

T.V. Stroková^{1,2}, A.G. Surkov¹, M.Э. Багаева^{1,2}, A.I. Zubovich¹,
E.V. Павловская¹, И.А. Матинян¹

ВАРИАНТЫ МАНИФЕСТАЦИИ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ

¹ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ



Цель исследования – изучить клинические и лабораторные проявления аутоиммунного гепатита (АИГ) у детей при разных вариантах манифестации заболевания. Материалы и методы исследования: в ретроспективное исследование включен 101 ребенок с АИГ. Все пациенты распределены в 2 группы: с острым началом АИГ (n=55) – 1-я группа, с неспецифическими симптомами в дебюте АИГ (n=46) – 2-я группа. Медиана возраста дебюта АИГ составила 10 лет [7; 12,5] и не различалась в группах (p>0,05). Диагноз АИГ был установлен через 9,5 мес [5; 21] после его манифестации. У большинства пациентов (55%) заболевание развилось остро. В обеих группах преобладали девочки: 58 и 70% в 1-й и 2-й группах соответственно. Медиана возраста дебюта АИГ 1-го типа – 10 [7,3; 12,5] лет, 2-го типа – 5,5 [4; 11,9] лет. Результаты: особенностей манифестации АИГ при 1-м и 2-м типах заболевания не установлено. У 52,7 и у 43,5% детей 1-й и 2-й групп соответственно в дебюте АИГ были признаки портальной гипертензии и цирроза печени. Ведущими лабораторными проявлениями при манифестации АИГ у всех детей были повышение печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия и синдром холестаза, повышенные концентрации IgG и γ -глобулина, значимых различий не выявлено. У 61,8% пациентов 1-й группы и у 58,7% – 2-й группы концентрация трансаминаз более чем в 10 раз превышала верхнюю границу нормы. Заключение: таким образом, манифестация АИГ у детей характеризуется выраженной гетерогенностью клинических и лабораторных проявлений. АИГ плохо диагностируется и характеризуется агрессивным течением. У 50% больных острая манифестация АИГ является клиническим проявлением декомпенсации хронического гепатита.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит, болезни печени, цирроз печени.

Цит.: T.V. Stroková, A.G. Surkov, M.Э. Багаева, A.I. Zubovich, E.V. Павловская, И.А. Матинян. Варианты манифестации аутоиммунного гепатита у детей. Педиатрия. 2018; 97 (6): 8–13.

T.V. Stroková^{1,2}, A.G. Surkov¹, M.E. Bagaeva^{1,2}, A.I. Zubovich¹,
E.V. Pavlovskaya¹, I.A. Matinyan¹

VARIANTS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS MANIFESTATION IN CHILDREN

¹Federal Research Institute of Nutrition and Biotechnology; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Objective of the research – to study clinical and laboratory manifestations of autoimmune hepatitis (AIH) in children with different types of the disease. Materials and methods: a retrospective study

Контактная информация:

Строкова Татьяна Викторовна – д.м.н., проф., зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», зав. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 115446, г. Москва, Каширское шоссе, 21
Тел.: (499) 794-35-08, **E-mail:** strokova_t.v@mail.ru
Статья поступила 7.08.17, принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Stroková Tatyana Viktorovna – MD., prof. head of Gastroenterology, Hepatology and Dietology Department, Federal Research Institute of Nutrition and Biotechnology; head of Gastroenterology and Dietology Department, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 115446, Moscow, Kashirskoye shosse, 21
Tel.: (499) 794-35-08, **E-mail:** strokova_t.v@mail.ru
Received on Aug. 7, 2017, submitted for publication on Jun. 20, 2018.

included 101 children with AIH. All patients are divided into 2 groups: with acute onset of AIH (n=55) – 1st group, with nonspecific symptoms in the debut of AIH (n=46) – 2nd group. The median age of AIH debut was 10 [7; 12,5] years and did not differ in groups (p>0,05). In most patients (55%), the disease developed acutely. In both groups, girls predominated: 58 and 70% in the 1st and 2nd groups, respectively. The median age of 1st type AIH debut was 10 [7,3; 12,5] years, the 2nd type – 5,5 [4; 11,9] years. Results: there are no peculiarities of AIH manifestation at 1st and 2nd types of the disease. In 52,7% and 43,5% of children of the 1st and 2nd groups, respectively, in the AIH debut, there were signs of portal hypertension and liver cirrhosis. The leading laboratory manifestations of AIH in all children were increased hepatic transaminases, hyperbilirubinemia and cholestasis syndrome, increased concentrations of IgG and γ -globulin, no significant differences were found. In 61,8% of the patients of the 1st group and in 58,7% of the 2nd group the concentration of transaminases was more than 10 times higher than the upper limit of the norm. Conclusion: thus, the manifestation of AIH in children is characterized by marked heterogeneity of clinical and laboratory manifestations. AIH is difficult to diagnose and characterized by an aggressive course. In 50% of patients, acute manifestation of AIH is a clinical manifestation of chronic hepatitis decompensation.

Keywords: children, autoimmune hepatitis, liver diseases, liver cirrhosis.

Quote: T.V. Strokova, A.G. Surkov, M.E. Bagaeva, A.I. Zubovich, E.V. Pavlovskaya, I.A. Matinyan. Variants of autoimmune hepatitis manifestation in children. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 8–13.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии. Исследованиями последних лет установлено, что АИГ встречается во всех этнических группах, у лиц обоего пола и любого возраста [1–3]. Наиболее часто АИГ развивается у представителей европейской расы, женщины заболевают гораздо чаще, чем мужчины. Доля последних составляет 30–35%. Максимальный уровень заболеваемости регистрируется в двух возрастных периодах. Первый приходится на детский и подростковый возраст, второй – на возраст 40–60 лет [1, 4]. В возрастной группе 40–60 лет заболевание диагностируется в основном у женщин в постменопаузе.

АИГ относится к редким заболеваниям. Его доля в структуре хронических болезней печени у детей колеблется от 2 до 5%, у взрослых – от 10 до 20% [5]. Уровень заболеваемости – 0,23 на 100 тыс населения детского возраста [6].

Этиология заболевания до настоящего времени не установлена. Считается, что АИГ развивается у лиц с генетической предрасположенностью под воздействием триггеров, в роли которых выступают бактерии, вирусы (в особенности герпетической группы, гепатитов А и С, кори и др.), лекарственные средства и ксенобиотики. В дальнейшем поддержание аутоиммунного процесса происходит с помощью механизмов молекулярной мимикрии и обеспечивается сниженной функциональной способностью регуляторных Т-лимфоцитов [7, 8].

Диагноз АИГ устанавливается на основании клинических симптомов, данных морфологического исследования ткани печени и биохимического анализа крови. В 1999 г. Международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIHG) разработаны количественные диагностические критерии заболевания, которые включают балльную оценку лабораторных, морфологических и клинических проявлений заболевания, включая ответ на лечение [9]. Характерными для АИГ изменениями в биохимическом и иммунологическом анализах крови являются значительное

повышение уровней печеночных трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), иммуноглобулина G (IgG), γ -глобулина и выявление печеночно-ассоциированных аутоантител (аутоАТ). В зависимости от спектра аутоантител АИГ классифицируется на два основных типа [8]. 1-й тип заболевания встречается наиболее часто и характеризуется наличием антиядерных антител (АТ) (ANA) и/или АТ к гладкой мускулатуре (ASMA), а также ассоциирован с наличием HLA DR3 и DR4 [10]. 2-й тип заболевания встречается редко и диагностируется при обнаружении АТ к микросомам печени и почек 1-го типа (a-LKM1), 3-го типа (a-LKM3) и АТ к цитоплазматическому антигену печени (a-LC1). Этот тип заболевания ассоциирован с наличием HLA DRB1 и HLA DQB1 [11]. У части больных АИГ аутоАТ не выявляются [12]. У 6–7% больных АИГ сочетается с другими хроническими воспалительными заболеваниями, такими как воспалительные заболевания кишечника, первичный склерозирующий холангит и первичный билиарный цирроз [13].

Клинические проявления АИГ при манифестации разнообразны и варьируют от стертых (бессимптомных) до острых, в некоторых случаях фульминантных форм. У 25–70% детей заболевание характеризуется внезапным началом и появлением симптомов острого вирусного гепатита – лихорадки, желтухи, тошноты, рвоты, болей в животе, увеличением размеров печени и селезенки [14, 15]. В остальных случаях отмечается стертое, безжелтушное начало заболевания, которое диагностируется при случайном выявлении сплено- и/или гепатомегалии или повышении печеночных трансаминаз [14].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических, биохимических и иммунологических проявлений АИГ у детей при остром и стертом вариантах манифестации заболевания.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ данных о дебюте заболевания у 101 пациента (37 маль-

чиков и 64 девочки), наблюдающихся в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Данные для анализа были получены из локального регистра пациентов с АИГ. Получения информированных согласий и разрешения ЛЭК на проведение ретроспективных исследований в учреждении не требуется.

Для изучения особенностей течения АИГ при остром и стертом его началах пациенты были распределены в 2 группы. К 1-й группе были отнесены 55 пациентов, имеющих в дебюте заболевания 3 и более признаков острого вирусного гепатита (желтуха, потемнение мочи, обесцвеченный стул, повышение температуры тела, тошнота, рвота, боль в животе, увеличение размеров печени и/или селезенки). Остальные пациенты (n=46) со стертым началом АИГ – с неспецифическими симптомами в дебюте заболевания (слабость, астения, недомогание, боли в животе, тошнота, повышение температуры тела и др.) были определены во 2-ю группу.

Диагноз АИГ устанавливали на основании критериев Международной рабочей группы по изучению АИГ [9]. У всех детей были исключены вирусные гепатиты А, В, В+D, С гепатиты, герпетической этиологии (вирус Эпштейна–Барра и цитомегаловирус [ЦМВ]) серологическими методами исследования и методом полимеразной цепной реакции. Болезнь Вильсона исключали на основании исследования уровней церулоплазмينا и меди в сыворотке крови, концентрации меди в моче, отсутствия кольца Кайзера–Флейшера при офтальмологическом исследовании. Отсутствие дефицита α_1 -антитрипсина у всех пациентов подтверждено исследованием концентрации этого белка в сыворотке крови. Кроме того, у пациентов были исключены паразитарные болезни печени: эхинококкоз, – и описторхоз при ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени и серологическим методом.

Биохимическое исследование сыворотки крови, включающее определение концентрации АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, церулоплазмينا, меди, α_1 -антитрипсина, IgG проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 10i (Thermo Fisher Scientific, США). Исследование концентрации γ -глобулина проводили электрофоретическим методом на анализаторе SAS-1, 2 (Helena Biosciences Europe, Великобритания).

Исследование общего клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Coulter LH 700 (Beckman Coulter, США).

Серологические исследования проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для исключения вирусного гепатита В исследовали HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBe, вирусного гепатита С – anti-HCV, вирусного гепатита А – anti-HAV IgM, Эпштейн–Барр, ЦМВ вирусной инфекции – АТ классов IgG и IgM, описторхоза и эхинококкоза – АТ классов IgG и IgM. В случае получения положительных результатов проводили определение ДНК или РНК вирусов методом ПЦР.

Исследование аутоАТ (ANA, ASMA, aLKM-1, АТ к париетальным клеткам желудка, pANCA, АТ к базальной мембране клубочков) в сыворотке крови проводили методами ИФА и иммуноблоттинга.

Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 7.0 StatSoft Inc., США). Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных показателей. Количественные признаки имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем они описывались в виде медианы (Me) и межквартильных интервалов [Q1; Q3]. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми группами определяли следующие параметры: количественные показатели – метод Манна–Уитни; качественные показатели – двусторонний критерий Фишера. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Медиана возраста начала заболевания у обследованных пациентов составила 10 [7; 12,5] лет и не различалась в группах ($p > 0,05$). Среди 101 ребенка с АИГ соотношение мальчиков (37) и девочек (64) было 1:1,7. В 1-й группе это соотношение составило 1:1,4, во 2-й группе – 1:2,3.

К сожалению, в связи с отсутствием полного клинико-лабораторного исследования в начале заболевания к моменту поступления в стационар медиана продолжительности заболевания составила 9,5 [5; 21] мес, возраста диагностики АИГ – 12 [8,7; 13,9] лет. Следует отметить, что минимальная продолжительность заболевания до момента установления диагноза составила 1 мес, максимальная – 8 лет. У 49 (48,5%) пациентов (у 29 [52,7%] детей 1-й группы и у 20 [43,5%] детей 2-й группы) диагностированы признаки портальной гипертензии и цирроз печени.

Предполагаемый триггер АИГ установлен у 49 (48,5%) детей. У 52 (51,5%) пациентов (в т.ч. у 30 [55%] пациентов 1-й группы и 22 [48%] – 2-й группы) не удалось установить связь заболевания с каким бы то ни было провоцирующим фактором. Основной причиной развития АИГ служили инфекции. Так, у 28 (27,7%) детей заболевание манифестировало после перенесенной острой респираторной инфекции (ОРИ), у 8 (7,8%) – после острых вирусных гепатитов (у 7 [6,9%]

Таблица 1

Характеристика детей с АИГ (n=101)

Показатели	Общая группа	1-я группа	2-я группа
Общее количество	101	55	46
Мальчики/девочки	37/64	23/32	14/32
Возраст начала заболевания, Me [Q1; Q3], годы	10 [7; 12,5]	9,4 [7; 12,5]	10,3 [7,3; 12]

Лабораторные показатели при манифестации АИГ (n=101), Me [Q1; Q3]

Показатели	1-я группа (n=55)	2-я группа (n=46)	p
Общий билирубин, мкмоль/л (норма 8,5–20,5)	117 [83,2; 161,2]	37 [20; 57]	0,003
Прямой билирубин, мкмоль/л (норма до 5)	72 [44,6; 92,9]	17,3 [5; 29,5]	0,034
АСТ, Ед/л (норма 4–40)	630 [238; 1250]	405,5 [189; 700]	0
АЛТ, Ед/л (норма 4–40)	712 [289; 1360]	440,6 [257; 749]	0
ГГТ, Ед/л (норма 10–60)	103 [69; 192]	105 [66,1; 165]	0,023
ЩФ, Ед/л (норма до 400)	747 [384; 1205]	527,5 [228,5; 675,2]	0,577
Общий белок, г/л (норма 5–85)	81,1 [72; 86]	83 [78; 92]	0,864
γ-глобулин, г/л (норма 11,5–18,6)	32,1 [22; 41,4]	42 [39; 45,7]	0,077
IgG, г/л (норма 6,8–16,5)	24,1 [16,2; 41,3]	28,9 [23,5; 39,3]	0,128

– после вирусного гепатита А, у одного ребенка – после острого вирусного гепатита В), у 5 (4,9%) детей – после острой кишечной инфекции (ОКИ), у 2 (1,9%) – после ветряной оспы, у одного – после инфекционного мононуклеоза, у одного – после перенесенной ожоговой болезни и сепсиса. У 5 (2%) детей, в т.ч. у 4 (3,9%) детей 1-й группы и у одного (2%) – 2-й группы, заболевание развилось через 2–3 нед после отдыха на море.

После перенесенной ОРИ клинические проявления АИГ у детей 1-й группы возникли через 0,2 [0,1; 0,25] мес, во 2-й группе – через 0,2 [0,2; 1] мес. Из 8 детей, перенесших острые вирусные гепатиты, острое начало АИГ зарегистрировано лишь у одного ребенка, у 7 детей – постепенное, через 4,5 [2; 7] мес, и было сопряжено с ухудшением самочувствия, нарастанием симптомов интоксикации. После перенесенной ОКИ у 4 из 5 детей через 0,15 [0,1; 0,3] мес наблюдалась острая манифестация АИГ.

В дебюте заболевания жалобы на слабость, повышенную утомляемость предъявляли 40 (72,7%) пациентов 1-й группы, 30 (65,2%) – 2-й группы. Снижение аппетита зарегистрировано у 29 (52,7%) пациентов 1-й группы и у 19 (41,3%) – 2-й группы. Повышение температуры тела без катаральных явлений наблюдалось у 9 (16,4%) детей 1-й группы и у 10 (21,7%) – 2-й группы; отечно-асцитический синдром – у 6 (10,9%) детей 1-й группы и у 4 (8,7%) – 2-й группы. Поражение кожи (аннулярная, геморрагическая, пятнисто-папулезная сыпь или васкулит) отмечалось у 4 (7,3%) пациентов 1-й группы и у 8 (17,4%) – 2-й группы, суставной синдром – у 5 (9,1%) детей 1-й группы и 5 (10,9%) – 2-й группы. Рецидивирующие носовые кровотечения возникали у 15 (33%) пациентов 1-й группы и у 12 (21,8%) – 2-й группы. Различий в частоте встречаемости перечисленных выше симптомов в рассматриваемых группах не выявлено.

В связи с наличием желтухи все дети 1-й группы были госпитализированы в инфекционный стационар, дети 2-й группы – в соматические отделения (педиатрия, гастроэнтерология). Целью данной госпитализации было исключение острых вирусных гепатитов А, В и С, в связи с чем было проведено исследование анти-HAV IgM, HBsAg, anti-HCV (сум). У всех детей были проведены клинический

и биохимический анализы крови (билирубин, АСТ, АЛТ), протеинограмма – менее чем у половины, уровень IgG определен лишь у 17, а исследование аутоАТ – у 11 пациентов. К сожалению, в связи с тем, что диагностический поиск включал очень ограниченное количество исследований, диагноз АИГ был заподозрен только у 18 (17,8%) детей: у 12 (21,8%) 1-й группы и у 5 (10,9%) 2-й группы.

Направительными диагнозами были: АИГ – у 18 (17,8%) детей, криптогенный гепатит – у 67 (66,2%), другие вирусные (CMV, HSV) гепатиты – у 4 (4%), хронический гепатит С – у 4 (4%), болезнь Вильсона – у 3 (3%), токсический гепатит – у 2 (2%), затяжная форма острого вирусного гепатита А – у одного (1%), первичный склерозирующий холангит – у одного (1%), болезнь Гоше – у одного (1%) пациента.

При осмотре изолированное увеличение размеров печени диагностировано у 30 (54,5%) детей 1-й группы и у 19 (41,3%) – 2-й группы, гепатоспленомегалия выявлена у 16 (29,1%) пациентов 1-й группы и у 11 (23,9%) – 2-й группы, изолированное увеличение селезенки отмечалось только у одного (2,2%) ребенка 2-й группы. Нормальные размеры печени и селезенки были у 9 (16,4%) и 15 (32,6%) детей 1-й и 2-й группы соответственно.

Ведущими лабораторными проявлениями при манифестации АИГ у всех детей были повышение печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия и синдром холестаза, повышенные концентрации IgG и γ-глобулина (табл. 2). Значимые межгрупповые различия были выявлены между концентрациями АСТ и АЛТ, которые были выше у пациентов 1-й группы (табл. 2). У 34 (61,8%) пациентов 1-й группы и у 27 (58,7%) пациентов 2-й группы уровень трансаминаз более чем в 10 раз превышал верхнюю границу нормы. Концентрации общего белка, γ-глобулина и IgG в группах не различались. Следует отметить, что оценить степень выраженности гипергаммаглобулинемии и повышения IgG представилось возможным не у всех больных.

Статистически значимых различий в группах по показателям клинического анализа крови не выявлено.

В зависимости от спектра выявляемых аутоАТ выделяют различные типы заболевания.

АИГ 1-го типа был диагностирован у 77 (76,2%), 2-го типа – у 11 (10,9%) детей. Медиана возраста начала заболевания у детей с 1-м типом АИГ составила 10 [7,3; 12,5], со 2-м типом – 5,5 [4; 11,9], 0-м типом – 11 [9; 11,5] лет. Следует отметить, что у 3 из 11 детей а-LKM1 выявлялись в высоком титре, а другие аутоАТ (ANA, ASMA) определялись в небольшом количестве, что позволило этих детей отнести ко 2-му типу АИГ. Нельзя исключить, что наличие большого спектра аутоАТ при АИГ скорее отражает поликлональную активацию В-лимфоцитов, чем вовлечение этих аутоАТ в патогенез повреждения печени. У 13 (12,9%) пациентов не удалось определить тип АИГ. В случае отсутствия аутоАТ допускается постановка диагноза АИГ при условии наличия характерных клинических и лабораторных показателей на фоне определенных иммунологических особенностей, а также при исключении иных болезней печени. Определение типа АИГ на основе выявления аутоАТ имеет прогностическое значение, но не влияет на терапевтическую тактику.

Особенностей дебюта АИГ при различных типах заболевания не установлено. Так, в 1-й группе у 38 (69,1%) пациентов диагностирован 1-й тип, у 7 (12,7%) – 2-й тип, у 10 (18,2%) – 0-й тип АИГ, во 2-й группе – соответственно у 39 (84,8%), 4 (8,7%) и у 3 (6,5%) пациентов. Различия, полученные при статистическом анализе, были недостоверны ($p > 0,05$).

Представленные результаты показывают, что манифестация АИГ у детей характеризуется выраженной гетерогенностью клинических и лабораторных проявлений. Средний возраст начала заболевания в исследуемой когорте составил $9,6 \pm 0,3$ лет, среди заболевших преобладали девочки, что согласуется с данными, полученными в европейской, северо- и южноамериканских популяциях детей с АИГ [6, 15, 16, 17].

Согласно данным литературы, для детей, в отличие от взрослых пациентов, характерно острое начало АИГ, которое клинически неотличимо от острого поражения печени другой этиологии [5]. Установлены возрастные различия манифестации типов заболевания – 1-й тип чаще развивается у детей старшего и подросткового возраста, 2-й тип – у детей младшего, в т.ч. раннего возраста [5, 18, 19]. Наше исследование подтверждает эти ранее полученные данные – у большинства пациентов (55%) заболевание развивалось остро, медиана возраста дебюта АИГ 2-го типа составила 5,5 [4; 11,9] лет, 1-го типа – 10 [7,3; 12,5] лет. Кроме того, нами установлено, что частота клинических форм развития АИГ не зависит от типа заболевания.

Несмотря на прогресс, достигнутый в изучении АИГ за последние годы, причина развития заболевания остается неясной. Ведущую роль в этиологии заболевания в настоящее время отводится генетической предрасположенности, которая реализуется при комплексном воздействии факторов окружающей среды, вирусных и бактериальных агентов и ксенобиотиков [20].


В обследованной нами группе у 46,5% детей вероятным триггером послужили вирусные инфекции, у 2% – факторы окружающей среды.


Медиана продолжительности заболевания до момента установления диагноза у наблюдаемых нами детей составила 9,5 [5; 21] мес. Клинические и лабораторные проявления АИГ в момент манифестации были неспецифическими и не отличались от таковых при хроническом криптогенном гепатите, токсическом и иммунопатологических поражениях печени с высокой степенью биохимической активности. Выявленные статистически достоверные различия в концентрациях АЛТ, АСТ и ЩФ отражают лишь высокую активность, наблюдаемую при остром воспалительном процессе. Следует подчеркнуть, что у большинства пациентов с острым и стертым дебютом заболевания – 61,8 и 58,7% соответственно концентрация трансаминаз более чем в 10 раз превышала верхнюю границу нормы. Кроме того, у большинства пациентов были выявлены повышенные концентрации IgG и γ -глобулинов – показателей, характеризующих длительность и активность патологического процесса. При этом статистически достоверных различий в концентрации не установлено. Вне зависимости от варианта манифестации заболевания частота выявления гепато- и спленомегалии у детей была одинаковой. Важным является тот факт, что у 52,7% детей с острым и у 43,5% детей со стертым началом АИГ в дебюте заболевания диагностированы признаки портальной гипертензии и цирроза печени. Это подтверждает предположения, сделанные другими авторами, о существовании двух клинических вариантов острой манифестации АИГ: обострения (декомпенсации) хронического АИГ и истинного острого АИГ, при котором отсутствуют признаки хронического воспалительного процесса [19, 21].

Заключение

Таким образом, гетерогенность и неспецифичность первых клинических проявлений АИГ значительно затрудняют своевременную диагностику заболевания и ухудшают прогноз для пациента. Вне зависимости от первых клинических проявлений АИГ характеризуется агрессивным течением и высокой частотой цирроза печени. У половины пациентов детского возраста с АИГ под маской острого гепатита скрываются клинические проявления декомпенсированного хронического поражения печени, что требует немедленного назначения иммуносупрессивной терапии, несмотря на кажущуюся незначительную продолжительность заболевания. Особого внимания требуют пациенты со стертой, безжелтушной формой манифестации АИГ. В связи с этим у всех пациентов с наличием клинических проявлений гепатита неясной этиологии требуется исключение аутоиммунного характера поражения печени.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Stroková T.V.  0000-0002-0762-0873

Surkov A.G.  0000-0001-6823-0273

Литература

1. Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, Peng F, Gong G. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7 (1): 145–148.
2. Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The Impact of Race/Ethnicity on the Clinical Epidemiology of Autoimmune Hepatitis: *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46 (2): 155–161.
3. Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 18 (10): 1118–1128.
4. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prog-nosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J. Hepatol.* 2014; 60 (3): 612–617.
5. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults – a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2013; 46: 7–16.
6. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, Graitson S, Critch J, Rashid M, Ng VL, Roberts EA, Brill H, Dowhaniuk JK, Bruce G, Bax K, Deneau M, Guttman OR, Schreiber RA, Martin S, Alvarez F. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *Pediatrics.* 2015; 136 (5): e1237–1248.
7. Muratori L, Longhi MS. The interplay between regulatory and effector T cells in autoimmune hepatitis: Implications for innovative treatment strategies. *J. Autoimmun.* 2013; 46: 74–80.
8. Bogdanos DP, Dalekos GN. Enzymes as target antigens of liver-specific autoimmunity: the case of cytochromes P450s. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15 (22): 2285–2292.
9. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooks-ley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; 31 (5): 929–938.
10. Donaldson PT. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis. *Gut.* 2004; 53 (4): 599–608.
11. Djilali-Saiah I, Renous R, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. Linkage disequilibrium between HLA class II region and autoimmune hepatitis in pediatric patients. *J. Hepatol.* 2004; 40 (6): 904–909.
12. Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (4–5): 435–440.
13. Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin. Liver Dis.* 2005; 25 (3): 311–320.
14. Squires RH. Autoimmune hepatitis in children. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2004; 6 (3): 225–230.
15. Vitfell-Pedersen J, Jørgensen MH, Müller K, Heilmann C. Autoimmune Hepatitis in Children in Eastern Denmark. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55 (4): 376–379.
16. Rodrigues AT, Liu PMF, Fagundes EDT, Queiroz TCN, de Souza Haueisen Barbosa P, Silva SLC, Simes e Silva AC, Miranda DM, Ferreira AR, Alberti LR. Clinical Characteristics and Prognosis in Children and Adolescents With Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63 (1): 76–81.
17. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, Mowat AP, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatol. Baltim. Md.* 1997; 25 (3): 541–547.
18. Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, Peng F, Gong G. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7 (1): 145–148.
19. Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46 (2): 155–161.
20. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World. J. Gastroenterol. WJG.* 2015; 21 (1): 60–83.
21. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol. Res. Off J. Jpn. Soc. Hepatol.* 2011; 41 (6): 498–504.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-13-19
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-13-19>

А.Е. Лаврова, Е.Ю. Коновалова, М.В. Преснякова, Н.И. Толкачева

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ И ФЕНОТИПЫ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ



Цель исследования – определить клинические особенности течения аутоиммунного гепатита (АИГ) у детей в зависимости от степени фиброза и изучить изменения концентраций сывороточных показателей фиброза, маркеров эндотелиальной дисфункции. Материалы и методы

Контактная информация:

Лаврова Алла Евгеньевна – д.м.н., главный научный сотрудник отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушений обмена веществ» ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ
Адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 22
Тел.: (831) 436-03-84, E-mail: lavrova26@mail.ru
Статья поступила 4.07.18, принята к печати 31.08.18.

Contact Information:

Lavrova Alla Evgenievna – MD., chief researcher of «Clinic of gastroenterology and metabolic disorders» Department, Privolzhsky Research Medical University
Address: Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Semashko str., 22
Tel.: (831) 436-03-84, E-mail: lavrova26@mail.ru
Received on Jul. 4, 2018, submitted for publication on Aug. 31, 2018.