



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Вирусный гепатит как возможный триггер аутоиммунных заболеваний печени

Е.С. Сбикина¹, С.Н. Бацких, к.м.н.¹, А.С. Дорофеев¹,
Е.В. Винницкая, д.м.н.¹, Ж.В. Борунова¹, К.Г. Салиев¹, Ю.Г. Сандлер
к.м.н.¹, Т.Ю. Хайменова, к.м.н.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Сбикина, esbikina@gmail.com

Для цитирования: Сбикина Е.С., Бацких С.Н., Дорофеев А.С. и др. Вирусный гепатит как возможный триггер аутоиммунных заболеваний печени. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (14): 28–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-14-28-34

В последние годы среди женщин и мужчин всех возрастных групп наблюдается рост заболеваемости аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП), их этиология остается неизвестной.

Цель исследования – подтвердить возможную роль вирусов гепатита в развитии АИЗП.

Материал и методы. Исследование было основано на данных, полученных от 141 пациента с АИЗП, проходившего обследование и лечение в отделении хронических заболеваний печени МКНЦ им. А.С. Логинова в 2019–2021 гг., и 125 участников контрольной группы (условно здоровых лиц). Образцы крови участников исследовали на anti-HAV IgG, anti-HEV IgG, HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HCV, DNA HBV, RNA HCV. Образцы ткани печени, полученные при биопсии, исследовали по стандартному морфологическому протоколу, а у анти-HBc-позитивных субъектов – дополнительно на ДНК вируса гепатита В (ВГВ). Риск развития АИЗП у лиц, перенесших вирусные гепатиты А, В, Е, оценивали с помощью расчета отношения шансов.

Результаты. Основную группу составили пациенты с АИЗП ($n = 139$), из них 46 с аутоиммунным гепатитом (АИГ), 74 с первичным билиарным холангитом (ПБХ), 19 с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), контрольную группу – 125 лиц без хронических заболеваний печени. Продемонстрирована достоверно высокая распространенность антител IgG к вирусам гепатитов А, В, Е среди пациентов с АИЗП ($n = 104$; 74,8%) в сравнении с контрольной группой ($n = 68$; 54,4%), $p < 0,001$, причем наиболее часто выявлялись anti-HAV ($n = 87$; 63%), $p < 0,002$ и anti-HBcore ($n = 36$; 25%), $p < 0,031$. Определена наиболее высокая распространенность anti-HAV и anti-HBcore – 70% ($p < 0,001$) и 29% ($p < 0,016$) соответственно – в группе ПБХ. Для ПСХ и АИГ достоверных различий получено не было. В крови у двух anti-HBc-позитивных пациентов (2,5%) обнаружена ДНК ВГВ.

Заключение. В результате исследования выявлена эпидемиологическая связь перенесенных вирусных гепатитов А и В с АИЗП (в частности ПБХ). Полученные данные подтверждают роль вирусов гепатита как возможных триггеров АИЗП и вероятное участие перенесенной ВГВ-инфекции в патогенезе ПБХ.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, антитела, вирусный гепатит А, вирусный гепатит В, вирусный гепатит Е

К аутоиммунным заболеваниям печени (АИЗП) относят аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Каждое из них при естественном течении может приводить к циррозу печени (ЦП) и печеночной недостаточности. В последние годы отмечаются значительные изменения в эпидемиологии АИЗП, связанные с увеличением заболеваемости и распространенности [1–4].

Этиология АИЗП остается неизвестной. Доказано участие генетических и эпигенетических факторов в развитии АИЗП, при этом факторы окружающей среды могут играть центральную роль в усилении фенотипической экспрессии при генетической предрасположенности [5, 6].

В качестве триггеров аутоиммунных процессов рассматриваются вирусы, бактерии, лекарственные и другие химические вещества. В ряде публикаций



описано развитие АИГ после перенесенного гепатита А (ГА) и В (ГВ) [5–8]. Однако доказательств, определяющих значение вирусов гепатита в инициации или прогрессировании аутоиммунных процессов при АИЗП, в настоящее время недостаточно [7].

Цель исследования – подтвердить возможную роль вирусов гепатита в развитии АИЗП.

Материал и методы

С октября 2019 по апрель 2021 г. на базе отделения хронических заболеваний печени МКНЦ им. А.С. Логинова обследована когорта пациентов (n = 141) с АИЗП. Контрольную группу составили пациенты (n = 125) без хронических заболеваний печени.

Критерии включения – пациенты мужского или женского пола старше 18 лет; наличие аутоиммунных заболеваний печени: АИГ, ПБХ, ПСХ (диагностированных в соответствии с описанными ниже критериями). *Критерии исключения* – заболевания печени другой этиологии; онкологические заболевания любой локализации; психические расстройства; беременность; сопутствующие декомпенсированные заболевания любых органов и систем.

Критерий исключения – текущая вирусная инфекция. Исследование одобрено локальным этическим комитетом МКНЦ им. А.С. Логинова.

Всем больным проводили стандартное клиническое обследование. Образцы сыворотки крови были протестированы на anti-HAV IgG, anti-HEV IgG, HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs, anti-HCV. Иммунологические тесты проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматических иммуноферментных анализаторах Lasurite и Simeans ВЕР 2000 с использованием наборов специфических иммуноанализов ЗАО «ВектоБест» (Россия) «ГепаБест анти-HBc-IgG», «Вектогеп А-IgG», «Вектогеп Е-IgG», «Вектогеп В-HBs-антиген». Иммуноглобулины G, М определяли на биохимическом анализаторе Olympus AU400 (Olympus, Германия). Обнаружение ДНК HBV в плазме протестировано методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени AmpliSens HBV-FL с нижним пределом обнаружения 10 МЕ/мл. Определение АТ ANA-HEp-2 проводили методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ-HEp-2) с использованием тест-системы ImmuGlo Hep-2-Cell Anti-Nuclear Antibodi IFA Kit, а также методом иммуноферментного анализа (ИФА) и панели Liver-9-Line. Положительные результаты измерения АНА соответствовали значениям > 1 : 160 (НРИФ-HEp-2), ≥ 1,0 у.е. (ИФА), Liver-9-Line ≥ 1,0. У всех пациентов оценивали стадию фиброза печени с помощью непрямой ультрасу-

вой фиброэластометрии печени на аппарате FibroScan (Echosens, Франция). При наличии лабораторных и клинических признаков холестаза всем пациентам проводили магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) на аппарате Siemens 3.0 Tesla. Всем пациентам с подозрением на АИГ выполняли пункционную биопсию печени (БП).

Результаты определения стадии фиброза (F) и гистологической активности (A) с использованием данных методов интерпретировались в соответствии со шкалой METAVIR. Образцы крови (а в случае выполнения БП – биоптат печени) от anti-HBc-позитивных больных исследовали на наличие ДНК вируса гепатита В (ГВ) с помощью ПЦР (порог детекции – 10 МЕ/мл) на амплификаторе Real-Time CFX 96 Touch (Bio-Rad, Франция). Все пациенты с АИЗП и обследуемые контрольной группы отрицали факт вакцинации против ГА. Диагноз АИГ основывался на критериях Международной группы по изучению АИГ от 1999 г. [8]. Диагноз ПБХ основывался на выявлении специфических митохондриальных аутоантител АМА М2, анти-нуклеарных антител sp100, gp210 и результатах гистологического исследования по классической системе Ludwig and Scheuer.

Диагноз ПСХ основывался на клинических данных и результатах данных МРХПГ, в ряде случаев – на данных морфологического исследования.

Риск развития АИЗП у лиц, перенесших вирусные гепатиты А, В, Е, оценивали с помощью расчета отношения шансов. Статистическая обработка полученных результатов была проведена стандартными методами. Использовали программу Statistica 12 (StatSoft Inc, США). Для сравнения групп по количественным признакам был применен U-критерий Манна – Уитни, по качественным признакам – хи-квадрат и точный критерий Фишера. Полученные различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В окончательный анализ были включены 139 из 141 пациента с аутоиммунными заболеваниями печени. Двое пациентов были исключены из исследования в связи с диагностированной текущей вирусной инфекцией – гепатитом С (положительный результат тестов на anti-HCV и РНК ВГС). HBsAg не был обнаружен ни у одного из пациентов.

Таким образом, основная группа составила 139 человек, включая больных АИГ (n = 46), ПБХ (n = 74), ПСХ (n = 19). В качестве контрольной группы было обследовано 125 условно здоровых лиц без хронических заболеваний печени (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика основной и контрольной групп

Показатель	АИГ, n = 46	ПБХ, n = 74	ПСХ, n = 19	Все АИЗП, n = 139	Контроль, n = 125
Возраст, лет, Me (25–75%)	54 (47–64)	59 (52–67)	49(33–62)	56 (48–65)	55 (46–65)
Женский пол, n (%)	39 (85)	70 (94,6)	5 (26,3)	113 (82)	94 (75)
Расовая принадлежность, n (%)		0	0		
азиатская	1 (2,12)			1 (0,7)	1 (0,8)
европейская	45 (97,8)			138 (99,3)	124 (99,2)



Таблица 2. Распространенность антител к вирусам гепатита А, В, Е (суммарно) у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени

Показатель	АИГ, n = 46	ПБХ, n = 74	ПСХ, n = 19	Все АИЗП, n = 139	Контроль, n = 125
anti-HAV и/или anti-HEV и/или anti-HBc	30 (65%)	61 (82%)	13(68%)	104 (74,8%)	68 (54,4%)
p-value	p=0,205	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001	–
Фиброз F3–F4	24 (52%)	33 (44,6%)	10 (52,6%)	67 (82%)	0

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, имеющие высокую достоверность.

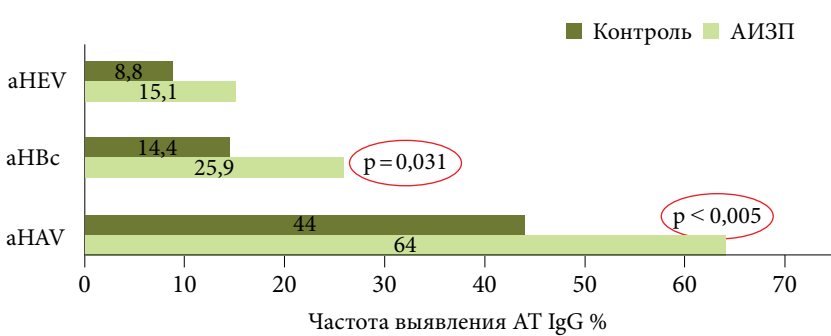


Рис. 1. Распространенность антител к вирусам гепатита А, В, Е у пациентов общей группы с аутоиммунными заболеваниями печени и в контрольной группе

В сравниваемых группах преобладали пациенты среднего возраста. Исключение составили пациенты с ПСХ, среди которых преобладали мужчины молодого возраста, что соответствует эпидемиологическим данным во всем мире. По этнической принадлежности различий выявлено не было. В соответствии с поставленной задачей был проведен анализ распространенности маркеров вирусов гепатитов (А, В, Е) в группе пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Результаты проведенного анализа демонстрируют, что маркеры вирусов гепатитов (суммарно) достоверно чаще встречались в группе пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени в целом, чем в группе условно здоровых лиц. При отдельном анализе значимая разница получена в группе пациентов с ПБХ.

Проведен анализ распространенности каждого из маркеров вирусных гепатитов А, В, Е в общей группе АИЗП и в каждой из подгрупп (АИГ, ПБХ, ПСХ). В общей группе АИЗП выявлена достоверно более высокая распространенность anti-HAV (64%) и anti-HBc (25,9%) (рис. 1). Наиболее значимое различие определялось для маркеров вирусов гепатита А и В среди пациентов с ПБХ по сравнению с остальными группами и контрольной группой (p < 0,005) (рис. 2).

Также в ходе исследования был оценен риск развития АИЗП у пациентов, перенесших один из вирусных гепатитов А, В, Е или же сочетание нескольких вирусов (А/В/Е, А/В, А/Е) (табл. 3). Для исключения латентной инфекции вирусом гепатита В была обследована отдельная группа пациентов (n = 54) с аутоиммунными заболеваниями печени, имеющих anti-HBc. У всех пациентов дан-

ной группы отсутствовал в крови HBsAg (табл. 4). ДНК ВГВ была обнаружена в крови у двух пациентов n = 2 (2,5%), что демонстрирует наличие скрыто протекающего вирусного гепатита В.

Обсуждение

В последние годы вопросы этиологии и патогенеза аутоиммунных заболеваний в целом и АИЗП в особенности вызывают особый интерес. Это

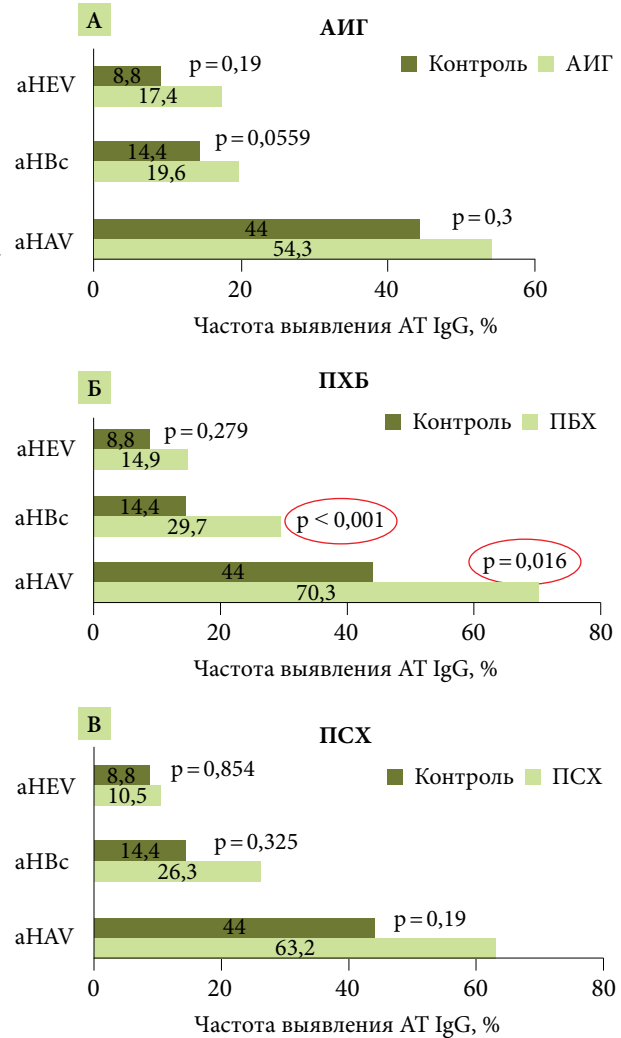


Рис. 2. Распространенность маркеров вирусов гепатитов (anti-HAV, anti-HEV, anti-HBc) у пациентов с аутоиммунным гепатитом (А), первичным билиарным холангитом (Б) и первичным склерозирующим холангитом (В)

ной группы отсутствовал в крови HBsAg (табл. 4). ДНК ВГВ была обнаружена в крови у двух пациентов n = 2 (2,5%), что демонстрирует наличие скрыто протекающего вирусного гепатита В.

Обсуждение

В последние годы вопросы этиологии и патогенеза аутоиммунных заболеваний в целом и АИЗП в особенности вызывают особый интерес. Это



Таблица 3. Риск развития АИЗП у пациентов, перенесших вирусные гепатиты А, В, Е

Риск развития АИЗП в целом у пациентов, перенесших вирусный гепатит А, В, Е			
АИЗП	ОШ	S	95% ДИ
	2,491	0,265	(1,481–4,190)
Риск развития АИЗП у пациентов, перенесших вирусный гепатит А			
	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	2,129	0,251	(1,301–3,485)
АИГ	1,388	0,346	(0,705–2,735)
ПБХ	3,008	0,312	(1,633–5,542)
ПСХ	1,750	0,490	(0,659–4,648)
Риск развития АИЗП у пациентов, перенесших вирусный гепатит В			
	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	2,078	0,320	(1,110–3,890)
АИГ	1,446	0,451	(0,598–3,497)
ПБХ	2,515	0,360	(1,242–5,093)
ПСХ	2,123	0,580	(0,681–6,616)
Риск развития АИЗП у пациентов, перенесших вирусный гепатит Е			
	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	1,844	0,395	(0,851–3,998)
АИГ	2,182	0,501	(0,817–5,825)
ПБХ	1,810	0,454	(0,743–4,409)
ПСХ	1,219	0,811	(0,249–5,982)

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, имеющие высокую достоверность. ОШ – отношение шансов; S – стандартная ошибка отношения шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Маркеры вируса гепатита В у пациентов с АИЗП среди anti-НВс-позитивных пациентов

Маркер	АИГ, n = 46	ПБХ, n = 74	ПСХ, n = 19
anti-НВс	9	22	5
НВВ ДНК в сыворотке	0	1	0
НВВ ДНК в биоптате	0	1	0

связано с ростом заболеваемости и распространенности АИЗП. Систематический обзор 30 исследований за последние 30 лет с использованием баз данных Medline, Google и библиотеки Кокрейна для выявления частоты и распространенности аутоиммунных заболеваний показал прирост заболеваемости и распространенности аутоиммунных заболеваний в мире [9].

Данных о распространенности аутоиммунных заболеваний печени в эндемичных по вирусным гепатитам А и Е странах (Индия, большинство стран Африки) недостаточно, что, вероятно, обусловлено плохой диагностикой АИЗП. Однако совокупный годовой показатель заболеваемости АИГ в Азии (эндемичном регионе по ВГВ) составил 1,31/100 000, среди европейского населения – 1,37/100 000 и среди американского населения – 1,00/100 000, а совокупная распространенность в Азии (12,99/100 000) ниже, чем в Европе (19,44/100 000) и США (22,80/100 000), что, вероятнее всего, обусловлено поздней диагностикой и более коротким сроком выживаемо-

сти среди пациентов с АИГ в азиатской популяции [10].

В настоящее время существует несколько гипотез этиопатогенеза АИЗП, но ни одна из них не является исчерпывающей. Тем не менее все они отражают возможную значимость триггерной роли микроорганизмов в развитии аутоиммунной патологии, по-разному интерпретируя взаимодействие инфекции с тканями-мишенями. Изучению роли вирусов в патогенезе аутоиммунных заболеваний посвящено значительное число работ [11–14].

В качестве кофакторов нарушений аутоиммунной толерантности рассматривают вирус гепатита А (HAV) [15], вирус гепатита С (HCV) [16, 17], вирус гепатита Е (HEV) [18]. Описаны механизмы, объясняющие, каким образом вирусы могут индуцировать активацию, вызывать экспрессию аутореактивных Т-лимфоцитов и запускать аутоиммунные заболевания. Чаще всего в этом контексте рассматривают механизм молекулярной мимикрии и перекрестной реактивности между чужеродными эпитопами и печеночными антиге-



нами, что может способствовать инициации аутоиммунных процессов [19].

Возникают условия для атаки клеток хозяина перекрестно-реактивными В-клетками или антителами, Т-клетками, изначально активированными на устранение патогена, что может приводить к развитию аутоиммунного заболевания в течение длительного периода (спустя много месяцев, лет и даже десятилетий) [7, 20].

Патогенетически значимые триггеры аутоиммунных расстройств трудно идентифицировать, несмотря на существующие доказательства причинно-следственных связей между инфицированием патогеном и аутоиммунитетом, полученные экспериментально на моделях животных. Наиболее вероятно, что аутоиммунные процессы становятся клинически очевидными лишь после значительного периода латентно протекающих аутоиммунных реакций, более того, они не обязательно должны происходить в одно и то же время или в одном и том же органе, чтобы вызвать аутоиммунное заболевание [21].

Сложность определения роли вирусных гепатитов в качестве триггеров АИЗП также может быть связана с частым бессимптомным течением многих вирусных инфекций, когда пациенты не обращаются за медицинской помощью, отсутствует документальное подтверждение перенесенной инфекции, и значительными интервалами времени между перенесенной инфекцией и выявлением АИЗП [22].

Описан ряд клинических наблюдений и немногочисленных исследований, посвященных изучению ассоциации маркеров вирусов гепатитов у пациентов с АИЗП. В некоторых публикациях отмечено развитие АИГ после гепатита А. Показано, что при определенных условиях HAV может выступать в качестве триггера для АИГ, инициируя самовоспроизводящееся иммуноопосредованное воспаление печени, которое может проявляться остро после разрешения инфекции [23–25].

В нашем исследовании результаты определения распространенности маркеров вирусных гепатитов у пациентов, распределенных по нозологическим формам (АИГ, ПБХ, ПСХ), показали наиболее высокую распространенность маркеров гепатита А (anti-HAV) и гепатита В (anti-HBc) в группе ПБХ. Представленные расчеты продемонстрировали, что у пациентов, перенесших вирусные гепатиты А и В, шанс развития аутоиммунных заболеваний печени в 2,5 раза выше, чем у пациентов, не встречавшихся с данной инфекцией. Если проанализировать каждую группу АИЗП отдельно, то риск развития ПБХ в 2,5 раза увеличивается при наличии антител к вирусу гепатита В и в три раза – при наличии антител к вирусу гепатита А.

Взаимосвязь АИЗП и вируса гепатита В подтверждает высокая частота антиядерных (ANA) и антигладкомышечных (SMA) антител у пациентов с хронической HBV-инфекцией [26]. Описывается ряд клинических наблюдений АИГ после

перенесенного гепатита В при отсутствии серологических маркеров [27–31].

В этиологии ПБХ наряду с совокупностью взаимосвязанных механизмов, включающих генетические, эпигенетические факторы, также рассматриваются триггерные механизмы, и наиболее вероятные из них – вирусы гепатита А и В. Исследований, посвященных анализу ассоциации ПБХ и перенесенных вирусных гепатитов в анамнезе этой категории пациентов, крайне мало.

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что раннее перенесенная инфекция HBV может являться фактором, усугубляющим прогрессирование ПБХ, и пациенты, имеющие в анамнезе вирусный гепатит В, могут рассматриваться как группа риска развития ПБХ.

Особое значение имеет скрытая (латентная) ВГВ-инфекция (ЛВИ), которая характеризуется наличием способной к репликации ДНК вируса в ткани печени и/или в сыворотке крови у HBsAg-негативных пациентов [20]. Распространенность ЛВИ у пациентов с АИЗП, по различным данным, составляет 12,2–23,3% [31]. Суррогатным маркером ЛВИ является обнаружение антител к HBcAg, позволяющее выявить серопозитивные варианты ЛВИ. Нами была обнаружена ДНК HBV у двух пациенток с anti-HBc в крови, что подтверждает наличие скрыто протекающего вирусного гепатита В.

При АИЗП выявление ЛВИ имеет важное клиническое значение при назначении иммуносупрессивной терапии в связи с существующей вероятностью реактивации вируса, потерей иммунного контроля над инфекцией и развитием острого ВГВ, часто с фульминантным течением [31].

В европейских странах сообщается об увеличении числа аутохтонных инфекций, вызванных вирусом гепатита Е. Хронические инфекции были выявлены у пациентов с ослабленным иммунитетом после трансплантации солидных органов [32]. Вирус гепатита Е также может быть возможным триггером аутоиммунного гепатита и может вызывать вспышки заболевания или рецидивы при дальнейшем течении болезни.

В нашем исследовании антитела к вирусу гепатита Е в сыворотке крови пациентов с АИЗП выявлялись чаще по сравнению с группой контроля. Аналогичные данные были получены в австрийском исследовании, в котором anti-HEV при АИГ были выявлены у 9 из 20 пациентов (7%), что оказалось выше, чем в предыдущих работах по обследованию здоровых австрийцев (12,4%, $p = 0,031$) [32], и указывает на более высокую распространенность (почти в два раза) и более старший возраст anti-HEV-позитивных пациентов с АИГ, чем здоровых австрийцев. Это позволяет предположить, что вирусная инфекция гепатита Е может послужить пусковым механизмом для развития аутоиммунного гепатита.

В исследованиях van N.M. Gerven и соавт. (2018) и S. Pischke и соавт. (2014) сообщается о повышен-



ной распространенности HEV у пациентов с АИГ по сравнению со здоровыми контрольными группами [33, 34]. R. Taubert и соавт. (2018) подтвердили эти выводы и сообщили о более высокой распространенности anti-HEV, обнаруженных уже во время постановки диагноза АИГ, до начала иммуносупрессивной терапии [35], что также поддерживает идею о роли HEV как потенциального вирусного триггера, а не как следствия длительного иммуносупрессивного лечения. Однако в нашем исследовании достоверной разницы мы не получили, что, вероятно, требует более масштабного исследования.

Выводы

Частота выявления маркеров перенесенного вирусного гепатита (антител IgG к вирусам гепатита А, В, Е) у пациентов с АИЗП достоверно выше, чем без заболеваний печени, что может указывать на

взаимосвязь между указанными вирусами гепатита и развитием АИЗП.

Наиболее высокая распространенность маркеров вирусов гепатита А и В у больных первичным билиарным холангитом достоверно демонстрирует возможную роль указанных вирусов в его этиологии.

Наличие маркеров перенесенного вирусного гепатита А и В может рассматриваться как дополнительный фактор риска АИЗП, что позволяет выделить эту категорию пациентов как группу высокого риска АИЗП, требующих более тщательного наблюдения после перенесенного вирусного гепатита.

Выявление латентной инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в группе anti-НВс-положительных, но НВsAg-негативных пациентов с АИЗП до начала иммуносупрессивной терапии позволит предотвратить ее реактивацию. ☉

Литература

1. Trivedi P.J., Hirschfield G.M. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut*. 2021; 70 (10): 1989–2003.
2. Lamba M., Ngu J.H., Stedman C.A.M. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19 (3): 573–579.
3. Lu M., Zhou Y., Haller I.V., et al. Increasing prevalence of primary biliary cholangitis and reduced mortality with treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16 (8): 1342–1350.
4. Valle M., Gullberg B., Gullberg B., et al. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology*. 2010; 52 (2): 571–577.
5. Seldin M.F. The genetics of human autoimmune disease: a perspective on progress in the field and future directions. *J. Autoimmun.* 2015; 64: 1–12.
6. Vieira S.M., Hiltensperger M., Kumar V., et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*. 2018; 359 (6380): 1156–1161.
7. Christen U., Hintermann E. Pathogens and autoimmune hepatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 195 (1): 35–51.
8. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; 31 (5): 929–938.
9. Lerner A., Jeremias P., Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int. J. Celiac Dis.* 2015; 3 (4): 151–155.
10. Tanaka A., Ma X., Yokosuka O., et al. Autoimmune liver diseases in the Asia-Pacific region: proceedings of APASL symposium on AИH and PBC 2016. *Hepatol. Int.* 2016; 10 (6): 909–915.
11. Sinkovics J.G. Working hypothesis: viral etiology of autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280 (16): 903–904.
12. Варламова Т.В., Доршакова Н.В., Карапетян Т.А. Вирусы как кофакторы нарушений аутоиммунной толерантности. *Общая биология*. 2016; 8 (161): 14–19.
13. Москалец О.В. Роль инфекций в развитии аутоиммунных заболеваний. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98 (4): 586–591.
14. Sakkas L.I., Bogdanos D.P. Infections as a cause of autoimmune rheumatic diseases. *Auto Immun. Highlights*. 2016; 7 (1): 13.
15. Vento S., Garofano T., Di Perri G., et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *The Lancet*. 1991; 337 (8751): 1183–1187.
16. Vento S., Cainelli F., Renzini C., Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet*. 1997; 350 (9087): 1298–1299.
17. Narciso-Schavion J.L., de Lucca Schiavon L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: a clinical perspective. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (8): 1074–1085.
18. Begum N., Polipalli S.K., Husain S.A., Kar P. Molecular analysis of swine hepatitis E virus from north India. *Indian J. Med. Res.* 2010; 132 (5): 504–508.
19. Heneghan M.A., Yeoman A.D., Verma S., et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet*. 2013; 382 (9902): 1433–1444.
20. Cusick M.F., Libbey J.E., Fujinami R.S. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012; 42 (1): 102–111.



21. Ercolini A.M., Miller S.D. The role of infections in autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 155 (1): 1–15.
22. Manns M.P. Hepatotropic viruses and autoimmunity. *J. Viral. Hepat.* 1997; (4 Suppl. 1): 7–10.
23. Singh G., Palaniappan S., Rotimi O., Hamlin P.J. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Gut.* 2007; 56 (2): 304.
24. Tanaka A. Autoimmune hepatitis. *Gut Liver.* 2020; 14 (4): 430–438.
25. Tabak F., Ozdemir F., Tabak O., et al. Autoimmune hepatitis induced by the prolonged hepatitis A virus infection. *Ann. Hepatol.* 2008; 7 (2): 177–179.
26. Bogdanos D.P., Mieli-Vergani G., Vergani D. Virus, liver and autoimmunity. *Dig. Liver Dis.* 2000; 32 (5): 440–446.
27. Murakami C., Hino K., Okazaki M., et al. Hepatitis B virus carrier status linked to autoimmune hepatitis. *Intern. Med.* 1996; 35 (6): 468–471.
28. Sostre V., Patel H.G., Mohamed A., Volfson A. A case of acute autoimmune hepatitis superimposed on chronic Hepatitis B infection. *Case Rep. Gastrointest. Med.* 2018; 2018: 2139607.
29. Beland K., Lapierre P., Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (9): 1025–1034.
30. Maya R., Gershwin M.E., Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2008; 34 (1): 85–102.
31. Pawlowska M., Halota W. Acute liver failure caused by concurrent autoimmune hepatitis and hepatitis B in a 16-year old girl. *World J. Hepatol.* 2010; 2 (10): 392–394.
32. Eder M., Strassl R., Beinhardt S., et al. High seroprevalence of anti-Hepatitis E antibodies in Austrian patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2019; 39 (4): 640–645.
33. Van Gerven N.M., van der Eijk A.A., Pas S.D., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Seroprevalence of hepatitis E virus in autoimmune hepatitis patients in the Netherlands. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2016; 25 (1): 9–13.
34. Pischke S., Gisa A., Suneetha P.V., et al. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85330.
35. Taubert R., Diestelhors J., Junge N., et al. Increased seroprevalence of HAV and parvovirus B19 in children and of HEV in adults at diagnosis of autoimmune hepatitis. *Sci. Rep.* 2018; 28 (1): 17452.

Viral Hepatitis Is a Possible Trigger for Autoimmune Liver Diseases

E.S. Sbukina¹, S.N. Batskikh, PhD¹, A.S. Dorofeev¹, E.V. Vinnitskaya, PhD¹, J.B. Borunova¹, K.G. Saliev¹, Yu.G. Sandler, PhD¹, T.Yu. Khaimenova, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Tver State Medical University

Contact person: Evgeniya S. Sbukina, esbukina@gmail.com

In recent years, there has been an increase in the incidence of autoimmune liver diseases (AILD) among women and men in all age groups, their etiology remains unknown.

The purpose of the study. *To confirm the possible role of hepatitis viruses in the development of AILD.*

Material and methods. *During the period 2019–2021, 141 patients with AILD were examined in the department of chronic liver Diseases of Moscow Clinical Scientific and Practical center named after A.S. Loginov of the Moscow Department of Health. The examination included the determination of anti-HAV IgG, anti-HEV IgG, HBsAg, anti-HBcore IgG, anti-HBs, anti-HCV, DNA HBV, RNA HCV, ANA-HEp-2, liver fibroelastometry (FE), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), liver biopsy (LB). The risk of developing AILD in people who have had hepatitis A, B, and E virus infections was assessed by calculating the odds ratio. Statistical processing was carried out by standard methods.*

Results. *The main group consisted of patients with AILD (n = 139) of them with AIH (n = 46), PBC (n = 74), PSC (n = 19), the control group (KG) (n = 125) – without chronic liver diseases. The high prevalence of IgG class antibodies to hepatitis viruses (HV) A, B, E was reliably demonstrated among patients with AILD (n = 104; 74.8%) compared with KG (n = 68; 54.4%), P < 0.001, and anti-HCV was most often detected (n = 87; 63%), p < 0.002 and anti-HBcore (n = 36; 25%), p < 0.031. The highest prevalence of anti-HAV and anti-HBcore was determined – 70% (p < 0.001) and 29% (p < 0.016), respectively, in the PBC group. No significant differences were obtained for PSC and AIH. HBV DNA was detected in the blood of two patients n = 2 (2.5%), that the presence of DNA latent viral hepatitis B.*

Conclusion. *As a result of the study, the epidemiological relationship of transferred viral hepatitis A and B with AILD (in particular, PBC) was revealed. The data obtained confirm the role of hepatitis viruses as possible triggers of AILD and the probable involvement of HBV infection in the pathogenesis of PBC.*

Key words: *autoimmune liver diseases, autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, autoantibodies, viral hepatitis A, viral hepatitis B, viral hepatitis E.*