

А. А. Баранов <sup>1</sup>, Б. С. Каганов <sup>1</sup>, О. С. Гундобина <sup>1</sup>, З. М. Зайнудинов <sup>1</sup>,  
Л. В. Чистова <sup>1</sup>, А. С. Потапов <sup>1</sup>, О. В. Дубченко <sup>1</sup>, Е. Н. Тюрина <sup>2</sup>, И. В. Сичинава <sup>2</sup>,  
М. А. Ратникова <sup>2</sup>, С. В. Готье <sup>3</sup>, О. М. Цирульникова <sup>3</sup>

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, <sup>2</sup> Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова,

<sup>3</sup> Российский научный центр хирургии РАМН, Москва

С 1993 по 2001 гг. под наблюдением находились 36 детей в возрасте 7–15 лет с диагнозом аутоиммунный гепатит (АИГ). Средняя продолжительность наблюдения составила  $30,4 \pm 19,8$  мес. У 33 пациентов были выявлены антиядерные антитела (ANA) и/или аутоантитела к гладким мышцам (SMA), что свидетельствовало о диагнозе АИГ 1-го типа. ANA были выявлены у 24, SMA — у 24 пациентов, одновременно ANA и SMA были обнаружены у 15 больных. Антитела к микросомам печени и почки (анти-LKM 1) были выявлены у 3 пациентов, что подтверждало диагноз АИГ 2-го типа. У 28 из 36 наблюдавшихся больных АИГ был диагностирован цирроз печени (ЦП). Среднее время формирования ЦП составило  $20,3 \pm 18,1$  мес от первой манифестации процесса.

---

36 patients aged 7–15 years old with autoimmune hepatitis (AIH) were under observation from 1993 to 2001 year. Mean term of follow up was  $30,4 \pm 19,8$  months. Antinuclear antibodies (ANA) and/or antibodies to smooth muscles (SMA) were detected in 33 cases; and proved diagnosis of AIH type I. ANA only were detected in 24 cases, SMA only in 24 cases; both ANA and SMA — in 15 cases. Antibodies to liver and renal microsomes (anti-KLM 1) were detected in 3 cases and proved diagnosis of AIH type II. Liver cirrhosis was diagnosed in 28 from 36 patients. Mean time of cirrhosis formation was  $20,3 \pm 18,1$  months from AIH manifestation.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — прогрессирующее гепатоцеллюлярное воспаление неясной этиологии, характеризующееся наличием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию [1].

В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ составляет 2,0% [2]. Девочки и женщины составляют 75% больных [3]. Этиология АИГ неизвестна. В качестве возможных пусковых факторов в возникновении заболевания обсуждается роль вирусов Эпштейн—Барр, кори, гепатита А и С, а также лекарств [4–8]. Не исключается возможность возникновения АИГ вследствие первично обусловленного нарушения иммунного ответа, когда появление «запрещенных клонов» аутореактивных клеток происходит и без воздействия триггерных факторов [9]. Обязательным для постановки диагноза АИГ являются наличие аутоантител в сыворотке крови — антинуклеарных (ANA) и/или антигладкомышечных (SMA) аутоантител при АИГ 1-го типа, аутоантител к микросомам печени и почки (анти-LKM 1) при АИГ 2-го типа, — гипергаммаглобулинемии, а также отсутствие признаков вирусных и метаболических болезней печени [10]. В исходе АИГ нередко формируется цирроз печени (ЦП). У детей ЦП встречается в 74% при АИГ 1-го типа и в 44% случаев при АИГ 2-го типа [3]. У взрослых ситуация обратная — при АИГ 2-го типа чаще развивается ЦП, чем при АИГ 1-го типа (82% против 43% соответственно) [11].

#### Материалы и методы исследования

Мы наблюдали 36 детей (31 девочка и 5 мальчиков) в возрасте от 7 до 15 лет с диагнозом АИГ. Средний возраст больных при поступлении составил  $10,9 \pm 2,2$  лет. Больные в течение 1993–2001 гг. были госпитализированы в отделение гастроэнтерологии и гепатологии Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН и в Клинику детских болезней ММА им. И.М. Сеченова. Давность заболевания ко времени начала исследования составила от 1 мес до 8 лет. Средняя продолжительность нашего наблюдения за больными в условиях этих двух клиник составила  $30,4 \pm 19,8$  мес.

Всем детям проводили лабораторное обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, определение содержания иммуноглобулинов классов А, М, G, маркеров вирусных гепатитов А, В, С (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HCV) методом иммуноферментного анализа, определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции. Определение аутоантител (ANA, SMA, анти-LKM 1) проводили в Child Health Laboratories of King's College Hospital (Лондон) и в Cliniques Universitaires Saint-Luc (Бельгия).

Всем детям проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости с доплерографией и эзофагогастроуденоскопию.

Пункционная биопсия печени была проведена 27 больным. Для объективизации степени активности процесса наряду с качественной характеристикой структурных изменений у 21 ребенка был определен индекс гистологической активности Кноделля, который выражает в баллах основные показатели морфологической активности процесса [12]. Используемый нами индекс гистологической активности учитывал суммарную выраженность 3 из 4 показателей индекса Кноделля (перипортальные и мостовидные некрозы, внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы, портальное воспаление); выраженность фиброза учитывали отдельно. Индекс гистологической активности (без учета выраженности фиброза) от 1 до 3 баллов соответствовал минимальной активности хронического воспалительного процесса в ткани печени, от 4 до 8 баллов — низкой, от 9 до 12 баллов — умеренной, от 13 до 18 баллов — высокой активности процесса [13].

Характер фибротических и цирротических изменений определяли по Кноделлю, оценивая расширение портальных трактов в 1 балл, наличие порто-портальных и порто-центральных септ, начальных признаков долькового строения — в 3 балла, наличие отчетливых признаков цирроза — в 4 балла [12].

Для постановки диагноза «определенного» или «вероятного» АИГ у всех детей использовали балльную систему диагностики, предложенную Международной группой по изучению АИГ [14]. Балльная система включает такие показатели, как пол, определенные биохимические признаки, титр аутоантител, наличие или отсутствие маркеров вирусных гепатитов, использование в анамнезе гепатотоксичных лекарств, морфологические изменения в ткани печени, ответ на иммуносупрессивную терапию и др. Каждому признаку присвоено определенное количество баллов. Подсчет общей суммы баллов производили до и после иммуносупрессивной терапии.

Обработку полученных данных проводили методами математической статистики с расчетом средней арифметической и стандартного отклонения. Достоверность различия между количественными показателями исследуемых групп вычисляли с использованием критерия Стьюдента. Результаты считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Для сравнительной характеристики использован пакет «Microsoft Excel».

#### Результаты

Подавляющее большинство наблюдаемых нами больных составили девочки — 31 из 36 (86,1%) больных. Манифестация заболевания у 11 детей произошла в возрасте 5–7 лет, у 14 — в 8–10 лет, у 11 — в 11–13 лет; средний возраст начала болезни составил  $9,3 \pm 2,3$  лет. У 14 пациентов отмечалось подострое начало со стертой клинической симптоматикой, у 22 (61,1%) дебют заболевания по клиническим проявлениям соответствовал картине острого вирусного гепатита. За 2–4 мес до появления признаков поражения печени у 15 больных отмечались внепеченочные проявления заболевания: у 9 пациентов артралгии и миалгии, у 4 — мелкоточечная геморрагическая сыпь, у 2 — нарушение функции почек (микрогематурия, протеинурия, отеки).

При госпитализации по месту жительства с диагнозом «острый вирусный гепатит» у больных выяв-

ляли повышение активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови в 2–40 раз, гипербилирубинемия с преобладанием связанной фракции билирубина, диспротеинемия, повышение СОЭ (максимально до 60 мм/ч). Маркеры вирусных гепатитов В и С не были обнаружены ни у одного из детей. У 7 детей (19,4 %) после манифестации процесса была выявлена сероконверсия анти-HAV IgM на анти-HAV IgG, что подтверждало возможность триггерной роли HAV-инфекции в развитии АИГ [6].

После некоторого улучшения состояния на фоне проводимой симптоматической терапии у большинства детей происходило нарастание активности процесса. В связи с этим 21 больному по месту жительства была назначена иммуносупрессивная терапия (преднизолон в дозе от 10 до 60 мг/сут, у 3 больных — в сочетании с азтиоприном в дозе 50 мг/сут), что сопровождалось некоторым улучшением клинико-лабораторных показателей. Однако данное лечение было нерегулярным и проводилось коротким курсом. Остальные 15 детей иммуносупрессивной терапии до поступления к нам не получали. В связи с прогрессированием клинико-лабораторной симптоматики больные госпитализировались в отделение гастроэнтерологии Клиники детских болезней ММА им. И.М. Сеченова или отделение гастроэнтерологии и гепатологии НИЦЗД РАМН.

К моменту поступления под наше наблюдение продолжительность процесса у больных составляла от 1 мес до 8 лет, в среднем  $22,4 \pm 24,9$  мес. При первичной госпитализации состояние 6 больных

расценивалось как тяжелое, 30 детей — как средне-тяжелое. Отмечались снижение аппетита, тошнота, слабость, у ряда детей — лихорадка, кожный зуд, эритема лица, носовые кровотечения, суставной синдром в виде артралгий и отечности межфаланговых или голеностопных суставов. У девочек пубертатного возраста выявляли акне, аменорею, гирсутизм. У большинства больных обнаруживали иктеричность склер и кожи разной степени выраженности, пальмарную эритему, гепатоспленомегалию. Телеангиоэктазии на лице и кистях отмечались у 29 больных. Печень была обычно увеличена, имела плотную консистенцию и была безболезненной при пальпации. Увеличение и уплотнение селезенки определялось у большинства пациентов, а у 2 больных она выступала из-под края реберной дуги на 20 см. При лабораторном обследовании были выявлены нарушение пигментного обмена, признаки цитолиза и измененной иммунологической активности. Клинические и лабораторные показатели в группе наблюдаемых больных представлены в табл. 1 и 2.

Сыворотка крови больных была обследована на наличие аутоантител. У 33 пациентов были выявлены ANA и/или SMA, но не были обнаружены анти-LKM 1, что позволило диагностировать у них АИГ 1-го типа. ANA были обнаружены у 24, SMA — у 24 детей, одновременно ANA и SMA были обнаружены у 15 больных. Анти-LKM 1 были выявлены у 3 из 36 больных, что свидетельствовало о наличии у этих детей АИГ 2-го типа. Титры аутоантител у наблюдаемых нами больных представлены в таблице 3.

Таблица 1

## Динамика клинических симптомов у детей с АИГ

Симптомы	При первичной манифестации болезни	При поступлении в клинику	Через 1–2 мес от начала иммуносупрессивной терапии	В ремиссии через 1–1,5 года от начала иммуносупрессивной терапии (n=26)
Лихорадка	17	1	—	—
Астенический синдром	36	36	7	—
Носовые кровотечения	16	18	13	5
Диспептические явления	19	18	4	—
Иктеричность кожи и склер	31	23	1	—
Пальмарная эритема	н/д	32	16	—
Геморрагическая сыпь	4	4	1	—
Сосудистые звездочки	—	29	29	22
Суставной синдром	9	4	—	—
Размеры печени: не пальпируется	1	3	3	7
выступает из подреберья: на 2–3 см	26	21	28	19
на 4–5 см	9	12	5	-
Размеры селезенки: не пальпируется	3	4	5	8
выступает из подреберья: на 1–2 см	4	13	16	15
на 3–5 см	22	13	10	3
на 6–20 см	7	6	5	-

Здесь и в табл. 2: н/д — нет данных.

Таблица 2

## Динамика лабораторных показателей у детей с АИГ

Показатели	При первичной манифестации болезни	При поступлении в клинику	Через 1–2 мес от начала иммуносупрессивной терапии	В ремиссии через 1–1,5 года от начала иммуносупрессивной терапии (n = 26)
СОЭ, мм/ч:				
до 15	17	10	25	26
15–30	10	14	9	—
31–60	9	12	2	—
Уровень билирубина:				
норма	4	7	28	26
выше верхней границы нормы:				
в 2–5 раз	26	24	7	—
в 6–14 раз	6	5	1	—
Уровень трансаминазы (АСТ, АЛТ):				
норма	—	1	15	26
выше верхней границы нормы:				
в 2–5 раз	12	8	16	—
в 6–40 раз	24	27	5	—
Альбумины, %:				
норма	н/д	13	19	22
ниже 45		23	17	4
γ-глобулины, %:				
норма		—	10	26
26–40	н/д	25	21	—
41–55		11	5	—
IgG, мг %:				
норма		—	10	26
1600–3000	н/д	19	18	—
выше 3000		17	8	—
Протромбиновый индекс, %:				
ниже 75	н/д	23	17	5
75–100		13	19	21

Таблица 3

## Титры аутоантител у детей с АИГ

Титр аутоантител	ANA (n = 24)	SMA (n = 24)	Anti—LKM 1 (n = 3)
1/20–1/40	10	12	—
1/80–1/160	12	9	—
1/640–1/1280	2	3	1
1/5120–1/20480	—	—	2

При сравнении клинико-лабораторных показателей у детей с АИГ 1-го и 2-го типов оказалось, что средний уровень общего билирубина при манифестации процесса был достоверно выше при АИГ 2-го типа, чем при АИГ 1-го типа:  $128,0 \pm 56,5$  мкмоль/л и  $52,3 \pm 38,2$  мкмоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Средний уровень трансаминаз в начале заболевания при АИГ 1-го и 2-го типа не различался и составлял  $542,5 \pm 437,45$  ед и  $500,5 \pm 448,0$  ед соответственно. Уровень IgG был в 1,5—2,5 раза выше нормы у всех наблюдаемых детей с АИГ. Нами не было выявлено различий между уровнем IgG у больных АИГ 1-го и 2-го типов, хотя Gregorio et al. [3] ранее обнаружили, что этот показатель был достоверно ниже у больных АИГ 2-го типа.

Пункциональная биопсия печени была проведена у 27 из 36 больных. Оценка выраженности морфологических изменений в ткани печени у 21 ребенка была проведена нами с использованием индекса Кноделля. Из 36 больных у 8 были выявлены признаки хронического гепатита (ХГ) без явлений ЦП, из них у 2 была высокая степень активности процесса, у 4 — умеренная и у 2 — низкая степень активности. Признаки ЦП были выявлены у 19 больных, из них у 8 активность процесса была высокой, у 6 — умеренной и у 5 — низкой. Выраженность фиброза у наблюдаемых нами больных не зависела от степени активности процесса (результаты расчета индекса Кноделля приведены в табл. 4).

У 9 больных в связи с отказом от проведения пункционной биопсии печени можно было говорить о формировании ЦП на основании характерных клинико-лабораторных данных — гепатоспленомегалии, расширения венозной сети на коже передней поверхности живота, варикозного расширения вен пищевода и васкулопатии слизистой оболочки желудка, асцита, отеков, гиперспленизма, снижения протромбинового индекса ниже 50%, снижения уровня альбуминов в сыворотке крови ниже 40%.

Таким образом, у 28 из 36 (77,8%) наблюдаемых нами больных был диагностирован ЦП. У 14 детей

ЦП был диагностирован на 1-м году, у 7 больных — на 2-м году, у 6 больных — на 3—4-м году болезни и у одного ребенка — через 7 лет после первой манифестации процесса. Время от первой манифестации заболевания до установления диагноза ЦП составило от 5 мес до 84 мес (в среднем  $20,3 \pm 18,1$  мес).

При ультразвуковом исследовании у всех больных АИГ выявляли увеличение размеров левой и правой долей печени и диффузное уплотнение паренхимы различной степени выраженности. У пациентов с ЦП паренхима была «тяжистой», отмечались уплотнения и утолщения межсегментарных перегородок и круглой связки печени, спленомегалия, признаки портальной гипертензии — расширение ствола и ветвей портальной вены и селезеночной вены со снижением линейной скорости кровотока, портосистемные коллатерали. У 4 детей с ЦП в брюшной полости выявляли различное количество свободной жидкости, локализуемой в малом тазу, между петлями кишки, в правом и левом латеральном карманах, над мочевым пузырем и над селезенкой.

Эндоскопическое исследование при поступлении выявило варикозное расширение вен пищевода I-II степени у 19 пациентов с ЦП, а через 1—1,5 года от начала наблюдения — еще у 6 больных с ЦП.

При поступлении в клинику всем детям с АИГ назначали иммуносупрессивную терапию (преднизолон, азатиоприн). В группе из 15 больных проводили лечение, основанное на медленном снижении дозы преднизолона в течение курса терапии. По этой схеме преднизолон назначали в дозе 30—40 мг/сут и после достижения начального эффекта (в среднем через 2—3 недели лечения) начинали медленное снижение дозы преднизолона на 1,25 мг/сут каждые 5—7 дней. Одновременно 10 из этих больных получали азатиоприн в дозе 50—75 мг/сут. У всех детей этой группы после первого месяца терапии развивался медикаментозный синдром Иценко—Кушинга в виде значительного повышения массы тела и отложения подкожно-жировой клетчатки на лице, туловище, бедрах, появления гирсутизма и стрий; у 10 пациентов отмечали появление симптомов остеопороза, у 4 — повышение артериального давления, у 9 детей — изъязвление слизистой оболочки пищеварительного тракта. Выраженность данных изменений уменьшалась при переходе на поддерживающую дозу препаратов (10—15 мг/сут преднизолона, 25—50 мг/сут азатиоприна).

5 больных с симптомами холестаза получали преднизолон в дозе 10—15 мг/сут, азатиоприн в дозе 25—50 мг/сут и препарат урсодезоксихолиевой кислоты (урсофальк) в дозе 500 мг/сут. Через 1,5—2 мес от начала иммуносупрессивной терапии у этой группы больных отмечено снижение активности процесса, нормализация показателей щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы. Признаков формирования синдрома Иценко—Кушинга не было выявлено.

16 пациентов получали иммуносупрессивные препараты по схеме с быстрым снижением дозы

Таблица 4

Индекс гистологической активности  
у детей с АИГ

Активность процесса	Число больных	Средний индекс Кноделля по трем показателям, баллы	Средняя выраженность фиброза, баллы
Минимальная	1	2,0	2,0
Низкая	6	$4,8 \pm 1,2$	$3,3 \pm 1,0$
Умеренная	9	$10,3 \pm 1,3$	$3,1 \pm 1,2$
Высокая	5	$14,0 \pm 1,0$	$3,8 \pm 0,4$

преднизолона в ходе курса лечения [3, 11]. 6 детям этой группы назначали комбинированную терапию: преднизолон в исходной дозе 30 мг/сут и азатиоприн в дозе 50 мг/сут со снижением дозы преднизолона на 10 мг/сут после 1-й недели и на 5 мг/сут после 2-й недели терапии до поддерживающей дозы 15 мг/сут. 10 детей получали монотерапию преднизолоном в исходной дозе 60 мг/сут со снижением дозы до 40 мг/сут после 1-й недели терапии, до 30 мг/сут — после 2-й недели терапии и до 20 мг/сут — к концу 1-го месяца лечения. У больных последних двух групп через 2 недели от начала лечения отмечалась положительная динамика процесса в виде нормализации уровня билирубина, значительного снижения показателей биохимической, иммунологической и воспалительной активности. В течение длительного наблюдения за этими больными признаков формирования синдрома Иценко-Кушинга не было отмечено.

Положительная динамика со стороны клинико-лабораторных симптомов на фоне иммуносупрессивной терапии (табл. 1 и 2) у всех больных явилась дополнительным подтверждением диагноза АИГ.

При постановке диагноза «определенного» или «вероятного» АИГ с использованием балльной системы диагностики Международной группы по изучению АИГ [14] мы установили, что до начала терапии 27 из 36 (75,0%) пациентов имели диагноз «определенный» АИГ, а остальные 9 — диагноз «вероятный АИГ». На фоне проводимой иммуносупрессивной терапии 5 детей с «вероятным» АИГ впоследствии перешли в категорию «определенного» АИГ и, таким образом, число больных с диагнозом «определенный» АИГ увеличилось до 32 (88,9% от больных, находящихся под нашим наблюдением) (табл. 5). Эти данные подтверждают эффективность применения балльной системы диагностики при АИГ у детей.

Клинико-лабораторная ремиссия (значительное уменьшение выраженности клинических симптомов и биохимических признаков воспаления со снижением АСТ до уровня, не превышающего нормальные

показатели более чем в 2 раза) [11] была достигнута у 26 из 36 детей в среднем через  $6,4 \pm 4,9$  мес (у 10 больных через 1,5—2 мес, у 6 — через 3—5 мес, у 8 — через 8—12 мес и у 2 — через 14—17 мес) от начала иммуносупрессивной терапии. Один или более рецидивов заболевания отмечались у 11 (у 2 — с ХГ, у 9 — с ЦП) из 26 детей, ранее вошедших в период ремиссии, через 3-21 мес от начала терапии. При этом у 7 детей развитию рецидивов способствовало снижение дозы преднизолона ниже 10 мг/сут, у 4 детей — интеркуррентные инфекции. После повышения дозы преднизолона и подключения к терапии азатиоприна (у 5 детей) у этих 11 больных вновь было достигнуто состояние клинико-лабораторной ремиссии.

Все дети, находящиеся в состоянии клинико-лабораторной ремиссии, до настоящего времени получают поддерживающую терапию преднизолоном в дозе 5—12,5 мг/сут, из них 19 детей — в сочетании с азатиоприном в дозе 50—75 мг/сут. Ниже приводим наше наблюдение.

Больной Л., 10 лет, нам удалось полностью отменить иммуносупрессивную терапию через 3 г. 3 мес от начала процесса. У этого ребенка АИГ был диагностирован в возрасте 7 лет. Был назначен преднизолон в дозе 25 мг/сут, через 1 мес доза его была снижена до 20 мг/сут, а еще через 3 мес — до 15 мг/сут. На фоне терапии отмечали значительное снижение активности процесса. Через 2,5 года терапии преднизолоном на фоне длительной (в течение 2 лет) клинико-лабораторной ремиссии доза преднизолона была постепенно снижена до 1,25 мг/сут. На этой дозе препарата девочка находилась в течение 6 мес, самочувствие ее оставалось стабильным, все биохимические показатели были в пределах нормы. После проведения пункционной биопсии печени, которая свидетельствовала о минимальной активности процесса (индекс Кноделля 2 балла, выраженность фиброза 1 балл), иммуносупрессивная терапия была отменена. На период подготовки данной работы к печати продолжительность ремиссии после отмены терапии составила 18 мес, рецидива процесса не отмечается.

10 детей с ЦП и признаками декомпенсации процесса не ответили на иммуносупрессивную терапию и клинико-лабораторная ремиссия у них не была достигнута, что обусловило необходимость постановки вопроса о проведении у них операции ортотопической трансплантации печени (ОТП). Эти больные были консультированы в Российском Научном Центре хирургии (РНЦХ) РАМН и обследованы по программе ОТП. Однако у 5 из них по различным медико-социальным причинам проведение ОТП было невозможным (психологическая неготовность родителей, отсутствие однокласснического родственного донора, наличие противопоказаний). 2 детей из этой группы умерли от кровотечения из расширенных вен пищевода и печеночно-клеточной недостаточности (через 4 года и 8 лет от начала заболевания). У одного ребенка с АИГ и ЦП в стадии декомпенсации процесса в настоящее время планируется проведение операции трансплантации печени в РНЦХ РАМН.

Таблица 5

Распределение больных с диагнозом «определенного» или «вероятного» АИГ

Диагноз	Баллы	Число больных
До лечения: «Определенный» АИГ	>15	27
«Вероятный» АИГ	10–15	9
После лечения: «Определенный» АИГ	>17	32
«Вероятный» АИГ	12–17	4

2 детям была успешно проведена операция трансплантации печени. Ниже приводим наше наблюдение.

У больной А., 15 лет, с длительностью заболевания около 9 лет показаниями к трансплантации печени были: ЦП с печеночно-клеточной недостаточностью, портальная гипертензия (варикозное расширение вен пищевода II степени, спленомегалия с синдромом гиперспленизма). В ноябре 2000 г. была проведена ортотопическая трансплантация правой доли печени от родственного донора (матери). Послеоперационный период протекал без осложнений. В течение месяца после проведенной операции больная находилась в стационаре, где проводился подбор параметров иммуносупрессии (циклоsporин А, глюкокортикостероиды) под контролем биохимических и общеклинических тестов. По результатам динамического ультразвукового исследования органов брюшной полости в послеоперационном периоде – морфометрические показатели трансплантата удовлетворительные, при доплеровском картировании – показатели кровотока трансплантата нормальные. Результаты лабораторного обследования после операции: общий билирубин 18,6 мкмоль/л, общий белок 70 г/л, АСТ 27 ед, АЛТ 60 ед, протромбиновый индекс 71%. На момент подготовки статьи к публикации после операции прошло 6 мес, состояние ребенка удовлетворительное. Проводится иммуносупрессия циклоsporином А (концентрация в крови около 200 нг/мл) и медролом (постепенное снижение дозы с 12 до 4 мг/сут).

#### Обсуждение

Целью настоящей работы явилось изучение характера течения АИГ 1-го и 2-го типов и вероятности формирования ЦП при АИГ у детей. Клинико-лабораторная симптоматика АИГ у детей описана в ряде зарубежных работ [3, 15 — 19]. В отечественной литературе имеются лишь отдельные публикации на эту тему [20, — 22]. Проведенное исследование показало, что среди наблюдаемых нами больных подавляющее большинство (86,1%) пациентов составили девочки. У части (7 из 36) детей в качестве пускового механизма в развитии АИГ можно было рассматривать вирусный гепатит А. У большинства (61,1%) детей АИГ начался остро с появления лихорадки, общих симптомов интоксикации, иктеричности кожных покровов. Это соответствует данным Gregorio et al. [3], сообщившим, что острое начало заболевания встречается у 50-65% детей. При АИГ 1-го типа у взрослых дебют болезни в 40% случаев напоминает картину острого вирусного гепатита [11]. Развития фульминантного гепатита не было отмечено ни у одного из наблюдаемых нами детей. Наиболее частыми клиническими симптомами при манифестации процесса были гепатомегалия, спленомегалия, желтуха, лихорадка, боли в животе, носовые кровотечения, артралгии.

При поступлении все дети обследовались на наличие аутоантител. У 33 (91,7%) наблюдаемых нами детей с АИГ были выявлены аутоантитела (ANA, SMA) в титрах 1 : 20 и выше, но отсутствовали анти-LKM 1, что позволило говорить об АИГ 1-го типа и исключить АИГ 2-го типа [11]. У 3 из 36

(8,3%) детей выявлены анти-LKM 1 в высоких титрах, что свидетельствовало о наличии у них АИГ 2-го типа. Наши данные о распространенности различных типов АИГ среди российских детей соответствуют данным Mayo Clinic (США) [23], где в течение 14 лет наблюдения было обследовано 47 детей с диагнозом АИГ: у 43 детей (92%) диагностирован 1-й тип АИГ, у 4 детей (8%) – 2-й тип АИГ. По данным английских авторов, у 32 (61,5%) из 52 детей, обследованных в Pediatric Liver Unit of King's College Hospital (Лондон), был диагностирован АИГ 1-го типа и у 20 детей (38,5%) – АИГ 2-го типа [3].

По данным Czaja [11], АИГ 1-го типа может наблюдаться в любом возрасте (типичным является бимодальное распределение – 10-20 лет и 45-70 лет), но АИГ 2-го типа наблюдается преимущественно у детей в возрасте от 2 до 14 лет, а взрослые составляют 20% от общего числа пациентов с АИГ 2-го типа в Европе и 4% – в США.

При лабораторном обследовании у всех больных АИГ были выявлены нарушение пигментного обмена, признаки цитолиза и измененной иммунологической активности. Нами не было выявлено существенных различий в клинической картине и течении АИГ 1-го и 2-го типов, за исключением того, что средний уровень билирубина при манифестации процесса был достоверно выше у больных АИГ 2-го типа.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что АИГ у детей характеризуется прогрессирующим течением. ЦП был выявлен у 26 из 33 детей с АИГ 1-го типа и у 2 из 3 детей с АИГ 2-го типа. В целом признаки ЦП были выявлены у 28 (77,8%) из 36 наблюдаемых нами больных, причем у 21 (58,3%) из них — уже в течение первых 2 лет от начала заболевания. Это соответствует данным Gregorio et al. [3], показавшим, что у детей с АИГ 1-го типа ЦП выявляется в 69% случаев при первичном гистологическом исследовании и в 74% — при повторных биопсиях печени, проводимых на фоне иммуносупрессивной терапии. При АИГ 1-го типа у взрослых ЦП диагностируется в течение 3 лет от начала болезни у 43% больных [11].

Единственным фактором, сдерживающим естественное неблагоприятное течение АИГ, является иммуносупрессивная терапия. В настоящее время комбинированная терапия (преднизолон и азатиоприн) или монотерапия преднизолоном проводятся с быстрым снижением дозы преднизолона до поддерживающей, что обуславливает снижение вероятности побочных эффектов [24]. Однако полностью отменить иммуносупрессивную терапию при наступлении ремиссии возможно только у 20% пациентов с АИГ, причем в 50–86% случаев после отмены терапии возникает рецидив процесса [25]. При наличии морфологических признаков перипортального гепатита или ЦП вероятность развития рецидива составляет 100% [11].

У 26 из 36 наблюдаемых нами детей в настоящее время отмечается клинико-лабораторная ремиссия.

Все дети получают поддерживающие дозы преднизолона (5—12,5 мг/сут), из них 19 детей — в сочетании с азатиоприном (25—75 мг/сут). Рецидивы, отмечавшиеся у 11 (42,3%) из 26 больных, находившихся в фазе ремиссии, были купированы временным повышением дозы преднизолона (до 15—60 мг/сут) и у 5 детей — подключением к терапии азатиоприна. Добиться полной ремиссии не только на биохимическом, но и на морфологическом уровне и отменить иммуносупрессивную терапию мы смогли только у одного больного.

У 10 детей с АИГ на стадии сформированного ЦП выявляли признаки декомпенсации процесса (выраженная портальная гипертензия, угроза кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия). Установлено, что в этом случае медикаментозное лечение оказывается, как правило, неэффективным. Таким больным показано проведение трансплантации печени, причем 5-летняя выживаемость после операции составляет более 90% [24, 26]. У 5 из этих 10 больных проведение ОТП было невозможным по медико-социальным причинам. 2 ребенка умерли на фоне явлений печеночно-клеточной недостаточности и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. У 2 детей с длительностью заболевания 7 лет и 9 лет была успешно проведена ортотопическая трансплантация правой доли печени в РНЦХ РАМН, а у одного ребенка в ближайшее время планируется проведение трансплантации печени. Необходимо подчеркнуть, что в связи с наличием в настоящее время реальной возможности проведения ОТП, надо стремиться к наиболее ранней диагностике ЦП и своевременному выявлению показаний к проведению трансплантации печени у больных АИГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Terminology of Chronic Hepatitis. International Working Party Report. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90, № 2. — P. 181–189.
2. Нусевич Н.И., Учайкин В.Ф. // Медицинский форум. — 1999. — № 1 (13). — С. 17–20.
3. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 25. — P. 541–547
4. Vento S., Guella L., Mirandola F. et al. // *Lancet.* — 1995. — Vol. 346. — P. 608–609.
5. Robertson D. A. F., Zhang S. L., Guy E. C., Wright R. // *Lancet.* — 1987. — Vol. 2. — P. 9–11.
6. Rahaman S. M., Chira P., Koff R. S. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. P. 106–108.
7. Simonovic J., Dokic L., Svirtlih N. et al. // *Srp. Arh. Celok Lek.* — 1999. — Vol. 127, № (3-4). — P. 109–113.
8. Gareia-Buey L., Garcia-Monzon C., Rodrigues S. et al. // *Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 108. — P. 1770–1777.
9. Czaja A.J. // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 435–456.
10. Johnson P. J., McFarlane I. G., Alvarez F. et al. // *Hepatology.* — 1993. — Vol. 18. — P. 998–1005.
11. Czaja A.J. // *Gastrointestinal and liver disease* / Eds. M. Feldman, B. F. Scharschmidt, M. H. Sleisenger. — Philadelphia; London; Toronto, 1998. — P. 1265–1273.
12. Hubscher S. G. // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 29. — P. 1015–1022.
13. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. — М., 1999.
14. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 31. — P. 929–938.
15. Balli F., Di Biase A.R., Viola L. // *Pediatr. Med. Chir.* — 1996. — Vol. 18, №3. — P. 123–129.
16. Raghuvvera A. L., Rohrbach M. A., Elitsur Y. // *W.V. Med. J.* — 1996. — Vol. 92, №6. — P. 316–319.
17. Mieli-Vergani G., Vergani D. // *Semin. Liver Dis.* — 1998. — Vol. 18, № 3. — P. 271–279.
18. Alvarez F., Ciocca M., Canero-Velasco C. et al. // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 222–227.
19. Stankovic I., Zlatkovic M., Prokic D., Plamenac P. // *Srp. Arh. Celok. Lek.* — 2000. — Vol. 128, № 1–2. — P. 10–16.
20. Малаховский Ю. Е., Котович М. М., Макарец В. Г. и др. // *Педиатрия.* — 1995. — № 1. — С. 27–30.
21. Чистова Л. В., Потапов А. С., Строкова Т. В. и др. // *Пробл. инфектологии в Тульской области.* — 1998. — № 5. — С. 31–33.
22. Тюрина Е. Н., Сичинава И. В., Ратникова М.А. и др. // *Российский педиатрический журнал.* — 1999. — № 5. — С. 44–45.
23. Celli A., Harmsen S., Therneau T. J. et al. // *J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* — 2000. — Vol. 31. — P. 203.
24. К.-П. Майер. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. — М., Гэотар Медицина, 1999.
25. Czaja A. J. // *Drugs.* — 1999. — Vol. 57, № 1. — P. 49–68.
26. Ratziu V., Samuel D., Sebah M. // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 121–141.