



Клінічний випадок діагностики аутоімунного гепатиту на стадії цирозу печінки

О. А. Світлицька¹, О. В. Рябоконт¹, А. О. Світлицький¹, Н. Г. Горбаткова², Е. В. Котляревська²

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – проаналізувати клінічний випадок діагностики аутоімунного гепатиту (АІГ) на стадії цирозу печінки в пацієнтки віком 40 років і нагадати лікарям-практикам про тяжкі наслідки цієї хвороби.

Матеріали та методи. Проаналізовано клінічний випадок АІГ, діагностованого згідно з критеріями International Autoimmune Hepatitis Group (2008) на стадії цирозу печінки у пацієнтки віком 40 років. Для верифікації діагнозу здійснили пункційну біопсію печінки з морфологічним дослідженням гепатобіоптату.

Результати. Аналіз клінічного випадку АІГ у пацієнтки 40 років продемонстрував пізню діагностику АІГ на стадії цирозу печінки, що спричинена відсутністю протягом тривалого часу будь-яких клінічних проявів хвороби та настороженості практичних лікарів щодо з'ясування причин тривалого підвищення активності трансаміназ. Тригером маніфестації клінічних проявів цирозу печінки, що сформувався внаслідок тривалого перебігу АІГ, було емоційне перенапруження через виїзд із зони бойових дій.

Показано застосування критеріїв International Autoimmune Hepatitis Group у клінічній практиці, зокрема поєднання підвищення антинуклеарних антитіл і загального IgG, характерних гістологічних змін у печінці, виключення інфікування гепатотропними вірусами дало змогу вважати діагноз АІГ достовірним.

Медикаментозне лікування сприяло певним позитивним змінам клінічних і лабораторних показників, але за висновком лікаря-трансплантолога на цьому етапі перебігу АІГ пацієнтка вже потребувала трансплантації печінки, тому включена в лист очікування.

Висновки. Наведене клінічне спостереження демонструє пізню діагностику АІГ на стадії цирозу печінки в пацієнтки віком 40 років, що протягом тривалого часу не мав клінічних проявів, і тому не викликав належної настороженості лікарів щодо з'ясування причин тривалого підвищення активності трансаміназ. Вірогідність діагнозу АІГ підтверджено шляхом застосування критеріїв International Autoimmune Hepatitis Group.

Ключові слова: аутоімунний гепатит, цироз печінки, трансамінази, аутоантитіла, діагностика, лікування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 2(42). С. 194-200

A clinical case of diagnosis of autoimmune hepatitis at the stage of liver cirrhosis

O. A. Svitlytska, O. V. Riabokon, A. O. Svitlytskyi, N. H. Horbatkova, E. V. Kotliarevska

The aim of the work is to analyze a clinical case of autoimmune hepatitis (AIH) diagnosis at the stage of cirrhosis in a 40-year-old female patient and to remind practicing doctors about the serious consequences of this disease.

Materials and methods. A clinical case of AIH diagnosed according to the criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group (2008) at the stage of cirrhosis in a 40-year-old female patient was analyzed. A puncture liver biopsy with a morphological study of the hepatobiopate was also performed to verify the diagnosis.

Results. The analysis of the clinical case of AIH in a 40-year-old female patient revealed a delayed diagnosis of AIH at the cirrhosis stage. This was due to the absence of any clinical symptoms of the disease for a long period of time, and the lack of attention of practicing doctors in investigating the reasons for the long-term increase in transaminase activity. The trigger factor for the clinical manifestations of cirrhosis, which developed due to the long-term course of AIH, was emotional stress resulting from leaving the combat zone.

The application of the International Autoimmune Hepatitis Group criteria in clinical practice was demonstrated, specifically the combination of elevated antinuclear antibodies and total IgG, characteristic histological changes in the liver, and exclusion of hepatotropic viral infections, which allowed for a reliable diagnosis of AIH.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/277495>

UDC 616.36-002-004-097.1-07

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.2.277495](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.277495)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(2), 194-200

Key words: autoimmune hepatitis, cirrhosis, transaminases, autoantibodies, diagnosis, treatment.

*E-mail: svitlytska.ok@gmail.com

Received: 21.04.2023 // Revised: 26.04.2023 // Accepted: 10.05.2023

Medical treatment resulted in certain positive changes in clinical and laboratory indicators. However, according to the transplant doctor's opinion, at this stage of the AIH course, the patient required a liver transplant and therefore was added to the waiting list.

Conclusions. This clinical case highlights the late diagnosis of AIH at the cirrhosis stage in a 40-year-old female patient due to the absence of clinical manifestations over several years and the lack of vigilance among doctors, possibly primary care physicians or specialists, to investigate the persistent increase in transaminase activity. The application of the International Autoimmune Hepatitis Group criteria helped confirm the diagnosis of AIH.

Key words: autoimmune hepatitis, cirrhosis, transaminases, autoantibodies, diagnosis, treatment.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(2), 194-200

Автоімунний гепатит (АІГ) – тяжке, недостатньо вивчене хронічне автоімунне запальне захворювання печінки невідомої етіології. Належить до рідкісних захворювань, не має патогномонічної симптоматики, швидко прогресує до цирозу печінки та стає причиною зниження якості життя, порушення працездатності та інвалідизації хворих [1,2]. Для АІГ характерне хронічне запально-некротичне ураження гепатоцитів із перипортальним або поширеним запальним процесом у печінці, наявність гіпергаммаглобулінемії та тканинних автоантитіл. Широка варіабельність клінічної симптоматики АІГ, недостатня вивченість факторів, що спричиняють захворювання, суттєво ускладнюють його ранню діагностику, відтермінують початок лікування, негативно впливаючи на прогноз [2]. Незважаючи на те, що стандартна імуносупресивна терапія значно покращує загальну виживаність пацієнтів з АІГ, віддалена смертність залишається високою з показником 10-річної загальної смертності від 5% до 26% у різних когортах пацієнтів [3].

Захворюваність на АІГ останнім часом зростає у всьому світі [4]. За даними сучасної фахової літератури, в США АІГ має поширеність 45 на 100 000 у жінок і 14 на 100 000 у чоловіків; має два піки, що припадають на вік 10–30 і 40–60 років [5]. Аналогічні статистичні дані наводять і інші дослідники [4]. За даними European Association for the Study of the Liver (2015), захворюваність на АІГ у жінок вп'ятеро вища, ніж у чоловіків [6]. Поширеність АІГ неоднакова в різних географічних регіонах, коливається від 4,8 до 42,9 на 100 000 населення [7]. За даними інших дослідників, рівень захворюваності в дорослих коливається від 0,67 (південь Ізраїлю) до 2 випадків на 100 000 населення щорічно (регіон Кентербері, Нова Зеландія) [8].

Істотна гетерогенність клінічних проявів і відносно рідкісні випадки захворювання призводять до того, що АІГ залишається складною діагностичною і терапевтичною проблемою.

Мета роботи

Проаналізувати клінічний випадок діагностики автоімунного гепатиту на стадії цирозу печінки в пацієнтки віком 40 років і нагадати лікарям-практикам про тяжкі наслідки цієї хвороби.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували клінічний випадок АІГ на стадії цирозу печінки в пацієнтки Г., 40 років. Хвора обстежена й пере-

бувала на стаціонарному лікуванні на базі Навчально-наукового центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.

Пацієнтку обстежили й призначили терапію згідно з наказом МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах» [2].

Діагноз АІГ встановили за критеріями International Autoimmune Hepatitis Group (2008): наявністю автоантитіл, підвищенням γ -глобулінів, гістологічними ознаками АІГ, виключене вірусне ураження печінки [1]. Для верифікації діагнозу АІГ здійснили пункційну біопсію печінки з наступним морфологічним дослідженням гепатобіоптату (патоморфолог – Г. С. Лапсарь).

Результати

Клінічний випадок. Пацієнтка Г. (1982 р. н.) 10.06.2022 р. звернулась до Навчально-наукового центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету зі скаргами на відчуття важкості в правому підбер'ї, збільшення живота в об'ємі, тяжкість в епігастрії після їди, набряки нижніх кінцівок, виражену слабкість, втомлюваність, порушення сну (безсоння вночі), інверсію сну, апатію, легкий тремор пальців кистей.

З анамнезу відомо, що раніше не хворіла на вірусні гепатити, не мала шкідливих умов праці. В 2008 році вперше зареєстровано незначне підвищення показників печінкових проб, зокрема аланінамінотрансферази (АлАТ) до 0,8 ммоль/л, аспартатамінотрансферази (АсАТ) до 0,6 ммоль/л, загального білірубину до 30 ммоль/л, скарг на той час не було. За результатами обстеження, маркери вірусних гепатитів В (HBsAg) і С (anti-HCV) негативні. Після курсу дезінтоксикаційної та гепатопротекторної терапії показники трансаміназ і білірубину нормалізувалися. Надалі періодично контролювала показники активності трансаміназ, інколи виявляли підвищення активності АлАТ і АсАТ у межах 1,5–2,0 норм, але лікування не отримувала. Під час ультразвукового дослідження (УЗД) в 2012 році виявили збільшення розмірів селезінки, однак дообстеження не було рекомендовано. Надалі періодично (кожні 2–3 роки) під час обстеження фіксували наведені зміни, спостерігали збільшення розмірів печінки за даними УЗД. Пацієнтка самостійно приймала різні гепатопротектори.

Різке погіршення стану відбулося впродовж останнього місяця до госпіталізації на тлі емоційного пере-

Таблиця 1. Показники автоімунного профілю хворої Г. віком 40 років

Показник, одиниці вимірювання	Референтні значення	Показники хворої
Антинуклеарні антитіла IgG, ОД	<1,1	8,90
Антитіла до фосфоліпідів IgM, ОД/мл	<10,0	10,21
Антитіла до фосфоліпідів IgG, ОД/мл	<10,0	0,75
Антитіла до мітохондрій (АМА-М2), ОД/мл	<10,0	2,19
Загальний IgG, г/л	6,5–16	18,1

напруження (виїзд із зони бойових дій у Запорізькій області). З'явилися і посилювалися наведені скарги, з якими пацієнтка звернулася до Університетської клініки. Під час амбулаторного обстеження від 06.06.2022 р. виявили слабо виражений цитолітичний синдром із підвищенням активності АЛАТ (46 ОД/л) і АсАТ (64 ОД/л), ознаки синдрому внутрішньопечінкового холестазу з підвищенням активності лужної фосфатази до 234 ОД/л, гіпоальбумінемію – на рівні 31 г/л, показник альфа-фетопротеїну становив 4,0 нг/мл. Повторне обстеження на маркери вірусних гепатитів, а саме HBsAg та anti-HCV дало негативні результати. Під час УЗД органів черевної порожнини від 06.06.2022 р. виявили ознаки асцити, спленомегалії, портальної гіпертензії, дифузні зміни паренхіми печінки за типом цирозу печінки, потовщення стінок жовчного міхура. Для дообстеження та визначення тактики лікування пацієнтка госпіталізована в відділення мультимодальної патології Університетської клініки.

На час госпіталізації при об'єктивному огляді шкіра бліда, елементів висипу немає; визначили помірно виражені набряки нижніх кінцівок у ділянці гомілок і стоп. Живіт збільшений внаслідок асцити, м'який, безболісний. Печінка збільшена на 3 см, нижній край печінки гострий, бугристий, безболісний. Селезінка збільшена на 3 см.

Під час лабораторного обстеження виявили ознаки залізодефіцитної анемії легкого ступеня: зниження рівня гемоглобіну до 105 г/л, зменшення середнього розміру еритроцитів до 76,6 fl, зниження рівня сироваткового заліза до 6,5 ммоль/л, підвищення ШОЕ до 23 мм/год. У біохімічному аналізі крові на тлі нормальних показників загального білірубину та тимолової проби активність трансаминаз становила: АЛАТ – 21 ОД/л, АсАТ – 38 ОД/л. Зафіксовано помірно виражені ознаки синдрому внутрішньопечінкового холестазу з активністю гаммаглутамілтранспептидази (56 ОД/л) і лужної фосфатази (171 ОД/л). У протеїнограмі – ознаки гіпопротеїнемії зі зниженням рівня загального білка до 55,6 г/л та гіпоальбумінемії до 24,7 г/л. Вміст креатиніну – 113 мкмоль/л, показник швидкості клубочкової фільтрації – 52,6 мл/хв. Рівень електролітів крові та параметри коагулограми – у межах референтних значень.

Під час фіброезофагогастроуденоскопії виявили ознаки застійної гастропатії. Здійснили біопсію слизової оболонки шлунка, гістологічно зафіксували ознаки хронічного атрофічно-гіперпластичного неактивного гастриту з вогнищевою тонко- та товстокишковою ме-

таплазією епітелію залоз, слабо вираженим фіброзом і вогнищами лімфоїдної інфільтрації у власній пластинці слизової. Дослідження на *Helicobacter pylori* методом уреазного хелік-тесту дало негативний результат.

Враховуючи молодий вік пацієнтки, виключення низки етіологічних чинників ураження печінки, зокрема вірусного (маркери вірусних гепатитів негативні), токсичного (не вживала алкоголь, не приймала медикаменти з потенційним гепатотоксичним ефектом, не мала шкідливих факторів на виробництві), метаболічного (не виявили ознаки метаболічного синдрому, індекс маси тіла – 24,1 кг/м²) генезу, здійснили обстеження для підтвердження імовірного автоімунного генезу ураження печінки. У результаті аналізу спектра автоантитіл виявили різко позитивні антинуклеарні антитіла IgG та антитіла до фосфоліпідів IgM, а також високий рівень загального IgG (табл. 1).

Отже, за критеріями діагностики АІГ International Autoimmune Hepatitis Group (2008), у пацієнтки діагноз АІГ достовірний (7 балів). Це підтвердило поєднання таких ознак: підвищення антинуклеарних антитіл (1 бал), підвищення загального IgG (2 бали), типова для АІГ гістопатологічна картина (2 бали), підтверджена відсутність вірусного гепатиту (2 бали).

Враховуючи результати обстеження, встановили діагноз: цироз печінки клас В за Чайлд–П'ю внаслідок АІГ (ANA позитивні, IgM до фосфоліпідів позитивні); синдром портальної гіпертензії; асцит; спленомегалія; хронічна печінкова енцефалопатія 0–I ступеня.

Пацієнтці здійснили трепанобіопсію печінки. Під час гістологічного дослідження встановлено: матеріал біопсії представлений тканиною печінки з порушенням білкової гістоархітекτονіки, печінково-клітинні пластинки завтовшки 2–3 клітини, з наявністю декількох чітко відмежованих регенераторних вузлів. Виявили портальні та перипортальні фіброзні зміни з протоковою реакцією, з поширенням на тканину часточки та формуванням фіброзних септ. Спостерігали помірно виражену лімфогістіоцитарну інфільтрацію стромы портальних трактів із наявністю нейтрофілів, незначною інтерфейсною активністю. В гепатоцитах I зони визначили також накопичення невеликої кількості міді, що є ознакою хронічного холестазу.

Патоморфологічний висновок: хронічний гепатит з вираженими фіброзними змінами, цирозом; ступінь активності 2/4, стадія фіброзу 4/4 за Batts-Ludwig, стадія фіброзу 6/6 за Ishak, 4B/4C за Laënnec.

В умовах стаціонара (з 10.06.2022 р. до 22.06.2022 р.) пацієнтка отримала терапію: аргініну глутамат 2000 мг на добу внутрішньовенно крапельно 10 днів, адеметіонін 1000 мг на добу внутрішньовенно крапельно 7 днів, етамзилат 50 мг внутрішньовенно струминно 7 днів, лактулозу 30 мл зранку per os, торасемід 20 мг зранку per os, пантопразол 40 мг на добу per os, спіронолактон 100 мг зранку per os, урсодезоксихолеву кислоту 250 мг двічі на добу per os. Враховуючи підтверджений автоімунний генез гепатиту, виражені клінічні прояви під час маніфестації, широкий спектр і високий вміст автоантитіл, призначили терапію метилпреднізолоном в дозі 8 мг на добу.

На тлі лікування протягом місяця стан пацієнтки поступово покращився, регресували ознаки асцити, набряковий синдром, зменшився астеничний синдром, зникли ознаки печінкової енцефалопатії. Лабораторні аналізи: зменшився рівень лужної фосфатази до 134 Од/л, рівень IgG знизився до 16 г/л. Зберігалась легка анемія – рівень гемоглобіну 115 г/л; зменшилася тромбоцитопенія до 110×10^9 /л. Рівень альбумінів сироватки крові мав чітку тенденцію до підвищення, але залишався нижчим за референтні значення (30,5 г/л). Враховуючи результати лікування, знизили дозу метилпреднізолону до 4 мг на добу, пролонгували приймання спіронолактону 200 мг на добу, лактулози по 30 мл зранку, адеметіоніну по 500 мг per os двічі на добу, урсодезоксихолевої кислоти по 300 мг двічі на добу, торасеміду 20 мг зранку 1–2 рази на тиждень.

Пацієнтку проконсультував трансплантолог, вона зареєстрована в листі очікування трансплантації печінки.

Обговорення

Наведене клінічне спостереження демонструє тривалість безсимптомного перебігу АІГ з наступною маніфестацією клінічних ознак лише на стадії цирозу печінки.

Відомо, що діагностика АІГ складна, а успіх лікування захворювання залежить від своєчасності встановлення діагнозу та призначення імуносупресивної терапії, що є єдиним дієвим способом лікування. АІГ – тяжке рецидивне імуніопосередковане агресивне захворювання печінки [9]. Незважаючи на те, що це відносно рідкісна патологія печінки, кількість хворих на АІГ з кожним роком збільшується [1]. Виникнення АІГ певною мірою генетично зумовлене, спричинене взаємодією спадкових, імуніологічних чинників, а також зовнішніх тригерів [10]. Вважають, що вплив навколишнього середовища відіграє більшу роль, ніж генетика у формуванні імуніопатологічних реакцій. Специфічні чинники довкілля, як-от вірусні інфекції або вплив ксенобіотиків, можуть діяти як тригери для втрати самотолерантності до автоантігенів в осіб, генетично схильних до АІГ [11].

АІГ діагностують у будь-якому віці й у всіх етнічних групах, але його прояви мають певні особливості в осіб різної етнічної належності. Так, корінні жителі Аляски мають високу частоту виникнення жовтяниці при АІГ, серед латиноамериканців найвищий відсоток хворих

із цирозом печінки внаслідок АІГ, а в афроамериканців частіше реєструють швидкі темпи прогресування захворювання та більшу частоту рецидивів після імуносупресивної терапії [12]. У структурі хворих на АІГ переважають жінки: і в дитячому (60–76 % дівчат), і в дорослому (71–95 % жінок) віці [13].

Ризик виникнення АІГ асоціюється з генетичними поліморфізмами, що кодують цитотоксичний Т-лімфоцитний антиген-4, фактор некрозу пухлини- α , кластер диференціювання CD95 або антиген апоптозу, рецептор вітаміну D, перетворювач сигналу та активатор транскрипції, трансформувальний фактор росту- β , інгібуєчий фактор міграції макрофагів, білок адаптера SH2B, член сімейства доменів рекрутування каспази та рецептор інтерлейкіну-23 тощо. Дисфункціональні продукти генетичних варіантів або дефіцитні рівні генного продукту можуть порушити гомеостатичні механізми, що впливають на проліферацію та виживання аутореактивних Т- і В-лімфоцитів, спричиняючи дисбаланс продукції цитокінів; це, відповідно, модулює запальні й імунні реакції [10].

Діагноз АІГ ґрунтується на гістологічних аномаліях, характерних клінічних і лабораторних результатах, а саме на підвищенні активності АсАТ і АлАТ, високому вмісті IgG в сироватці, а також наявності одного або кількох характерних автоантитіл, підвищенні вмісту γ -глобулінів тощо. АІГ не має характерного діагностичного маркера, встановлення діагнозу відбувається насамперед шляхом виключення інших захворювань, що можуть бути схожими на нього (вірусний гепатит, медикаментозне ураження печінки, хвороба Вільсона, спадковий гемохроматоз тощо) [10–13]. Характерні прояви АІГ – виражена активність некрозапального процесу в печінці, переважання ознак синдрому цитолізу над ознаками синдрому внутрішньопечінкового холестазу, відсутність вірусних та алкогольних уражень печінки, обструкції біліарної протокової системи тощо [15]. Сучасні знання підтверджують багатоетапну робочу модель імуніопатогенезу АІГ, в якій порушення власної толерантності до автоантігенів гепатоцитів ініціює імуніопатологічні реакції, що призводять до прогресивного некрозапального процесу в печінці й активації фіброгенезу з прогресуванням фіброзу надалі до формування цирозу печінки [14].

Діагноз АІГ не можна визначити без біопсії печінки та відповідних гістологічних результатів. Гістологічні ознаки АІГ – інфільтрація плазматичними клітинами у 66 % випадків, лобулярний гепатит у 47 %. Центрилобулярний некроз виявляють у 29 % випадків, з однаковою частотою в пацієнтів із цирозом печінки та без нього [16]. Емпериоплез (проникнення однієї неушкодженої клітини в іншу неушкоджену клітину зі збереженням життєздатності обох клітин) спостерігають у 65 % пацієнтів з АІГ, а розетки гепатоцитів виявляють у 33 %. Жодна з окремих гістологічних характеристик не є специфічною для АІГ, але ознаки гепатиту з портальними лімфоцитарними або лімфоплазмоцитарними клітинами, що поширюються на часточку, емпериоплез і розетки, вважають типовими для АІГ [17].

Якщо немає даних біопсії (доволі часто в рутинній практиці), застосування вірогідних критеріїв для встановлення діагнозу АІГ обмежується [15]. Зазначимо, що для підтвердження діагнозу АІГ значущим є виявлення автоімунних маркерів, але їхній спектр дуже широкий. Доступними в Україні є антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до мікросом печінки і нирок (анти-LKM), гладком'язових клітин (SMA), розчинних печінкових (SLA) і печінково-панкреатичних (LP) антигенів, цитозольного антигена печінки типу 1 (анти-LC1) та асіалоглікопротеїнових рецепторів (Anti-ASGPR) [18].

Залежно від спектра аутоантитіл розрізняють підтипи АІГ. Так, два основні типи розрізняють залежно від специфічних аутоантитіл [19]: АІГ 1 типу характеризується підвищенням ANA та/або SMA/антиактинових антитіл, а тип 2 характеризується зростанням анти-LKM1, як правило, без ANA і SMA. Крім того, до 20 % випадків АІГ є негативними на аутоантитіла ANA, SMA та LKM1, незважаючи на наявність інших характерних ознак АІГ (так званий серонегативний АІГ). Класифікація АІГ за типами допомагає під час лікування та прогнозування результатів у дітей, але менш інформативне для дорослих [20]. ANA, SMA та анти-LKM1 є традиційним серологічним профілем для діагностики АІГ [14]. ANA виявляють у 80 % дорослих у Північній Америці з АІГ на час звернення, SMA – у 63 %, а анти-LKM1 позитивні у 3 % хворих на АІГ. За даними фахової літератури, 49 % пацієнтів з АІГ мають позитивні ANA, SMA або анти-LKM1 як ізольовану серологічну знахідку під час звернення, відповідно, 51 % хворих мають широкий спектр позитивних аутоантитіл. Підвищення ANA також може виникати як ізольована серологічна ознака при первинному склерозувальному холангіті (29 %), хронічному гепатиті С (26 %), хронічному гепатиті В (32 %), неалкогольній жировій хворобі печінки (34 %) та хронічному алкогольному захворюванні печінки (21 %). Можливе виявлення SMA як ізольованої серологічної ознаки при первинному склерозувальному холангіті (6 %), хронічному гепатиті С (6 %) і хронічному алкогольному захворюванні печінки (4 %). ANA та SMA одночасно визначають у менш ніж у 10 % хворих із патологією печінки за межами АІГ, а діагностична точність для АІГ покращується з 58 % до 74 % в разі виявлення двох типів аутоантитіл [21].

Анти-LKM1 зазвичай виявляють, коли немає ANA та SMA; це спостереження обґрунтовує доцільність їх визначення після першого тестування на ANA та SMA [20]. Антитіла до SLA виявляють у 7–22 % пацієнтів з АІГ 1 типу, мають високу специфічність (99 %) для діагностики [22]. Анти-SLA були єдиними маркерами АІГ у 14–20 % пацієнтів, їхня наявність прямо корелювала з тяжким перебігом захворювання і рецидивом після скасування терапії [23]. Атипові перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (pANCA) часто визначають у пацієнтів з АІГ 1 типу (50–92 %). Втім, вони не мають достатньої діагностичної специфічності, оскільки їхнє підвищення реєструють також при первинному склерозувальному холангіті, перехрест-синдромі, виразковому

коліті та в разі ураження печінки міноцикліном. Іноді атипові pANCA – єдині виявлені аутоантитіла [21–24].

Антитіла проти філаментозного (F) актину (антиактину) є підгрупою SMA, позитивні у 86–100 % пацієнтів з АІГ, а антитіла до α -актиніну – маркер, що позитивний у 42 % пацієнтів з АІГ [25].

Антитіла до печінкового цитозолу типу 1 (анти-LC1) позитивні у 32 % пацієнтів з позитивними анти-LKM1. Це переважно реєструють у дітей із тяжким перебігом АІГ. Анти-LKM3 виявляють у 17 % пацієнтів з АІГ 2 типу, вони можуть бути корисними для оцінювання серонегативних пацієнтів. Діагностичну значущість анти-LC1 і анти-LKM3 нині вивчають [20–25].

Титри аутоантитіл у дорослих і дітей дають змогу певною мірою орієнтуватися в тяжкості АІГ й оцінюванні відповіді на лікування, але вони не є чіткими біомаркерами активності захворювання або результату лікування [24]. Визначення антитіл має бути вибіркоким і відповідати клінічному фенотипу, що визначають. Можливе додаткове дослідження серологічних маркерів залежно від результатів попередніх тестів і відповідно до нових діагностичних можливостей. Діагностика АІГ ускладнена можливістю формування різних клінічних форм захворювання від фульмінантної печінково-клітинної недостатності до тривалого безсимптомного хронічного перебігу гепатиту з трансформацією в цироз печінки [24]. Пацієнти можуть звертатись до лікаря на будь-якій стадії захворювання, що найчастіше перебігає безсимптомно або єдиним проявом якого тривалий час є збільшення активності трансамінз без суб'єктивної симптоматики [18,19]. За даними наукової літератури, цироз печінки внаслідок АІГ є сформованим у 28–33 % дорослих на час звернення (особливо в людей похилого віку) і в 38 % дітей [26]. Це суттєво підвищує ризик смертності та/або зумовлює необхідність трансплантації печінки [27].

Цироз печінки виникає у 40 % хворих на АІГ за наявності мультилобулярних некрозів або мостовидних некрозів [17,26]. Цироз печінки при АІГ може маніфестувати клінічними ознаками ускладнень: шлунково-кишковою кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу, набряково-асцитичним синдромом, проявами печінкової енцефалопатії. У більшості хворих АІГ прогресує до цирозу печінки після кількох років імуносупресивної терапії, що не виключає періоди загострення захворювання [15]. Тому гістологічне дослідження під час звернення є важливим для виключення альтернативних або поєднаних захворювань, оцінювання тяжкості запальної активності та визначення стадії фіброзу.

У клінічному спостереженні, що навели, діагноз АІГ встановлений лише на стадії цирозу печінки, оскільки не виявляли значуще підвищення трансамінз і майже не було клінічних проявів захворювання протягом тривалого часу. Лабораторні прояви гепатиту у хворої визначали протягом більше ніж 10 років, але дообстеження в повному обсязі не здійснили, спричинивши встановлення діагнозу АІГ лише на стадії цирозу печінки. Це зумови-

ло недостатню ефективність патогенетичної терапії та змусило спрямувати основні зусилля на симптоматичне лікування для усунення проявів декомпенсації цирозу печінки. Верифікацію діагнозу АІГ в пацієнтки здійснили за допомогою біопсії печінки, що відповідає вимогам сучасних рекомендацій і допомагає встановити тяжкість захворювання, наявність незворотних змін печінки [5].

Враховуючи молодий вік пацієнтки, активність запального процесу (за рівнем IgG), хворій призначили імуносупресивну терапію – метилпреднізолон, що відповідає рекомендаціям European Association for the Study of the Liver [6]. Відсутність значного підвищення трансаміназ, високий рівень IgG у пацієнтки свідчать, що захворювання сягає стадії неактивного («вигорілого») цирозу, коли значно знижується запальна активність, а ефективність імуносупресивної терапії знижується, залишаючи ризик побічних дій та ускладнень на тлі лікування [5,6]. Імовірно, це пояснює те, що призначення хворій метилпреднізолону не спричинило істотних змін вмісту IgG у динаміці, засвідчуючи низьку ефективність патогенетичної терапії в цьому випадку. Тому основні зусилля під час лікування пацієнтки спрямовані на усунення клінічних проявів цирозу печінки та підготовку хворої до трансплантації печінки.

Висновки

1. Наведене клінічне спостереження демонструє пізню діагностику автоімунного гепатиту на стадії цирозу печінки в пацієнтки віком 40 років, що, з одного боку, спричинена відсутністю протягом тривалого часу клінічних проявів хвороби, а з іншого боку, відсутністю настороженості лікарів щодо з'ясування причин тривалого підвищення активності трансаміназ. У разі виключення вірусного та токсичного генезу хронічного гепатиту практичним лікарям слід пам'ятати про необхідність діагностики ймовірного автоімунного генезу ураження печінки.

2. У клінічному спостереженні показано застосування критеріїв чинних міжнародних рекомендацій International Autoimmune Hepatitis Group у практиці лікаря, зокрема поєднання підвищення антинуклеарних антитіл і загального IgG, характерних гістологічних змін у печінці, виключення інфікування гепатотропними вірусами дало змогу вважати діагноз автоімунного гепатиту вірогідним.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні накопичення й узагальнення клінічних спостережень хворих на автоімунний гепатит.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Світлицька О. А., канд. мед. наук, зав. відділення мультимодальної патології, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4987-8458

Рябокун О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-7394-4649

Світлицький А. О., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0007-4523-0781

Горбаткова Н. Г., медичний директор, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.
ORCID ID: 0009-0000-1243-1797

Котляревська Е. В., директор, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8595-8389

Information about the authors:

Svitlytska O. A., MD, PhD, Head of the Multimodal Pathology Department, Educational and Scientific Medical Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Riabokun O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Svitlytskyi A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Horbatkova N. H., MD, Medical Director, Educational and Scientific Medical Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kotlyarevska E. V., MD, Director, Educational and Scientific Medical Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Hennes, E. M., Zeniya, M., Czaja, A. J., Parés, A., Dalekos, G. N., Krawitt, E. L., Bittencourt, P. L., Porta, G., Boberg, K. M., Hofer, H., Bianchi, F. B., Shibata, M., Schramm, C., Eisenmann de Torres, B., Galle, P. R., McFarlane, I., Dienes, H. P., Lohse, A. W., & International Autoimmune Hepatitis Group (2008). Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 48(1), 169-176. <https://doi.org/10.1002/hep.22322>
- Ministry of Health of Ukraine. (2014, November 6). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnykh neinfektsiynykh hepatytakh*. Nakaz MOZ Ukrainy vid 06.11.2014 r. No. 826 [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for chronic non-infectious hepatitis (No. 826)]. <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038>
- Liang, J. B., Chen, Y., Chen, R. L., Li, Y. K., Li, B., You, Z. R., Li, Y., Zhang, J., Huang, B. Y., Wei, Y. R., Lyu, Z. W., Lian, M., Xiao, X., Wang, Q. X., Tang, R. Q., Fang, J. Y., Chen, X. Y., Ma, X., & Miao, Q. (2021). CD8+ T cells actively penetrate hepatocytes via the CD44/p-ERM/F-actin pathway in autoimmune hepatitis. *Journal of digestive diseases*, 22(6), 351-362. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12995>
- Heneghan, M. A., Yeoman, A. D., Verma, S., Smith, A. D., & Longhi, M. S. (2013). Autoimmune hepatitis. *Lancet*, 382(9902), 1433-1444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62163-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62163-1)
- Tunio, N. A., Mansoor, E., Sheriff, M. Z., Cooper, G. S., Sclair, S. N., & Cohen, S. M. (2021). Epidemiology of Autoimmune Hepatitis (AIH) in the United States Between 2014 and 2019: A Population-based National Study. *Journal of clinical gastroenterology*, 55(10), 903-910. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001449>
- European Association for the Study of the Liver (2015). EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*, 63(4), 971-1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>
- Trivedi, P. J., & Hirschfield, G. M. (2021). Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut*, 70(10), 1989-2003. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322362>
- Czaja, A. J. (2017). Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Digestive diseases and sciences*, 62(9), 2277-2292. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4675-y>

- [9] Singal, A. K., Louvet, A., Shah, V. H., & Kamath, P. S. (2018). Grand Rounds: Alcoholic Hepatitis. *Journal of hepatology*, 69(2), 534-543. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.001>
- [10] Mack, C. L., Adams, D., Assis, D. N., Kerkar, N., Manns, M. P., Mayo, M. J., Vierling, J. M., Alsawas, M., Murad, M. H., & Czaja, A. J. (2020). Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 72(2), 671-722. <https://doi.org/10.1002/hep.31065>
- [11] Floreani, A., Leung, P. S., & Gershwin, M. E. (2016). Environmental Basis of Autoimmunity. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 50(3), 287-300. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8493-8>
- [12] Palle, S. K., Naik, K. B., McCracken, C. E., Kolachala, V. L., Romero, R., & Gupta, N. A. (2019). Racial disparities in presentation and outcomes of paediatric autoimmune hepatitis. *Liver international*, 39(5), 976-984. <https://doi.org/10.1111/liv.14081>
- [13] Ngu, J. H., Bechly, K., Chapman, B. A., Burt, M. J., Barclay, M. L., Garry, R. B., & Stedman, C. A. (2010). Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women?. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(10), 1681-1686. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06384.x>
- [14] Kfuri, M., & Schatzker, J. (2019). Response to A. Kumar, et al., Letter to the Editor concerning "Revisiting the Schatzker classification of tibial plateau fractures" by Kfuri M, Schatzker J. *Injury*. 2018 49 December (12):2252-2263, *Injury* (2019) <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.01.020>. *Injury*, 50(6), 1262-1264. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.04.010>
- [15] Czaja, A. J. (2016). Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut and liver*, 10(2), 177-203. <https://doi.org/10.5009/gnl15352>
- [16] Stravitz, R. T., Lefkowitz, J. H., Fontana, R. J., Gershwin, M. E., Leung, P. S., Sterling, R. K., Manns, M. P., Norman, G. L., Lee, W. M., & Acute Liver Failure Study Group (2011). Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 53(2), 517-526. <https://doi.org/10.1002/hep.24080>
- [17] Balitzer, D., Shafizadeh, N., Peters, M. G., Ferrell, L. D., Alshak, N., & Kakar, S. (2017). Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Modern pathology*, 30(5), 773-783. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.267>
- [18] Terziroli Beretta-Piccoli, B., Mieli-Vergani, G., & Vergani, D. (2017). Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World journal of gastroenterology*, 23(33), 6030-6048. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6030>
- [19] Gatselis, N. K., Zachou, K., Koukoulis, G. K., & Dalekos, G. N. (2015). Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World journal of gastroenterology*, 21(1), 60-83. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.60>
- [20] Muratori, P., Lalanne, C., Fabbri, A., Cassani, F., Lenzi, M., & Muratori, L. (2015). Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(12), 1281-1287. <https://doi.org/10.1111/apt.13210>
- [21] Czaja, A. J. (2011). Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences*, 56(2), 545-554. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1501-1>
- [22] Efe, C., Ozaslan, E., Wahlin, S., Purnak, T., Muratori, L., Quarneti, C., Yüksel, O., & Muratori, P. (2013). Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study. *Liver international*, 33(2), 190-196. <https://doi.org/10.1111/liv.12022>
- [23] Czaja, A. J. (2010). Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Digestive diseases and sciences*, 55(8), 2144-2161. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1268-4>
- [24] Gregorio, G. V., McFarlane, B., Bracken, P., Vergani, D., & Mieli-Vergani, G. (2002). Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity*, 35(8), 515-519. <https://doi.org/10.1080/0891693021000056721>
- [25] Zachou, K., Oikonomou, K., Renaudineau, Y., Chauveau, A., Gatselis, N., Youinou, P., & Dalekos, G. N. (2012). Anti- α actinin antibodies as new predictors of response to treatment in autoimmune hepatitis type 1. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35(1), 116-125. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04908.x>
- [26] Mieli-Vergani, G., Vergani, D., Baumann, U., Czubkowski, P., Debray, D., Dezsöfi, A., Fischler, B., Gupte, G., Hierro, L., Indolfi, G., Janel, J., Smets, F., Verkade, H. J., & Hadžić, N. (2018). Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 66(2), 345-360. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001801>
- [27] Kirstein, M. M., Metzler, F., Geiger, E., Heinrich, E., Hallensleben, M., Manns, M. P., & Vogel, A. (2015). Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 62(5), 1524-1535. <https://doi.org/10.1002/hep.27983>