



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

# Вирусный гепатит А как триггер аутоиммунного гепатита: клиническое наблюдение

Е.С. Сбикина<sup>1</sup>, С.Н. Бацких, к.м.н.<sup>1</sup>, Е.В. Винницкая, д.м.н.<sup>1</sup>,  
Ю.Г. Сандлер, к.м.н.<sup>1</sup>, С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
Т.Ю. Хайменова, к.м.н., Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>

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

Для цитирования: Сбикина Е.С., Бацких С.Н., Винницкая Е.В. и др. Вирусный гепатит А как триггер аутоиммунного гепатита: клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 76–79.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-76-79

*Аутоиммунный гепатит (АИГ) – редкое заболевание, этиология которого остается неизвестной. Среди множества факторов, которые могут быть ответственны за развитие АИГ, особое внимание уделяется роли микроорганизмов, в частности вирусов гепатита. Существует гипотеза о триггерной роли вирусов гепатита в развитии АИГ. Имеется небольшое количество сообщений о развитии АИГ после острого гепатита А. В статье приводится клиническое наблюдение пациентки с АИГ, развившимся непосредственно после острого вирусного гепатита А.*

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, вирусный гепатит А, аутоиммунные заболевания печени

## Введение

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) – аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит – относятся к редким заболеваниям [1]. Несмотря на хорошо изученный патогенез, этиология АИЗП остается неизвестной, а естественное течение часто приводит к циррозу печени. Распространенность АИГ в мире составляет 17,44 на 100 тыс. жителей [2]. Подавляющее большинство эпидемиологических исследований проведено в западных странах [2–5]. Последние европейские исследования свидетельствуют о ежегодном росте заболеваемости АИГ (от 1,1 до 2,56%) и его распространенности (от 17,3 до 18,3%) [3, 6]. Среди множества факторов индукции АИЗП особое внимание уделяется роли микроорганизмов, в частности вирусов [7, 8].

Считается, что некоторые вирусы гепатита, вероятно, обладают способностью «копировать» антигенную структуру макроорганизма, что может запускать каскад аутоиммунных реакций организма и приводить к аутоагрессии, реализующейся посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности [9].

АИГ характеризуется многообразием клинических проявлений, сопровождается повышением aminотрансфераз, уровня Ig, гамма-глобулинов; появлением неорганоспецифических аутоантител (НОСА), наличием в морфологической картине биоптата печени гистологических признаков гепатита (с порталной и перипортальной лимфоплазмой).

Основным отличием АИГ от других АИЗП является, как правило, хороший ответ на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) [10–17].

Вирус гепатита А (ВГА) – РНК-содержащий вирус семейства пикорнавирусов. Острый гепатит А обычно не хронизируется, а разрешается самостоятельно в течение от нескольких недель до нескольких месяцев. Почти у всех пациентов с гепатитом А достигается полное излечение и формируется пожизненный иммунитет. При этом опубликованы единичные описания клинических наблюдений АИГ, который развился после перенесенного острого вирусного гепатита А [18–21] и характеризовался появлением НОСА с типичной для АИГ морфологической картиной биоптата печени и отсутствием антител класса IgM к ВГА. Подобные случаи, позволяющие исключить острую ВГА-инфекцию, подтверждают гипотезу о возможной индукции АИГ вирусом гепатита А [22, 23].

Приводим клиническое наблюдение с описанием АИГ, развившегося у пациентки вслед за острым вирусным гепатитом А.

## Клиническое наблюдение

Пациентка Г., 36 лет, поступила в Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова 07.08.2019 с жалобами на общую слабость, тяжесть в правом подреберье.

Из анамнеза известно, что до июля 2019 г. пациентка считала себя здоровой, хорошо переносила большие



физические нагрузки. В начале июля 2019 г. появились генерализованные мышечные боли, гипертермия до 39 °С, а спустя неделю – потемнение мочи и пожелтение кожных покровов. При амбулаторном обследовании обнаружено выраженное повышение ферментов печени: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – до 3025 Ед/л (86 верхних границ нормы (ВГН)), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 2849 Ед/л (81 ВГН), общий билирубин – 101 мкмоль/л (5 ВГН), конъюгированный билирубин – 94 мкмоль/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 777 Ед/л (6 ВГН – 120 Ед/л). Пациентка была направлена в инфекционную больницу, где у нее выявлены anti-*HAV* IgM, РНК ВГА и диагностирован острый вирусный гепатит А, холестатическая форма, среднетяжелого течения.

На фоне инфузионной и гепатопротективной терапии (адеметионин, сукцинатсодержащие препараты) была отмечена значительная положительная динамика в виде улучшения самочувствия больной, разрешения желтухи, уменьшения цитолиза. Пациентка была выписана для продолжения лечения амбулаторно.

При этом у нее сохранялась выраженная слабость (пациентка не могла работать). В начале августа 2019 г. в анализах крови стали нарастать показатели цитолиза (АЛТ – 920 Ед/л, АСТ – 850 Ед/л), выявлены антитела к цитоплазматическому антигену первого типа (LC-1) и gp 210.

Для уточнения диагноза направлена в МКНЦ им. А.С. Логинова. При поступлении в отделение заболеваний печени состояние удовлетворительное. Вес 50 кг. Рост 162 см. ИМТ 19,1 кг/м<sup>2</sup>. Пациентка в сознании, явлений энцефалопатии не отмечается. Кожные покровы бледно-розовые. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы без патологии. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 1,5 см, край плотный, гладкий. Селезенка не пальпировалась. Симптом поколачивания отрицательный. Стул регулярный, оформленный, без примеси слизи и крови, обычного цвета.

В анализе крови от 12.08.2019 сохранялся рост активности АЛТ до 1026 Ед/л. Антинуклеарный фактор (НЕР-2) – 1/640; гамма-глобулины – 23,1 г/л (ВГН – 15 г/л); IgM – 4,98 г/л (ВГН – 3,5 г/л); IgG – 18,5 г/л (ВГН – 16 г/л). Обнаружена РНК вируса гепатита А (рисунок).

По итогам консилиума при участии ведущих гепатологов МКНЦ им. А.С. Логинова клинико-лабораторные данные пациентки были расценены как проявления текущего инфекционного процесса, рецидивирующего течения гепатита А.

С учетом сохранения у больной вирусемии гепатита А судить о дебюте аутоиммунного гепатита не представлялось возможным. Выявленные ранее аутоантитела (LC-1 и gp 210) могут определяться и у больных с текущей вирусной инфекцией, в связи с чем в период наблюдения не являлись основанием для установления диагноза АИГ. Пациентка была направлена повторно к инфекционисту для дальнейшего наблюдения.

23.08.2019 получен отрицательный результат повторного исследования на РНК вируса гепатита А на фоне сохраняющегося высокого цитолиза. В связи с сохраняющейся цитолитической активностью на фоне отсутствия РНК

ВГА пациентке 25.08.2019 выполнена пункционная биопсия печени для уточнения диагноза.

Морфологическое заключение: портальные тракты расширены, значительно инфильтрированы лимфоцитами с примесью плазмочитов и умеренно фиброзированы. От них отходят соединительнотканые септы, которые в некоторых случаях достигают соседних портальных трактов. Участки перисинусоидального и диффузного перигепатоцеллюлярного фиброза. Портальные тракты содержат по три-четыре мелких желчных протока. Клетки эпителия желчных протоков в состоянии дистрофии. Просветы некоторых протоков дилатированы. Целостность пограничной пластинки нарушена, и клетки воспалительного инфильтрата распространяются между гепатоцитами вглубь долек. Мелкие внутридольковые лимфоцитарные инфильтраты. Эмпериоплез отдельных гепатоцитов. Выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. S0, A3, F2. Заключение: аутоиммунный гепатит высокой степени активности. S0, A3, F2.

Больная повторно обсуждена на консилиуме МКНЦ им. А.С. Логинова, в результате которого сформулирован заключительный диагноз: аутоиммунный гепатит, высокая биохимическая активность. Начата гормональная терапия (преднизолон в дозе 40 мг/сут).

Через две недели терапии ГКС отмечено значительное улучшение лабораторных показателей (АЛТ – 317 Ед/л, АСТ – 217 Ед/л), а через два месяца – полная их нормализация. Динамика биохимических показателей крови представлена на рисунке. В контрольном биохимическом анализе крови от 10.11.2019: АЛТ – 47 Ед/л, АСТ – 37 Ед/л. В апреле 2020 г. пациентке был отменен преднизолон в связи с полной клинической и биохимической ремиссией. От повторной пункционной биопсии печени пациентка отказалась, приступила к работе. Продолжено наблюдение у гепатолога МКНЦ им. А.С. Логинова.

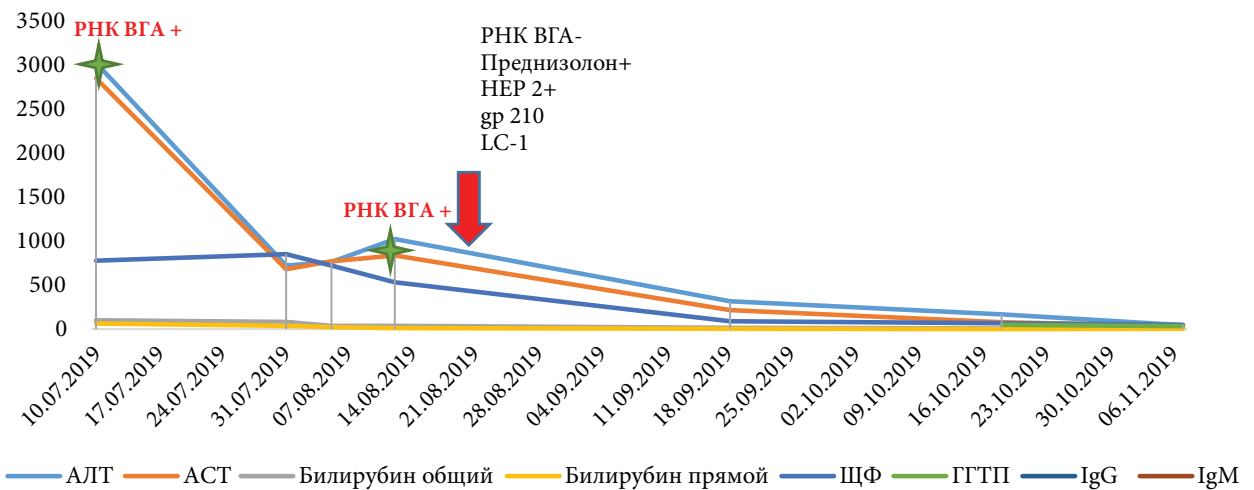
### Обсуждение

Диагноз вирусного гепатита А, подтвержденный выявлением РНК вируса гепатита А методом ПЦР, изначально не вызывал сомнения. С учетом сохраняющегося синдрома цитолиза на фоне отрицательной РНК вируса гепатита А, а также наличия антител к микросомальной фракции печени и почек (LC-1) и антител к интегральному мембранному гликопротеину (gp 210) высказано предположение о развитии аутоиммунного гепатита. Для уточнения потребовалась пункционная биопсия печени, которая подтвердила наше предположение. Положительный результат проведенной иммуносупрессивной терапии также послужил дополнительным подтверждением диагноза АИГ.

С учетом отсутствия заболевания печени в анамнезе, а также минимального фиброза по данным пункционной биопсии печени можно судить о впервые развившемся аутоиммунном гепатите после перенесенного острого вирусного гепатита А.

Изучение роли вирусов в этиологии и патогенезе АИЗП имеет особое значение в связи с тем, что проблема вирусных гепатитов далека от решения.

В последние годы данная проблема не становится менее актуальной по мере расширения знаний в области молекулярной биологии и вирусологии. Ранее в литературе уже



Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза; ВГА – вирус гепатита А.

### Динамика лабораторных показателей пациентки Г.

сообщалось о вирусе гепатита А как об инициирующем факторе АИГ. Vento и соавт. в проспективном исследовании 58 здоровых родственников пациентов с АИГ обнаружили, что в течение четырехлетнего наблюдения субклинический острый гепатит А был выявлен у трех человек. У двух из них развился АИГ типа 1 в течение пяти месяцев. У этих больных до развития острой вирусной инфекции гепатита А был обнаружен дефект супрессорно-индукторных Т-лимфоцитов, контролирующих иммунный ответ на рецептор асиалогликопротеина (антиген, экспрессирующийся на поверхности гепатоцитов). Кроме того, специфические хелперные Т-клетки и антитела к рецептору асиалогликопротеина сохранялись и увеличивались после острого гепатита А. Авторы предполагают, что у восприимчивых лиц ВГА может быть триггером АИГ [22]. В более позднем исследовании немецкими учеными были опубликованы результаты работы, где ретроспективно была изучена частота выявления антител класса IgG к вирусам гепатитов А, В и Е у 219 пациентов с АИГ. Anti-HAV были обнаружены в 43,5% случаев [24].

В нашем ранее проведенном и опубликованном исследовании [25] распространенности маркеров перенесенного вирусного гепатита А, В, Е у пациентов с АИЗП в целом выявлена достоверно более высокая распространенность anti-HAV (64%) по сравнению с контрольной группой условно здоровых пациентов (без заболеваний печени).

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможную роль ВГА в качестве триггера АИГ. Роль ВГА в этиологии АИГ, очевидно, требует дальнейшего изучения. Не исключено, что у лиц, генетически предрасположенных к АИГ, некоторые факторы окружающей среды (вирусные инфекции, сигаретный дым, ультрафиолетовое излучение, лекарства и др.) могут вызывать выраженный окислительный стресс, обуславливающий эпигенетические модификации, приводящие к усиленным аутоиммунным реакциям. Таким образом, пациенты, перенесшие ВГА, составляют группу риска по развитию АИГ и подлежат более тщательному наблюдению со стороны гастроэнтеролога и гепатолога. ●

### Литература

1. Jeong S.H. Current epidemiology and clinical characteristics of autoimmune liver diseases in South Korea. Clin. Mol. Hepatol. 2018; 24: 10–19.
2. Москалец Т.В., Варламова Т.В., Доршакова Н.В., Карапетян Т.А. Роль инфекций в развитии аутоиммунных заболеваний. Казанский медицинский журнал. 2017; 98 (4): 14–19.
3. Lohse A.W., Gerken G., Mohr H., et al. Relation between autoimmune liver diseases and viral hepatitis: clinical and serological characteristics in 859 patients. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 1995; 33 (9): 527–533.
4. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина, 1981.
5. Буеверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017; 27 (2): 27–33.
6. Бурневич Э.З., Арион Е.Л. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний. Здоров'я України. 2010; 2: 43.
7. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Абдурахманов Д.Т. и др. Ключевые положения Российского консенсуса по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Фарматека. 2017; 5 (17): 47–55.
8. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Современные терапевтические схемы лечения аутоиммунного гепатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2009; 19 (4): 4–12.



9. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита. Фарматека. 2006; 1 (116): 28–34.
10. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2018.
11. Хронический аутоиммунный гепатит. Заболевания печени и желчных путей. Под ред. Ш. Шейлок, Дж. Дули. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
12. Lv T, Li M., Zeng N., et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. J. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 34: 1676–1684.
13. Mieli-Vergani G., Vergani D., Czaja A.J., et al. Autoimmune hepatitis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2018; 12 (4): 18017.
14. Gronbæk L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. J. Hepatol. 2014; 60: 612–617.
15. Christen U., Hintermann E. Pathogen infection as a possible cause for autoimmune hepatitis. Int. Rev. Immunol. 2014; 33 (4): 296–313.
16. Melnick J.L. Properties and classification of hepatitis A virus. Vaccine. 1992; 10 (1): 24–26.
17. World Health Organization. Hepatitis A. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>.
18. Foster M.A., Hofmeister M.G., Kupronis B.A. Increase in hepatitis A virus infections – United States, 2013–2018. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2019; 68: 413–415.
19. Wasley A., Fiore A., Bell B.P. Hepatitis A in the era of vaccination. Epidemiol. Rev. 2006; 28: 101–111.
20. Hilzenrat N., Zilberman D., Klein T., et al. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patient: is it triggered by acute viral hepatitis A? Dig. Dis. Sci. 1999; 44: 1950–1952.
21. Huppertz H.I., Treichel U., Gassel A.M., et al. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. J. Hepatol. 1995; 23 (2): 204–208.
22. Muñoz Bertrán E., Salazar V.R., Robles F.H., et al. Autoimmune hepatitis caused by acute hepatitis due to hepatitis A virus. Gastroenterol. Hepatol. 2002; 25: 501–504.
23. Rahaman S.M., Chira P., Koff R.S. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am. J. Gastroenterol. 1994; 89: 106–108.
24. Singh G., Palaniappan S., Rotimi O., Hamlin P. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. J. Gut. 2007; 56: 304.
25. Tanaka A. Autoimmune hepatitis. Gut Liver. 2020; 14 (4): 430–438.
26. 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.
27. 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. Lancet. 1991; 337 (8751): 1183–1187.
28. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита. Фарматека. 2006; 1 (116): 28–34.
29. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю. и др. Вирусные гепатиты: прогнозы и проблемы. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. М.: Бионика Медиа, 2019.
30. Jefferies M., Rauff B., Rashid H., et al. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. World J. Clin. Cases. 2018; 6 (13): 589–599.
31. Kawashima M., Hitomi Y., Aiba Y., et al. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. Hum. Mol. Genet. 2017; 26 (3): 650–659.
32. 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.
33. Taubert R., Diestelhorst 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; 8: 17452.
34. Rahaman S.M., Chira P., Koff R.S. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am. J. Gastroenterol. 1994; 89: 106–108.

### Viral Hepatitis A as the Trigger of Autoimmune Hepatitis: Clinical Observation

E.S. Sbikina<sup>1</sup>, S.N. Batskikh, PhD<sup>1</sup>, E.V. Vinnitskaya, PhD<sup>1</sup>, Yu.G. Sandler, PhD<sup>1</sup>, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.<sup>1</sup>, T.Yu. Khaimenova, PhD<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> Tver State Medical University

Contact person: Evgenia S. Sbikina, [esbikina@gmail.com](mailto:esbikina@gmail.com)

*Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare disease, which etiology remains unknown. Among many factors that may be responsible for the development of AIH, special attention is paid to the role of microorganisms, in particular hepatitis viruses. There is a hypothesis about the trigger role of hepatitis viruses in the development of AIH. There are a small number of reports of the development of AIH after acute hepatitis A. The article presents the clinical observation of a patient with AIH that developed immediately after acute viral hepatitis A.*

**Key words:** autoimmune hepatitis, viral hepatitis A, autoimmune liver diseases