



Клинический случай аутоиммунного гепатита 1 типа у ребенка 10 лет

О.А. Асатрян ✉, К.Г. Симонян, Р.В. Апресян, Т.В. Саргсян, Н.Р. Оганесян

Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци; Республика Армения, г. Ереван

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Демонстрация клинического случая аутоиммунного гепатита (АИГ) 1 типа у пациентки в возрасте 10 лет.

Основные положения. Некоторые инфекции могут вызывать бессимптомный и самокупирующийся гепатит, в то время как другие способны приводить к тяжелому острому гепатиту и/или служить триггером для АИГ у детей. Представлен случай ранее здоровой 10-летней девочки с синдромом цитолиза и холестаза, у которой отмечались повышение активности сывороточных трансаминаз, положительный серологический анализ на вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), свидетельствующий о недавней инфекции ВЭБ, и положительные антитела к гладкомышечным клеткам (anti-smooth muscle antibody), характерные для начала АИГ 1 типа. Биопсия печени также показала типичную для АИГ картину с признаками портального воспаления и интерфейсного гепатита. Гепатит, связанный с ВЭБ, был исключен отрицательным результатом полимеразной цепной реакции на ВЭБ в сыворотке.

Заключение. Приведенный клинический случай предполагает, что у детей с холестатическим гепатитом положительный серологический анализ на ВЭБ не может исключить наличие других причин заболевания печени. В этом контексте АИГ следует рассматривать как альтернативный диагноз, особенно при обнаружении специфических печеночных аутоантител. Биопсия печени представляется обязательной для установления правильного и своевременного диагноза АИГ.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, вирус Эпштейна — Барр, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение уровня антител к гладкомышечным клеткам.

Для цитирования: Асатрян О.А., Симонян К.Г., Апресян Р.В., Саргсян Т.В., Оганесян Н.Р. Клинический случай аутоиммунного гепатита 1 типа у ребенка 10 лет. *Doctor.Ru.* 2023;22(7):58–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-58-61



A Clinical Case of Autoimmune Hepatitis Type 1 in a Patient Aged 10 Years

O.A. Asatryan ✉, K.G. Simonyan, Hr.V. Apresyan, T.V. Sargsyan, N.R. Hovhannisyan

Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi; 2 Koryun Str., Yerevan, Armenia 0025

ABSTRACT

Aim. To demonstrate a clinical case of autoimmune hepatitis type 1 in a patient aged 10 years.

Key points. Certain infections can cause frequently asymptomatic and self-limited hepatitis, while others may result to severe acute hepatitis and/or act as a trigger for autoimmune hepatitis in young children. We present the case of a previously healthy 10-year-old girl with a syndrome of cytolysis and cholestasis who had elevated serum transaminases, Epstein — Barr virus (EBV) serology compatible with recent EBV infection, and positive anti-smooth muscle antibody characteristic of onset autoimmune hepatitis type 1. Liver biopsy was also typical of autoimmune hepatitis as attested by the presence of portal inflammation and interface hepatitis. Persistent EBV-related hepatitis was excluded by negative serum EBV-PCR.

Conclusion. The presented clinical case suggests that in children with cholestatic hepatitis, positive EBV serology cannot exclude the presence of other causes of liver disease. In this context, autoimmune hepatitis should be considered as an alternate diagnosis, particularly when there is specific liver-related autoantibody detection. In such conditions, a liver biopsy seems mandatory to achieve a correct and on-time diagnosis of a poor prognostic disease such as autoimmune hepatitis.

Keywords: autoimmune hepatitis, Epstein — Barr virus, liver transaminase elevation, anti-smooth muscle antibody.

For citation: Asatryan O.A., Simonyan K.G., Apresyan Hr.V., Sargsyan T.V., Hovhannisyan N.R. A clinical case of autoimmune hepatitis type 1 in a patient aged 10 years. *Doctor.Ru.* 2023;22(7):58–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-58-61

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени неизвестной этиологии трудно диагностировать на основании данных анамнеза, физического осмотра и обычных лабораторных исследований. Из-за региональных и расовых различий сообщаемая частота необъяснимых заболеваний печени у детей варьирует от 10 до 50% [1–4]. Причина таких болезней у детей до сих пор не установлена. Однако ведущая гипотеза состоит в том, что инфекционный агент является основным пусковым механизмом или фактором риска.

По этиологии необъяснимые заболевания печени можно разделить на инфекционные и неинфекционные. Обычные вирусы (вирусы гепатитов А, В, С, D и Е), вызывающие острый

вирусный гепатит, не поддаются обнаружению; инфекции, в т. ч. вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, бактерии, грибки и паразиты, по-прежнему являются распространенными причинами поражения печени [5–9].

ВЭБ вызывает множество заболеваний — от легкого инфекционного мононуклеоза до В-клеточной лимфомы. Поражение печени при ВЭБ-инфекции имеет характер острого гепатита с легким или умеренным повышением активности aminotransferaz, редко наблюдается значительный холестаз, сопровождающийся повышением уровня билирубина [10]. Острая или латентная ВЭБ-инфекция уже предполагалась при аутоиммунном процессе у взрослых, в частности

✉ Асатрян Ольга Артуровна / Asatryan, O.A. — E-mail: olya_asatryan@yahoo.com

при аутоиммунном гепатите (АИГ) [11, 12], это прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся гипергаммаглобулинемией, циркулирующими аутоантителами, ассоциацией с человеческими лейкоцитарными антигенами.

Представляем интересный, на наш взгляд, случай АИГ, с которым недавно столкнулась команда врачей Университетского больничного комплекса «Мурацан» Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В больничный комплекс «Мурацан» (г. Ереван) 15 мая 2022 года поступила ранее здоровая девочка в возрасте 10 лет с жалобами на утомляемость, тошноту, боли в животе и артралгию. Последние 2 года после перенесенной инфекции COVID-19 у ребенка часто появлялась усталость. В семейном анамнезе аутоиммунные заболевания отсутствовали. Девочка должным образом не прививалась, прививки от вирусов гепатитов А и В также не проводились.

При объективном осмотре ребенок был афебрилен и слаб, с легкой желтухой кожи и склер, лимфаденопатия не наблюдалась. При аускультации легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, шумы не выслушивались.

Болезненность при пальпации живота, выявлена гепатоспленомегалия (печень +2 см, селезенка +1,5 см из-под края реберной дуги). Стул 1–2 раза в день, оформленный, коричневый, без примесей. Мочеиспускание безболезненное, цвет без особенностей.

При поступлении сделаны следующие лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на гепатиты В и С, анализ мочи на определение меди, обследование глаз на выявление колец Кайзера — Флейшера. Результаты анализов отражены в таблице 1.

Другие бактериальные и вирусные инфекции также не найдены (реакция Райта — Хеддельсона, сифилис, туберкулез, ВИЧ, иерсиниоз, Q-лихорадка, COVID-19). ВЭБ VCA-изотипа — специфические антитела IgM и IgG были положительными (IgM — 24,7 АУ/мл; IgG — 50,0 АУ/мл), хотя результат ПЦР на ВЭБ в сыворотке оказался отрицательным. При исследовании на аутоантитела методом иммунофлуоресценции обнаружены ANA в титре 1 : 5120 (положительный титр < 1 : 80) и антитела к гладкомышечным клеткам (anti-smooth muscle antibody, анти-SMA) в титре 1 : 5120 (положительный титр < 1 : 80); результаты анализов на AMA, анти-LKM и двухцепочечную ДНК были отрицательными.

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы показало увеличенные размеры печени и селезенки, нормальную паренхиму печени и нормальное внутри- и внепеченочное билиарное дерево, магнитно-резонансная холангиография не была проведена должным образом вследствие некачественного выполнения инструкции. Из-за динамического повышения активности печеночных ферментов по жизненным показателям (активность трансаминаз повышалась достаточно быстро) начато лечение дексаметазоном (0,5 мг/кг), и на его фоне наблюдалась положительная динамика.

После всех перечисленных лабораторно-инструментальных исследований выполнена также биопсия печени. Биопсия печени показала хронический активный гепатит, который гистологически соответствовал АИГ. Дольковая архитектура печени сохранена, но были очевидны лобулярный гепатит, портальное воспаление с преобладанием Т-лимфоцитов и плазматических клеток и интерфейсный

гепатит. Между портальными трактами имелся фиброз, а показатель активности гистологического индекса равнялся 7 (воспаление 6 и стадия фиброза 1).

Зафиксированы портальная/перипортальная активность 3-й степени, умеренный интерфейсный гепатит с вовлечением всех портальных трактов; дольковая активность 3-й степени, умеренная (сливной некроз — скопление мертвых гепатоцитов). Объем фиброза соответствовал стадии 1; имело место фиброзное расширение ворот.

Диагноз АИГ 1 типа (АИГ-1) поставлен на основании клинических, биохимических, иммунологических и гистологических данных и после исключения других известных причин заболевания печени, которые могут иметь общие серологические и гистологические признаки с АИГ (например, гепатиты В, С и Е, болезнь Вильсона, неалкогольный стеатогепатит и лекарственное заболевание печени) (табл. 2).

Лечение преднизолоном (1 мг/кг/сутки) назначили сразу же после подтверждения диагноза. Через 2 недели наблюдалась частичная положительная динамика: активность трансаминаз понизилась вдвое, к лечению был добавлен азатиоприн.

Необходимо отметить, что положительные ВЭБ-IgM, ВЭБ-IgG затруднили дифференциальную диагностику, хотя нельзя исключить возможность ложноположительного результата

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациентки

Table 1. Patient's laboratory results

Параметр	Результат	Референсные значения
Аспартатамино-трансфераза, ЕД/л	328	< 35
Аланинамино-трансфераза, ЕД/л	319,2	< 40
Билирубин общий, мкмоль/л	27,1	3,4–20,5
Билирубин прямой, мкмоль/л	17,6	< 8,6
Глобулин, г/л	48,3	26–34
Имуноглобулины класса G, г/л	30,6	6,5–16,0
Протромбиновый индекс, %	54,2	80–100
γ-глутамилтрансфераза, ЕД/л	120	< 32
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	234,8	< 104
Белок общий, г/л	90,6	60–80
Имуноглобулины класса A, г/л	2,12	1,5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	35	< 20
Сывороточная амилаза	в норме	–
Сывороточная липаза	в норме	–
α1-антитрипсин	отрицательный	–
α-фетопроtein	в норме	–
Общая медь*	в норме	–
Обследование глаз (кольца Кайзера — Флейшера)	нет	–
Гепатит В	отрицательный	–
Гепатит С	отрицательный	–

Примечание. * Медь в моче не определялась.

Note. * Urine copper: negative.

Таблица 2. Предлагаемые критерии оценки для диагностики ювенильного аутоиммунного заболевания печени
Table 2. Proposed assessment criteria for the diagnostics of juvenile autoimmune hepatic disorder

Критерий	Значение	Баллы	
		аутоиммунный гепатит (АИГ)	первичный склерозирующий холангит
ANA и/или anti-SMA*	> 1 : 20	1	1
	> 1 : 80	2	2
Anti-LKM-1*	> 1 : 10	1	1
	> 1 : 80	2	1
Anti-LC-1	Положительно	2	1
Антирастворимый антиген печени	Положительно	2	2
Периферические антинуклеарные нейтрофильные аутоантитела	Положительно	1	2
Иммуноглобулины класса G	Больше верхних пределов нормы	1	1
	Больше двух верхних пределов нормы	2	2
Результаты гистологического исследования печени	Не исключающие АИГ	1	1
	Типичные для АИГ	2	2
Вирусные гепатиты (А, В, Е), вирус Эпштейна — Барр, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона, лекарственно индуцированное поражение печени	Есть	2	2
Внепеченочные аутоиммунные заболевания	Есть	1	1
Случаи аутоиммунных заболеваний в семье	Есть	1	1
Холангиография	Изменения билиарных протоков отсутствуют	2	-2
	Обнаруживаются патологические изменения желчных протоков	-2	2

Примечание. * Аутоантитела, определяемые с помощью непрямой иммунофлуоресценции.
Note. * Autoantibodies detected by indirect immunofluorescence.

серологического анализа на ВЭБ из-за неспецифической активации В-клеток. Повышение уровня ВЭБ-антител IgG и снижение уровня антител ВЭБ-IgM, а также положительный результат на ВЭБ-ЕА и отрицательный результат ПЦР на ВЭБ в сыворотке свидетельствуют о недавно перенесенной ВЭБ-инфекции, которая спровоцировала развитие АИГ-1.

Биопсия печени является ценным методом при диагностике, прогнозировании и принятии терапевтических решений в отношении пациентов с заболеванием печени, она чрезвычайно важна в случае АИГ [13–17]. Вирусный гепатит ВЭБ был исключен отрицательным результатом ПЦР на ВЭБ. Реакция на иммуносупрессию, в отличие от серьезных обострений, которые были зарегистрированы при вирусных инфекциях, вызванных гепатитами В и С и δ-вирусом или другими гепатотропными вирусами [18], подтверждает наш диагноз. В нашем случае обнаружена и гипергаммаглобулинемия, которая входит в диагностические критерии АИГ.

Начало иммуносупрессии сперва преднизолоном, а затем азатиоприном через 2 недели привело к полной нормализации активности трансаминаз. Однако, поскольку дети с АИГ-1 склонны к рецидивам после прекращения терапии [15], долгосрочный прогноз для нашей пациентки неясен, ей может потребоваться пожизненное лечение азатиоприном и даже небольшими дозами преднизолона.

Похоже, что в нашем случае инфекция ВЭБ спровоцировала развитие АИГ-1, исполняя роль триггера. В одном

исследовании сообщалось о начале АИГ-1 у двух из 7 восприимчивых взрослых после заражения ВЭБ [19], в то время как D. Sabibi [19] описал еще один подобный случай АИГ-1 у одного взрослого пациента.

Другое сообщение о появлении у детей АИГ-1 (не АИГ-2) после инфицирования ВЭБ доступно на японском языке [20].

С патогенетической точки зрения взаимодействие между вирусами и восприимчивыми хозяевами может привести к клиническому развитию аутоиммунитета либо за счет высвобождения цитокинов, которые активируют аутореактивные Т-клетки и модифицируют процессинг и активацию антигена, либо за счет молекулярной мимикрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай показывает, что у детей с длительным холестатическим гепатитом положительный результат серологического анализа на ВЭБ не может исключить наличие тяжелых заболеваний печени, поэтому АИГ следует рассматривать как основной диагноз, а ВЭБ и другие инфекции (в нашем случае также COVID-19) — как триггеры.

В заключение следует отметить, что постановка диагноза АИГ, согласно международным стандартам, основана на определении специфических аутоантител, исключении других причин гепатита (инфекционных гепатитов, гемохроматоза, недостаточности α1-антитрипсина в крови, болезни Вильсона) и проведении биопсии печени.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Асатрян О.А. — написание текста статьи, обследование и лечение пациентки, утверждение рукописи для публикации; Саргсян Т.В. — перевод статьи, обследование и лечение пациентки; Симонян К.Г., Апресян Р.В., Оганесян Н.Р. — обследование и лечение пациентки.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Asatryan, O.A. — text of the article, patient examination and management, approval of the manuscript for publication; Sargsyan, T.V. — translation of the article, patient examination and management; Simonyan, K.G., Apresyan, R.V., Hovhannisyann, N.R. — patient examination and management.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентки.

The study was conducted with the voluntary informed consent of the legal representatives of the patient.

Об авторах / About the authors

Асатрян Ольга Артуровна / Asatryan, O.A. — преподаватель кафедры педиатрии № 1, врач-педиатр, детский гастроэнтеролог, руководитель гастроэнтерологической службы Университетского больничного комплекса «Мурацан» Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: olya_asatryan@yahoo.com

Симонян Карине Грантовна / Simonyan, K.G. — д. м. н., профессор, руководитель Клиники педиатрии № 1 Университетского больничного комплекса «Мурацан», доцент кафедры педиатрии № 1 Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: karinesimonian@mail.ru

Апресян Рипсима Валерьевна / Apresyan, R.V. — преподаватель кафедры инфекционных болезней Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, руководитель Университетского больничного комплекса «Мурацан». 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: hripsimeapresyan@gmail.com

Саргсян Татевик Вардановна / Sargsyan, T.V. — клинический ординатор кафедры детской гастроэнтерологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: email-info@ysmu.am

Оганесян Нуне Рубеновна / Hovhannisyann, N.R. — преподаватель кафедры иммунологии и аллергологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, врач-аллерголог Клиники педиатрии № 2 Университетского больничного комплекса «Мурацан». 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: nuneoganesyan@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Larson-Nath C., Vitola B. Pediatric acute liver failure. *Crit. Care Clin.* 2022;38(2):301–15. DOI: 10.1016/j.ccc.2021.11.015
- Quirós E., Piédrola G., Maroto C. GB virus C in patients with liver disease of unknown etiology. *J. Clin. Lab. Anal.* 2000;14(2):70–2. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2825(2000)14:2<70::AID-JCLA6>3.0.CO;2-M
- Chiou F.K., Logarajah V., Ho C.W.W., Goh L.S. et al. Demographics, aetiology and outcome of paediatric acute liver failure in Singapore. *Singapore Med. J.* 2022;63(11):659–66. DOI: 10.11622/smedj.2021138
- Narkewicz M.R., Dell Olio D., Karpen S.J., Murray K.F. et al. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. *J. Pediatr.* 2009;155(6):801–6.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.06.005
- Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., Levrero M. et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2019;71(2):397–408. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.034
- Mrzljak A., Tabain I., Premac H., Bogdanic M. et al. The role of emerging and neglected viruses in the etiology of hepatitis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2019;21(12):51. DOI: 10.1007/s11908-019-0709-2
- Styczynski J., Czyzewski K., Wysocki M., Gryniewicz-Kwiatkowska O. et al. Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: a multicentre nationwide study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(2):179.e1–10. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.017
- Pelland-Marcotte M.C., Hwee J., Pole J.D., Nathan P.C. et al. Incidence of infections after therapy completion in children with acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia: a systematic review of the literature. *Leuk. Lymphoma.* 2019;60(9):2104–14. DOI: 10.1080/10428194.2019.1573369
- Shaukat A., Tsai H.T., Rutherford R., Anania F.A. Epstein — Barr virus induced hepatitis: an important cause of cholestasis. *Hepatol. Res.* 2005;33(1):24–6. DOI: 10.1016/j.hepres.2005.06.005
- Niller H.H., Wolf H., Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein — Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity.* 2008;41(4):298–328. DOI: 10.1080/08916930802024772
- Vento S., Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun. Rev.* 2004;3(1):61–9. DOI: 10.1016/S1568-9972(03)00053-3
- Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
- Zachou K., Gatselis N., Papadamou G., Rigopoulou E.I. et al. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J. Hepatol.* 2011;55(3):636–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.032
- Mieli-Vergani G., Heller S., Jara P., Vergani D. et al. Autoimmune hepatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009;9(2):158–64. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a1c265
- Papamichalis P.A., Zachou K., Koukoulis G.K., Veloni A. et al. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J. Autoimmune Dis.* 2007;29(4):3. DOI: 10.1186/1740-2557-4-3
- Gatselis N.K., Zachou K., Papamichalis P., Koukoulis G.K. et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig. Liver Dis.* 2010;42(11):807–12. DOI: 10.1016/j.dld.2010.03.005
- Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999;31(5):929–38. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9
- Vento S., Guella L., Mirandola F., Cainelli F. et al. Epstein — Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet.* 1995;346(8975):608–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91438-2
- Cabibi D. Autoimmune hepatitis following Epstein — Barr virus infection. *BMJ Case Rep.* 2008;2008:bcr0620080071. DOI: 10.1136/bcr.06.2008.0071
- Nakajima S., Umebayashi H., Kurosawa R., Imagawa T. et al. A case of autoimmune hepatitis needed to be differentiated from EBV hepatitis, in that the histology of liver biopsy specimen was useful for diagnosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2005;28(3):154–8. DOI: 10.2177/jsci.28.154

Поступила / Received: 27.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 18.10.2023