

Е.В. Костырко, П.В. Шумилов

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ
ТИПОВ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) исторически классифицируется на типы в зависимости от профиля аутоантител. Пациентов с антинуклеарными, антигладкомышечными, антинейтрофильными антителами (АТ) и/или АТ к растворимому антигену печени относят к АИГ 1-го типа, а с АТ к микросомам печени и почек 1-го типа и/или АТ к цитоплазматическому антигену печени 1-го типа – к АИГ 2-го типа. У пациентов диагностируется серонегативный АИГ при наличии типичных диагностических критериев АИГ, но при отсутствии всех вышеперечисленных ауто-АТ. Цель исследования: определить клинические, лабораторные, инструментальные и прогностические отличия разных типов течения АИГ у детей. Материалы и методы исследования: в анализ были включены 113 пациентов с АИГ, из них 83 – с АИГ 1-го типа, 19 – с АИГ 2-го типа, 11 – с серонегативным АИГ. Результаты: при АИГ 2-го типа выявлены более высокие показатели ремиссии с более быстрым ее достижением ($p < 0,05$). В остальном существенных различий в течении и ответе на терапию пациентов с разными серологическими типами АИГ нами выявлено не было.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит, серонегативный аутоиммунный гепатит.

Цит.: Е.В. Костырко, П.В. Шумилов. Особенности клинических и лабораторно-инструментальных проявлений и течения различных типов аутоиммунного гепатита у детей. Педиатрия. 2019; 98 (6): 44–52.

E.V. Kostyrko, P.V. Shumilov

PECULIARITIES OF CLINICAL AND LABORATORY-INSTRUMENTAL
MANIFESTATIONS AND COURSE OF VARIOUS TYPES
OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN CHILDREN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Autoimmune hepatitis (AIH) has historically been classified into types depending on autoantibodies profile. Patients with antinuclear, anti-smooth muscle, anti-neutrophilic antibodies (AT) and or antibodies to liver soluble antigen belong to type 1 AIH, and with antibodies to liver and kidneys microsomes of the 1st type and/or antibodies to liver cytoplasmic antigen of the 1st type – to type 2 AIH. Patients are diagnosed with seronegative AIH in the presence of typical diagnostic criteria for AIH, but without any of that autoAT. Objective of the research: to determine clinical, laboratory, instrumental and prognostic differences between different types of AIH in children. Materials and methods: the analysis included 113 patients with AIH, of which 83 – with type 1 AIH, 19 – with type 2 AIH, 11 – with seronegative AIH. Results: with type 2 AIH there were higher rates of remission with its faster achievement ($p < 0,05$). In other cases, there were no significant differences in the course and response to therapy of patients with different serological types of AIH.

Keywords: children, autoimmune hepatitis, seronegative autoimmune hepatitis.

Quote: E.V. Kostyrko, P.V. Shumilov. Peculiarities of clinical and laboratory-instrumental manifestations and course of various types of autoimmune hepatitis in children. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 44–52.

Контактная информация:

Костырко Елена Владимировна – асс. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, врач консультативного отделения ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (909) 904-26-50, E-mail: kostyrko.ev@mail.ru
Статья поступила 17.09.19, принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Kostyrko Elena Vladimirovna – assistant of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; doctor of the advisory department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova, 1
Tel.: (909) 904-26-50, E-mail: kostyrko.ev@mail.ru
Received on Sep. 17, 2019, submitted for publication on Nov. 20, 2019

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – заболевание с неизвестной этиологией, характеризующееся повышенными уровнями аминотрансфераз и иммуноглобулинов класса G (IgG), а также наличием аутоантител и гистологической картиной интерфейсного гепатита [1]. Данная патология встречается у девочек в 3 раза чаще, чем у мальчиков [2]. В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ составляет 2% [3]. В 40% случаев у пациентов с АИГ имеется семейный анамнез аутоиммунных заболеваний и, по меньшей мере, 20% пациентов с АИГ имеют или развивают сопутствующие аутоиммунные заболевания, включая аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, целиакию, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунную гемолитическую анемию и тромбоцитопению, витилиго, псориаз, нефротический синдром, гипопаратиреоз и болезнь Аддисона [4–6].

При ранней постановке диагноза пациенты с АИГ удовлетворительно отвечают на иммуносупрессивную терапию, в то время как при отсутствии лечения заболевание быстро прогрессирует в цирроз печени (ЦП) и печеночную недостаточность [2]. По сообщениям ряда авторов, на момент постановки диагноза от 23 до 78% детей с АИГ уже имеют ЦП, что свидетельствует о поздней диагностике АИГ [7–11].

Несмотря на то, что первые описания случаев АИГ относятся к концу 30-х – началу 40-х годов XX века [12, 13], до сих пор остаются некоторые разногласия по поводу классификации и разделения АИГ на типы. В 1950 г. Jan Gosta Waldenstrom сообщил об особой форме хронического заболевания печени у молодых женщин, характеризующейся скрытой манифестацией, наличием ЦП, плазмноклеточной инфильтрацией ткани печени и выраженной гипергаммаглобулинемией [14]. В 1955 г. Richard Alexander Joske и Walter King сообщили об обнаружении LE (lupus erythematosus) клеток в крови у 2 пациентов с гипергаммаглобулинемией и активным хроническим гепатитом, по их мнению, вирусной этиологии [15]. Данное открытие привело к появлению в 1956 г. термина «люпоидный гепатит», который длительно использовался учеными [16], и описанию антиядерных антител (АТ), как характерного признака данного заболевания [17]. Только в 1965 г. Ian Reay Mackay впервые предложил термин «аутоиммунный гепатит», который был окончательно принят Международной группой по аутоиммунному гепатиту (International Autoimmune Hepatitis Group, IAIGH) и используется до настоящего времени [18].

В последующие годы у пациентов со схожими признаками хронического заболевания печени были описаны иные аутоАТ: антигладкомышечные (анти-SMA) [19], АТ к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1) [20], АТ к цитоплазматическому антигену печени 1-го типа (анти-LC-1) [21] и АТ к растворимому антигену

печени (анти-SLA/LP) [22]. Если антигладкомышечные АТ были признаны дополнительным маркером «классического» АИГ, то пациенты с положительными анти-LKM-1 и анти-LC-1 были выделены в отдельный тип, который встречался преимущественно у детей и характеризовался острым, часто фульминантным началом с последующим более тяжелым клиническим течением [23]. В последующем были накоплены описания пациентов с клиническими, биохимическими и гистологическими особенностями АИГ, включая быстрый ответ на иммуносупрессивное лечение, но без известных аутоАТ, что привело к выделению отдельного «серонегативного» типа АИГ [24]. Muratori и соавт. опубликовали исследование, в котором продемонстрировали отсутствие клинических, биохимических, гистологических и генетических отличий при разных типах АИГ у взрослых и поставили под сомнение необходимость такой классификации [23].

Цель исследования – определить клинические, лабораторные, инструментальные и прогностические отличия разных типов течения АИГ у детей.

Материалы и методы исследования

В ретроспективно-проспективное исследование были включены 113 пациентов с АИГ, которые наблюдались в гастроэнтерологическом отделении ФГБУ Российская детская клиническая больница г. Москвы МЗ РФ с 1999 по 2018 гг. включительно, из них 83 – с АИГ 1-го типа (АИГ-1), 19 – с АИГ 2-го типа (АИГ-2), 11 – с серонегативным АИГ.

Исследование проводили с информированного согласия родителей или законных представителей пациентов, оно было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Диагностику АИГ проводили в соответствии с диагностическими критериями, разработанными Международной группой по аутоиммунному гепатиту (International Autoimmune Hepatitis Group, IAIGH) и Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN): повышенный уровень IgG и наличие органоспецифических и неорганоспецифических аутоАТ с учетом титров для детей; наличие интерфейсного гепатита и портальной плазмодитарной инфильтрации по данным гистологического исследования биоптатов ткани печени; отсутствие других заболеваний печени известной этиологии. Исключали вирусные гепатиты (В, С, цитомегаловирусный, Эпштейн–Барр-вирусный), болезнь Вильсона–Коновалова, дефицит α_1 -антитрипсина, лекарственное поражение печени.

АИГ был классифицирован на 2 типа по серопозитивности аутоАТ: пациенты с антинуклеарными АТ (ANA, титр $\geq 1:20$), антигладкомышечными (анти-SMA, титр $\geq 1:20$), антинейтрофильными (ANCA) АТ и/или АТ к растворимому антигену печени (анти-

SLA/LP) были отнесены к АИГ 1-го типа, с АТ к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1, титр $\geq 1:10$) и/или АТ к цитоплазматическому антигену печени 1-го типа (анти-LC-1) – к АИГ 2-го типа. При наличии типичных диагностических критериев АИГ, но при отсутствии всех вышеперечисленных аутоАТ у пациентов диагностировали серонегативный АИГ.

Из исследования были исключены пациенты с аутоиммунным склерозирующим холангитом; аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом; аутоиммунным полигландулярным синдромом; с перекрестным синдромом аутоиммунного гепатита и вирусного гепатита С, а также пациенты с АИГ, развившие в последующем апластическую анемию.

У детей сравниваемых групп были выделены варианты клинических манифестаций АИГ: острая, подострая (малосимптомная) и стертая (бессимптомная). При острой манифестации АИГ клинические проявления соответствовали картине острого вирусного гепатита с внезапным появлением желтухи, обесцвеченного кала, потемнения мочи, выраженным астеническим синдромом и часто синдромом диспепсии с болью в животе, тошнотой и даже рвотой. Для подострой манифестации АИГ характерно волнообразное течение заболевания с периодами повышения и снижения активности. Последнюю группу составляют пациенты со стертой клинической манифестацией, у которых изменения в лабораторных анализах были случайной находкой при рутинных скрининговых исследованиях, например, при диспансеризации в детских учреждениях или при подготовке к оперативному вмешательству.

Всем пациентам проведено комплексное обследование, включающее анализ жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, антропометрические данные, клинический осмотр. Лабораторные методы обследования включали клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение белковых фракций и уровней IgG, А и М, специфичные аутоАТ: антинуклеарные (ANA), антигладкомышечные (анти-SMA), антинейтрофильные (ANCA), антимитохондриальные (AMA), к растворимому антигену печени (анти-SLA/LP), к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1), к цитоплазматическому антигену печени 1-го типа (анти-LC-1). Выявление ANA, анти-SMA и ANCA осуществляли методом нРИФ; определение AMA, анти-SLA/LP, анти-LKM-1 и анти-LC-1 – методом иммуноблота.

Отрицательные результаты серологических тестов на вирусные гепатиты В и С, цитомегаловирус, а также вирус Эпштейна–Барр исключали наличие данных инфекций. Болезнь Вильсона–Коновалова исключали по результатам определения содержания церулоплазмينا, уровню меди в моче до и после провокации пеницилламином, а также по данным офтальмологического обследования (отсутствие колец Кайзера–Флейшнера). Дефицит α_1 -антитрипсина был исключен по результатам определения плазменного уровня α_1 -антитрипсина.

Инструментальное обследование включало проведение ультразвукового исследования органов

брюшной полости и ультразвуковой доплерографии сосудов портального тракта для оценки наличия и выраженности портальной гипертензии, эзофагогастроудоденоскопию с оценкой состояния вен пищевода и кардиального отдела желудка. Также пациентам выполняли непрямую эластометрию печени (НЭП) на аппарате Fibrosan. Для оценки результатов обследования была использована полуколичественная система METAVIR, при которой выделяют 5 стадий фиброза – от 0 до 4, где F0 – отсутствие фиброза, F1 – портальный фиброз, F2 – портальный фиброз и единичные септы, F3 – портальный фиброз и множественные септы без ЦП, F4 – ЦП.

Данные пациентов, находившихся на лечении до 2012 г., были проанализированы ретроспективно по медицинской документации. Всего в ходе исследования были проанализированы 526 историй болезней 113 пациентов с АИГ.

У всех детей с АИГ первой линией терапии был преднизолон в дозе 1–1,2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) с постепенным снижением по 5–10 мг каждые 2 недели в зависимости от индивидуального ответа в течение 4–8 недель до поддерживающей дозы 2,5–10 мг/сут в зависимости от возраста и веса. Азатиоприн назначали в начальной дозе 0,5 мг/кг/сут с постепенным увеличением до 2–2,5 мг/кг/сут у пациентов, которые не ответили на высокие дозы преднизолона или имели повышение аминотрансфераз в фазе снижения дозы преднизолона. Тестирование уровня тиопуринов метилтрансферазы (ТПМТ) до лечения не проводили, так как этот анализ не был доступен. У пациентов с недостаточным ответом на терапию первой линии применяли препарат второй линии – микофенолата мофетил (МФМ). Начальная доза МФМ была 30 мг/кг/сут с увеличением до максимальной дозы 45 мг/кг/день. Уровень МФМ в сыворотке крови не контролировали.

Эффективность проводимой терапии оценивали через год наблюдения. Полную ремиссию определяли как исчезновение клинических симптомов и нормализацию уровней АЛТ, АСТ, γ -глобулинов и/или IgG. Частичной ремиссией считали снижение аминотрансфераз без их нормализации либо нормализацию АЛТ и АСТ без полной нормализации γ -глобулинов и/или IgG. Отсутствие ремиссии констатировали при незначительном или полном отсутствии улучшения клинических, лабораторных и гистологических показателей на фоне терапии. Рецидив был определен как повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови после достижения ремиссии.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statsoft Statistica 10». Размер выборки предварительно не рассчитывали. Показатели всех шкал проверяли на нормальность распределения и в соответствии с этим в дальнейшем использовали параметрические или непараметрические показатели. Для изучаемых характеристик, не имеющих приближенно нормального распределения, рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный раз-

мах (25-й и 75-й процентиля). Для оценки статистической значимости различий между независимыми выборками применяли t-критерий Стьюдента, если была доказана принадлежность выборки к нормальному распределению, и непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для анализа качественных переменных использовали χ^2 -критерий Пирсона, χ^2 с поправкой Йетса или точный критерий Фишера в зависимости от частот изучаемых признаков.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от нозологии пациенты были разделены на 3 группы: 83 ребенка с АИГ-1, 19 – с АИГ-2, 11 – с серонегативным АИГ (рис. 1).

Средний возраст больных при поступлении составил $10,6 \pm 3,9$ лет, а продолжительность заболевания на момент поступления – от 1 до 81 мес, в среднем – 14,8 мес. Средний возраст первичной манифестации АИГ у наблюдаемых пациентов составил $9,4 \pm 3,8$ лет. Пики манифестаций приходились на ранний школьный возраст (8–9 лет) и период пубертата (12–13 лет). Начальные клинические проявления АИГ в возрасте менее 10 месяцев не отмечались. Продолжительность наблюдения пациентов составляла в среднем 30,8 мес (от 1 мес до 11 лет 1 мес).

Среди наблюдаемых детей преобладали девочки – 78, что составляет 69%, мальчиков было 35 (31%). Соотношение девочек и мальчиков составляло 2,2:1 для АИГ-1, 3,8:1 для АИГ-2 и 1,2:1 для серонегативного АИГ (рис. 2).

У 13 пациентов (11,5%) в анамнезе имелись указания на отягощенность наследственности по заболеваниям желудочно-кишечного тракта, у 7 (6,2%) – по заболеваниям печени, у 8 (7,1%) – по аутоиммунным заболеваниям: у 3 в семье был диагностирован сахарный диабет, у 2 – диффузный токсический зоб, у одного – аутоиммунный тиреоидит, у одного – ревматоидный артрит, у одного – псориаз. Сопутствующая аутоиммунная патология была обнаружена у 24 пациентов, что составило 21,2% наблюдаемых. Чаще остальных были диагностированы аутоиммунный тиреоидит (9) и аутоиммунная гемолитическая анемия (5). У 3 детей была выявлена тромбоцитопеническая пурпура, у 3 – язвенный колит, у 2 – болезнь Крона, у одного – сахарный диабет 1-го типа и у одного – системная красная волчанка.

При анализе удалось выявить статистически значимые ($p < 0,05$) отличия в вариантах манифестации АИГ в зависимости от типа заболевания. Так, острый дебют преобладал у пациентов с АИГ-1 и серонегативным АИГ, в то время как у пациентов с АИГ-2 диагноз чаще устанавливали при обследовании по поводу иного заболевания, т.е. имела место стертая манифестация (рис. 3).

Во время манифестации АИГ у пациентов наиболее часто встречались иктеричность кожи и склер (61,1%), астенический синдром (41,6%), боли в животе (35,4%), лихорадка (21,2%),

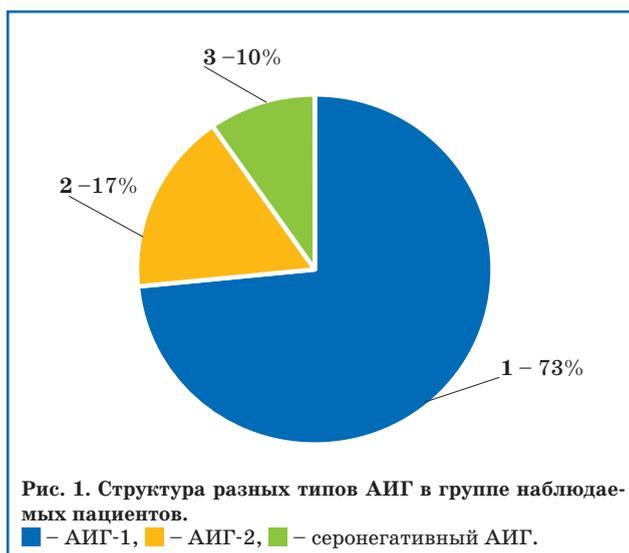


Рис. 1. Структура разных типов АИГ в группе наблюдаемых пациентов.

■ – АИГ-1, ■ – АИГ-2, ■ – серонегативный АИГ.

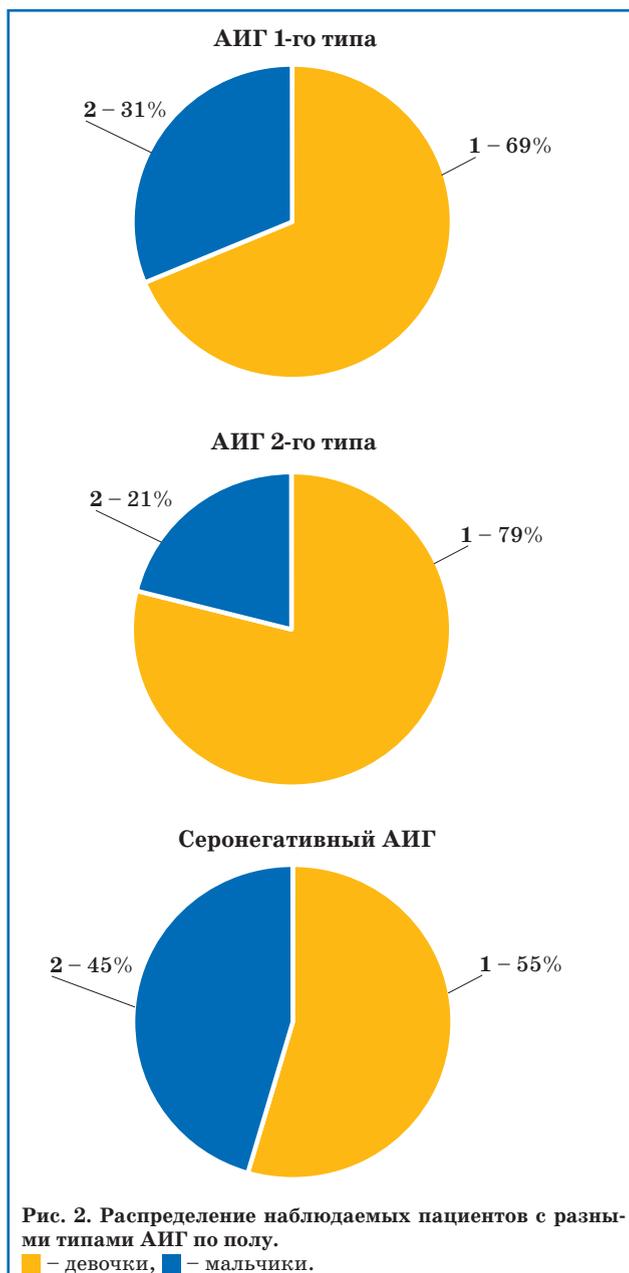
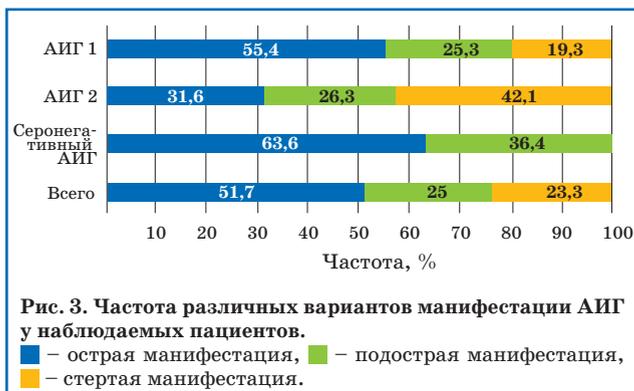


Рис. 2. Распределение наблюдаемых пациентов с разными типами АИГ по полу.

■ – девочки, ■ – мальчики.

потемнение мочи (21,2%) и диспептические явления (19,4%) (табл. 1). При анализе симптомов дебюта при разных типах АИГ достоверные



отличия были выявлены только для потемнения мочи, чаще ($p < 0,05$) встречавшегося при манифестации АИГ-1, и носовых кровотечений, реже ($p < 0,05$) встречавшихся при АИГ-2.

При первичном поступлении пациентов в гастроэнтерологическое отделение РДКБ из жалоб наиболее часто отмечались астенический синдром (36,3%), иктеричность кожи и склер (19,5%), боли в животе (18,6%), носовые кровотечения (11,5%), снижение аппетита (8,8%) (табл. 2). При поступлении иктеричность кожи и склер, зуд кожи и головные боли достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечались при серонегативном АИГ, в остальном статистически значимых отличий в жалобах между различными типами АИГ выявлено не было.

При клиническом осмотре наиболее часто выявлялись гепатомегалия (47,8%), спленомегалия (41,6%), иктеричность кожи (23%) и склер (22,1%), обложенность языка (20,4%), бледность кожи (17,7%), увеличение объема живота (12,4%), недостаточное развитие подкожно-жировой клетчатки (12,4%), сухость кожи (11,5%). Следует отметить, что при серонегативном АИГ спленомегалия при физикальном обследовании выявлялась чаще, чем гепатомегалия. При серонегативном АИГ статистически значимо ($p < 0,05$) чаще выявлялись эксориации, в остальном при

клиническом осмотре статистически значимых отличий в клинических проявлениях при разных типах АИГ выявлено не было.

При анализе тяжести состояния на момент первичной госпитализации в РДКБ статистически значимых отличий у пациентов с разными типами АИГ получено не было.

При анализе показателей клинического анализа крови выявлены статистически значимые ($p = 0,01$) отличия в уровне СОЭ между пациентами с АИГ-1 и АИГ-2. По остальным показателям статистически значимых отличий выявлено не было (табл. 3).

При анализе показателей биохимического анализа крови статистически значимых отличий в уровне цитолиза при разных типах АИГ не выявлено. При серонегативном АИГ статистически значимо ($p < 0,05$) выше был уровень прямого билирубина, чем при АИГ-1, а также имела место тенденция к более высокому уровню общего билирубина по сравнению с АИГ-1 ($p = 0,07$) и более низкому уровню альбумина по сравнению с АИГ-1 ($p = 0,05$). Достоверных отличий в иммунологических показателях при различных типах АИГ не выявлено.

Статистически значимых различий в ультразвуковой картине при различных типах АИГ выявлено не было. Определялась тенденция к более частому выявлению спленомегалии ($p = 0,07$) и холецистита (утолщения стенок желчного пузыря) ($p = 0,07$) при серонегативном АИГ. У обследованных пациентов отмечалась высокая частота гепатомегалии (83,2%), спленомегалия встречалась несколько реже (61,8%). У 1/3 пациентов были признаки билиарного сладжа и холецистита, а частота уплотнения стенок желчного пузыря достигала 78,8%.

НЭП была выполнена 68 пациентам при первичной госпитализации. При анализе степени выраженности фибротических изменений в ткани печени при различных типах АИГ досто-

Таблица 1

Клинические симптомы при манифестации разных типов АИГ у наблюдаемых пациентов

Симптомы	АИГ-1, n (%)	АИГ-2, n (%)	Серонегативный АИГ, n (%)	Всего, n (%)
	n=83	n=19	n=11	n=113
Иктеричность кожи и склер	51 (61)	9 (47)	9 (82)	69 (61,1)
Потемнение мочи	21 (25)*	2 (11)	1 (9)	24 (21,2)
Ахоличный стул	13 (16)	2 (11)	1 (9)	16 (14,2)
Кожный зуд	3 (4)	0	2 (18)	5 (4,4)
Лихорадка	15 (18)	5 (26)	4 (36)	24 (21,2)
Астенический синдром	36 (43)	4 (21)	7 (64)	47 (41,6)
Носовые кровотечения	24 (29)	1 (5)**	4 (36)	29 (25,7)
Геморрагический синдром	3 (4)	0	0	3 (2,7)
Боли в животе	31 (37)	5 (26)	4 (36)	40 (35,4)
Диспептические явления	17 (21)	3 (16)	2 (18)	22 (19,4)
Кровь в стуле	3 (4)	0	0	3 (2,7)
Суставной синдром	4 (5)	2 (11)	0	6 (5,3)
Отеки	4 (5)	2 (11)	1 (9)	7 (6,2)

*Значимость различий между группами (Z-критерий Манна-Уитни, *достоверность различий $p < 0,05$ между АИГ-1 и другими типами АИГ; **достоверность различий $p < 0,05$ между АИГ-2 и другими типами АИГ.

**Жалобы и данные физикального осмотра при первичной госпитализации
наблюдаемых пациентов с разными типами АИГ**

Показатели	АИГ-1, n (%)	АИГ-2, n (%)	Серонегативный АИГ, n (%)	Всего, n (%)
	n=83	n=19	n=11	n=113
Состояние на момент первичной госпитализации:				
Средней тяжести	74 (89)	16 (84)	8 (73)	98 (86,7)
Тяжелое	9 (11)	3 (16)	3 (27)	15 (13,3)
Жалобы на момент первичной госпитализации:				
Отсутствие жалоб	32 (39)	7 (37)	2 (18)	41 (36,3)
Астенический синдром	29 (35)	7 (37)	5 (46)	41 (36,3)
Боли в животе	17 (21)	2 (11)	2 (18)	21 (18,6)
Иктеричность кожи и склер	12 (15)	5 (26)	5 (46)*	22 (19,5)
Кожный зуд	1 (1)	0	2 (18)*	3 (2,7)
Носовые кровотечения	10 (12)	0	3 (27)	13 (11,5)
Геморрагический синдром	1 (1)	1 (5)	0	2 (1,8)
Снижение аппетита	7 (8)	2 (11)	1 (9)	10 (8,8)
Головные боли	3 (4)	0	3 (27)*	6 (5,3)
Данные физикального осмотра:				
Гепатомегалия	41 (49)	8 (42)	5 (45)	54 (47,8)
Спленомегалия	32 (39)	8 (42)	7 (64)	47 (41,6)

*Достоверность различий $p < 0,05$ между серонегативным АИГ и другими типами АИГ.

Таблица 3

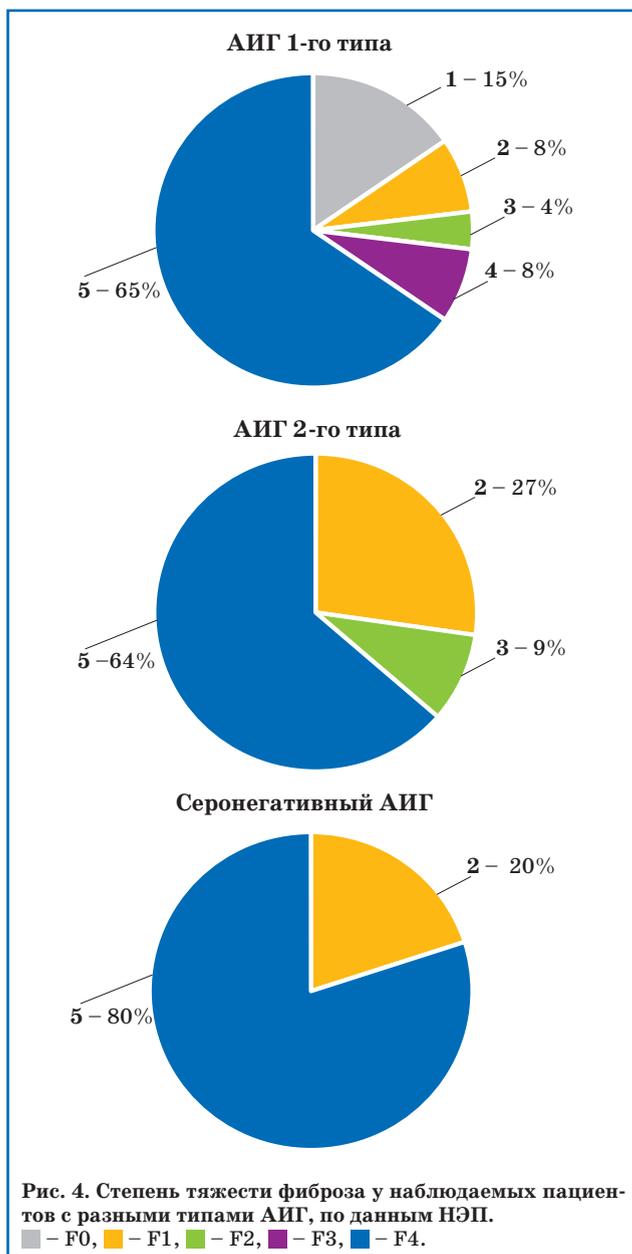
Лабораторные показатели наблюдаемых пациентов с разными типами АИГ

Показатели	АИГ-1, Median (25–75)	АИГ-2, Median (25–75)	Серонегативный АИГ, Median (25–75)	Всего, Median (25–75)
	n=83	n=19	n=11	n=113
Показатели клинического анализа крови:				
Гемоглобин, г/л	121 (105,7–129)	124 (118–129,3)	119 (98–129)	122 (106,1–129)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,4 (3,8–4,8)	4,1 (3,9–4,7)	4,4 (3,6–4,6)	4,3 (3,8–4,8)
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	203 (117–286)	241 (119–286)	134 (94,7–352)	203 (117–286)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	7,4 (5,4–9,9)	6 (4,3–8,7)	9,1 (3,9–11)	7,4 (5,1–9,9)
СОЭ, мм/ч	9* (5–18)	5 (3–10)	6 (4–10)	8 (4–15)
Показатели биохимического анализа крови:				
АЛТ, Ед/л (норма 10–45 Ед/л)	201 (57–485)	233 (74,5–691)	283 (88–476,3)	233 (74–495)
АСТ, Ед/л (норма 10–42 Ед/л)	164 (47–615)	239 (71–875)	328 (135–962,6)	216 (51–661)
Общий билирубин, мкмоль/л (норма 2–13,7 мкмоль/л)	20,2 (13,2–37,6)	26,5 (13,1–58,4)	41,9 (24–118,7)	24 (13,3–41,9)
Прямой билирубин, мкмоль/л (норма 0–2,5 мкмоль/л)	6,2 (2,3–15,7)	9,2 (2,1–24,7)	13,8** (6–61,4)	7,2 (2,5–16,7)
ЩФ/ВГН ЩФ	0,7 (0,5–0,9)	0,6 (0,4–1)	0,8 (0,5–1,1)	0,7 (0,5–1)
ГГТ/ВГН ГГТ	1,5 (0,9–2,7)	1,1 (0,7–1,9)	1,6 (1–2,3)	1,4 (1–2,5)
Общий белок, г/л (норма 60–80 г/л)	78,6 (73–86)	77 (69–87,1)	73,6 (61–83,4)	78 (71–85)
Альбумин, г/л (норма 35–55 г/л)	37 (32,6–40)	37 (33,2–40,3)	30 (28–37)	36,4 (32–40)
Фибриноген, г/л (норма 2–4,7 г/л)	2,2 (1,8–2,6)	1,9 (1,8–2,5)	1,9 (0,9–2,4)	2,1 (1,8–2,5)
Иммунологические показатели:				
γ -глобулины, г/л (норма до 16 г/л)	21,8 (13,1–29)	21,6 (13,1–29,2)	18,1 (8,8–28,5)	21,7 (13,1–28,9)
Общий IgG, мг/дл (норма 700–1550 мг/дл)	2450 (1390–3380)	2320 (1560–3290)	1910 (999–3450)	2410 (1430–3360)

*Достоверность различий $p < 0,05$ между АИГ-1 и АИГ-2; **достоверность различий $p < 0,05$ между серонегативным АИГ и АИГ-1; ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТ – γ -глутамилтрансфераза.

верных различий не выявлено. В целом, по данным НЭП, изменения, соответствующие F4 по METAVIR, были выявлены у 45 (66,2%) пациентов, из них 34 (65%) – с АИГ-1, 7 (64%) – с АИГ-2, 4 (80%) – с серонегативным АИГ (рис. 4).

Фиброзофагогастроуденоскопия была выполнена 102 пациентам при первичной госпитализации. Язвенная болезнь желудка была выявлена у одного пациента с серонегативным АИГ. В остальном, при анализе частоты сопутству-



ющих эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта достоверных отличий при различных типах АИГ выявлено не было. Также не было выявлено достоверных различий в частоте обнаружения и степени выраженности варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) при разных типах АИГ. ВРВП были описаны у 36 (35% обследованных) пациентов, из них 29 (28%) имели ВРВП I степени, 6 (6%) – ВРВП II степени и один (1%) – ВРВП IV степени. Необходимо отметить, что у 9 пациентов с ВРВП при проведении дуплексного исследования вен портальной системы признаков портальной гипертензии выявлено не было, что еще раз указывает на важность проведения эндоскопического исследования для своевременной диагностики ВРВП.

В зависимости от получаемой в отделении терапии пациенты были разделены на 3 группы. Самую многочисленную группу составили дети, получающие комбинированную терапию преднизолоном и азатиоприном, – 74%. Монотерапию преднизолоном получали 14% пациентов, МФМ применялся у 12%. Статистически значимых отличий в частоте применяемых схем при разных типах АИГ выявлено не было. Важно подчеркнуть, что через год наблюдения полная ремиссия была достигнута у 16 из 18 пациентов с АИГ-2, что достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем при других типах АИГ (табл. 4).

Обсуждение

Анализ полученных данных показывает, что АИГ-1 был более частым типом заболевания, что соотносится с результатами всех популяционных исследований [4, 7–9, 11, 25, 26, 28, 29]. Средний возраст пациентов с АИГ-2 на момент манифестации был меньше, что подтверждают данные литературы [4, 25–29], однако в нашем

Таблица 4

Схемы терапии и ее эффективность через год у наблюдаемых пациентов с разными типами АИГ

Показатели	АИГ-1, n (%)	АИГ-2, n (%)	Серонегативный АИГ, n (%)	Всего, n (%)
Режимы терапии:	n=83	n=19	n=11	n=113
Монотерапия преднизолоном	10 (12)	5 (26)	1 (9)	16 (14,2)
Комбинированная терапия преднизолон+азатиоприн	63 (76)	13 (69)	7 (64)	83 (73,5)
Микофенолата мофетил	10 (12)	1 (5)	3 (27)	14 (12,4)
Эффективность терапии через год:	n=69	n=18	n=7	n=94
Полная ремиссия	39 (56)	16 (89)*,**	4 (57)	59 (63)
Частичная ремиссия	28 (41)	2 (11)	2 (29)	32 (34)
Ремиссии нет	2 (3)	0	1 (14)	3 (3)
	АИГ-1, Median (25–75)	АИГ-2, Median (25–75)	Серонегативный АИГ, Median (25–75)	Всего, Median (25–75)
Длительность иммуносупрессии до полной ремиссии, мес	n=50	n=17	n=4	n=71
	11,5 (5–19)	6* (4–8)	9 (8–10,5)	9 (5–15)

*Достоверность различий $p < 0,05$ между АИГ-2 и АИГ-1, **достоверность различий $p < 0,05$ между АИГ-2 и серонегативным АИГ.

исследованиях отличия не были статистически значимыми. При всех трех типах АИГ преобладали девочки.

Наиболее частой манифестацией у наблюдаемых нами детей с АИГ была острая (52%), что соотносится с данными отечественных (55% – Строчкова Т.В. и соавт. [25], 61,1% – Баранов А.А. и соавт. [7], 82,8% – Пахомовская Н.Л. и соавт. [26]) и зарубежных (53% – Costaguta et al. [11], 56% – Gregorio et al. [4]) исследований. Ни у одного из наблюдаемых нами детей не было фульминантного гепатита. При АИГ-2 дебют чаще был стертым, как и в исследовании Muratori и соавт. [23]. На первый взгляд, наши результаты противоречат данным Porta и соавт., в исследовании которых при АИГ-2 преобладал острый дебют, однако ученые выделяли всего два типа манифестации – острую и стертую, стертая была отмечена у 41,2% пациентов с АИГ-2, в то время как в нашем исследовании – у 42% [28].

При манифестации АИГ носовые кровотечения статистически значимо реже отмечались при АИГ-2, что можно объяснить меньшей частотой ЦП (37% пациентов с АИГ-2, 51% – с АИГ-1, 64% – с серонегативным АИГ) [30]. При серонегативном АИГ чаще отмечались иктеричность кожи и склер и кожный зуд, и если при манифестации эти жалобы имели лишь тенденцию ($p > 0,05$), то при первичной госпитализации в РДКБ уже отмечались статистически значимо ($p < 0,05$) чаще. Также при анализе данных клинического осмотра при серонегативном АИГ статистически значимо ($p < 0,05$) чаще выявлялись экскориации, что можно объяснить кожным зудом.

При анализе показателей клинического анализа крови выявлено, что СОЭ у пациентов с АИГ-1 статистически значимо ($p = 0,01$) выше, чем у АИГ-2, что подтверждает данные Oettinger et al., которые объясняют это большей иммунологической активностью АИГ-1 [31]. При серонегативном АИГ статистически значимо ($p < 0,05$) выше уровень прямого билирубина, чем при АИГ-1, а также имела место тенденция к более высокому уровню общего билируби-

на по сравнению с АИГ-1 ($p = 0,07$). Также при серонегативном АИГ имела место тенденция к более низкому уровню альбумина по сравнению с АИГ-1 ($p = 0,05$), что соотносится с более частым обнаружением F4 при данном типе по данным НЭП. Как и в исследовании А.А. Баранова и соавт. [7], нами не было выявлено статистически значимых различий в уровнях общего IgG у пациентов с разными типами АИГ, хотя Gregorio et al. [4] ранее обнаружили, что этот показатель был достоверно ниже у детей с АИГ-2.

Также стоит отметить статистически значимые ($p < 0,05$) более высокие показатели частоты ремиссии с более быстрым ее достижением при АИГ-2, что подтверждает данные G. Porta et al., описавших 828 детей Бразилии с АИГ [28].

Следует отметить, что настоящее исследование имело существенные ограничения. К ним относится, во-первых, его ретроспективный характер до 2012 г., в связи с чем для некоторых пациентов данные были неполными, поскольку важное значение имела точность медицинской документации. Во-вторых, в связи с относительно редким распространением аутоиммунных заболеваний печени у детей размеры выборок были ограничены.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные указывают на отсутствие существенных различий в течении и ответе на терапию пациентов с разными серологическими типами АИГ, однако нужны дальнейшие многоцентровые исследования для решения вопроса о том, действительно ли профиль аутоАТ является прогностическим маркером АИГ у детей или выделение типов имеет на данный момент лишь историческое значение.

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

Kostyrko E.V.  0000-0002-5703-4231

Shumilov P.V.  0000-0002-9567-6761

Литература

1. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 320–329.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, Fischler B, Gupta G, Hierro L, Indolfi G, Jahnel J, Smets F, Verkade HJ, Hadzić N. Diagnosis and Management of Paediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66 (2): 345–360.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Горелов А.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аутоиммунным гепатитом. М., 2015: 18.
4. 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. *Hepatology.* 1997; 25: 541–547.
5. Najafi M, Sadjadei N, Eftekhari K, Khodadad A, Motamed F, Fallahi GH, Farahmand F. Prevalence of Celiac Disease in Children with Autoimmune Hepatitis and vice versa. *Iran J. Pediatr.* 2014; 24 (6): 723–728.
6. Wong GW, Heneghan MA. Association of extrahepatic manifestations with autoimmune hepatitis. *Dig. Dis.* 2015; 33 (2): 25–35.
7. Баранов А.А., Каганов Б.С., Гундобина О.С., Чистова А.В., Тюрина А.С., Сичинава И.В., Ратникова М.А., Готье С.В., Цирульникова О.М., Зайнудинов З.М., Потанов А.С., Дубченко О.В. Клиническая картина и течение аутоиммунного гепатита 1-го и 2-го типов у детей. *Педиатрия.* 2003; 82 (1): 42–49.
8. Radhakrishnan KR, Alkhoury N, Wolrley S, Arrigain S, Hupertz V, Kay M, Yerian L, Wyllie R, Feldstein AE. Autoimmune hepatitis in children – impact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42: 724–728.
9. Lee WS, Lum SH, Lim CB, Chong SY, Khoh KM, Ng RT, Teo KM, Boey CC, Pailoor J. Characteristics and outcome of

autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatology*. 2015; 9 (2): 292–302.

10. Chong VH, Jalihal A, Telisinghe PU. Autoimmune hepatitis in adult and pediatric patients: is there any difference? *Indian J. Gastroenterol.* 2015; 34 (3): 264–265.

11. Costaguta A, González A, Pochettino S, Trotta L, Vicentin R, Wagener M. Incidence and Clinical Features of Autoimmune Hepatitis in the Province of Santa Fe (Argentina). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 67 (6): e107–e110.

12. Cullinan ER. Idiopathic jaundice (often recurrent) associated with subacute necrosis of the liver. *St. Bartholomew's Hosp. Rep.* 1936; 69: 55–142.

13. Amberg S. Hyperproteinemia associated with severe liver disease. *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.* 1942; 17: 360–362.

14. Waldenström J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiße. *Dtsch Gesellsch Verd. Stoffw.* 1950; 15: 113–119.

15. Joske RA, King WE. The LE cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet.* 1955; 2: 477–480.

16. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet.* 1956; 2: 1323–1326.

17. Doniach D, Roitt IM, Walker JG, Sherlock S. Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications. *Clin. Exp. Immunol.* 1966; 1: 237–262.

18. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1965; 124 (2): 767–780.

19. Whittingham S, Irwin J, Mackay IR, Smalley M. Smooth muscle autoantibody in «autoimmune» hepatitis. *Gastroenterology.* 1966; 51: 499–505.

20. Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, Hadchouel M, Alvarez F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Liver disease associated with anti-liver-kidney microsome antibody in children. *J. Pediatr.* 1986; 108: 399–404.

21. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology.* 1988; 8: 1662–1666.

22. Teufel M, Niessen KH, Berg PA. Chronic active hepatitis in childhood with detection of liver-pancreas-specific autoantibodies. *Eur. J. Pediatr.* 1983; 140: 30–33.

23. Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Cassani F, Lenzi M,

Muratori L. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41 (12): 1281–1287.

24. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Ana Maria Roque Afonso. Seronegative autoimmune hepatitis in children: spectrum of disorders. *Dig. Liver Dis.* 2016; 48: 785–791.

25. Строчкова Т.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э., Зубович А.И., Павловская Е.В., Матинян И.А. Варианты манифестации аутоиммунного гепатита у детей. *Педиатрия.* 2018; 97 (6): 8–13.

26. Пахомовская Н.Л., Потапов А. С., Вольнец Г. В., Четкина Т. С. Особенности течения аутоиммунного гепатита у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2010; 19 (3): 47–48.

27. Тюрина Е.Н., Горелов А.В., Сичинава И.В., Шишов А.А., Борисова Е.В., Грамматопуло М.И. Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома. *Доктор.Ру.* 2017; 4 (133): 49–53.

28. Porta G, Carvalho E, Santos JL, Gama J, Borges CV, Seixas RBPM, Ferreira AR, Miura IK, Silveira TR, Silva LR, Fagundes EDT, Bellomo-Brandao MA, Sawamura R, Vieira SM, Melere MU, Marques CDF, Pugliese RP, Danesi VL, Porta A, Marsillac ME, Valladares MA, Menezes DG, Kieling C, Paula MN, Vasconcelos JR, Ferreira CT, Perin N, Resende LR, Maia J, Tommaso AMA, Hessel G. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. *J. Pediatr. (Rio J).* 2019; 95 (4): 419–427.

29. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrouman N, Graitson S, Critch J, Rashid M, Ng VL, Roberts EA, Brill H, Dowhaniuk JK, Bruce G, Vax K, Deneau M, Guttman OR, Schreiber RA, Martin S, Alvarez F. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *Pediatrics.* 2015; 136 (5): e1237–1248.

30. Коновалова Е.Ю., Лаврова А.Е., Преснякова М.В., Воеводина А.Н. Нарушения системы гемостаза при развитии фиброза и цирроза печени у детей с аутоиммунным гепатитом. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2018; 3 (75): 29–34.

31. Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A, Wirth S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Autoimmun.* 2005; 24 (1): 79–84.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-52-59

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-52-59>

С.И. Полякова¹, Н.Ю. Коровина², К.Ю. Рахманина¹, П.И. Михалаки¹, А.М. Савилова¹,
А.П. Шушилов³, Д.В. Ребриков¹

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, г. Москва; ³ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Смоленск, РФ



Нарушение пищевого поведения является одной из самых частых и ранних жалоб детей с расстройствами аутистического спектра (РАС), высокая избирательность аппетита со временем приводит к нутритивной недостаточности разной степени тяжести. Цель исследования: оценить влияние фактического потребления макронутриентов и пищевого поведения на антропо-

Контактная информация:

Полякова Светлана Игоревна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (916) 226-40-20, E-mail: polyakova1963@list.ru
Статья поступила 30.10.18, принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Polyakova Svetlana Igorevna – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (916) 226-40-20, E-mail: polyakova1963@list.ru
Received on Oct. 30, 2018, submitted for publication on Nov. 20, 2019.