

УДК 616.36-002.28-07

АВТОІМУННИЙ ГЕПАТИТ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ

(Дані літератури та клінічний випадок)

О.Б. Ворожбит, Р.Ю. Грицко, О.Б. Герасун

Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна.

У статті представлені сучасні підходи до діагностики автоімунного гепатиту, оскільки своєчасне встановлення діагнозу і раннє призначення терапії з корекцією способу життя хворого, позитивно впливають на перебіг захворювання та запобігають виникненню ускладнень.

Ключові слова: автоімунний гепатит, автоантитіла, діагностика.

**АВТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ**

О.Б. Ворожбыт, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье представлены современные подходы к диагностике аутоиммунного гепатита, поскольку своевременное установление диагноза и раннее назначение терапии с коррекцией образа жизни больного, положительно влияют на течение заболевания и предотвращают возникновение осложнений.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, аутоантитела, диагностика.

**AUTOIMMUNE HEPATITIS: NEW APPROACHES TO DIAGNOSTICS
(literature review and clinical case)**

O.B. Vorozhbyt, R.Yu. Hrytsko, O.B. Herasun

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Modern approaches to the diagnostics of autoimmune hepatitis have been presented in the article, since timely diagnosis of autoimmune hepatitis and early use of therapy with a patient's lifestyle correction, has a positive impact on the disease course and prevents complications.

Key words: autoimmune hepatitis, autoantibodies, diagnostics.

Автоімунний гепатит (АІГ) – є прогресуючим автоімунним запальним захворюванням печінки, яке характеризується наявністю автоантитіл, підвищеним рівнем гамма-глобулінів і позитивною відповіддю на імуносупресивну терапію, швидко прогресує у цироз печінки з розвитком його ускладнень та стає причиною зниження якості життя, порушення працездатності та інвалідизації хворих.

АІГ уперше описав у 1950 році J. Waldestrom, назвав «автоімунний хронічний активний гепатит». У 1993 році Міжнародна група з вивчення АІГ рекомендувала застосовувати термін «автоімунний гепатит». Важливо відрізнити АІГ від інших форм захворювань печінки, оскільки у багатьох випадках він піддається протизапальному та імуносупресивному лікуванню. Оскільки типових клінічних симптомів, притаманних лише даному захворюванню, немає, проблема своєчасної діагностики автоімунного гепатиту є однією з найскладніших у діагностичному аспекті проблем сучасної гепатології [1–3].

Епідеміологія. Автоімунний гепатит може спостерігатися у будь-якому віці. Як і більшість інших автоімунних захворювань в Європейських країнах, він зустрічається переважно у жінок віком 10–30 років та 50–70 років. Співвідношення жінок і чоловіків серед хворих на автоімунний гепатит в Європі становить 4:1, у країнах Південної Америки – 7:1, в Японії – 10:1. У дитячому віці автоімунний гепатит діагностується, зокрема, у віці 6–10

років у гострій формі з поступовим переходом у хронічну. Приблизно 1/3 дітей з хронічним автоімунним гепатитом потребує трансплантації печінки. Оскільки у дітей автоімунний гепатит може мати фульмінантний перебіг, своєчасне встановлення правильного діагнозу є дуже важливим [4–7].

Достовірних епідеміологічних даних щодо поширеності та захворюваності на АІГ у світі та, зокрема, в Україні немає. За даними Центру медичної статистики МОЗ України у 2013 р. на 12,0% зріс показник захворюваності на хронічний гепатит (ХГ), у порівнянні з 2006 р. У 2010 р. він склав 928,6 випадків на 100 тис. дорослого населення, а у 2013 році було зареєстровано 949,5 випадків ХГ (за шифрами K73, K75.2, 3, відповідно МКХ–10) на 100 тис. населення, у тому числі діагноз встановлений вперше – 70,7 випадків на 100 тис. населення. На кінець 2013 р. на диспансерному спостереженні перебувало 808,3 осіб на 100 тис. населення [7–9].

Етіологія АІГ залишається недостатньо вивченою. На даному етапі більшість дослідників схиляються до гіпотези про поліетіологічність АІГ, тригерними факторами розвитку якого є: інфікування вірусами гепатитів А, В, С і D, вірусом Епштейна–Барр, вітряної віспи; індукування інтерферонотерапією з приводу вірусного гепатиту; індукування імунного ураження метаболітами лікарських препаратів (галотан, ізоніазид, диклофенак, α -метилдопа, дигідралазин); токсини і бактерії (табл. 1).

Класифікація. На підставі профілю серологічних маркерів розрізняють 2 типи АІГ. Виділення *третього типу АІГ* більшістю фахівців не підтримується, оскільки його серологічний маркер (анти-SLA) зустрічається як при АІГ 1-го типу, так і при АІГ 2-го типу [1, 4, 5, 7].

При АІГ 1-го типу зустрічаються антинуклеарні антитіла (ANA) і антитіла до гладкої мускулатури (SMA) – або обидва види автоантитіл. 80% усіх випадків АІГ відносяться до 1-го типу, 70% пацієнтів – жінки, пік захворюваності припадає на вік від 16 до 30 років. Часто (15–40% випадків) зустрічаються асоціації з іншими автоімунними захворюваннями, такими як автоімунний тиреодит, ревматоїдний артрит, целиакія, виразковий коліт та інші. На момент встановлення діагнозу стадія цирозу констатується у 24%.

АІГ 2-го типу характеризується позитивними антитілами до антигена мікросом печінки та нирок 1-го типу (anti-LKM-1) та антитілами до печінкового цитозольного протеїну (anti-

LC-1) і/або анти-LC3 автоантитілами. Переважна більшість (80–96%) хворих на АІГ 2-го типу – діти. Даний тип характеризується високою частотою супутніх імуноопосередкованих захворювань, нерідко гострим дебютом із швидким прогресуванням до стадії цирозу (табл. 2).

Діагностичні критерії для АІГ та бальна система були визначені Міжнародною групою з вивчення АІГ (IAIHG) (1993 р.) і переглянуті у 1999 р. У клінічній практиці зазвичай достатнім є використання клінічних критеріїв діагностики для виключення діагнозу АІГ або висновку щодо імовірно існуючого АІГ у більшості пацієнтів (табл. 3).

У 2008 р. були запропоновані спрощені діагностичні критерії АІГ, що включають наявність автоантитіл, підвищення сироваткового IgG, гістологічні ознаки і відсутність маркерів вірусних гепатитів (табл. 3). Варто взяти до уваги, що, з одного боку, обрані показники характеризуються досить високою чутливістю і специфічністю,

Таблиця 1.

Можливі етіологічні фактори автоімунного гепатиту [5, 7]

Віруси гепатиту А, В, С, D	Лікарські препарати:
Вірус простого герпесу (тип 1)	Оксифенізагин
Вірус Епштейна–Барра	α-Метілдопа
Вірус вітряної віспи	Нітрофурантоїн
Інтерферонотерапія (при гепатиті В і С)	Міноциклін
Бактерії	Клометацин
Сальмонельозний антиген	Пропілтіоурацил
Дріжджові грибки	Тікрінафен
Токсини	Ізоніазид та ін.
	Кетоконазол
	Диклофенак
	Дантролен

Таблиця 2.

Класифікація автоімунного гепатиту, заснована на профілі автоантитіл [7]

Особливості	АІГ 1 типу	АІГ 2 типу
Характеристика автоантитіл	ANA SMA Anti-actin Anti-SLA/LP 25% – ANA негативні	Anti-LKM-1 Anti-LC-1
Географічні особливості	В усьому світі	В усьому світі
Вік маніфестації	Всі вікові групи	Зазвичай у дитинстві та молодому віці
Стать (жінки : чоловіки)	3:1	10:1
Клінічний фенотип	Мінливий	Зазвичай важкий
Гістопатологічні особливості	Широкий діапазон: від помірно важкого перебігу до цирозу печінки	Зазвичай прогресуючий, розповсюджене запалення/ цироз печінки
Відсутність відповіді на лікування	Рідко	Поширена
Рецидив після лікування	Можливий	Поширений
Необхідність тривалого лікування	Можлива	Приблизно 100 %

Таблиця 3.

**Міжнародна система оцінки для діагностики АІГ, 1999
(International criteria for the diagnosis of АІН 1999) [7]**

Стать	Жіноча	+2
	Чоловіча	0
1	2	3
Співвідношення ЛФ/АСТ (або АЛТ)	>3	-2
	1,5-3	0
	<1,5	+2
Рівень γ -глобулінів або IgG вище норми	>2,0	+3
	1,5-2,0	+2
	1,0-1,5	+1
	<1,0	0
Титр ANA, SMA або анти-LKM-1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Позитивні	-4
	Негативні	0
Маркери вірусних гепатитів	Позитивні	-3
	Негативні	+3
Вживання гепатотоксичних препаратів	Так	-4
	Ні	+1

Продовження таблиці 3.

1	2	3
Вживання алкоголю	< 25 г/день	+2
	> 60 г/день	-2
HLA	DR3 або DR4	+1
Інші автоімунні захворювання	Тиреоїдит, виразковий коліт та ін.	+2
Інші маркери	Анти-SLA, антиактинові, анти-LC1, Рапса	+2
Гістологічна картина	Ознаки (перипортального) гепатиту	+3
	Лімфоплазмацитарна інфільтрація із значною кількістю плазматичних клітин	+1
	«Розетки»	+1
	Нічого із перерахованого	-5
	Ушкодження жовчних протоків	-3
	Інші ознаки	-3
Відповідь на лікування	Повна	+2
	Рецидив	+3
Сума балів, які визначають діагноз		
<u>До лікування</u>		
певний		>15
ймовірний		10-15
<u>Після лікування</u>		
певний		>17
ймовірний		12-17

з іншого – «скорочений перелік» підвищує ймовірність діагностичної помилки, як наприклад, у випадку алкогольного або медикаментозного гепатиту (табл. 4).

Клінічна картина і діагностика.

Хворіють переважно жінки (71%). Автоімунний гепатит розвивається у будь-якому віці (від 9 місяців до 77 років), але зазвичай виявляється у пацієнтів молодше 40 років. Можливий гострий, навіть блискавичний перебіг; при цьому іноді встановлюють помилковий діагноз гострого вірусного або токсичного гепатиту [10, 11].

Спектр клінічних проявів є дуже широким: від асимптомного перебігу, коли захворювання виявляють під час скринінгових обстежень (на-

явність підвищеного рівня сироваткових ферментів), до тяжкого, гострого, інколи навіть блискавичного гепатиту. Іноді АІГ проявляється вираженою жовтяницею, зростанням протромбінового часу і підвищенням активності амінотрансфераз у сироватці крові. Клінічна картина АІГ є подібною до вірусного гепатиту тяжкого ступеня. Надзвичайно важливо розрізняти АІГ та гострий вірусний гепатит С (на ранніх стадіях останнього ще можуть не з'явитися відповідні антитіла). Гострий АІГ необхідно диференціювати з гепатитами вірусної етіології, у тому числі викликаними вірусами герпесу, у тому числі Епштейна-Барр вірусом та цитомегаловірусами [12, 13,].

Таблиця 4.

Спрощені діагностичні критерії АІГ [7]

Критерії	Значення	Бали
ANA або ASMA	≥ 1:40	1
ANA або ASMA	≥ 1:80	2
або LKM-1	≥ 1:40	2
або SLA	+	2
IgG	Вище норми	1
	>1,1 норми	2
Гістологічна картина	Ймовірний АІГ	1
	Типовий АІГ	2
	Атиповий АІГ	0
Маркери вірусних гепатитів	-	2
Певний АІГ ≥7 балів		
Ймовірний АІГ ≥6 балів		

При АІГ виявляють переважно більш виражене зростання активності амінотрансфераз сироватки крові, ніж рівня білірубину та активності лужної фосфатази. Проте іноді АІГ може проявлятися клінічною картиною холестази. У таких випадках необхідно виключити позапечінкову обструкцію. У дещо легших випадках може не спостерігатися відповідність між клінічною картиною та результатами біопсії. Наприклад, у пацієнтів із тяжкими чи середньої тяжкості симптомами гепатиту, який триває понад 6 місяців, у біоптатах можуть бути наявні тільки поширені запальні зміни, без «містків» фіброзу або цирозу, тоді як «асимптомний» пацієнт може мати уже сформований цироз. Проте, більшість хворих мають циротичні зміни вже при первинних біопсіях [14].

Для АІГ є характерною гіперглобулінемія, особливо підвищення рівня гамма-глобулінів. Ця неспецифічна реакція може проявлятися наявністю циркулюючих антитіл до органо-

неспецифічних компонентів клітин (автоантитіла); виявлення останніх є особливо важливим у діагностиці АІГ.

До циркулюючих автоантитіл при класичному АІГ (тип I) належать антиядерні антитіла, антитіла проти гладких м'язів та антиактинові антитіла. Іноді одночасно із ними виявляють і антимитохондріальні антитіла, ізольована наявність яких майже завжди свідчить про первинний біліарний цироз (ПБЦ) (виняток – перехресний синдром). Найспецифічніший для АІГ тест із визначенням антиактинових антитіл у більшості клінік не виконується. Однак вважають, що титр антитіл проти гладких м'язів від 1 : 320 і вище, зазвичай, свідчить про наявність антиактинових антитіл. Класичний (I типу) АІГ виникає частіше у жінок, ніж у чоловіків.

II тип АІГ, вперше описаний у 1980 році, також часто виявляється у молодих жінок і характеризується наявністю циркулюючих антитіл до печінково-ниркових мікросом 1-го типу

(anti-LKM-1) та антитіл до печінкового цитозолу-1 [4, 5, 7].

У випадку «перехресного» синдрому серологічна картина нагадує ПБЦ (наявність АМА – антимітохондріальних антитіл), проте гістологічні дані вказують на хронічний гепатит. Натомість автоімунна холангіопатія має клінічні ознаки ПБЦ або первинного склерозуючого холангіту (свербіж та висока активність лужної фосфатази), при відсутності антимітохондріальних антитіл [1, 12].

У деяких пацієнтів наявна симптоматика АІГ, однак циркулюючі антиядерні антитіла або антитіла проти гладких м'язів є відсутніми. Таких пацієнтів часто зараховують до групи хворих на криптогенний цироз. Єдиним аргументом на користь АІГ у такій ситуації може бути позитивний ефект від імуносупресивної терапії.

Наявність псевдопозитивних антитіл до вірусів гепатиту, зокрема гепатиту С, у пацієнтів із АІГ ускладнює диференціальну діагностику між автоімунними захворюваннями і хронічними вірусними гепатитами. У пацієнтів із класичними АІГ виявлення антитіл до гепатиту С може бути неспецифічною реакцією, тоді антитіла зникають у фазу ремісії [15, 16].

АІГ може поєднуватися з іншими автоімунними захворюваннями (табл. 5). Нажаль, у 25% хворих автоімунний гепатит діагностується вже на стадії цирозу печінки, що зумовлено його безсимптомним, субклінічним перебігом. Первинна гепатоцелюлярна карцинома, як вважають більшість дослідників, у даних хворих є природним наслідком прогресування від хронічного гепатиту до цирозу і раку печінки (табл. 5).

Таблиця 5.

Імунні порушення, асоційовані з автоімунним гепатитом [7, 14]

Автоімунний тиреоїдит*	Гломерулонефрит
Герпетиформний дерматит	Хвороба Грейвса*
Вузлова еритема	Гемолітична анемія
Фіброзуєчий альвеоліт	Гінгівіт
Місцевий міозит	Ірит
Системний червоний вовчак	Плеврит
Гломерулонефрит	Вузлова еритема
Вітіліго	Герпетиформний дерматит
Кропив'янка	Інсулінозалежний цукровий діабет
Атрофія ворсинок слизової оболонки кишечника	Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
Myasthenia gravis	Плоский лишай
Нейтропенія	Перикардит
Периферична нейропатія	Пернициозна анемія
Неспецифічний виразковий коліт *	Первинний склерозуючий холангіт
Гангренозна піодермія	Ревматоїдний артрит *
Синдром Шегрена	Синовіт *

* Зустрічаються найчастіше.

У 38% хворих є супутні імунні захворювання. У клінічній практиці найчастіше зустрічаються: автоімунний тиреоїдит, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Грейвса (Graves) (дифузний тиреотоксичний зоб) і синовит. Інколи зустрічаються випадки, коли у хворого наявне асоційоване з АІГ захворювання, з клінічними ознаками хронічного гепатиту, проте серологічні маркери, характерні для АІГ, відсутні. Для прикладу наводимо клінічний випадок з нашої практики:

Хвора Ш, 1946 р.н., проживає у м. Львові, перебувала на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній ІКЛ з 08.05 до 01.07.09. Діагноз: «Хронічний гепатит, стадія загострення».

Захворіла у листопаді 2008 р., коли з'явилась гарячка, загальна слабкість, болі у правому підбер'ї, зниження апетиту, погіршення сну, прогресивне схуднення (біля 15 кг за півроку). Приблизно за місяць до госпіталізації у лікарню стан погіршився: приєдналися пожовтіння склер, потемніння сечі, посвітління калу, болі у суглобах, виражена загальна слабкість; 08.05.09. – звернулася у Львівську обласну лікарню.

Скарги при поступленні: на пожовтіння склер, потемніння сечі, посвітління калу, значні болі в суглобах, болі у правому підбер'ї, зниження апетиту, погіршення сну, прогресивне схуднення, гіркоту в роті, виражену загальну слабкість.

Дані огляду: загальний стан середньої важкості; шкірні покриви жовтяничні, помірно вологі, є поодинокі «судинні зірочки» та пальмарна еритема; шкіра над суглобами не зміне-

на; склери та слизові – виражено іктеричні; язик помірно обкладений білим нальотом; в легенях – дихання з жорстким відтінком, без патологічних шумів; серцеві тони ритмічні, чисті, Рс–78/хв, АТ–120/80 мм. рт. ст.; живіт м'який, доступний глибокій пальпації; печінка +2см, край щільний, рівний, заокруглений, нечутливий; селезінка в нормі; кишківник з ознаками метеоризму; діурез збережений, сеча темна; стілець 1 раз на день, без патологічних домішок, ахолічний, звичайної консистенції.

Загальний аналіз сечі: жовчні пігменти (+), епітелій 5–8 в п/з.

УЗД: печінка +2см з-під краю реберної дуги, паренхіма помірно дифузно неоднорідна; воротна вена – 1,1 см.; парапортально л/в 2×1 см та кілька дрібніших до 1 см; жовчний міхур невеликих розмірів, стінки потовщені, без конкрементів; підшлункова залоза непотовщена, акустично ущільнена; селезінка збільшена до 13,5×6 см; нирки нормальних розмірів, паренхіма дещо потовщена, ЧМС нерозширені.

УЗД щитоподібної залози: дещо збільшена: права частка – 4,0×1,6×1,8 см, ліва частка – 4,2×1,3×1,8 см, перешийок – 0,3 см; виражена дифузна неоднорідність паренхіми, незначно підсилений кровоплин; в правій частці кальцинат – 0,3 см.

Лікування: 5% р-н глюкози з інсуліном, реамбирин, реополіглюкін, гептрал, альбумін, дексон – в/в, крапельно; лактулоза, 10% сульфат магnezії, рег ос, но-шпа, урсолізін, легалон, деллагіл, очисні клізми.

Лабораторні дані:

Загальний аналіз крові:

	Ер 10 ¹² /л	Нв Г/л	Лейк 10 ⁹ /л	Е %	Ю %	П %	С %	Л %	М %	ШОЕ Мм/год	Тромб. 10 ⁹ /л
12.05.09	3,5	119	8,0	0	0	16	40	40	4	30	210
20.05.09			7,0	0	0	4	47	46	3	27	
16.06.09	3,6	122	7,1	0	0	3	56	35	6	17	198

Біохімічні аналізи крові:

	Білірубін, мкмоль/л			АлАТ, ммоль/л	Тимолова проба, од
	загальний	прямий	непрямий		
05.05.09 (до поступлення)	137,7	96,9	40,8	6,0	25
12.05.09	198,9	163,2	35,7	9,5	22,1
20.05.09	224,4	173,4	51,0	1,32	20,7
09.06.09	61,2	56,1	5,1	2,9	19,6
24.06.09	35,7	20,4	15,3	0,56	15,0

ЛФ – 3,3 мккот/л. Цукор крові – 4,7 ммоль/л. Сечовина – 5,1 ммоль/л, креатинін – 0,11 ммоль/л.

Протеїнограма:

	Заг. білок	Альбуміни	Глобуліни	α ₁	α ₂	β	γ
07.05.09 амб	80,4	37,1	62,9	3,0	7,2	7,7	45
25.05.09	79,0	35,3	64,7	2,9	4,8	7,0	50

Коагулограма: протромб. час – 20", індекс – 75%, фібриноген – 3,4 г/л.

Альфа-фетопротеїн – 5,1 нг/мл.

Маркери автоімунних процесів:

ANA (-), АМСА (LKM 1) (-), АМСА 1:6 400, АТРО 1:800

Маркерограма:

HBsAg	anti-HBcor заг	HBV DNA	anti-HCV	anti-HCV IgM	HCV RNA	anti-HGV IgG
(-) 7.05.09 амб	(-) 2.06.09	(-) 16.04.09 амб	(±) 7.05.09 амб		(-) 20.05.09	(-) 29.05.09
			(+) 2.06.09 0,539/0,18	(-) 16.06.09	(-) 16.06.09	

Для зменшення інтенсивності автоімунного процесу, зокрема, відносно антигенів щитовидної залози, хворій з лікувальною метою проведено внутрішньошкірну імунізацію автолейкоцитами за методом Б.А. Герасуна і співавт. [17–20].

Переломним моментом у лікуванні хворої стало проведення внутрішньошкірної імунізації, у результаті чого стан пацієнтки наблизився до задовільного, значно покращилися лабораторні показники. Хвора була виписана додому у задовільному стані.

В подальшому, при значному збільшенні антитіл до щитоподібної залози, хворій повторювали імунізацію автолейкоцитами, і останні три роки при спостереженні стан хворої задовільний і потреби у проведенні лікування не було.

Даний приклад ілюструє доцільність визначення серологічних маркерів інших автоімунних хвороб, зокрема, маркерів автоімунного тиреоїдиту у пацієнтів з ознаками хронічного гепатиту, в яких відсутні характерні для автоімунного гепатиту маркери [3, 12, 17–20]

Діагностичні критерії АІГ [2, 4, 5, 7]:

1. Відсутність в анамнезі гемотрансфузій, приймання гепатотоксичних препаратів, зловживання алкоголем;
2. Відсутність сироваткових маркерів активної вірусної інфекції;
3. Рівень гамма-глобулінів та IgG в 1,5 рази вищий за норму;
4. Титри ANA, SMA, LKM-1 вищі за 1 : 88 для дорослих та 1:620 для дітей;
5. Значне підвищення активності АлАТ, АсАТ, менш виражена активність лужної фосфатази в крові.

Лабораторне обстеження [2, 4, 5, 7]:

1. Клінічний аналіз крові (прискорення ШОЕ, можливі – анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія);
2. Біохімічний аналіз крові (стійке підвищення АлАТ більше 2-х норм, АсАТ, ЛФ – більше 2-х норм, білірубінемія, гіпергамаглобулінемія більше 2-х норм, підвищення тимолової проби, гіпопротеїнемія, підвищення СРБ);
3. Коагулограма – зниження протромбінового індексу;

4. Визначення сироваткових маркерів вірусних гепатитів (ІФА, ПЛР):
 - HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcorV (IgM, IgG), DNA HBV – для вірусного гепатиту В;
 - anti-HCV (IgM і IgG), NS3, NS4, RNA HCV – для вірусного гепатиту С;
5. Визначення антитіл проти антигенів HIV;
6. Для виключення інших форм гепатитів провести визначення у сироватці крові рівня α_1 -антитрипсину, заліза, трансферину, міді, церулоплазміну, α -фетопротеїну (повинні бути у межах норми).

Серологічні маркери автоімунного гепатиту:

- антинуклеарні антитіла (ANA);
- антитіла до гладкої мускулатури (SMA);
- мікросомальні антитіла (антитіла до антигена мікросом печінки та нирок 1-го типу) (anti-LKM-1);
- антитіла до печінкового цитозольного протеїну (anti-LC-1);
- антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла р-типу (p-ANCA);
- антитіла до печінкового антигена (anti-SLA/LP);
- антитіла до актину (anti-actin) у діагностичних титрах >1:80.

Маркери первинного біліарного цирозу – антимитохондріальні антитіла (AMA-M2) зазвичай у межах норми, при підвищенні титру встановлюють синдром перехресту з ПБЦ (табл. 6).

Морфологічна характеристика. Гістологічні зміни, що виявлені при біопсії печінки, є вирішальними для встановлення діагнозу і визначення

**Характеристика та частота виявлення основних серологічних маркерів
автоімунного гепатиту [1, 3]**

Антинуклеарні антитіла (ANA).	Антигенами–мішенями можуть бути ДНК гепатоцитів, транспортна РНК, гістони, рибонуклеопротеїди та інші ядерні структури. Діагностичний титр – 1:80 і більше. Зустрічаються у 40–80 % пацієнтів із АІГ I типу, але можуть виявлятися і при інших автоімунних захворюваннях, зазвичай у більш низькому титрі.
Антитіла до гладкої мускулатури (SMA)	Проти актиномістких мікрофіламентів міоцитів і гепатоцитів, тропоніну, тропоміозину та α -актину. SMA частіше виявляються разом із ANA. Вони більш специфічні для АІГ, ніж для ANA. SMA зустрічаються у 50 % пацієнтів із АІГ I типу. Діагностичний титр – 1:80 і більше. SMA у більш низьких концентраціях можуть зустрічатися при інфекційних хворобах і системних захворюваннях сполучної тканини.
Антиактинові антитіла (AAA)	Підтип SMA. Специфічність для АІГ I типу становить близько 100 %.
Автоантитіла проти антигенів ендоплазматичного ретикулуму	Ендоплазматичний ретикулум представлений двома сімействами ферментів, що відіграють ключову роль у I і II фазах метаболізму. До них належать цитохром P450 (CYP) і УДФ-глюкуронілтрансфераза (УГТ) відповідно. У I фазі метаболізму відбуваються реакції гідроксилювання, у II фазі – кон'югації з глюкуроновою кислотою.
Антитіла до мікросомального антигена печінки і нирок – liver-kidney microsomal antibodies (anti-LKM).	
Anti-LKM-1.	Антиген – цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Виявляються у 100 % пацієнтів із АІГ II типу. Anti-LKM-1 можуть виявлятися у пацієнтів із хронічним гепатитом С, яких лікували інтерфероном- α . Виступають у ролі маркера автоімунних процесів.
Anti-LKM-2.	Антиген – цитохром P450 2C9 (CYP2C9). Виявляються при гепатиті, індукованому прийманням лікарських препаратів, у першу чергу тикринофеном (у даний час не випускається).
Anti-LKM-3.	Антигеном є УГТ. Зустрічаються при АІГ II типу (10 %) і при хронічній HDV-інфекції (до 15 %). Висока частота позапечінкових проявів при АІГ II типу (автоімунний тиреоїдит, вітиліго, діабет) зумовлена продукцією таких характерних для цього типу гепатиту автоантитіл, як антигетиреоїдні антитіла, антитіла до парієтальних клітин шлунка і антитіла до клітин Лангерганса.
Антитіла до печінкового цитозольного антигена (anti-LC-1).	Високоспецифічні для АІГ II типу, звичайно зустрічаються поєднано з anti-LKM-1.
Антитіла до розчинного печінкового антигена (soluble liver antigen) і печінково-панкреатичного антигена (liver-pancreatic antigen) – (SLA/LP).	Антигенами є цитокератини (8 і 18). Виявляються при АІГ I типу у поєднанні з іншими серологічними маркерами. Раніше SLA-позитивний АІГ виділяли в окрему форму АІГ III типу. Проте зараз вважається, що це серологічний варіант АІГ I типу, тому що клінічний перебіг SLA-позитивного АІГ не відрізняється від АІГ I типу і типові для останнього ANA і SMA виявляються в 74 % випадків.

Продовження таблиці 6.

Антитіла до асіало-глікопротеїнового рецептора (ASGP-R).	Мішенню є глікопротеїновий рецептор цитоплазматичної мембрани гепатоцитів. Специфічні для АІГ I типу, але можуть виявлятися при ПБЦ, хронічному гепатиті В. Титр ASGP-R корелює з активністю запального процесу і може використовуватися для оцінки ефективності лікування.
Антитіла проти цитоплазматичних антигенів нейтрофільних лейкоцитів (p-ANCA).	Антигени-мішені представлені лактоферином, актином, катепсином G. Виявляються при АІГ I типу, але можуть виявлятися при інших автоімунних хворобах печінки і кишечника. Вважаються більш специфічними для первинного склерозуючого холангіту (ПСХ).

ступеня активності процесу. Для АІГ характерним є порталний мононуклеарно-клітинний інфільтрат, що проникає через чітко окреслену межу гепатоцитів (термінальна пластинка), яка оточує порталну тріаду, а також поширюється на сусідні частки (перипортальний інфільтрат) і далі. Інколи при АІГ виявляють щільний плазмоцитарний інфільтрат, що раніше було підставою до застосування терміну «плазмоцитарний гепатит».

При всіх формах АІГ виявляють фіброз, що за умов прогресування захворювання, особливо при відсутності ефективного лікування, з'єднує порталні й центральні ділянки («містки»), порушуючи архітектоніку печінки, призводить до розвитку цирозу. Якщо у пацієнтів виникає спонтанна чи індукована медикаментами ремісія, гістологічні зміни можуть повернутися до запалення, обмеженого порталними ділянками, а у випадку цирозу – до неактивного цирозу. Проте, вищезазначені гістологічні зміни не є специфічними для АІГ. Багато з них виявляють при хронічному вірусному гепатиті, медикаментозному хронічному гепатиті та багатьох інших захворюваннях [2, 4, 5, 7].

Інструментальні обстеження [2, 4, 5, 7]:

1. **УЗД печінки:** виявляє гепатомегалію, підвищення акустичної щільності печінки, посилення судинного малюнку. При розвитку порталної гіпертензії – спленомегалія, розширення судин порталної системи, асцит, дозволяє виключити механічну жовтяницю.

2. **Біопсія печінки** з гістологічним дослідженням біоптату може виявити виражену інфільтрацію розширених порталних та перипортальних зон переважно Т-лімфоцитами, плазматичними клітинами, макрофагами із залученням паренхіматозних клітин перипортальної зони; ступінчасті та мостоподібні некрози у печінкових часточках при відсутності уражень жовчних проток. Це дозволяє встановити гістологічну активність запального процесу та стадію фіброзу.

Як альтернативу для визначення стадії фіброзу печінки використовують неінвазивні методи дослідження:

3. **Фібротест** (на апараті «Фібромакс»);

4. **Еластографія** («Фіброскоп»);

5. **КТ, МРТ** для виключення злоякісних новоутворень печінки (при наявності показань);

6. ФГДС з метою виявлення варикозного розширення вен стравоходу, виключення виникнення ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки на тлі лікування.

Диференційна діагностика.

Диференційна діагностика АІГ перш за все проводиться з:

1. Хронічними вірусними гепатитами В, С, D. Основним діагностичним критерієм яких є визначення в сироватці крові маркерів вірусних гепатитів: DNA–HBV, RNA–HDV, RNA–HCV;

2. Хворобою Коновалова–Вільсона, що характеризується зниженням рівня церулоплазміну та міді у сироватці крові з паралельним їх підвищенням у тканині печінки. Наявність неврологічної симптоматики, кілець Кайзера–Флейшнера на рогівці ока дозволяє підтвердити цей діагноз;

3. Первинним біліарним цирозом, діагноз якого допомагає встановити наявність антимітохондріальних антитіл (АМА), підвищення ЛФ у крові, результати біопсії печінки та неефективність імуносупресивної терапії;

4. Первинним склерозуючим холангітом (ПСХ), який частіше зустрічається у чоловіків, поєднується із виразковим колітом, підвищенням лужної фосфатази, має характерну картину при ретроградній холангіографії, що відрізняє його від АІГ.

Первинний біліарний цироз і первинний склерозуючий холангіт іноді дуже складно віддиференціювати від АІГ. Оскільки гістологічні ознаки первинного склерозуючого холангіту можуть бути ідентичними з АІГ, то для встановлення діагнозу необхідно про-

водити холангіографію. Певні труднощі виникають при диференціації тяжкої форми АІГ та хвороби Коновалова–Вільсона з блискавичним перебігом. Описано два стани, при яких виявляють ознаки як АІГ так і ПБЦ:

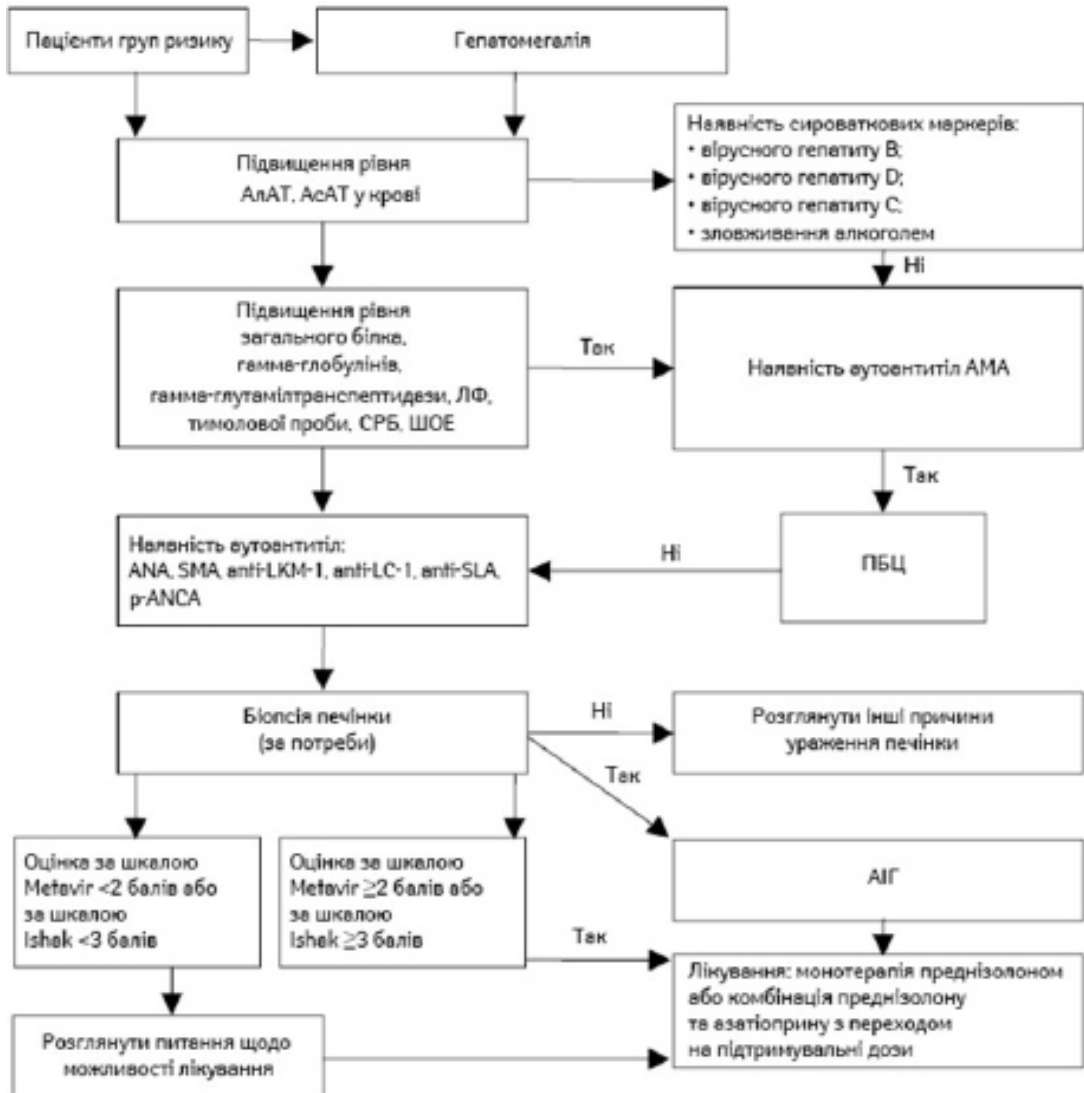
1. Перехресний синдром, при якому гістологічні порушення, що є типовими для АІГ, поєднуються з наявністю серологічних змін, властивих ПБЦ (антимітохондріальні антитіла);

2. Автоімунна холангіопатія (автоімунний холангіт, імунна холангіопатія), що має гістологічні ознаки, характерні як для АІГ так і для ПБЦ.

Основні диференційно–діагностичні ознаки наведено в алгоритмі [2].

Отже, діагноз «автоімунний гепатит» рекомендується застосовувати для визначення хронічного, запально–некротичного захворювання печінки, що триває понад 6 місяців та характеризується перипортальним або, більш поширеним, запальним процесом у печінці, наявністю гіпергаммаглобулінемії та тканинних автоантитіл. Це автоімунне захворювання печінки, при якому головною мішенню імунної відповіді є гепатоцит. На АІГ частіше хворіють жінки, ніж чоловіки, хвороба може розвинути в усіх етнічних групах та у будь–якому віці. Існують докази, що у 30–50% пацієнтів АІГ пов'язаний з іншими «автоімунними» хворобами та часто виникає після перенесеного гепатиту, викликаного вірусом гепатитів А та/ або С, цитомегаловірусом, вірусом Епштейн–Барра. На нашу думку, у пацієнтів з ознаками хронічного гепатиту, у яких відсутні маркери, характерні

Алгоритм діагностики АІГ [2]



для автоімунного гепатиту, доцільно визначати серологічні маркери інших автоімунних хвороб, зокрема автоімунного тиреоїдиту [17–19]. Своєчасне виявлення, встановлення діагнозу та раннє призначення імуносупресивної терапії з корекцією способу життя, позитивно впливає на перебіг захворювання. Проте імуносупресивна терапія, хоч і зменшує активність

автоімунного процесу, може призводити до інфекційних захворювань. В цьому відношенні перевагу має метод внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами, що позитивно впливає на автоімунний процес без пригнічення стану імунної системи [17–19].

Література

1. Ш. Шерлок, Дж. Джули. Заболевания печени и желчных путей. Геотар, Медицина, Москва, 1999 г.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Автоімунний гепатит. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року, № 826.
3. Под редакцией Г. Лолор – младший, Т. Фишер, Д. Адельмана. Клиническая иммунология и аллергология. Практика, Москва, 2000. 806 с.
4. Ивашкин К. В., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Автоиммунный гепатит – современное состояние вопроса // РМВ. – 2012. – №2. – С. 37–41.
5. Ивашкин В. Т., Буеверов А.О. Автоиммунные заболевания печени в практике клинициста. 2011. – ООО «Издательский дом «М–Вести»: 112 с.
6. Скрипник І.М.. Сучасні підходи до діагностики та лікування автоімунного гепатиту. Газета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология, №294, 2009
7. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatology 1999; 31: 929–38.
8. Alvarez F, Ciocca M, Canero–Velasco C, et al. Short–term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. J Hepatol 1999; 30: 222–7.
9. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. J Hepatol 2006; 45(4): 575–83.
10. Долмагамбетова Е.С., Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Клиническая картина и особенности течения автоімунного гепатита с разными вариантами дебюта // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – №1. – С. 3–12.
11. Лопаткина Т.Н. Автоиммунный гепатит и его варианты формы: новый взгляд и новые возможности лечения // Клин. гепатол. – 2010. – №3. – С. 32–40.
12. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. 2010. – ТОВ «Поліграф плюс» 552 с.
13. Al-Benna S, Willert J, Steinau HU, Steintraesser L. Secondary sclerosing cholangitis, following major burn injury. Burns 2011; 36(6): e106–10.
14. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28(2): 209–20.
15. Angulo P, El–Amin O, Carpenter HA, Lindor KD. Development of autoimmune hepatitis in the setting of long–standing primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2001; 96(10): 3021–7.
16. Angulo P, Smith C, Jorgensen RA. Budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with suboptimal response to ursodeoxycholic acid. Hepatology 2000; 20: 471–90.
17. Gerasun B. A., Holubovska O. A., Hrytsko R. Y., Zinchuk O. N., Shkurba A.V. Reduction of Hyperproduction of Thyroid Autoantibodies in Patients without Disturbance of the Thyroid Function: New Patents // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery 2014, Vol. 8, No. 2. – P. 140–145.
18. Герасун Б.А., Голубовська О.А., Грицко Р.Ю., Зінчук О.М., Шкурба А.В. Патент України № 103742. Застосування способу вакцинації автолейкоцитами як способу зменшення активності автоімунного процесу відносно антигенів щитоподібної залози. 11.11.2013.
19. Герасун Б.А., Андрейчин М.А., Грицко Р.Ю., Ворожбит О.Б., Копець Р.А., Герасун О.Б. Застосування лейкоцитів у клітинній терапії. // Гепатологія. – 2012. – № 2 (16). – С. 4–17.
20. Ворожбит О.Б. Особливості діагностики та перебігу хронічного гепатиту С з позапечінковими ураженнями. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук Львів – 2006, С. 162.