проявлений и данных лабораторно-инструментальных исследований установлен клинический диагноз: Аутоиммунный гепатит, 2 тип, выраженная степень активности с синдромами цитолиза и холестаза. Хронический эрозивный гастродуоденит, дуоденогастральный 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 — внутривенно (в/в) капельно 1 раз в сутки, адеметионин — 1000 мг + физиологический раствор — 200,0 мл — в/в капельно 1 раз в сутки, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — 250 мг 3 раза в сутки *per os*, «Энтеросгель» — 1 пакет 2 раза в сутки *per os*, пантопразол — 40 мг + физиологический раствор — 100,0 мл — в/в капельно 1 раз в сутки, «Хофитол» — 2 драже 3 раза в сутки *per os* за 20 мин до еды.

Пациент был выписан 22.02.2019 г. с положительной динамикой: купированы проявления астенического и диспепсического синдромов, улучшился аппетит, проявления активности ци-

толиза и холестаза уменьшились в 5–10 раз. На данный момент находится на поддерживающей терапии, чувствует себя удовлетворительно.

Данный клинический случай был сложным в диагностическом плане, так как АИГ является диагнозом исключения (в первую очередь вирусных гепатитов). Особенностью случая была атипичная клиническая манифестация заболевания, которая проявилась лишь симптомами интоксикации и повышением уровня трансаминаз. Длительный период клинического благополучия не позволил заподозрить наличие патологии. В результате развились фиброз (F2-F3) и стеатоз (S1-S2). Наличие anti-LC 1-антител позволило диагностировать АИГ-2 и быстро назначить патогенетическую терапию.

Кроме того, обращает внимание прием пациентом биологической добавки, содержащей смесь аминокислот, в том числе гистидин и глутамат. Известно, что по сравнению 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 мес 2 раза за последний год. Возможно, именно наличие гистидина и глутамата в этой смеси могло спровоцировать развитие АИГ. Подтверждением этому косвенно могут служить anti-LC1-антитела, молекулярной целью которых является фермент FTCD (формимидоил-трансфераза-циклодеаминаза). Данный фермент участвует в превращении формиминоглутамата и тетрагидрофолата в формиминотетрагидрофолат и глутамат. Формиминоглутамат — это промежуточный продукт метаболизма гистидина. 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. Поскольку 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 ультразвуковых признаков диффузной патологии щитовидной железы и нормальных показателей функции щитовидной железы не позволяет исключить наличие эутиреоидной формы аутоиммунного тиреоидита. В случае если аутоиммунная патология щитовидной железы подтверждается наличием титра антител, стоит пересмотреть диагноз АИГ-2 в пользу аутоиммунного полигландулярного синдрома 3, тип С, который включает ауто-

иммунный тиреоидит с витилиго и/или аллопецией (у нашего пациента не наблюдалась, однако аллопеция не является обязательным критерием) и/или другое органоспецифическое аутоиммунное заболевание (в нашем случае — АИГ).

На основании ретроспективного анализа установлено, что у 92 % пациентов наблюдалось сочетанное течение АИГ с другой аутоиммунной патологией. Наиболее часто встречались перекрестные синдромы (33 %): первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит [18, 19].

Клинический случай 2

Больная П., 45 лет, госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ОКБ 21.03.2019 г. с жалобами на постоянную жгучую боль в правом подреберье и 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 АИГ (ANA (+), AMA-M2 (+). В сентябре 2018 г. появилась выраженная общая слабость, зуд кожных покровов, госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ОКБ, где после проведения ультразвукового исследования органов желудочно-кишечного тракта, эластографии и фибросканирования был установлен диагноз: Overlap-syndrom: хронический АИГ I тип ANA (+) IgG (+) средней степени активности. Первичный билиарный цирроз AMA-M2 (+) IgM (+), F4, после проведенного лечения глюкокортикостероидами, гепатопротекторами и препаратами УДХК была выписана в относительно удовлетворительном состоянии. В марте 2018 г. состояние вновь ухудшилось, появились вышеуказанные жалобы. Для дальнейшего обследования и лечения госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ОКБ.

Анамнез жизни: жизненные условия удовлетворительные, вредные привычки отрицает. Аллергические реакции не отмечает. Наследственность неотягощена.

Объективно: общее состояние средней тяжести, положение активное, астеник. Рост — 1,56 м, масса тела — 47 кг, индекс массы тела — 19,3 кг/м².

Температура тела — 37,1 °С. Кожные покровы и слизистые оболочки иктеричны, желтушность склер. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не пальпируется. В легких перкуторно — ясный легочный 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. Артериальное давление — 110/70 мм рт.ст., ЧСС — 68 в 1 мин. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот мягкий, болезненный при пальпации в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5–2,0 см. Край ровный, поверхность гладкая, болезненная при пальпации. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические опавления без особенностей. Периферических отеков нет.

Данные дополнительных методов исследования

14.03.2019. Анализ крови клинический: эритроциты — $3,77 \cdot 10^9$ г/л, гемоглобин — 118 г/л, лейкоциты — $5,1 \cdot 10^{12}$ г/л, нейтрофилы — 49 %, эозинофилы — 3 %, лимфоциты — 44 %, моноциты — 4 %, базофилы — 0,4 %, СОЭ — 14 мм/ч.

21.03.2019. Анализ крови клинический: эритроциты — $4,07 \cdot 10^9$ г/л, гемоглобин — 128 г/л, лейкоциты — $6,0 \cdot 10^{12}$ г/л, нейтрофилы — 37 %, эозинофилы — 1,9 %, лимфоциты — 59 %, моноциты — 3 %, базофилы — 0,6 %, СОЭ — 22 мм/ч.

14.03.2019. Анализ мочи клинический: уд. вес — 1011, рН — кислая, белок, глюкоза не обнаружены, лейкоциты — 2–3 в поле зрения, эритроциты — нет, эпителий — переходной, изредка, слизь — немного, бактерии — нет.

14.03.2019. Анализ мочи клинический: уд. вес — 1011, белок — не обнаружен, рН — слабокислая, сахар — не обнаружен, лейкоциты — 1–3 в поле зрения, эритроциты — изм., изредка, эпителий — переходной — 0–1 в поле зрения, слизь — немного, соли — оксалаты изредка.

14.03.2019. 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, КА — 2,9 АЛТ — 23,0 ЕД/л, АСТ — 23,4 ЕД/л, α -амилаза — 40,3 ЕД/л, билирубин общий — 12,5 ммоль/л, прямой — 2,3 ммоль/л, непрямой — 10,2 ммоль/л, ЩФ — 96,40 ЕД/л, тимоло-

вая проба — 5,00 ед., калий — 4,16 ммоль/л, натрий — 147,9 ммоль/л, хлор — 105,1 ммоль/л, кальций — 2,25 ммоль/л, глюкоза в крови — 4,1 ммоль/л, ГГТП — 54,50 ЕД/л.

21.03.2019. 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, ЩФ — 121,30 ЕД/л, тимоловая проба — 4,6 ед., ГГТП — 89,30 ЕД/л.

14.03.2019. Коагулограмма: протромбин по Квику — 103,4 %, МНО — 0,98, фибриноген плазмы — 2,2 г/л, протромбиновое время — 13,00 мин, этаноловый тест — отрицательный, фибриноген В — отрицательный.

14.03.2019. RW — отрицательно.

14.03.2019. Группа крови: А β (II), Rh — положительный.

14.03.2019. HbsAg, HCV — отрицательный.

15.03.2019. Копрограмма — в пределах физиологической нормы.

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

18.03.2019. УЗИ органов желудочно-кишечного тракта и почек: признаки диффузной патологии паренхимы печени, гепатомегалия. Признаки хронического двустороннего пиелонефрита.

14.03.2019. Эзогастродуоденоскопия: эритематозная гастродуоденопатия. Выраженный дуодено-гастральный рефлюкс.

22.09.2018. Фибросканирование и эластография: стадия фиброза F2 (фиброз с единичными септами).

21.03.2019. Электрокардиограмма: миграция суправентрикулярного водителя ритма, ЧСС — 67 в 1 мин.

На основании клинических проявлений и данных лабораторно-инструментальных исследований установлен клинический диагноз: перекрестный синдром: АИГ 1 тип, ANA (+), IgG (+) с умеренной активностью. Первичный биллиарный 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/сут, УДХК — 750 мг/сут, лактулоза — 15 мл утром, «Тивортин» 100,0 в/в капельно.

Пациентка была выписана 01.04.2019 г. с положительной динамикой: купированы проявле-

ния астенического и диспепсического синдромов, значительно уменьшился кожный зуд. На данный момент находится на поддерживающей терапии, чувствует себя удовлетворительно.

Данный клинический случай представляет 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. Согласно современным рекомендациям были определены антимиохондриальные антитела (АМА-M2), наличие которых позволило вместе с приведенными данными установить диагноз первичного билиарного холангита. Однако оставался необъяснимым повышенный уровень ГГТП (> 12 норм). С учетом данных литературы о частой сочетаемости первичного билиарного холангита с АИГ было заподозрено наличие перекрестного синдрома. Принято решение провести серологиче-

ское исследование с целью обнаружения маркеров АИГ. Выявлены ANA в высоком титре. Это позволило подтвердить наличие overlap-синдрома у данной пациентки (на основании Парижских критериев).

Выводы

Диагностика АИГ и перекрестного 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 и, возможно, синтетические биологические добавки. Наличие витилиго и/или другого аутоиммунного заболевания у пациента должно вызвать настороженность в плане потенцирования развития сочетанной патологии.

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 сложных больных.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — Л. Ж.; сбор и обработка собственных исследований — О. Ц., О. Л., Ю. Ш.; поиск публикаций — Ю. С., Н. М.

Список литературы

1. Круглова Л. С. Витилиго: современные взгляды на этиологию, патогенез и методы терапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2016. — 19(4). — С. 241—244.
2. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания и печени и перекрестный синдром. — Москва: Анахарсис, 2015. — 176 с.
3. Лопаткина Т. Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: новый взгляд и новые возможности лечения. Пособие для врачей. — М., 2014. — 34 с.
4. Малеев В. В., Ситников И. Г., Бохонов М. С. Вопросы гепатологии: учебное пособие / Под ред. В. В. Малеева. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016—367 с.
5. Пикулев Д. В., Клеменов А. В. Тиреотоксический гепатит // Проблемы эндокринологии. — 2017. — № 1. — С. 46—50.
6. Пиманов С. И., Макаренко Е. В. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение // Медицинский совет. — 2017. — № 5. — С. 100—107.
7. Шварц В. Я., Ногаллер А. М. Аутоиммунный гепатит // Клини. мед. — 2013. — № 9. — С. 57—61.
8. Aizawa Yoshio, Atsushi Hokari. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects // Clinical and Experimental Gastroenterology. — 2017. — Vol. 10. — P. 9—18. doi:10.2147/CEG.S101440.
9. Averbukh L. D., Wu G. Y. Role of biologics in the development of autoimmune hepatitis: a review // Journal of Clinical and Translational Hepatology. — 2018. — Vol. 6. — P. 402—409. doi:10.14218/JCTH.2018.00039.

10. Czaja A. J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions // Gut and Liver. — Vol. 10. — 2016. — P. 177—203. doi:10.5009/gnl15352.
11. Gatselis N. K. et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics // World Journal of Gastroenterology. — 2015. — Vol. 21. — P. 60—83.
12. Kawa S., Ota M., Yoshizawa K. et al. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1264—1269.
13. Liberal R., Krawitt E. L., Vierling J. M. et al. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis // Journal of Autoimmunity. — 2016. — Vol. 75. — P. 6—19.
14. Mackay I. R., Weiden S., Hasker J. Autoimmune hepatitis. Autoimmunity—experimental and clinical aspects: Part II // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1965. — Vol. 124. — P. 767—780.
15. Manns M. P., Czaja A. J., Corham J. et al., American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis // Hepatology. — 2010. — Vol. 51. — P. 2193—2213.
16. Mieli-Vergani G., Vergani D., Czaja A. J. et al. Autoimmune hepatitis // Nat. Rev. Dis. Primers. — 2018. — Vol. 4. — P. 18017.
17. Park Y. et al. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis—primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes // Clinical and Molecular Hepatology. — 2015. — Vol. 21. — P. 150—157.
18. Waldenström J. Leber, blutproteine und nahrungseiweiße // Dtsch. Gesellsch. Verd. Stoffw. — 1950. — Vol. 15. — P. 113—119.

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

Маски автоімунного гепатиту. Клінічні спостереження

Автоімунний гепатит — це діагноз заперечення. За даними літератури, у третини пацієнтів виявляють інші автоімунні захворювання, які поєднуються з автоімунним гепатитом (АІГ), що посилює тяжкість перебігу захворювання та утруднює діагностику. АІГ слід запідозрити при обстеженні будь-якого пацієнта з гострим або хронічним ураженням печінки, особливо за наявності гіпер- γ -глобулінемії, а також якщо у пацієнта є вияви інших автоімунних захворювань.

Представлені клінічні спостереження за пацієнтами з автоімунними ураженнями печінки. Розвиток захворювань у них мав складні маски, оскільки вони перебігали у поєднанні з іншими автоімунними захворюваннями, такими як вітиліго і первинний біліарний холангіт. Особливістю цих випадків є атипова клінічна маніфестація захворювання. У першому клінічному спостереженні тривалий період клінічного благополуччя не дав змоги запідозрити наявність патології, наслідком чого стала наявність фіброзу і стеатозу, а наявність анти-LC-1-антитіл дало змогу діагностувати АІГ-2 і швидко призначити патогенетичну терапію. Ускладнили діагностику прийом біологічної добавки і наявність у пацієнта вітиліго. Питання про те, чи є перехресні синдроми самостійними захворюваннями або це варіант перебігу АІГ, є дискусабельним, оскільки клінічні вияви гепатиту обов'язково наявні при будь-якому з варіантів overlap-синдрому. У другому клінічному випадку дані анамнезу та лабораторних методів дослідження свідчили про наявність патології жовчовивідних шляхів, і лише ретельне обстеження дало змогу підтвердити у пацієнтки наявність overlap-синдрому. Діагностика АІГ і поєднаних синдромів є складним діагностичним завданням у клінічній практиці лікаря та потребує мультидисциплінарного підходу. У цієї категорії пацієнтів потрібне детальне вивчення і стандартизація діагностичних критеріїв, що допоможе зі своєчасною діагностикою і адекватною терапією складних хворих.

Ключові слова: автоімунний гепатит, overlap-синдром, вітиліго, первинний біліарний холангіт, фіброскан.

L. V. Zhuravlyova, O. I. Tsivenko, O. V. Lakhno,
Yu. A. Shekhovtsova, Yu. D. Stoianova, M. A. Markevych

Kharkiv National Medical University

Masks of autoimmune hepatitis. Clinical observations

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.

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

Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3
E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 24 травня 2019 р.