



Оценка возможного влияния вирусов гепатита на развитие и течение аутоиммунных заболеваний печени

Е.С. Сбикина^{✉1}, Е.В. Винницкая¹, С.Н. Бацких¹, Ю.Г. Сандлер¹, К.Г. Салиев¹, Т.Ю. Хайменова¹, Д.С. Бордин¹⁻³

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Обоснование. Несмотря на хорошо изученный патогенез, этиология аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП) остается неизвестной.

Цель. Определить значение вирусов гепатита А, В, С и Е в развитии и прогрессировании АИЗП.

Материалы и методы. В одноцентровое исследование «случай-контроль» включены 139 пациентов с АИЗП: аутоиммунный гепатит – АИГ ($n=46$), первичный билиарный холангит – ПБХ ($n=74$), первичный склерозирующий холангит ($n=19$). Медиана возраста 56 лет, IQR 48–65 лет. Группу контроля составили 125 человек без заболеваний печени (медиана возраста 55 лет, IQR 46–65 лет). Тестирование образцов сыворотки крови на поверхностный антиген вируса гепатита В и антитела к вирусу гепатита А иммуноглобулин (IgG), к вирусу гепатита Е IgG, к ядерному белку вируса гепатита В IgG, к вирусу гепатита С проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Всем пациентам выполнялась фиброэластометрия печени. Пункционная биопсия печени выполнена 70 пациентам: АИГ ($n=37$), ПБХ ($n=28$) и первичный склерозирующий холангит ($n=5$).

Результаты. Антитела (IgG) к вирусному гепатиту А и В выявлялись у пациентов с АИЗП достоверно чаще, чем в контрольной группе (74,8% против 54,4%; $p<0,001$); Установлено, что вероятность развития АИЗП у пациентов с наличием антител к вирусному гепатиту А, В и Е увеличивается в 2,49 раза (доверительный интервал – ДИ 95% [1,481–4,190]). Выявлен наиболее высокий риск развития ПБХ у пациентов с антителами к вирусному гепатиту А и В (отношение шансов 3,008, ДИ 95% [1,633–5,542] и отношение шансов 2,515, ДИ 95% [1,242–5,093] соответственно). У больных с тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) антитела к вирусному гепатиту А и В выявлялись достоверно чаще, чем у пациентов с F0–F2 [85% против 65%; $p=0,008$].

Заключение. Выявлены связь перенесенных вирусных гепатитов А, В с ПБХ и высокий риск наличия тяжелого фиброза у пациентов с ПБХ и АИГ, что указывает на возможное участие этих вирусов в патогенезе данных заболеваний.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, вирус гепатита, фиброз, цирроз печени

Для цитирования: Сбикина Е.С., Винницкая Е.В., Бацких С.Н., Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Оценка возможного влияния вирусов гепатита на развитие и течение аутоиммунных заболеваний печени. Терапевтический архив. 2023;95(2):173–178. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202113

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of the possible impact of hepatitis viruses on the development and course of autoimmune liver diseases

Evgeniya S. Sbikina^{✉1}, Elena V. Vinnitskaya¹, Sergey N. Batskikh¹, Yuliya G. Sandler¹, Kirill G. Saliev¹, Tatyana Yu. Khaimenova¹, Dmitriy S. Bordin¹⁻³

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Background. Despite the well-studied pathogenesis, the etiology of autoimmune liver disease (AILD) remains unknown.

Aim. To determine the significance of hepatitis A, B, C and E viruses in the development and progression of AILD.

Materials and methods. A single-center case-control study included 139 patients with AILD: autoimmune hepatitis – AIH ($n=46$), primary biliary cholangitis – PBS ($n=74$), primary sclerosing cholangitis – PSC ($n=19$). Median age 56 years, IQR 48–65 years. 125 patients – without liver disease – control group (median age 55 years, IQR 46–65 years). Testing of blood serum samples for anti-HAV IgG, anti-HEV IgG, HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HCV was carried out by solid-phase ELISA. All patients underwent fibroelastography. Needle liver biopsy – 70 patients: AIH ($n=37$), PBC ($n=28$) and PSC ($n=5$).

Results. Ab(IgG) to HAV and HBV were detected in patients with AILD significantly more often than in the control group (74.8% vs 54.4%; $p<0.001$). An increased risk of developing AILD was established in patients with the presence of antibodies to HAV, HBV and HEV (OR 2.491, CI 95% [1.481–4.190]). The highest risk of developing PBC was found in patients with antibodies to HAV and HBV (OR 3.008, 95% CI [1.633–5.542] and OR 2.515, 95% CI [1.242–5.093]). In patients with severe liver fibrosis (F3–F4 according to METAVIR), antibodies to HAV and HBV were detected significantly more often than in patients with F0–F2 [85% vs 65%; $p=0.008$].

Conclusion. In our work, we have demonstrated the relationship of past hepatitis A, B, E and AILD, as well as the high risk of developing severe fibrosis in patients with AILD and markers of hepatitis A and B viruses indicates the possible involvement of these viruses in the pathogenesis of AILD.

Keywords: autoimmune hepatitis, biliary cholangitis, viruses, fibrosis, liver cirrhosis

For citation: Sbikina ES, Vinnitskaya EV, Batskikh SN, Sandler YuG, Saliev KG, Khaimenova TYu, Bordin DS. Assessment of the possible impact of hepatitis viruses on the development and course of autoimmune liver diseases. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):173–178. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202113

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сбикина Евгения Сергеевна – мл. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(905)589-65-52; e-mail: e.sbikina@mknk.ru; ORCID: 0000-0003-2195-9643

[✉]Evgeniya S. Sbikina. E-mail: e.sbikina@mknk.ru; ORCID: 0000-0003-2195-9643

Введение

Актуальность изучения роли вирусов гепатита А, В, С и Е в патогенезе аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП) вызвана резким ростом их распространенности и заболеваемости. Современные показатели заболеваемости АИЗП колеблются от 0,84 до 2,75 случая на 1000 тыс. – для первичного билиарного холангита (ПБХ), от 0,1 до 4,39 – для первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и от 0,4 до 2,39 – для аутоиммунного гепатита (АИГ); распространенность, по разным оценкам (на 100 тыс. населения), для ПБХ варьирует от 1,91 случая до 40,2, для ПСХ – от 0,78 до 31,7, а для АИГ – от 4,8 до 42,9 [1–3].

Изучение влияния вирусов на развитие АИЗП имеет значение в связи с тем, что в настоящее время около 2,3 млрд человек в мире инфицированы одним или несколькими вирусами гепатита [4–6]. Считается, что при определенных условиях вирус гепатита может выступать в роли триггера для АИЗП, запуская иммуноопосредованное воспаление ткани печени, которое может дебютировать после разрешения инфекции [7–12].

Цель исследования – определить значение вирусов гепатита А, В, С и Е в развитии и прогрессировании АИЗП.

Материалы и методы

С 2019 по 2021 г. методом ретроспективного анализа обследованы 266 человек. Проведен сравнительный анализ двух групп (основной группы с АИЗП и группы контроля). Основная группа с АИЗП состояла из 141 пациента старше 18 лет, из них 120 – женщины, которые соответствовали критериям включения – наличие АИЗП; подписанное информированное согласие пациента на проводимое обследование. Критерии невключения: наличие заболевания печени другой этиологии, острый или хронический вирусный гепатит, психические расстройства, наличие трансплантата печени, антител к ВИЧ, беременность и лактация, сопутствующие декомпенсированные заболевания любых органов и систем, онкологическое заболевание любой локализации. Критерии исключения: выявление хронического вирусного гепатита (В и/или С) на этапе скрининга. Всем больным проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, необходимое для установления или подтверждения

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с АИЗП основной и контрольной групп

Table 1. General characteristics of patients with autoimmune liver diseases (AILD), primary and control group

Показатели	АИГ (n=46)	ПБХ (n=74)	ПСХ (n=19)	Все АИЗП (n=139)	Контроль (n=125)
Возраст, годы, Ме [25–75%]	54 [47–64]	59 [52–67]	49 [33–62]	56 [48–65]	55 [46–65]
Женский пол, абс. (%)	39 (85)	70 (94,6)	5 (26,3)	113 (82)	9 (75)
	<i>Раса, абс. (%)</i>				
Монголоидная	1 (2,12)	0	0	1 (0,7)	1 (0,8)
Европейская	45 (97,8)	74 (100)	19 (100)	138 (99,3)	124 (99,2)

диагноза. Группу контроля составили 125 человек без заболеваний печени.

Факт вакцинации против гепатита А и В все пациенты с АИЗП и обследуемые контрольной группы отрицали. При обследовании у 2 пациентов с АИГ выявлены антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), методом полимеразной цепной реакции обнаружена РНК вируса гепатита С, диагностирован хронический вирусный гепатит С. В соответствии с критериями исключения пациенты выведены из исследования. Все пациенты являлись негативными по поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg). Таким образом, основная группа с АИЗП составила 139 человек. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп представлена в **табл. 1**.

Оценка стадии фиброза по данным биопсии печени и/или фиброэластометрии печени показала высокую частоту тяжелого фиброза F3–F4 (более 50%) в группах АИГ и

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0344-8375

Башкич Сергей Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-5917-203X

Санлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4291-812X

Салиев Кирилл Германович – мл. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4581-7052

Хайменова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд. хронических заболеваний печени ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4599-4040

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

Elena V. Vinnitskaya. ORCID: 0000-0002-0344-8375

Sergey N. Batskikh. ORCID: 0000-0002-5917-203X

Yuliy G. Sandler. ORCID: 0000-0003-4291-812X

Kirill G. Saliev. ORCID: 0000-0002-4581-7052

Tatyana Yu. Khaimenova. ORCID: 0000-0002-4599-4040

Dmitry S. Bordin. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Таблица 2. Совокупная распространенность антител к вирусам гепатитов А, В, Е у пациентов с АИЗП**Table 2. Cumulative prevalence of antibodies to hepatitis A, B, E viruses in patients with AILD**

Показатели	АИГ (n=46)	ПБХ (n=74)	ПСХ (n=19)	Все АИЗП (n=139)	Контроль (n=125)
anti-HAV IgG, anti-HEV IgG, anti-HBc IgG, абс. (%)	30 (65)	61 (82)	13 (68)	104 (74,8)	68 (54,4)
p-value*	0,205	<0,001*	>0,05	<0,001*	

*Здесь и далее в табл. 8, 9: p – различия показателей статистически значимы.

Таблица 3. Распространенность антител к вирусам гепатитов А, В, Е у пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ**Table 3. Prevalence of antibodies to hepatitis A, B, E viruses in patients with autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC)**

Показатели	АИГ (n=46)	ПБХ (n=74)	ПСХ (n=19)	АИЗП (n=139)	Контрольная группа (n=125)
anti-HAV, абс. (%)	24 (52)	52 (70)	11 (58)	87 (64)	55 (44)
p-value	0,342	<0,005	>0,05	<0,005	–
anti-HBc, абс. (%)	9 (19)	22 (29,7)	5 (26)	36 (26)	18 (14)
p-value	0,412	<0,005	0,187	0,031	–
anti-HEV, абс. (%)	8 (17)	11 (14)	2 (10)	21 (15,1)	11 (8,8)
p-value	0,113	0,188	0,807	0,117	–
anti-HCV	0	0	0	0	0

ПСХ. Диагноз ПСХ установлен на основании клинических данных и результатов данных магнитно-резонансной холепанкреатографии, а в ряде случаев – морфологического исследования. Диагноз ПБХ основывался на клинических данных, выявлении антинуклеарных антител к sp100, gp210, митохондриальных аутоантител (AMA M2), результатах морфологической оценки биоптата печени. Диагноз АИГ установлен на основании критериев Международной группы по изучению АИГ от 1999 г. [13]. Анализ временных промежутков от перенесенного вирусного гепатита до дебюта АИЗП оказался невозможным. Медиана возраста составила 56 лет, и ни у кого из пациентов данных, подтверждающих факт перенесенного гепатита, не сохранилось. Тестирование образцов сыворотки крови на антитела к вирусу гепатита А (anti-HAV) иммуноглобулин (Ig)G, к вирусу гепатита Е (anti-HEV) IgG, HBsAg, антитела к ядерному белку вируса гепатита В (anti-HBc) IgG, anti-HCV проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. От anti-HBc-позитивных больных образцы крови (а в случае выполнения пункционной биопсии печени – биоптат печени) исследовали на наличие ДНК вируса гепатита В с помощью полимеразной цепной реакции с нижним пределом обнаружения 10 МЕ/мл (от 5 копий).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов непараметрического анализа одномоментно. Использовалась программа Statistica 12. Количественные данные оценивались на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В связи с тем, что распределение совокупностей отличалось от нормального для описания полученных количественных показателей, использовались значения медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). При сравнении групп по качественным признакам применялись χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера, а при количественных признаках применялся U-критерий Манна–Уитни. Полученные различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Для того чтобы оценить взаимосвязь между АИЗП у лиц, пере-

несших инфекции (вирусный гепатит А, В, Е), проводились расчеты отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

По результатам скрининга основную группу составили 139 человек – ПБХ (n=74), АИГ (n=46), ПСХ (n=19). Проведен анализ распространенности маркеров вирусов гепатита – антител класса IgG anti-HAV, anti-HEV, anti-HBc в группе пациентов с АИЗП по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

В группе пациентов с АИЗП маркеры вирусов гепатита достоверно чаще встречались, чем в группе условно здоровых лиц (74,8% против 54,4%; $p < 0,001$).

Анализ распространенности антител к вирусам гепатита А, В и Е в каждой из подгрупп (ПБХ, ПСХ, АИГ) показал наиболее высокую и достоверно значимую распространенность в группе с ПБХ по сравнению с контрольной группой.

Распространенность каждого из маркеров вирусов гепатита А, В, Е в общей группе АИЗП представлена в табл. 3. Анализ частоты выявления каждого из маркеров вирусов гепатита в группе АИЗП продемонстрировал большую распространенность anti-HAV (64%) и anti-HBc (26%). Также показано и преобладание anti-HEV в группе АИЗП – 15,1% против 8,8% в группе сравнения, однако достоверность этих отличий доказать не удалось, вероятно, из-за недостаточного размера выборки.

В группе ПБХ нам впервые удалось выявить достоверно более высокую распространенность антител к вирусам гепатита А и В – $p < 0,005$. Однако достоверно значимой ассоциации anti-HEV и ПБХ не получено, вероятно, в связи с малой выборкой этих пациентов.

Установлена более высокая распространенность маркеров вируса гепатита А, В, Е (IgG) в когорте пациентов с АИЗП по сравнению с группой контроля (74,8% против 54,4%; $p < 0,001$), что позволяет сделать вывод о возможном влиянии вирусов гепатитов А, В и Е на развитие АИЗП.

Таблица 4. Риск развития АИЗП у пациентов с наличием anti-HAV**Table 4. Risk of AILD progression in patients with anti-HAV**

	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

Таблица 5. Риск развития АИЗП у пациентов с наличием антител к вирусу гепатита В (anti-HBc)**Table 5. Risk of AILD progression in patients with antibodies to hepatitis B virus (anti-HBc)**

	ОШ	S	ДИ 95%
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 лиц с маркерами вирусов гепатита А, В, Е

В результате исследования установлено, что у пациентов, перенесших один из вирусных гепатитов А, В, Е, шансы развития АИЗП выше почти в 2,5 раза – ОШ 2,491; S 0,265 (95% ДИ 1,481–4,190). Рассчитаны шансы развития АИГ, ПБХ и ПСХ в отдельности и в целом для всей группы АИЗП у пациентов, имевших антитела к вирусу гепатита А (ни один из обследуемых не вакцинирован против гепатита А).

Наличие антител к вирусу гепатита А увеличивает шансы развития АИЗП в 2,1 раза (95% ДИ 1,301–3,485), а шансы развития ПБХ – в 3 раза (95% ДИ 1,633–5,542). Результаты представлены в **табл. 4**.

Аналогично проводился расчет риска развития АИГ, ПБХ и ПСХ в отдельности и для общей группы АИЗП для пациентов с наличием anti-HBc. Результаты отражены в **табл. 5**.

У пациентов с наличием anti-HBc получен достоверно высокий риск развития АИЗП и ПБХ.

Те же данные приведены и для определения влияния вирусного гепатита Е в качестве фактора риска развития АИГ, ПБХ или ПСХ (**табл. 6**). Из табл. 6 видно, что для пациентов с наличием антител к вирусу гепатита Е достоверного повышения вероятного развития АИЗП не обнаружено.

В целом полученные результаты демонстрируют высокий риск развития АИЗП у пациентов, перенесших вирусные гепатиты А и В. Внутри отдельных групп анализ показал, что вероятность развития ПБХ увеличивается в 2,5 раза у пациентов с наличием антител к вирусу гепатита В и в 3 раза – при наличии антител к вирусу гепатита А.

У пациентов с наличием антител к вирусу гепатита Е достоверных данных, указывающих на риск развития АИЗП, не получено, вероятно, из-за малой выборки обследуемых.

Риск развития тяжелого фиброза у пациентов с АИЗП и маркерами вирусов гепатитов А, В, Е

В нашем исследовании проводилась оценка стадии фиброза методом фиброэластометрии и пункционной

Таблица 6. Риск развития АИЗП у пациентов, перенесших вирусный гепатит Е**Table 6. Risk of AILD progression in patients who have undergone viral hepatitis E**

	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

Таблица 7. Распределение пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ по стадиям фиброза**Table 7. Patients with AIG, PBC, PSC by fibrosis stage**

Стадия фиброза по шкале Metavir, абс. (%)	АИГ (n=46)	ПБХ (n=74)	ПСХ (n=19)
F0–2	22 (48)	41 (55)	9 (47)
F3–4	24 (52)	33 (45)	10 (53)

Таблица 8. Распространенность антител (класса IgG) к вирусам гепатитов А, В, Е в группе АИЗП в зависимости от стадии фиброза**Table 8. Prevalence of antibodies (class IgG) to hepatitis A, B, E viruses in AILD progression group depending on the stage of fibrosis**

Стадия фиброза	АИЗП	
	F0–2 (n=72)	F3–4 (n=67)
anti-HAV IgG, anti-HBc IgG, anti-HEV IgG, абс. (%)	47/72 (65)	57/67 (85)
p-value	0,008*	
anti-HAV IgG, абс. (%)	39/72 (54,1)	48/67 (71)
p-value	0,034*	
anti-HBc IgG, абс. (%)	13/72 (18)	23/67 (34)
p-value	0,029*	
anti-HEV IgG, абс. (%)	13/72 (18)	8/67 (11,9)
p-value	0,315	

биопсии печени, которая проведена 70 пациентам (37 пациентов с АИГ, 28 – с ПБХ и 5 – с ПСХ).

Пациенты распределены по стадиям фиброза на подгруппу с легким и умеренным фиброзом или его отсутствием (F0–F2) и подгруппу с тяжелым фиброзом, включавшую цирроз печени (F3–F4). Результаты представлены в **табл. 7**. Анализ результатов демонстрирует наличие тяжелого фиброза (F3–F4) примерно у 1/2 пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ.

Оценка наличия антител к вирусам гепатитов А, В, Е в группе АИЗП в зависимости от стадии фиброза (**табл. 8**).

У всех пациентов с АИЗП с выявленными маркерами вирусов гепатитов А, В, Е тяжелый фиброз встречался достоверно чаще (85%), чем у пациентов с АИЗП без маркеров вирусов гепатита (65%); $p=0,008$.

Проведен анализ частоты выявления антител к вирусам гепатитов А, В, Е в каждой группе пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ (**табл. 9**).

Таблица 9. Частота выявления антител (anti-HAV, anti-HVc, anti-HEV) у пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ в зависимости от стадии фиброза**Table 9. Antibody detection rate (antibodies-HAV, anti-HVs, anti-HEVs) in patients with AILH, PBC, PSC depending on the stage of fibrosis**

Стадии фиброза	АИГ (n=46)		ПБХ (n=74)		ПСХ (n=19)	
	F0-2 (n=22)	F3-4 (n=24)	F0-2 (n=41)	F3-4 (n=33)	F0-2 (n=9)	F3-4 (n=10)
anti-HAV	n=8/22 (36,6%)	n=16/24 (66,6%)	n=26/41 (63,4%)	n=26/33 (78,7%)	n=5/9 (55,5%)	n=6/10 (60%)
p-value	0,040*		0,151		>0,05	
anti-HVc	n=2/22 (9,09%)	n=7/24 (33,3%)	n=7/41 (17,1%)	n=15/33 (45,4%)	n=4/9 (44,4%)	n=1/10 (10%)
p-value	>0,05		0,008*		>0,05	
anti-HEV	n=4/22 (18,8%)	n=4/24 (16,6%)	n=8/41 (29,51%)	n=3/33 (9,09%)	n=1/9 (11,1%)	n=1/10 (10%)
p-value	>0,05		>0,05		>0,05	

Таблица 10. Риск развития тяжелого фиброза у пациентов с АИЗП с наличием антител к вирусам гепатитов (anti-HAV, anti-HVc, anti-HEV)**Table 10. Risk of developing severe fibrosis in AILD progression patients with the presence of antibodies to hepatitis viruses (anti HAV, anti-HVs, anti-HEVs)**

	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	3,032	0,4	1,324–6,945

Таблица 11. Риск тяжелого фиброза (F3–F4) у пациентов с АИЗП с наличием anti-HAV**Table 11. Risk of severe fibrosis (F3–F4) in patients with AILD progression and anti-HAV**

	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	2,138	0,360	1,056–4,327
АИГ	3,500	0,620	1,039–11,790
ПБХ	2,143	0,535	0,751–6,117
ПСХ	1,200	0,931	0,194–7,441

В результате анализа полученных данных для каждой группы (АИГ, ПБХ, ПСХ) выявлено наличие более тяжелого фиброза печени у больных ПБХ, встречавшихся ранее с вирусом гепатита В, и больных АИГ, перенесших ранее вирусный гепатит А.

Проведен анализ риска развития тяжелого фиброза у пациентов с АИЗП, имевших маркеры вирусных гепатитов А, В, Е, указывающие на перенесенные ранее вирусные гепатиты (табл. 10). Из табл. 10 следует, что шансы развития АИЗП увеличивались в 3 раза у лиц с наличием антител к вирусам гепатитов (anti-HAV, anti-HVc, anti-HEV).

Кроме того, проведены расчеты риска тяжелого фиброза (F3–F4) у больных АИЗП с наличием anti-HAV (табл. 11) anti-HVc (табл. 12) и anti-HEV (табл. 13).

Таким образом, при оценке частоты и риска тяжелого фиброза (F3–F4) у пациентов с АИЗП и маркерами вирусных гепатитов А, В, Е выявлена достоверно более высокая частота тяжелого фиброза ($p=0,008$) по сравнению с больными АИЗП без маркеров вирусных гепатитов. Установлена статистически значимая взаимосвязь между тяжелой стадией фиброза печени (F3–F4) у пациентов с ПБХ, встречавшихся ранее с вирусом гепатита В, и у пациентов с АИГ, имеющих антитела к вирусу гепатита А.

Таблица 12. Риск тяжелого фиброза (F3–F4) у пациентов с АИЗП с наличием anti-HVc**Table 12. Risk of severe fibrosis (F3–F4) in patients with AILD progression and anti-HVc**

	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	2,372	0,400	1,083–5,197
АИГ	4,118	0,867	0,753–22,524
ПБХ	4,048	0,543	1,397–11,725
ПСХ	0,139	1,249	0,012–1,608

Таблица 13. Риск тяжелого фиброза (F3–F4) у пациентов с АИЗП с наличием anti-HEV**Table 13. Risk of severe fibrosis (F3–F4) in patients with AILD progression and anti-HEV**

	ОШ	S	95% ДИ
АИЗП	0,15	0,486	0,238–1,594
АИГ	0,900	0,778	0,196–4,137
ПБХ	0,413	0,722	0,100–1,700
ПСХ	0,889	1,495	0,047–16,662

Обсуждение

В мировой литературе имеются описания единичных клинических наблюдений АИГ после перенесенного вирусного гепатита А. Это первая в Российской Федерации работа, посвященная изучению влияния перенесенной вирусной инфекции (гепатиты А, В и Е) на развитие и прогрессирование не только АИГ, но и ПБХ, и ПСХ.

В нашем исследовании удалось по наличию антител вирусных гепатитов А и В (IgG) подтвердить ассоциацию перенесенных вирусных гепатитов (А и В) с ПБХ, и, несмотря на то, что эта ассоциация не определяет причинно-следственную связь, результаты работы позволили сделать предположение о вовлеченности вирусных гепатитов в патогенез ПБХ. В одном из исследований (А. Lleo, 2016 г.), посвященном изучению распространенности IgG вируса гепатита А у пациентов АИГ, anti-HAV обнаружены в 43,5%. Эти данные сопоставимы с результатами, полученными нами – anti-HAV в группе АИГ выявлены в 52%. Вместе с тем в литературе данные о частоте выявления указанного маркера у больных ПБХ и ПСХ отсутствуют. Достоверно значимой

ассоциации anti-HEV и ПБХ не получено, вероятно, в связи с малой выборкой этих пациентов.

В нашей работе впервые проведено изучение частоты и риска тяжелого фиброза у пациентов с АИЗП и маркерами вирусов гепатитов А, В, Е, что позволило сделать вывод о влиянии перенесенного гепатита В на прогрессирование фиброза при ПБХ и гепатита А – при АИГ, что согласуется с гипотезой о влиянии вирусов гепатитов не только в качестве возможного иницирующего фактора, но и триггерного механизма прогрессирования фиброза.

Заключение

В результате определения распространенности маркеров вирусов гепатитов А, В, С, Е установлено, что антитела класса IgG к вирусам гепатитов А и В выявлялись у пациентов с АИЗП достоверно чаще, чем в контрольной группе (74,8% против 54,4%; $p < 0,001$), что указывает на возможное участие указанных вирусов в этиологии этих заболеваний. Выявлен наиболее высокий риск развития ПБХ у пациентов с антителами к вирусам гепатитов А и В (ОШ 3,008, 95% ДИ [1,633–5,542] и ОШ 2,515, 95% ДИ [1,242–5,093] соответственно).

У больных ПБХ с тяжелым фиброзом печени (F3–F4 по METAVIR) антитела к вирусам гепатитов А и В выявлялись достоверно чаще, чем у пациентов с F0–F2, что указывает на возможное участие этих вирусов в патогенезе ПБХ. Необходимо выделение пациентов, перенесших вирусные гепатиты А и В, в группу повышенного риска развития АИЗП (особенно ПБХ).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

АИГ – аутоиммунный гепатит
АИЗП – аутоиммунные заболевания печени
ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов
ПБХ – первичный билиарный холангит
ПСХ – первичный склерозирующий холангит

anti-HAV – антитела к вирусу гепатита А
anti-HBc – антитела к ядерному белку вируса гепатита В
anti-HEV – антитела к вирусу гепатита Е
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Trivedi PJ, Hirschfield GM. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut*. 2021;70(10):1989-2003. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322362
- Lamba M, Ngu JH, Stedman CAM. Trends in Incidence of Autoimmune Liver Diseases and Increasing Incidence of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):573-9.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2020.05.061
- Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(2):179-89. DOI:10.1007/978-3-030-03535-8_1
- Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., и др. Вирусные гепатиты: прогнозы и проблемы. Эпидемиология и инфекционные болезни. *Актуальные вопросы*. 2019;1:71-80 [Mikhailov MI, Kyuregyan KK, Malinnikova EYu, et al. Viral hepatitis: forecasts and problems. *Epidemiology and infectious diseases. Topical Issues*. 2019;1:71-80 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2019.9.1.71-80
- 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):589-99. DOI:10.12998/wjcc.v6.i13.589
- 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):650-9. DOI:10.1093/hmg/ddw406
- 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(10):1950-2. DOI:10.1023/a:1026645629103
- Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:106-8.
- Singh G, Palaniappan S, Rotimi O, Hamlin PJ. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Gut*. 2007;56(2):304. DOI:10.1136/gut.2006.111864
- Subramanian SK, Patel JM, Younes M, et al. Postinfectious Autoimmune Hepatitis-Induced Liver Failure: A Consequence of Hepatitis A Virus Infection. *ACG Case Rep J*. 2020;7(8):e00441. DOI:10.14309/crj.0000000000000441
- Tanaka H, Tujioka H, Ueda H, et al. Autoimmune hepatitis triggered by acute hepatitis A. *World J Gastroenterol*. 2005;11(38):6069-71. DOI:10.3748/wjg.v11.i38.6069
- 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):1183-7. DOI:10.1016/0140-6736(91)92858-y
- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004. DOI:10.1016/j.jhep.2015.09.016

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2023