

ЗМІСТ / CONTENTS

Shatorna V. F., Lomyha L. L. Analysis of changes in the microelement status of the heart of rats during chronic cadmium intoxication	107	Шаторна В. Ф., Ломига Л. Л. Аналіз змін мікроелементного статусу серця щурів при хронічній інтоксикації кадмієм
Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Morphological changes in the structure of the small intestine wall of pregnant female rats under the influence of chronic administration of cadmium chloride and copper succinate	116	Шаторна В. Ф., Тимчук К. М. Морфологічні зміни структури стінки тонкої кишки вагітних самиць щурів при впливі хронічного введення хлориду кадмію та сукцинату міді
ГІГІЄНА, ЕКОЛОГІЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ / HYGIENE, ECOLOGY AND EPIDEMIOLOGY		
Saveliev A. O. Prostate cancer incidence in the male population of Mykolaiv region and regional features	126	Савельєв А. О. Захворюваність на рак передміхурової залози чоловічого населення Миколаївської області та регіональні особливості
КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА / CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE		
Asgarov I. M., Gasimov N. M., Fattah-Pur V. A., Babayev R. M. Influence of different energy densities of endovenous laser ablation on the results of varicose veins treatment in patients with diabetes mellitus	130	Асгаров І. М., Гасимов Н. А., Фаттах-Пур В. А., Бабаєв Р. М. Вплив різних щільностей енергії при ендовеносній лазерній абляції на результати лікування варикозної хвороби у хворих на цукровий діабет
Bobetska O. P., Zaichko N. V. The effect of lipoic acid, zinc sulfate and sodium thiosulfate on H2S metabolism in cardiovascular system of rats in experimental obesity	134	Бобецька О. П., Заїчко Н. В. Вплив ліпоєвої кислоти, цинку сульфату та тіосульфату натрію на обмін H2S в серцево-судинній системі щурів за експериментального ожиріння
Vasylyv M.-A. L., Masna Z. Z. Analysis of connection variants of frontal sinuses with adjacent cavities	146	Василів М.-А. Л., Масна З. З. Аналіз варіантів сполучення лобових пазух з суміжними порожнинами
Voskresenska L. K., Ryadnova V. V. Comparative analysis of methods of diagnosis of "dry eye" syndrome	150	Воскресенська Л. К., Ряднова В. В. Порівняльний аналіз методів діагностики хвороби «сухого ока»
Danyliuk M. B., Zavhorodniy C. M., Rylov A. I., Kubrak M. A. Results of surgical treatment patients elderly and old age with perforation of stomach and duodenal ulcer	157	Данилюк М. Б., Завгородній С. М., Рилов А. І., Кубрак М. А. Результати хірургічного лікування пацієнтів похилого та старечого віку з перфорацією виразки шлунку та дванадцятипалої кишки
Derbak M. A., Buchok O. V., Boldizhar O. O., Bletskan M. M., Svistak V. V. The effect of complex therapy including vitamin D on the quality of life of patients with chronic hepatitis C combined with chronic pancreatitis	166	Дербак М. А., Бучок О. В., Болдіжар О. О., Блецкан М. М., Свистак В. В. Вплив комплексної терапії із включенням вітаміну D на якість життя хворих на хронічний гепатит С поєднаний із хронічним панкреатитом
Duve Kh. V., Shkrobot S. I., Saliy M. I., Nasalyk R. B. Socio-demographic characteristics of patients with different types of encephalopathies	171	Дуве Х. В., Шкробот С. І., Салій М. І., Насалик Р. Б. Соціо-демографічна характеристика пацієнтів з різними типами енцефалопатій
Zhdan V. N., Kyrian O. A., Babanina M. Yu., Ivanytskyi I. V., Tkachenko M. V., Lebid V. G. Autoimmune hepatitis and the complexity of its management: a clinical case	179	Ждан В. М., Кир`ян О. А., Бабаніна М. Ю., Іваницький І. В., Ткаченко М. В., Лебідь В. Г. Аутоімунний гепатит та складність його ведення: клінічний випадок
Ilyuk O. Yu., Shargorodska I. V. Studying the features of the development, clinical course and surgical treatment of hemophthalmos in Terson's syndrome	188	Ілюк О. Ю., Шаргородська І. В. Дослідження особливостей розвитку, клінічного перебігу і хірургічного лікування гемофтальму при синдромі Терсона
Isgandar M. A. The effect of blood pressure within the range of «130/80 – 139/89 mm Hg» on the magnitude of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus	195	Іскандер М. А. Вплив артеріального тиску у межах «130/80 – 139/89 мм рт. ст.» на рівень серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2 типу

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Duve Khrystyna Volodymyrivna / Дуве Христина Володимирівна
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Ukraine, 46000, Ternopil, 14 Troleibusna str. / Адреса: Україна, 46000, м. Тернопіль, вул. Тролейбусна 14
Tel.: +380680680010 / Тел.: +380680680010
E-mail: duve.khrystyna@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article. / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 30.05.2023 / Стаття надійшла 30.05.2023 року

Accepted 08.11.2023 / Стаття прийнята до друку 08.11.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-179-187

UDC 616.36-002:616.017

Zhdan V. N., Kyrian O. A., Babanina M. Yu., Ivanytskyi I. V., Tkachenko M. V., Lebid V. G.

AUTOIMMUNE HEPATITIS AND THE COMPLEXITY OF ITS MANAGEMENT: A CLINICAL CASE

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

hel_kirjan@i.ua

Autoimmune hepatitis is considered a rare autoimmune inflammatory disease of the liver, which has a high mortality in the absence of therapy. A feature of autoimmune hepatitis is a wide range of clinical symptoms, from asymptomatic (in 25-37% of patients) for several years to an acute course of the disease, which complicates the timely diagnosis of such patients. In addition, the course of autoimmune hepatitis in 14-44% of cases is complicated by other concomitant autoimmune diseases, such as autoimmune thyroiditis or type I diabetes. The complexity of managing patients with autoimmune hepatitis is often due to overlap syndromes with primary biliary cholangitis or primary sclerosing cholangitis. Histological examination and diagnostic markers of autoimmune hepatitis, which has an overlap syndrome with primary biliary cholangitis, play the most important role in the verification of the diagnosis, especially in case of simultaneous manifestation of diseases. This paper presents a clinical case of a patient with a crossover course of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis, which had an asymptomatic onset and required a liver biopsy to confirm the overlap syndrome. We aimed to investigate the possibilities of management and prevention of complications in a patient with autoimmune hepatitis who had an overlap syndrome with primary biliary cholangitis. Using the example of this clinical case, the tactics of preventing the progression of the disease and the possibility of preventing the appearance of side effects of therapy in a patient with the overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis are highlighted. The presented research data may interest family doctors, therapists, gastroenterologists and doctors of other specialties.

Key words: autoimmune hepatitis, overlap syndrome, primary biliary cholangitis, comorbidity, diagnosis.

Connection of the publication with planned research works.

The work was carried out at the Department of Family Medicine and Therapy and is a fragment of the research work "Peculiarities of the course, prognosis and treatment of comorbid conditions in internal organs, taking into account genetic, age-related and genetic aspects" (state registration number: 0118U004461).

Introduction.

In the practical activity of a doctor, there are often clinical cases that require an in-depth diagnostic search and an individual approach to therapy. It is most difficult to determine the cause of the disease and prescribe complex treatment, especially if a comorbid patient needs help. Comorbidity often leads to complications in the therapy of such a patient [1], and cross damage, or overlap syndrome [2], can lead to specific errors in the management of patients.

Among diseases of internal organs, liver diseases are becoming more and more common and require a mul-

tidisciplinary approach to the management of patients. Autoimmune hepatitis (AIH) is an inflammatory liver disease that has autoimmune mechanisms of development and unknown etiology [3]. In addition, AIH affects patients of any age, gender, and ethnic group, but women are affected 6 times more often and have certain geographical features [4, 5].

Clinical manifestations of AIH are variable and diverse, but 25-37% of patients have a long asymptomatic course [6], which complicates the timely establishment of the diagnosis. More often, we observe signs of asthenia in such patients, which are manifested by drowsiness, general malaise and fatigue, and during the examination, we find deviations in liver tests. In patients with an asymptomatic course of AIH, the increase in the level of liver enzymes may decrease spontaneously, and the period before the appearance of symptoms lasts an average of 2 years [7]. Asymptomatic clinical signs of AIH lead to the appearance of cirrhotic changes in the liver in 30% of cases, which are confirmed histologically [4,

8] and have signs of liver decompensation at the beginning of the disease [9]. Therefore, for the diagnosis and timely treatment of AIH, a histological examination of the liver is of utmost importance, and a liver biopsy is a necessary condition for clarifying the diagnosis of AIH [4].

Histological confirmation of AIH helps in cases of seronegative AIH. Such patients, which constitute 19-34%, are defined as AIH, which is pathologically compatible with autoimmune hepatitis but without a positive result for antinuclear antibodies (ANA), smooth muscle antibodies (SMA), or hepatorenal microsomal antigen type 1 (anti-LKM) [6]. Even if autoantibodies are negative at the time of disease manifestation, later these indicators may become positive [3] and the patient in treatment will respond to the use of glucocorticosteroid therapy (GCS) [10]. Histology also helps identify other diseases, such as primary biliary cholangitis (PBC) or primary sclerosing cholangitis, which may overlap with AIH and require therapy correction [11]. The course of AIH is often complicated by other concomitant autoimmune diseases – 14-44% [12], among which the most significant share is the thyroid gland, skin, type 1 diabetes, ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, alopecia areata, and others [3]. AIH type I more often has concomitant autoimmune thyroid disease, while diabetes and autoimmune skin lesions often accompany type II.

In the treatment of patients with AIH, the first-line therapy is the appointment of glucocorticosteroids. At the same time, when using GCS therapy in patients with AIH and when the dose needs to be increased to 1 mg/kg/day, the appearance of numerous side effects is possible, especially if the patient has comorbid pathology. To monitor the occurrence of adverse drug reactions, it is recommended to carry out appropriate tests before the start of therapy and during the treatment of AIH [3, 6].

Thus, the timely diagnosis of AIH, the overlap syndrome with such severe diseases as PBC and the appointment of appropriate therapy, as well as the prevention of complications in such patients, can improve the patient's quality of life and determine the need to study this pathology on the example of the presented clinical case.

The aim of the study.

To investigate the possibilities of management of a patient with autoimmune hepatitis who had an overlap syndrome with primary biliary cholangitis, to consider the necessary tactics for preventing complications in such patients.

Object and research methods.

The study used data from complaints, anamnesis, additional methods of examination, and the medical history of a patient with autoimmune hepatitis, which had a cross course with primary biliary cholangitis. The research was conducted following the Helsinki Declaration on the Protection of Human Rights and Principles of Biomedicine, the relevant laws of Ukraine, and the Convention Council of Europe on human rights. Written informed consent was obtained from the patient to conduct the study, collect and process the obtained data.

Research results.

Patient M., 57 years old, was admitted to the clinic with complaints of general weakness, fatigue, itchy skin, dull aching pains in the right hypochondrium without

radiation, pain in the lumbar spine, nausea (mainly at night), and heartburn.

It is known from the anamnesis that he has had autoimmune hepatitis for 10 years. The disease began at the age of 45, when asthenic manifestations and moderate weakness appeared, which bothered her for 2 years, but the patient did not seek medical help. During the initial visit to the clinic (year 2013), in the objective status of deviations, an increased body weight was found – BMI – 26.5 kg/m², percussive changes in the liver size according to Kurlov: 12x11x10 cm. Also, the liver was determined to be 2 cm from the edge costal arch, smooth, soft, and painless on palpation. The examination revealed an increase in alanine aminotransferase (ALT) – 97 units/l (reference interval <31), aspartate aminotransferase (AST) – 45 units/l (reference interval <31), an increase in C-reactive protein (CRP) from 48 to 96 mg/l (reference interval – less than 6), transabdominal ultrasonography of the liver revealed strengthening of the liver structure and a slight increase in size: hepatic steatosis of the 1st degree. The family doctor considered these changes as manifestations of fatty liver disease, having previously ruled out viral, toxic, drug-induced hepatitis etiology. The prescribed treatment was effective: normalization of liver size and liver samples was noted. It is recommended to carry out lifestyle modification and dietary changes in the future. During the year, the patient felt satisfactory, complaints did not bother her, liver tests had no abnormalities.

In the future (2014), the complaints mentioned above reappeared, and moderate skin itching appeared. When examined by a family doctor, an increase in ALT, AST (3 times), dyslipidemia (increased low-density lipoprotein level – 4.43 mmol/l (reference interval – less than 2.59), very low-density lipoprotein – 1.19 mmol/l (reference interval – 0.26 – 1.0), triglycerides up to 2.27 mmol/l (reference interval – 0.2 – 1.7), cholesterol – 7.4 mmol/l (reference interval – less than 5.2)). The patient was referred to the gastroenterological center to clarify the diagnosis and appropriate therapy.

During the visit to the clinic, there was a suspicion of an autoimmune nature of the liver damage. During the examination, an increased body weight was objectively determined – BMI – 27.9 kg/m², the liver was palpated 4 cm from the edge of the costal arch, smooth, painless on palpation. Among the laboratory-instrumental examinations, deviations were found: an increase in ALT – 91 U/l, AST – 40 U/l, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) – 49 U/l (reference interval – less than 38), cholesterol – 8.6 mmol/l, triglycerides – 2.3 mmol/l, with normal levels of CRP and alkaline phosphatase. During transabdominal liver ultrasonography (ultrasonography), signs of hepatic steatosis of the 1st degree persisted. A viral, toxic, drug-induced cause of hepatitis was again excluded. A blood test for autoimmune liver diseases was carried out and abnormalities were found: antimitochondrial antibodies, by the IFT method (AMA) – titer 1:1000 (reference interval – less than 1:100), antinuclear antibodies, by the IFT method (ANA) – titer 1:1000 (reference interval – less than 1:100), immunoglobulin M – 6.1 g/l (reference interval for adults – 0.40-2.30 g/l), other indicators of the liver profile (anti-LKM-1, anti-LC-1, anti-SLA-LP, SMA, immunoglobulin G) – without deviations. Gastroscopy data revealed no abnormalities, ultrasound of the thyroid gland – without

pathology. Taking into account the detected changes, the patient was diagnosed with autoimmune hepatitis I type/overlap syndrome with primary biliary cholangitis, minimal degree of activity, and appropriate initial therapy (prednisone, ursodeoxycholic acid) was prescribed. For the final verification of the diagnosis, the patient is recommended to undergo a histological examination of the liver.

Liver puncture biopsy and re-examination after 3 months were performed at the clinic in Stuttgart (Germany). A laboratory examination revealed a 2.5-fold increase in ALT, GGT – 43 units/l, an increase in the level of ANA – a titer of 1:160 (reference interval – less than 1:80), an increase in the level of immunoglobulin M to 6.53 g/l (reference interval for adults – 0.40-2.30 g/l). Accordingly, anti-LKM-1, anti-LC-1, anti-SLA-LP, SMA, immunoglobulin G, AMA, levels of blood ceruloplasmin, alpha-1 antitrypsin, alpha-fetoprotein, viral hepatitis (A, B, C, E), cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes, and screening for celiac disease showed no changes. According to the ultrasonography of the liver, steatosis of the first degree was confirmed. During gastroduodenoscopy, portal hypertension and portal hypertensive gastropathy were ruled out.

According to the histological examination of the liver: a minimal degree of portal inflammation was determined, with practically no plasma cells, without significant activity and fibrosis, but partially degeneratively changed bile ducts with cytoplasmic vacuolization were found; signs of centrilobular macrodroplet steatosis (about 5% of hepatocytes). According to the obtained results, the histological conclusion is that the patient has lesions of the biliary tract of a minimal degree, which confirms primary biliary cholangitis (precirrhotic phase) despite the absence of granulomatous changes. According to the histological results, typical signs of active autoimmune hepatitis and manifestations of malignant lesions were not obtained, however, taking into account the results of laboratory examinations and histology, our diagnosis was confirmed: Autoimmune hepatitis I type/overlap syndrome with primary biliary cholangitis, minimal degree of activity. It is recommended to continue taking ursodeoxycholic acid (UDCA) – 13-15 mg/kg, if necessary, add prednisone and azathioprine in a dose of 1-1.5 mg/kg to the therapy. Recommendations for controlling the disease are also provided: control of signs of cholestasis, transaminases, immunoglobulins M and G every 3 months, and ultrasound of the liver every 6 months.

The patient followed the received recommendations and was under the supervision of gastroenterologists for a long time (she took UDCA – 13 mg/kg/day and a maintenance dose of prednisolone 10 mg/day constantly; she did not receive azathioprine due to intolerance). In October 2022, pains appeared in the lumbar region of the spine, and itching of the skin increased. When applied to the gastroenterology center, an objective examination revealed abnormalities: cushingoid face, traces of combing on the skin of the body, weight gain – BMI – 30.1 kg/m², increased blood pressure up to 160/90 mmHg, percussive dimensions of the liver according to Kurlov: 14x13x10 cm, the liver was palpated 4 cm below the edge of the costal arch, smooth, soft, painless on palpation. During further examination (October 13, 2022), an increase in ALT – 80

U/l, AST – 43 U/l, GGT – 92 U/l, immunoglobulin M – 3.64 g/l, ANA – titer 1:320, AMA was revealed – 1:100, with normal indicators of bilirubin, alkaline phosphatase, immunoglobulin G. Examination from (October 31, 2022): ALT – 62.4 units/l; AST – 38.5 units/l; amylase – 64 units/l; GGT – 76.8 units/l; total protein – 77 g; bilirubin 11.5-3.2-8.3 μmol/l; creatinine – 40.6 μmol/l; urea – 7.5 mmol/l; total cholesterol 7.52 mmol/l; viral infections are excluded.

During ultrasound of the liver with 2-D shear wave elastometry, signs of liver fibrosis F2-F3 according to the METAVIR scale (average index of fluctuation from 7.04 kPa to 11.08 kPa) were found, absence of portal hypertension according to the elastometry of the spleen (average index 14.08 kPa). Gastroscopy revealed gastroesophageal reflux disease without esophagitis; portal hypertension is excluded. Ultrasound examination of the thyroid gland: in a typical place, the dimensions are not increased, the heterogeneity of the structure, isoechoic, the isthmus is 3.1 mm, the volume of the right lobe is 8.9 cm³, the left lobe is 7.5 cm³, hyper- and hypoechoic areas are determined in both lobes, focal there are no formations, regional lymph nodes are not palpable. A study of hormones was carried out: an increase in the level of thyroid-stimulating hormone – 10.4 μMo/ml (reference interval – 0.27-4.2), thyroglobulin (antibodies) – 54.3 Mo/ml (reference interval is less than 115.0); antibodies to thyroid peroxidase – 23.7 Mo/ml (reference interval less than 34), free thyroxine – 1.31 ng/dL (reference interval – 0.93-1.7). They were examined by an endocrinologist: Autoimmune thyroiditis. Subclinical hypothyroidism. Selenium preparations, a control study of ultrasound and thyroid hormones in dynamics, with a possible subsequent correction of therapy, were prescribed.

Considering the long-term use of corticosteroid therapy and the appearance of spine pain, densitometry was performed using dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine to rule out possible osteoporosis. According to the examination data, a decrease in bone mineral density was obtained (T-criterion L1-L4 – (-2.3 (77%)), Z-criterion – (-1.3 (85%)), which corresponds to osteopenia of the III degree of severity.

Taking into account the detected changes, the dose of prednisolone was increased to 60 mg/day in the therapy, with a gradual decrease to the maintenance dose when the condition is stabilized, UDCA 15 mg/kg/day, pantoprazole 40 mg was added before breakfast (taking into account the changes detected during fibrogastroduodenoscopy). In view of the high degree of osteopenia, long-term use of corticosteroids, which leads to an increase in the risk of osteoporosis and the development of fractures, the level of 25-hydroxyvitamin D in the serum was examined, and a decrease in the level to 23 ng/ml was found (reference interval – 30-70 ng/ml). Considering the detected changes, drugs were added to the treatment: calcium – 1000 mg/day, vitamin D – 800 IU/day, arterial hypertension was corrected (lisinopril 5 mg / amlodipine 5 mg). Dynamic monitoring is prescribed: constant control of blood pressure, ultrasound of the liver with 2-D shear wave elastometry, densitometry – every 2-3 years, the level of 25-hydroxyvitamin D in blood serum – annually, control of liver samples, clinical blood analysis, immunoglobulin M, G – every 3 months.

Discussion of research results.

AIH is considered a rare disease [6], which has a high mortality in the absence of therapy. The annual incidence of AIH in the world is (2019) 1.37 per 100,000 people (95% confidence interval [CI], 0.95–18.0) and depends on the region of occurrence and age [3]. A feature of AIH is a wide range of clinical symptoms, from asymptomatic for several years to an acute course of the disease [6], which complicates the timely diagnosis of such patients. Overlap syndromes with other liver diseases, such as PPH or primary sclerosing cholangitis, are also common. The prevalence of AIH+PBC overlap syndrome among patients with autoimmune hepatitis averages 8-10% [5, 13]. In such patients, antimitochondrial antibodies (AMA) may be positive in 8-12% of cases, without histological confirmation and the appointment of GCS will be effective [14].

First of all, during the examination of our patient, the duration of asthenic manifestations (for 2 years) that preceded the detection of cytolytic and cholestatic syndromes during the laboratory examination, which made the initial diagnosis difficult, draws attention. Later, the appearance of itchy skin along with asthenic manifestations, an increase in the level of ALT, AST, GGT, and ANA, simultaneously with an increase in the AMA indicator in the patient's blood, made it possible to suspect an overlap syndrome in the patient: autoimmune hepatitis and PBC. According to the data of other authors, the overlap syndrome of AIH+PBC can be diagnosed both as a simultaneous occurrence of diseases – 7.8% of cases, and with different disease manifestations: the first can be established AIH – 1.8%, or PBC – 4.3% of cases [15]. However, the determination of an increase in the blood of only GGT, with the absence of changes in alkaline phosphatase, immunoglobulin G raised doubts about the reliable presence of PBC in the patient, which prompted a puncture biopsy of the liver to verify the diagnosis. The histological confirmation of biliary tract damage made it possible to verify the course of AIH+PBC and prescribe the appropriate long-term therapy.

Later, the patient was also diagnosed with another autoimmune disease: autoimmune thyroiditis, which, according to some authors [3, 12], can complicate the course of AIH type I and require additional therapy.

Despite the prescribed therapy (prednisone, UDHC) and an excellent response to the prescribed treatment,

the patient has a progression of the disease (appearance of signs of liver fibrosis F2 – F3 according to the METAVIR scale according to ultrasound), which is due to the severity of inflammatory and necrotic changes in the liver parenchyma with overlap AIH+PBC syndrome, which are characterized by more aggressive development of the disease, compared to the independent course of AIH, according to scientists [9].

Long-term administration of glucocorticosteroid therapy (GCS) is quite effective in AIH but leads to the appearance of many side effects. We often find in such patients a Cushingoid face, increased body weight, and arterial hypertension [3], also found in our patient. It is known that about 30% of patients with chronic liver disease have osteoporosis regardless of the use of GCS [16]. Taking into account the high risks of osteoporosis and osteoporotic fractures in patients who received prednisone more than 7.5 mg/day or a cumulative dose of 5 g/year, it is recommended to conduct a test to assess the mineral density of bone tissue [17]. It is necessary to reassess the presence of osteoporosis every 1-3 years for patients aged ≥ 40 years who are constantly taking glucocorticoids [18], which will help adjust therapy on time and prevent complications in such patients. In our patient, long-term GCS therapy led to the appearance of osteopenia of the III degree of severity, and in the future, it may progress and increase the risk of spontaneous fractures. Therefore, further management of such patients should include control of bone mineral density with constant prevention of osteoporosis.

Conclusions.

So, this clinical case of management of a patient with such a rare disease as autoimmune hepatitis type I, which had a crossover course with primary biliary cholangitis, provided an opportunity to investigate the peculiarities of the diagnosis and course of the disease, to study possible comorbid conditions in such patients. This disease requires the special attention of doctors during treatment to prevent the progression of the disease and the appearance of complications during therapy.

Prospects for further research.

In the future, it is planned to study the frequency of the course of the overlap syndrome in AIH to analyze the possible early stigmata of the disease and the frequency of complications during specific AIH therapy for their effective prevention.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-179-187

УДК 616.36-002:616.017

Ждан В. М., Кур`ян О. А., Бабаніна М. Ю., Іваницький І. В., Ткаченко М. В., Лебідь В. Г.

АУТОІМУННИЙ ГЕПАТИТ ТА СКЛАДНІСТЬ ЙОГО ВЕДЕННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

hel_kirjan@i.ua

Аутоімунний гепатит вважається рідкісним аутоімунним запальним захворюванням печінки, який має високу летальність при відсутності терапії. Особливістю аутоімунного гепатиту є широкий спектр клінічних симптомів, від безсимптомного (у 25-37% хворих) на протязі кількох років, до гострого перебігу захворювання, що ускладнює своєчасність діагностики таких хворих. Крім цього, перебіг аутоімунного гепатиту в 14-44% випадків ускладнюється іншими супутніми аутоімунними хворобами, такими як аутоімунний тиреоїдит або цукровий діабет I типу. Складність ведення пацієнтів із аутоімунним гепатитом часто обумовлена оверлап-синдромами із первинним біліарним холангітом або первинним склерозуючим холангітом. Найбільш вагома роль у верифікації діагнозу, особливо при одночасній маніфестації захворювань, відводиться гістологічному дослідженню та діагностичним маркерам

аутоімунного гепатиту, що має оверлап-синдром із первинним біліарним холангітом. В даній роботі наведено клінічний випадок пацієнтки із перехресним перебігом аутоімунного гепатиту та первинного біліарного холангіту, що мав безсимптомний початок та потребував проведення біопсії печінки для підтвердження оверлап-синдрому. Нашою метою було дослідити можливості ведення та попередження ускладнень у пацієнта із аутоімунним гепатитом, який мав оверлап-синдром перебігу із первинним біліарним холангітом. На прикладі даного клінічного випадку, висвітлюється тактика попередження прогресування хвороби та можливості профілактики появи побічних проявів терапії у хворого із оверлап-синдромом аутоімунного гепатиту та первинного біліарного холангіту. Представлені дані дослідження можуть зацікавити сімейних лікарів, терапевтів, гастроентерологів та лікарів інших спеціальностей

Ключові слова: аутоімунний гепатит, оверлап-синдром, первинний біліарний холангіт, коморбідність, діагностика.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана на кафедрі сімейної медицини і терапії, є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (№ державної реєстрації: 0118U004461).

Вступ.

В практичній діяльності лікаря досить часто зустрічаються клінічні випадки, які потребують поглибленого діагностичного пошуку та індивідуального підходу до терапії. Найбільш складно визначити причину захворювання та призначити комплексне лікування, особливо якщо допомоги потребує коморбідний пацієнт. Коморбідність часто обумовлює появу ускладнень при лікуванні такого хворого [1], а перехресне ураження, або оверлап-синдром [2], може приводити до певних помилок у веденні пацієнтів.

Серед захворювань внутрішніх органів, хвороби печінки набувають все більшого розповсюдження та потребують мультидисциплінарного підходу у веденні хворих. Аутоімунний гепатит (АІГ) – запальне захворювання печінки, яке має аутоімунні механізми розвитку та невідому етіологію [3]. Крім цього, АІГ хворіють пацієнти будь-якого віку, статі та етнічної групи, однак жінки хворіють в 6 разів частіше та мають певні географічні особливості [4, 5].

Клінічні прояви АІГ мінливі та різноманітні, але 25-37% хворих мають тривалий безсимптомний перебіг [6], що ускладнює своєчасність встановлення діагнозу. Частіше спостерігаємо у таких хворих ознаки астенії, які проявляються сонливістю, загальним нездужанням та втомою, а при обстеженні виявляємо відхилення печінкових проб. У пацієнтів із безсимптомним перебігом АІГ, підвищення рівня печінкових ферментів може зменшуватися спонтанно, а період до появи симптомів триває в середньому 2 роки [7]. Безсимптомність клінічних ознак АІГ приводить до появи в 30% випадків циротичних змін печінки, які підтверджуються гістологічно [4, 8] та мають ознаки печінкової декомпенсації на початку захворювання [9]. Тому для діагностики та своєчасного лікування АІГ гістологічне дослідження печінки має надважливе значення, а біопсія печінки є необхідною умовою для уточнення діагнозу АІГ [4].

Гістологічне підтвердження АІГ допомагає у випадках серонегативного АІГ. Такі пацієнти, які становлять 19-34%, визначаються як АІГ, який патологічно сумісний із аутоімунним гепатитом, але без позитивного результату на антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладких м'язів (SMA) або до печінково-нир-

кових мікросомальних антигенів 1 типу (анти-LKM) [6]. Навіть якщо аутоантитіла негативні при маніфестації хвороби, в подальшому дані показники можуть стати позитивними [3] і пацієнт в лікуванні відповість на застосування глюкокортикостероїдної терапії (ГКС) [10]. Гістологія також допомагає виявити інші захворювання, такі як первинний біліарний холангіт (ПБХ), або первинний склерозуючий холангіт, які можуть мати перебіг оверлап-синдрому при АІГ та потребувати корекції терапії [11]. Перебіг АІГ часто ускладнюється іншими супутніми аутоімунними захворюваннями – 14-44% [12], серед яких найбільшу частку займають ураження щитовидної залози, шкіри, цукровий діабет 1 типу, виразковий коліт, ревматоїдний артрит, гніздова алопеція та інші [3]. АІГ типу I частіше має супутнє аутоімунне захворювання щитовидної залози, тоді як до II типу часто додаються цукровий діабет та аутоімунні ураження шкіри.

В лікуванні пацієнтів із АІГ, терапією першої лінії є призначення глюкокортикостероїдів. В той же час, при застосуванні ГКС терапії у пацієнтів із АІГ та при необхідності підвищення дози до 1мг/кг/добу, можлива поява численних побічних ефектів, особливо якщо пацієнт має коморбідну патологію. Для моніторингу появи побічних лікарських проявів, рекомендовано виконання відповідних тестів до початку терапії та під час лікування АІГ [3, 6].

Таким чином, своєчасність діагностики АІГ, оверлап-синдрому із такими важкими захворюваннями, як ПБХ та призначення відповідної терапії, а також попередження ускладнень у таких хворих можуть покращити якість життя пацієнта та обумовлюють необхідність вивчення даної патології на прикладі представленої клінічного випадку.

Мета дослідження.

Дослідити можливості ведення пацієнта із аутоімунним гепатитом, який мав оверлап-синдром перебігу із первинним біліарним холангітом, розглянути необхідну тактику попередження ускладнень у таких хворих.

Об'єкт і методи дослідження.

В дослідженні використано дані скарг, анамнезу, додаткових методів обстеження, історії хвороби пацієнтки із аутоімунним гепатитом, що мав перехресний перебіг із первинним біліарним холангітом. Дослідження проводили відповідно Гельсінської декларації охорони прав людини та принципів біомедицини, відповідних законів України, конвенції Ради Європи про права людини. Отримано письмову інформовану згоду у пацієнтки на проведення дослідження, збір та обробку отриманих даних.

Результати дослідження.

Пацієнтка М., 57 років, госпіталізована в клініку зі скаргами на загальну слабкість, утомлюваність, свербіж шкіри, тупі розпираючі періодичні болі у правому підребер'ї без іррадіації, біль в поперековому відділі хребта, нудоту (переважно вночі), печію.

З анамнезу відомо, що хворіє на протязі 10 років на аутоімунний гепатит. Захворювання почалось у віці 45 років, коли появились астеничні прояви та помірна слабкість, які турбували на протязі 2-х років, але пацієнтка не зверталась за медичною допомогою. При первинному зверненні в клініку (2013 рік) в об'єктивному статусі із відхилень виявлено підвищену вагу тіла – ІМТ – 26,5 кг/м², перкуторні зміни розмірів печінки за Курловим: 12x11x10 см. Також печінка визначалась на 2 см із-під краю реберної дуги, гладка, м'яка, безболісна при пальпації. При обстеженні виявлено підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) – 97 Од/л (референтний інтервал <31), аспартатамінотрансферази (АСТ) – 45 Од/л (референтний інтервал <31), підвищення С реактивного білку (СРБ) від 48 до 96 мг/л (референтний інтервал – менше 6), при трансабдомінальній ультрасонографії печінки визначено підсилення структури печінки та незначне збільшення розмірів: стеатоз печінки І ступеню. Дані зміни, сімейний лікар розцінив як прояви жирової хвороби печінки, попередньо виключивши вірусну, токсичну, медикаментозно-індуковану етіологію гепатиту. Призначене лікування було ефективним: відмічено нормалізацію розмірів печінки та печінкових проб. Рекомендовано в подальшому провести модифікацію способу життя та дієтичні зміни харчування. Пацієнтка на протязі року почувала себе задовільно, скарги не турбували, печінкові проби не мали відхилень.

В подальшому (2014 рік), знову з'явилися вище згадані скарги, додатково з'явився помірний свербіж шкіри. При обстеженні у сімейного лікаря виявлено підвищення АЛТ, АСТ (в 3 рази), дисліпідемію (підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності – 4,43 ммоль/л (референтний інтервал – менше 2,59), дуже низької щільності – 1,19 ммоль/л (референтний інтервал – 0,26 – 1,0), тригліцеридів до 2,27 ммоль/л (референтний інтервал – 0,2 – 1,7), холестерину – 7,4 ммоль/л (референтний інтервал – менше 5,2)). Пацієнтка була направлена в гастроентерологічний центр для уточнення діагнозу та проведення відповідної терапії.

При зверненні в клініку виникла підозра на аутоімунний характер ураження печінки. При обстеженні об'єктивно визначалась підвищена вага тіла – ІМТ – 27,9 кг/м², печінка пальпувалася на 4 см із-під краю реберної дуги, гладка, безболісна при пальпації. Серед лабораторно-інструментальних обстежень, виявлено відхилення: підвищення АЛТ – 91 Од/л, АСТ – 40 Од/л, гама-глутамілтранспептидаза (ГГТ) – 49 Од/л (референтний інтервал – менше 38), холестерин – 8,6 ммоль/л, тригліцериди – 2,3 ммоль/л, при нормальних показниках СРБ, та лужної фосфатази. При трансабдомінальній ультрасонографії печінки (УЗД) зберегалися ознаки стеатозу печінки І ст. Повторно виключено вірусну, токсичну, медикаментозно-індуковану причину гепатиту. Проведено дослідження крові на аутоімунні захворювання печінки та виявлено відхилення: антимітохондріальні антитіла, методом IFT

(АМА) – титр 1:1000 (референтний інтервал – менше 1:100), антинуклеарні антитіла, методом IFT (АНА) – титр 1:1000 (референтний інтервал – менше 1:100), імуноглобулін М – 6,1 г/л (референтний інтервал для дорослих – 0,40-2,30 г/л), інші показники печінкового профілю (анти – LKM-1, анти-LC-1, анти – SLA-LP, SMA, імуноглобулін G) – без відхилень. Дані гастроскопії не виявили порушень, УЗД щитовидної залози – без патології. Враховуючи виявлені зміни, пацієнтці був встановлено діагноз: Аутоімунний гепатит І тип/оверлап-синдром із первинним біліарним холангітом, мінімальна ступінь активності, призначена відповідна початкова терапія (преднізолон, урсодезоксихолієва кислота). Для остаточної верифікації діагнозу, пацієнтці рекомендовано проведення гістологічного дослідження печінки.

Пункційну біопсію печінки та повторне дообстеження через 3 місяці виконано у клініці м. Штургарт (Німеччина). При лабораторному обстеженні виявлено підвищення вмісту АЛТ у 2,5 разів, ГГТ – 43 Од/л, підвищення рівня АНА – титр 1:160 (референтний інтервал – менше 1:80), підвищення рівня імуноглобуліну М до 6,53 г/л (референтний інтервал для дорослих – 0,40-2,30 г/л). Відповідно анти – LKM-1, анти-LC-1, анти-SLA-LP, SMA, імуноглобуліну G, АМА, рівня церулоплазміну крові, альфа-1 антитрипсину, альфа-фетопротеїну, вірусних гепатитів (А,В,С,Е), цитомегаловірусу, віруса Епштейна-Барра, герпесу та скринінгу на целиацію змін не виявлено. За даними ультрасонографії печінки підтверджено стеатоз І ступеню. При гастродуоденоскопії виключено портальну гіпертензію та портально-гіпертензивну гастропатію.

За даними гістологічного дослідження печінки: визначили мінімальну ступінь портального запалення, практично із відсутністю плазматичних клітин, без суттєвої активності та фіброзу, але виявлено частково дегенеративно змінені жовчні шляхи із цитоплазматичною вакуолізацією; ознаки центральнодолькового крупнокрапельного стеатозу (близько 5% гепатоцитів). Відповідно отриманих результатів, гістологічний висновок: у пацієнтки ураження жовчовивідних шляхів мінімального ступеню, які підтверджують первинний біліарний холангіт (прециротична фаза), не дивлячись на відсутність гранульоматозних змін. За даними гістологічного результату не отримано типових ознак активного аутоімунного гепатиту та проявів злоякісного ураження, однак враховуючи результати лабораторних обстежень, гістології, наш діагноз був підтверджений: Аутоімунний гепатит І тип/оверлап-синдром із первинним біліарним холангітом, мінімальна ступінь активності. Рекомендовано продовжити прийом урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК) – 13-15 мг/кг, при необхідності додати в терапію преднізолон та азатиоприн в дозі 1-1,5 мг/кг. Також надані рекомендації, щодо контролю захворювання: кожні 3 місяці контроль ознак холестазу, трансаміназ, імуноглобулінів М та G та УЗД печінки кожні 6 місяців.

Пацієнтка дотримувалась отриманих рекомендацій і тривало знаходилась під наглядом гастроентерологів (приймала УДХК – 13мг/кг/добу та підтримуючу дозу преднізолону 10 мг/добу постійно; азатиоприн не отримувала із-за непереносимості). В жовтні 2022 року з'явилися болі у поперековому відділі хребта, підсилювались свербіж шкіри. При зверненні в гастроентерологічний центр при об'єктивному

огляді виявлено відхилення: кушингоїдне обличчя, сліди від розчісування на шкірі тулуба, збільшення ваги – ІМТ – 30,1 кг/м², підвищення артеріального тиску до 160/90 мм.рт.ст., перкуторні розміри печінки за Курловим: 14х13х10 см, пальпаторно печінка визначалася на 4 см із-під краю реберної дуги, гладка, м'яка, безболісна при пальпації. При подальшому обстеженні (13.10.2022р.) виявлено підвищення АЛТ – 80 Од/л, АСТ – 43 Од/л, ГГТ – 92 Од/л, імуноглобуліну М – 3,64 г/л, АНА – титр 1:320, АМА – 1:100, при нормальних показниках білірубину, лужної фосфатази, імуноглобуліну G. Обстеження від (31.10.2022р.): АЛТ – 62,4 Од/л; АСТ – 38,5 Од/л; амілаза – 64 Од/л; ГГТ – 76,8 Од/л; загальний білок – 77 г/л; білірубін 11,5-3,2-8,3 мкмоль/л; креатинін – 40,6 мкмоль/л; сечовина – 7,5 ммоль/л; холестерин загальний 7,52 ммоль/л; виключено вірусні інфекції.

При проведенні УЗД печінки з 2-D зсувнохвильовою еластометрією виявлено ознаки фіброзу печінки F2 – F3 по шкалі METAVIR (середній показник коливання від 7,04 кПа – до 11,08 кПа), відсутність портальної гіпертензії за даними еластометрії селезінки (середній показник 14,08 кПа). Гастроскопія виявила гастроєзофагальну рефлюксну хворобу без езофагіту; портальна гіпертензія виключена. Обстеження УЗД щитовидної залози: в типовому місці, розміри не збільшені, неоднорідність структури, ізоехогенна, перешийок 3,1мм, об'єм правої долі – 8,9см³, лівої – 7,5см³, в обох долях визначаються гіпер- та гіпоехогенні ділянки, вогнищеві утворення відсутні, регіональні лімфатичні вузли не пальпуються. Проведено дослідження гормонів: підвищення рівня тиреотропного гормону – 10,4 мкМо/мл (референтний інтервал – 0,27-4,2), тиреоглобулін (антитіла) – 54,3 Мо/мл (референтний інтервал менше 115,0); антитіла до пероксидази щитовидної залози – 23,7 Мо/мл (референтний інтервал менше 34), тироксін вільний – 1,31 нг/дл (референтний інтервал – 0,93-1,7). Оглянута ендокринологом: Аутоімунний тиреоїд. Субклінічний гіпотиреоз. Призначено препарати селену, контрольне дослідження УЗД та гормонів щитовидної залози в динаміці, із можливою послідувальною корекцією терапії.

Враховуючи тривалий прийом кортикостероїдної терапії, появу болю у хребті, для виключення можливого остеопорозу проведено денситометрію з використанням двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта. За даними обстеження отримано зниження мінеральної щільності кісток (Т-критерій L1-L4 – (-2,3 (77%)), Z-критерій – (-1,3 (85%)), що відповідає остеопенії III ступеню важкості.

З урахуванням виявлених змін, в терапії збільшено дозу преднізолону до 60 мг/добу, з поступовим зменшенням дози до підтримуючої при стабілізації стану, УДХК 15 мг/кг/добу, додано пантопрозол 40 мг за час до сніданку (враховуючи виявлені зміни при проведенні фіброгастроуденоскопії). З огляду на високий ступінь остеопенії, тривалий прийом кортикостероїдів, що приводить до збільшення ризику остеопорозу та розвитку переломів, обстежили рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці, виявили зниження рівню до 23 нг/мл (референтний інтервал – 30-70 нг/мл). Враховуючи виявлені зміни, в лікування додали препарати: кальцію – 1000 мг/добу, вітамін

D – 800 МО/день, проведено корекцію артеріальної гіпертензії (лізиноприл 5мг/амлодипін 5мг). Призначено динамічний нагляд: постійний контроль артеріального тиску, УЗД печінки з 2-D зсувнохвильовою еластометрією, проведення денситометрії – кожні 2-3 роки, рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові – щорічно, контроль печінкових проб, клінічного аналізу крові, імуноглобуліну M, G – кожні 3 місяці.

Обговорення результатів дослідження.

АІГ вважається рідкісним захворюванням [6], який має високу летальність при відсутності терапії. Щорічна захворюваність АІГ у світі становить (2019 р.) 1,37 на 100 000 осіб (95% довірчий інтервал [ДІ], 0,95–18,0) та залежить від регіону виникнення та віку [3]. Особливістю АІГ є широкий спектр клінічних симптомів, від безсимптомного на протязі кількох років, до гострого перебігу захворювання [6], що ускладнює своєчасність діагностики таких пацієнтів. Також часто зустрічаються оверлап-синдроми з іншими хворобами печінки, такими як ПБХ або первинний склерозуючий холангіт. Поширеність оверлап-синдрому АІГ+ПБХ серед пацієнтів із аутоімунним гепатитом становить у середньому 8-10% [5, 13]. У таких пацієнтів можуть бути позитивними антимітохондріальні антитіла (АМА) у 8-12% випадків, при відсутності гістологічного підтвердження і призначення ГКС буде ефективним [14].

Первинно при обстеженні нашої хворої звертає на себе уваги тривалість астеничних проявів (на протязі 2-х років), які передували виявленню цитолітичного та холестатичного синдромів при лабораторному обстеженні, що утруднювало первинне встановлення діагнозу. В подальшому, поява свербіжу шкіри разом із астеничними проявами, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТ, АНА, одночасно із підйомом показника АМА в крові хворої дала можливість запідозрити у пацієнтки оверлап – синдром: аутоімунного гепатиту та ПБХ. Відповідно даним інших авторів, оверлап-синдром АІГ+ПБХ, може бути діагностований як одночасне виникнення захворювань – 7,8% випадків, так і з різною маніфестацією хвороб: першим може бути встановлено АІГ – 1,8%, або ПБХ – 4,3% випадків [15]. Однак визначення підвищення в крові лише ГГТ, із відсутністю змін лужної фосфатази, імуноглобуліну G викликали сумніви, щодо достовірної наявності у хворої ПБХ, що і спонукало до проведення пункційної біопсії печінки, для верифікації діагнозу. Саме гістологічне підтвердження ураження жовчовивідних шляхів дало можливість верифікувати варіант перебігу АІГ+ПБХ та призначити відповідну тривалу терапію.

В подальшому, у пацієнтки виявлено також інше аутоімунне захворювання: аутоімунний тиреоїд, який відповідно даних деяких авторів [3,12], може ускладнювати перебіг АІГ I типу та потребувати додаткової терапії.

Незважаючи на призначену терапію (преднізолон, УДХК), та гарну відповідь на призначене лікування, у хворої відмічається прогресування захворювання (поява ознак фіброзу печінки F2 – F3 по шкалі METAVIR за даними УЗД), що зумовлено вираженістю запально-некротичних змін паренхіми печінки при оверлап-синдромі АІГ+ПБХ, які характеризуються більш агресивним розвитком хвороби, в порівнянні з самостійним перебігом АІГ, за даними науковців [9].

Тривале призначення глюкокортикостероїдної терапії (ГКС) достатньо ефективно при АІГ, але призводить до появи багатьох побічних проявів. Часто виявляємо у таких хворих кушингоїдне обличчя, підвищення ваги тіла, артеріальну гіпертензію [3], що також виявлено і у нашої пацієнтки. Відомо, що близько 30% пацієнтів із хронічним захворюванням печінки мають остеопороз незалежно від використання ГКС [16]. Враховуючи високі ризики появи остеопорозу та остеопоротичних переломів у пацієнтів, які отримували преднізолон понад 7,5мг/добу або кумулятивну дозу 5г/рік, рекомендується проводити тест для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини [17]. Переоцінювати наявність остеопорозу необхідно кожні 1-3 роки для пацієнтів віком ≥40 років, які постійно приймають глюкокортикостероїди [18], що допоможе своєчасно відкорегувати терапію та попередити виникнення ускладнень у таких хворих. У нашої пацієнтки, тривала ГКС терапія привела до появи остеопенії III ступеню важкості та в подальшому може прогресувати та збільшувати ризики появи

спонтанних переломів. Тому подальше ведення таких хворих повинно обов'язково включати контроль мінеральної щільності кісток із постійною профілактикою остеопорозу.

Висновки.

Отже, даний клінічний випадок ведення пацієнта із таким рідкісним захворюванням, як аутоімунний гепатит I типу, що мав перехресний перебіг із первинним біліарним холангітом, дав можливість дослідити особливості діагностики та перебігу захворювання, вивчити можливі коморбідні стани у таких хворих. Дане захворювання потребує особливої уваги лікарів при проведенні лікування, для можливого попередження прогресування хвороби та появи ускладнень при проведенні терапії.

Перспективи подальших досліджень.

У подальшому планується вивчити частоту перебігу оверлап-синдрому при АІГ, проаналізувати можливі ранні стигми появи захворювання, частоту виникнення ускладнень при проведенні специфічної терапії АІГ для ефективного їх попередження.

References / Література

- Zhdan VN, Tkachenko MV, Babanina MYu, Kitura YeM, Kyrian OA. The most common causes of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Family Medicine*. 2021;4(96):79-83. [in Ukrainian].
- Zhdan VN, Dorofeyev AE, Kyrian OA, Babanina MYu, Volchenko HV, Tkachenko MV. Overlap syndrome of autoimmune liver disease in a patient with ulcerative colitis. *Actual Problems of the Modern Medicine*. 2016;16(2(54)):89-92.
- Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of autoimmune hepatitis 2022. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(3):542-92. DOI: [10.3350/cmh.2023.0087](https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0087).
- Wang G, Tanaka A, Zhao H, Jia J, Ma X, Harada K, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int*. 2021;15(2):223-57. DOI: [10.1007/s12072-021-10170-1](https://doi.org/10.1007/s12072-021-10170-1).
- Kim BH, Choi HY, Ki M, Kim KA, Jang ES, Jeong SH. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea. *PLoS One*. 2017;3(12(8)):e0182391. DOI: [10.1371/journal.pone.0182391](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182391).
- Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerker N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72:671-722. DOI: [10.1002/hep.31065](https://doi.org/10.1002/hep.31065).
- Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:1175-79. DOI: [10.1097/MEG.0000000000000424](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000424).
- Tanaka A, Ma X, Yokosuka O, Weltman M, You H, Amarapurkar DN, et al. Autoimmune liver diseases in the Asia-Pacific region. Proceedings of APASL symposium on AIH and PBC 2016; *Hepatol Int*. 2016;10(6):909-15. DOI: [10.1007/s12072-016-9767-9](https://doi.org/10.1007/s12072-016-9767-9).
- Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):326-43.
- Gasser DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2007;52:2433-37. DOI: [10.1007/s10620-006-9665-4](https://doi.org/10.1007/s10620-006-9665-4).
- Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20(1):15-20.
- Wong GW, Yeong T, Lawrence D, Yeoman AD, Verma S, Heneghan MA. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver Int*. 2017;37:449-57. DOI: [10.1111/liv.13236](https://doi.org/10.1111/liv.13236).
- Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:517-33. DOI: [10.1111/j.1365-2036.2012.05223.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05223.x).
- O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:550-56. DOI: [10.1002/hep.22380](https://doi.org/10.1002/hep.22380).
- Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2006;44:85-90. DOI: [10.1002/hep.21229](https://doi.org/10.1002/hep.21229).
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70:172-93. DOI: [10.1016/j.jhep.2018.06.024](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024).
- Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018;379:2547-56. DOI: [10.1056/NEJMcp1800214](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1800214).
- Park SY, Gong HS, Kim KM, Kim D, Kim HY, Jeon CH, et al. Korean guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Metab*. 2018;25:195-211. DOI: [10.11005/jbm.2018.25.4.195](https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.4.195).

АУТОІМУННИЙ ГЕПАТИТ ТА СКЛАДНІСТЬ ЙОГО ВЕДЕННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Ждан В. М., Кир'я́н О. А., Бабаніна М. Ю., Іваницький І. В., Ткаченко М. В., Лебідь В. Г.

Резюме. Аутоімунний гепатит вважається рідкісним аутоімунним запальним захворюванням печінки, який має високу летальність при відсутності терапії. Щорічна захворюваність на аутоімунний гепатит у світі становить 1,37 на 100 000 осіб, залежить від регіону виникнення та віку. Особливістю аутоімунного гепатиту є широкий спектр клінічних симптомів, від безсимптомного (у 25-37% хворих) на протязі кількох років, до гострого перебігу захворювання, що ускладнює своєчасність діагностики таких хворих. Безсимптомність клінічних ознак аутоімунного гепатиту приводить до появи в 30% пацієнтів циротичних змін печінки. Крім цього, перебіг аутоімунного гепатиту в 14-44% випадків ускладнюється іншими супутніми аутоімунними хворобами, такими як аутоімунний тиреоїдит або цукровий діабет I типу. Складність ведення пацієнтів із аутоімунним гепатитом часто обумовлена оверлап-синдромами із первинним біліарним холангітом або первинним склерозуючим холангітом.

Поширеність оверлап-синдрому серед пацієнтів із аутоімунним гепатитом становить у середньому 8-10%. Найбільш вагома роль у верифікації діагнозу, особливо при одночасній маніфестації захворювань, відводиться гістологічному дослідженню та діагностичним маркерам аутоімунного гепатиту, що має оверлап-синдром із первинним біліарним холангітом.

В даній роботі наведено клінічний випадок пацієнтки із перехресним перебігом аутоімунного гепатиту та первинного біліарного холангіту, що мав безсимптомний початок та потребував проведення біопсії печінки для підтвердження оверлап-синдрому. В подальшому, не дивлячись на мінімальну активність захворювання, постійну терапію, відзначається прогресування хвороби, із формуванням фіброзу печінки F2 – F3 по шкалі METAVIR за даними УЗД печінки з 2-D зсувнхвильовою еластометрією. Тривалий перебіг хвороби ускладнився також появою супутнього аутоімунного тиреоїдиту та формуванням остеопенії III ступеню на фоні глюкокортикостероїдної терапії.

На прикладі даного клінічного випадку, висвітлюється тактика попередження ускладнень та прогресування хвороби. Представлені дані дослідження можуть зацікавити сімейних лікарів, терапевтів, гастроентерологів та лікарів інших спеціальностей.

Ключові слова: аутоімунний гепатит, оверлап-синдром, первинний біліарний холангіт, коморбідність, діагностика.

AUTOIMMUNE HEPATITIS AND THE COMPLEXITY OF ITS MANAGEMENT: A CLINICAL CASE

Zhdan V. N., Kyrian O. A., Babanina M. Yu., Ivanytskyi I. V., Tkachenko M. V., Lebid V. G.

Abstract. Autoimmune hepatitis is considered a rare autoimmune inflammatory disease of the liver, which has a high mortality rate in the absence of therapy. The annual incidence of autoimmune hepatitis in the world is 1.37 per 100,000 people, depending on the region of origin and age. A feature of autoimmune hepatitis is its wide range of clinical symptoms, from asymptomatic (in 25-37% of patients), which can last for several years, to an acute course of the disease, which complicates the diagnosis of such patients. Asymptomatic clinical signs of autoimmune hepatitis lead to the cirrhotic changes in the liver in 30% of patients. In addition, the course of autoimmune hepatitis in 14-44% of cases is complicated by other concomitant autoimmune diseases, such as autoimmune thyroiditis or type I diabetes. The complexity of managing patients with autoimmune hepatitis is often due to overlap syndromes with primary biliary cholangitis or primary sclerosing cholangitis.

The prevalence of overlap syndrome in patients with autoimmune hepatitis is on average 8-10%. Histological examination and diagnostic markers of autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap symptom play the most important role in the verification of the diagnosis, especially in case of simultaneous manifestation of the diseases.

This article presents a clinical case of a patient with autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap symptom, which had an asymptomatic onset and required a liver biopsy. Despite the minimal activity of the disease and constant therapy, the disease progressed with the formation of liver fibrosis F2 – F3 by the METAVIR scoring system according to the data of ultrasound-based liver 2-D shear wave elastometry. The long course of the disease was also complicated by concomitant autoimmune thyroiditis and the formation of grade III osteopenia against the background of glucocorticosteroid therapy.

Using the example of this clinical case, tactics to prevent complications and progression of the disease are highlighted. The presented research data may be of interest to family doctors, therapists, gastroenterologists and doctors of other specialties.

Key words: autoimmune hepatitis, overlap syndrome, primary biliary cholangitis, comorbidity, diagnosis.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Zhdan V. M.: <https://orcid.org/0000-0002-4633-5477>^{AEF}

Kyrian O. A.: <https://orcid.org/0000-0003-4855-4208>^{ABD}

Babanina M. Yu.: <https://orcid.org/0000-0002-6546-9454>^{CE}

Ivanytskyi I. V.: <https://orcid.org/0000-0002-7234-6356>^{BD}

Tkachenko M. V.: <https://orcid.org/0000-0002-0253-8686>^{BC}

Lebid V. G.: <https://orcid.org/0000-0001-9382-2772>^B

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kyrian Olena Anatoliyivna / Кир'ян Олена Анатоліївна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: 0954503535 / Тел.: 0954503535

E-mail: hel_kirjan@i.ua

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті

Received 14.05.2023 / Стаття надійшла 14.05.2023 року

Accepted 02.11.2023 / Стаття прийнята до друку 02.11.2023 року