

© Костырко Е.В., Шумилов П.В., 2016

Е.В. Костырко^{1,2}, П.В. Шумилов¹

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, ²ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – это прогрессирующее воспалительное заболевание печени, которое характеризуется повышением уровней aminotransferases и IgG в сыворотке крови, наличием аутоантител и гистологической картиной интерфейс-гепатита при отсутствии известной этиологии. В настоящем обзоре проанализированы современные данные по эпидемиологии, классификации, генетической предрасположенности, диагностике и терапии АИГ у детей.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит, генетическая предрасположенность, диагностика, лечение.

Цит.: Е.В. Костырко, П.В. Шумилов. Аутоиммунный гепатит у детей: вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и терапии. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 145–150.

E.V. Kostyrko^{1,2}, P.V. Shumilov¹

AUTOIMMUNE HEPATITIS IN CHILDREN: QUESTIONS OF EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND THERAPY

¹Pirogov Russian National Research Medical University, ²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Autoimmune hepatitis (AIH) is a progressive inflammatory liver disease, which is characterized by increased levels of transaminases and IgG in blood serum, presence of autoantibodies and histological picture of hepatitis interface without known etiology. This review analyzes current data on epidemiology, classification, genetic predisposition, diagnosis and therapy of AIH in children.

Keywords: children, autoimmune hepatitis, genetic predisposition, diagnosis, treatment.

Quote: E.V. Kostyrko, P.V. Shumilov. Autoimmune hepatitis in children: questions of epidemiology, clinical picture, diagnosis and therapy. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 145–150.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – это заболевание с неизвестной этиологией, характеризующееся повышенными уровнями aminotransferases и IgG, а также наличием аутоантител (ААТ) и гистологической картиной интерфейсного гепатита [1]. Данная патология встречается у

девочек в 3 раза чаще, чем у мальчиков. В 40% случаев имеется семейный анамнез аутоиммунных заболеваний [1, 2] и, по меньшей мере, 20% пациентов с АИГ имеют или развивают сопутствующие аутоиммунные заболевания, включая тиреоидит, ревматоидный артрит, воспалитель-

Контактная информация:

Костырко Елена Владимировна – аспирант каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, врач консультативного отделения ФГБУ ФНКЦ 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 7.09.16, принята к печати 16.11.16.

Contact Information:

Kostyrko Elena Vladimirovna – post-graduate student of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (909) 904-26-50, E-mail: kostyrko.ev@mail.ru
Received on Sep. 7, 2016, submitted for publication on Nov. 11, 2016.

ные заболевания кишечника, целиакию, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунную гемолитическую анемию и тромбоцитопению, витилиго, псориаз, нефротический синдром, гипопаратиреоз и болезнь Аддисона [3, 4]. У детей и подростков АИГ имеет более агрессивное течение, чем у пациентов среднего возраста и пожилых людей, и часто возникает остро, хотя манифестации весьма вариабельны и данную патологию следует рассматривать при дифференциальной диагностике у всех детей с заболеваниями печени, которые нельзя объяснить более распространенными причинами. При ранней постановке диагноза АИГ удовлетворительно отвечает на иммуносупрессивную терапию, в то время как при отсутствии лечения заболевание быстро прогрессирует в цирроз и печеночную недостаточность [5]. По сообщениям ряда авторов на момент постановки диагноза от 36 до 78% детей уже имеют цирроз печени, что свидетельствует о поздней диагностике АИГ [6–8].

История вопроса. Первые сообщения о случаях идиопатической рецидивирующей желтухи, обусловленной тяжелым хроническим повреждением паренхимы печени в сочетании с гиперпротеинемией, относятся к концу 30-х – началу 40-х годов XX века [9, 10]. В 1950 г. Jan Gosta Waldenstrom на первом после Второй мировой войны заседании Немецкого общества по изучению расстройств пищеварения и метаболизма (DGVS) сообщил об особой форме хронического заболевания печени у молодых женщин, характеризующейся скрытой манифестацией, наличием цирроза, плазмноклеточной инфильтрацией ткани печени и выраженной гипергаммаглобулинемией [11]. В дальнейшем Henry George Kunkel и Alexander Gordon Bearn описали другие проявления заболевания: гепатоспленомегалию, артрит, аменорею, акне, гирсутизм, стрии, ожирение и кушингоидное лицо. Важно отметить, что из 26 наблюдавшихся пациентов 22 на момент манифестации были детьми до 18 лет [12, 13]. Исследователи всего мира обратили внимание на новую нозологическую единицу, в связи с чем в то время было предложено более 40 названий данного заболевания, среди которых: хронический активный гепатит, хронический агрессивный гепатит, плазмцитоклеточный гепатит, хроническое заболевание печени у молодых женщин, цирроз у молодых женщин, злокачественный гепатит [14]. В 1955 г. Richard Alexander Joske и Walter King сообщили об обнаружении LE (lupus erythematosus) клеток в крови у двух 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 только в 1965 г. Ian Reay MacKay впервые предложил термин «аутоиммунный гепатит», который используют до настоящего времени [17].

По доступным данным, первые единичные сообщения о случаях хронического гепатита с гипергаммаглобулинемией в педиатрической популяции относятся к 60-м годам XX века. Так, по данным А. Grossman и соавт., из 8 пациентов, находившихся под их наблюдением, 3 умерли и по данным аутопсии у них был обнаружен постнекротический цирроз [18]. В дальнейшем было показано, что примерно половина детей с гистологическими особенностями хронического активного гепатита имела гипергаммаглобулинемию и высокие титры сывороточных ААТ [19], и что эти пациенты в большинстве случаев отвечали на лечение преднизолоном и азатиоприном, в связи с чем предполагался аутоиммунный механизм [20, 21]. В тот же самый период G. Maggiore и соавт. на основании 10-летнего опыта выделили группу детей с особой формой АИГ, характеризующейся повышением АТ к почечно-печеночным микросомам, частой ассоциацией с другими аутоиммунными заболеваниями и высокой смертностью, так как из 20 наблюдаемых детей у 4 был зафиксирован летальный исход: у двух несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, у одного во время рецидива и один погиб от внепеченочного заболевания [22]. Вскоре Homberg и др. описали данную форму АИГ у 65 пациентов, среди которых были не только дети, но и взрослые (средний возраст 25 лет, диапазон от 6 мес до 77 лет), и предложили использовать для данного подкласса заболевания отдельный термин «анти-LKM-1 хронический активный гепатит», либо «аутоиммунный гепатит 2-го типа» [23].

Классификация. В зависимости от спектра выявляемых АТ принято выделять типы АИГ: 1-й тип АИГ (АИГ-1) с положительными антинуклеарными (ANA) и/или антигладкомышечными АТ (SMA), а также 2-й тип АИГ (АИГ-2) с положительными АТ к микросомам печени и почек 1-го типа (anti-LKM-1) и/или АТ к цитоплазматическому антигену печени 1-го типа (anti-LC-1) [24]. АИГ-1 встречается чаще во всех возрастных группах. Его доля у детей составляет, по данным различных исследований, от 62 до 92%, а манифестация чаще наблюдается около пубертата, в то время как АИГ-2 склонен поражать детей более раннего возраста, даже младенцев [2].

Остаются некоторые разногласия по поводу 3-го типа АИГ. Известно, что наличие АТ к растворимому антигену печени (anti-SLA) предвещает более тяжелое течение заболевания с частыми рецидивами, как у взрослых пациентов, так и в педиатрической популяции [25], в связи с чем в последних рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) был выделен 3-й тип АИГ [26], в то время как Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD) и Британское общество гастроэнтерологов (BSG) относят данных пациентов к АИГ-1 [27, 28]. Следует подчеркнуть, что некоторые пациенты

с АИГ имеют только положительные anti-SLA ААТ, в связи с чем их важно исследовать в специализированных лабораториях [29].

В литературе встречаются сообщения об аутоантитело-негативном АИГ, под которым подразумевают типичный АИГ, но без характерных серологических маркеров [30]. О существовании аутоантитело-негативного АИГ свидетельствовали исследования, которые продемонстрировали его клинические сходства с классической болезнью и чувствительность данного заболевания к глюкокортикоидам [31]. По данным К.В. Ивашкина и соавт., именно эта группа пациентов имеет самый высокий процент ложной диагностики [32]. Считается, что при аутоантитело-негативном АИГ могут выявляться ААТ, которые не определяют при стандартном обследовании (например, антиактиновые, АТ к асиалогликопротеиновому рецептору, АТ к уридиндифосфатглюкурозилтрансферазе); он может иметь ААТ, которые до сих пор не открыты, а также характерные ААТ могут быть подавлены либо иметь замедленную экспрессию [33]. Если первые сообщения об аутоантитело-негативном АИГ относились исключительно к взрослым пациентам, то в последнее время стало накапливаться все больше сведений о его распространенности у детей. Так, по данным J. Dumortier и соавт., серонегативными были трое из 55 пациентов (5,5%) [34], а по результатам J. Vitfell-Pedersen и соавт. – 6,1% детей, включенных в исследование [35].

Эпидемиология. АИГ встречается во всех возрастных группах и у всех рас [36]. Заболеваемость АИГ-1 среди взрослого европеоидного населения в Европе и Северной Америке колеблется в пределах 0,1–1,9 случаев на 100 000 населения в год [37, 38]. Показатели из Азии намного ниже, АИГ имеет расчетную заболеваемость между 0,08 и 0,15 случаев на 100 000 населения в год в Японии [39] и 0,52 случаев на 100 000 населения в год в Тайване [40]. Эпидемиологические данные по АИГ у детей весьма скудные, однако также прослеживаются значительные отличия между регионами. Так, заболеваемость АИГ у детей, по данным многоцентрового исследования в Канаде, составила 0,1 случаев на 100 000 детей в год [41], в штате Юта, США – 0,4 [42], а расчетная заболеваемость АИГ у детей в Малайзии составила всего 0,02 случаев на 100 000 детей в год [43]. Распространенность АИГ, по сообщениям, составляет 2–17 на 100 000 детей [38, 42]. Интересно также отметить, что, по данным G. Mieli-Vergani и соавт., в течение последних двух десятилетий отмечается 6-кратное увеличение числа ежегодных обращений по поводу АИГ, означающее либо истинное увеличение заболеваемости, либо большую осведомленность о данной патологии в детском возрасте [44]. Данных о заболеваемости и распространенности АИГ в детской популяции Российской Федерации в доступных источниках не приведено. Известно только, что

доля АИГ среди хронических гепатитов у детей в России, по разным данным, составляет от 2 до 15,5% [45–47]. Однако нужно иметь в виду, что истинная распространенность этой патологии, вероятно, выше, так как статистический учет аутоиммунных заболеваний печени в России отсутствует, у большого количества пациентов заболевание имеет бессимптомное или малосимптомное течение, а в подавляющем большинстве медицинских учреждений нет необходимых диагностических систем.

Генетическая предрасположенность. В северной Европе у педиатрических больных наличие человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) DRB1*03 связано с АИГ-1 [2]. В отличие от взрослых больных, наличие DRB1*04 не предрасполагает к АИГ в детстве, а может даже оказывать защитную роль [2]. АИГ-2 связан с наличием DRB1*07 или DRB1*03 [48]. В Южной Америке наличие аллеля DRB1*1301, который предрасполагает к развитию АИГ-1 у детей в этом географическом регионе, также связано с затяжными формами вирусного гепатита А [49].

Клинические проявления и диагностика. При АИГ отсутствуют специфические для заболевания диагностические признаки, поэтому этот диагноз основывается, как правило, на выявлении характерного клинического фенотипа и исключения заболеваний с определенной этиологией, которые могут напоминать его [27].

Ювенильный АИГ имеет различные типы клинических манифестаций [29]. В 40% случаев дебют напоминает острый вирусный гепатит (неспецифические симптомы недомогания, тошнота, рвота, анорексия и боль в животе, затем присоединяются желтуха, потемнение мочи и ахолия кала). Некоторые дети, чаще с АИГ-2, развивают фульминантную печеночную недостаточность. У 25–40% детей манифестация латентная с прогрессивной усталостью, рецидивирующей желтухой, головной болью, анорексией, аменореей и потерей веса. В таких случаях заболевание может длиться несколько месяцев и даже лет со вспышками и спонтанными ремиссиями, что, к сожалению, может приводить к задержке направления к врачу и установления диагноза. Большинство детей, однако, на медосмотре имеют клинические признаки хронического заболевания печени, включающие сосудистые звездочки, пальмарную эритему, лейконихию, стрии, уплотнение печени и спленомегалию [50]. У 10% пациентов нет данных о желтухе в анамнезе, и заболевание манифестирует с клиникой осложнений цирроза печени (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, асцит, гиперспленизм) [2, 47]. Последнюю группу составляют бессимптомные пациенты, которые могут быть выявлены при рутинных скрининговых исследованиях, например, при диспансеризации в детских учреждениях или при подготовке к оперативному вмешательству. У таких пациентов повышенный уровень аминокислот

трансфераз может являться единственным показателем заболевания печени [51].

Воспалительную активность у пациентов с АИГ характеризует повышение уровней печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) [36]. Повышение уровней γ -глобулинов и, в особенности, сывороточных IgG является диагностическим критерием АИГ. Уровень IgG, как правило, повышен при манифестации АИГ обоих типов, однако у 15% детей с АИГ-1 и 25% с АИГ-2 этот показатель находится в референтных значениях. Отметим, что IgG является важным тестом для постановки диагноза АИГ, а его уровни в последующем оказываются надежным и недорогим маркером активности заболевания. Нормализация уровня общего IgG вместе с нормализацией уровней аминотрансфераз стала частью определения биохимической ремиссии АИГ [27]. Селективный дефицит IgA является более распространенным при АИГ-2, чем при АИГ-1 [2, 35], а уровень сывороточного IgM, как правило, у пациентов с АИГ остается в норме [36].

Поскольку здоровые дети редко имеют положительные ААТ, титры 1/20 для ANA и SMA и 1/10 для anti-LKM-1 и anti-LC-1 являются диагностически значимыми. Лаборатория должна сообщать о любом положительном уровне $\geq 1/10$ у детей и лечащий врач должен интерпретировать результаты в клиническом контексте [29].

Эхографическая картина паренхимы печени у больных АИГ на стадии хронического гепатита характеризуется неоднородностью за счет гипер- и гипоехогенных участков средних размеров, гиперэхогенной тяжестью по ходу ветвей воротной вены и обеднением сосудистого рисунка [52].

Одним из наиболее важных методов для постановки диагноза и оценки степени повреждения печени остается биопсия печени с последующим гистологическим исследованием [29]. К типичным гистологическим признакам АИГ относят интерфейс-гепатит (лимфоцитарный/лимфоплазмоцитарный инфильтрат портальных трактов, проникающий в дольку), эмбриоплез, формирование розеток гепатоцитов [53]. Тяжесть интерфейсного гепатита при диагностике сходна при двух типах, но цирроз при начальной биопсии чаще встречается при АИГ-1, что свидетельствует о большей частоте хронического течения данного типа заболевания [54].

В 1993 г. Международная рабочая группа по изучению АИГ (IAIHG) разработала, а в 1999 г. пересмотрела балльную систему для оценки АИГ [55, 56]. Критерии классифицировали пациентов, на имеющих «определенный» и «вероятный» АИГ, однако являлись весьма сложными для рутинного использования, поскольку включали 13 категорий и 29 возможных показателей [57]. Упрощенная балльная система 2008 г., которая подходит для клинического применения, основана всего на 4 признаках: серопозитивности ААТ, повышении уровня IgG, харак-

терной гистологической картине и исключении вирусных гепатитов. Эта балльная система в отличие от двух предыдущих была разработана с использованием международной когорты из 10 стран [58]. E. Mileti и соавт., исследовавшие валидность диагностических критериев в педиатрической популяции, пришли к выводу, что критерии 2008 г. помогают диагностировать АИГ у детей с высоким уровнем специфичности (89%) и чувствительности (81%), однако для диагностики АИГ у больных, которые манифестируют с фульминантной печеночной недостаточности, необходимо использовать критерии 1999 г. [57]. Следует отметить, что ни оригинальная, ни упрощенная балльные системы не позволяют отличить АИГ от аутоиммунного склерозирующего холангита, который может быть выявлен только при проведении холангиографии во время дебюта [29].

При постановке диагноза АИГ должны быть исключены вирусные гепатиты, болезнь Вильсона–Коновалова, дефицит α_1 -антитрипсина, неалкогольный стеатогепатит, токсические и лекарственные гепатиты.

Лечение. Скорость и степень полноты ответа на терапию зависят от тяжести заболевания при манифестации. Если исключить случаи фульминантной печеночной недостаточности с энцефалопатией, при которой, как правило, требуется трансплантация печени, то можно сказать, что АИГ у детей удовлетворительно отвечает на традиционную иммуносупрессивную терапию (т.е. преднизолон и азатиоприн) с долей ремиссии около 80% [44].

Стандартное лечение АИГ у детей включает преднизолон (преднизон) с начальной дозой выше, чем используется у взрослых пациентов, с целью быстрого подавления тканевого воспаления. Обычно используется доза преднизолона 2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут), которая постепенно уменьшается в течение 4–8 недель, параллельно со снижением уровня аминотрансфераз до поддерживающей дозы 2,5–5 мг/сут [29]. Существуют разные точки зрения по поводу времени назначения азатиоприна: в некоторых центрах азатиоприн добавляется только в случаях, если уровни аминотрансфераз перестают убывать на монотерапии преднизолоном или возникают серьезные стероидные побочные эффекты; в других – азатиоприн добавляется после нескольких недель лечения стероидами, когда уровни аминотрансфераз в сыворотке начинают уменьшаться; а некоторые используют азатиоприн с самого начала в дополнение к стероидам. Тем не менее, независимо от выбранного протокола, 85% пациентов в конечном итоге получают комбинированное лечение [59]. Азатиоприн используется в начальной дозе 0,5 мг/кг/день, при отсутствии признаков токсичности доза азатиоприна увеличивается до максимальной 2–2,5 мг/кг/день.

В течение первых 2 месяцев терапии обычно достигается выраженное снижение уровня ами-

нотрансфераз, но полная нормализация значений этих показателей может занять несколько месяцев [2]. На протяжении первых 6–8 недель лечения функциональные печеночные пробы должны проводиться еженедельно для коррекции дозы и предотвращения серьезных побочных эффектов стероидной терапии [44].

В отличие от взрослых пациентов, у которых в течение длительного времени уровни аминотрансфераз до 2 раз выше верхней границы нормы, считались признаком удовлетворительного ответа, у детей ремиссия определяется как полное клиническое выздоровление и нормализация уровней аминотрансфераз. В последние годы к определению ремиссии были добавлены 3 дополнительных критерия: нормализация уровня сывороточного IgG, отрицательный или очень низкий титр ААТ ($\leq 1:20$ для ANA и SMA; $\leq 1:10$ для анти-LKM-1) и гистологическое разрешение воспаления [29]. Следует учитывать, что гистологический ответ отстает от биохимического, и клинико-биохимическая ремиссия не всегда отражает гистологическое разрешение. Однако после в среднем 4 лет эффективного лечения у 95% больных отмечаются заметное снижение интенсивности портального воспаления и улучшение показателей фиброза [44].

Около 10% детей с АИГ нуждаются в трансплантации печени. Она показана пациентам, манифестирующим по типу фульминантной печеночной недостаточности (с энцефалопатией), и тем, кто, несмотря на лечение, развивает терминальную стадию заболевания печени. 5-летняя посттрансплантационная выживаемость детей с АИГ составляет 86% [60].

Заключение

Представленный обзор посвящен систематизации сведений по АИГ в целом и в детском возрасте, в частности, содержащихся в работах ученых разных научных школ. Со времени первого упоминания об АИГ у детей прошло всего 54 года. С тех пор накоплено большое количество знаний по генетической предрасположенности, клиническим особенностям, диагностике и лечению данной патологии. Однако до настоящего времени проблема своевременной диагностики АИГ у детей не решена, что свидетельствует о необходимости повышения информированности врачей об особенностях данного заболевания.

Конфликт интересов: авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. *Mieli-Vergani G, Vergani D.* Autoimmune hepatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 320–329.
2. *Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al.* Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology.* 1997; 25: 541–547.
3. *Roberts EA.* Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. *Liver Int.* 2011; 31: 1424–1431.
4. *Najafi M, Sadjadei N, Eftekhari K, et al.* Prevalence of Celiac Disease in Children with Autoimmune Hepatitis and vice versa. *Iran J. Pediatr.* 2014; 24 (6): 723–728.
5. *Mieli-Vergani G, Vergani D.* Autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatology. Int.* 2015; 9 (2): 157–160.
6. *Saadah OI, Smith AL, Hardikar W.* Outcome of autoimmune hepatitis in children. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 16: 1297–1302.
7. *Chong VH, Jaliha A, Telisinghe PU.* Autoimmune hepatitis in adult and pediatric patients: is there any difference? *Indian J. Gastroenterol.* 2015; 34 (3): 264–265.
8. *Баранов А.А., Каганов Б.С., Гундобина О.С., и др.* Клиническая картина и течение аутоиммунного гепатита 1-го и 2-го типов у детей. *Педиатрия.* 2003; 82 (1): 42–49.
9. *Cullinan ER.* Idiopathic jaundice (often recurrent) associated with subacute necrosis of the liver. *St. Bartholomew's Hosp. Rep.* 1936; 69: 55–142.
10. *Amberg S.* Hyperproteinemia associated with severe liver disease. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 1942; 17: 360–362.
11. *Waldenström J.* *Leber, Blutproteine und Nahrungseiwisse.* Dtsch Gesellsch Verd. Stoffw. 1950; 15: 113–119.
12. *Kunkel HG, Ahrens EH Jr, Eigenmenger WJ, et al.* Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology [abstract]. *J. Clin. Invest.* 1951; 30: 654.
13. *Bearn AG, Kunkel HG, Slater RJ.* The problem of liver disease in young women. *Am. J. Med.* 1956; 21: 3–15.
14. *Reuben A.* A sheep in wolf's clothing. *Hepatology.* 2003; 38 (6): 1596–1601.
15. *Joske RA, King WE.* The LE cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet.* 1955; 2: 477–480.
16. *Mackay IR, Taft LI, Cowling DC.* Lupoid hepatitis. *Lancet.* 1956; 2: 1323–1326.
17. *Mackay IR, Weiden S, Hasker J.* Autoimmune hepatitis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1965; 124 (2): 767–780.
18. *Grossman A, Rosenthal IM, Szanto PB.* Chronic hepatitis with hypergammaglobulinemia in childhood. Report of eight cases. *Pediatrics.* 1962; 29: 933–947.
19. *Odièvre M, Maggiore G, Homberg JC, et al.* Seroimmunologic classification of chronic hepatitis in 57 children. *Hepatology.* 1983; 3: 407–409.
20. *Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, et al.* Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J. Pediatr.* 1984; 104: 839–844.
21. *Vegnente A, Larcher VF, Mowat AP, et al.* Duration of chronic active hepatitis and the development of cirrhosis. *Arch. Dis. Child.* 1984; 59: 330–335.
22. *Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, et al.* Liver disease associated with anti-liver-kidney microsome antibody in children. *J. Pediatr.* 1986; 108: 399–404.
23. *Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al.* Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of «autoimmune» hepatitis. *Hepatology.* 1987; 7: 1333–1339.
24. *Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al.* Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J. Hepatol.* 2004; 41: 677–683.
25. *Czaja AJ, Shums Z, Norman GL.* Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity.* 2004; 37 (3): 195–201.
26. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis.* *EASL. J. Hepatol.* 2015; 63: 971–1004.
27. *Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51: 2193–2213.
28. *Gleeson D, Heneghan MA.* British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011; 60 (12): 1611–1629.
29. *Mieli-Vergani G, Vergani D.* Paediatric autoimmune liver disease. *Arch. Dis. Child.* 2013; 98 (12): 1012–1017.
30. *Czaja AJ.* Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 3421–3438.
31. *Potthoff A, Deterding K, Trautwein C, et al.* Steroid treatment for severe acute cryptogenic hepatitis. *Z. Gastroenterol.* 2007; 45: 15–19.
32. *Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т.*

Эффективность терапии и жизненный прогноз при аутоиммунных заболеваниях печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015; 25 (5): 46–56.

33. *Czaja AJ*. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57 (3): 610–624.

34. *Dumortier J, Arita CT, Rivet C, et al*. Long-term treatment reduction and steroids withdrawal in children with autoimmune hepatitis: a single centre experience on 55 children. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21 (12): 1413–1418.

35. *Vitfell-Pedersen J, Jørgensen MH, Müller K, Heilmann C*. Autoimmune hepatitis in children in Eastern Denmark. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55: 376–379.

36. *Manns MP, Lohse AW, Vergani D*. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J. Hepatol.* 2015; 62 (1) (Suppl.): S100–111.

37. *Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D*. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25: 653–664.

38. *Boberg KM*. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2002; 6: 635–647.

39. *Toda G, Toda G, Zeniya M, et al*. Present status of autoimmune hepatitis in Japan – correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J. Hepatol.* 1997; 26: 1207–1212.

40. *Koay LB, Lin CY, Tsai SL, et al*. Type 1 autoimmune hepatitis in Taiwan: diagnosis using the revised criteria of the International Autoimmune Hepatitis group. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51: 1978–1984.

41. *Jimenez-Rivera C, Graitson S, Critch J, et al*. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis in children and adolescents in Canada: a preliminary report of the Canadian Pediatric Hepatology Research Group [abstract]. *Hepatology.* 2012; 54: 138A.

42. *Deneau M, Jensen MK, Holmen J, et al*. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology.* 2013; 58: 1392–1400.

43. *Lee WS, Lum SH, Lim CB, et al*. Characteristics and outcome of autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatol. Int.* 2015; 9 (2): 292–302.

44. *Mieli-Vergani G, Vergani D*. Budesonide for juvenile autoimmune hepatitis? Not yet. *J. Pediatr.* 2013; 163 (5): 1246–1248.

45. *Нусевич Н.И., Учайкин В.Ф.* Эволюция инфекционных болезней детей в XX веке и проблемы XXI. Медицинский форум. 1999; 1 (13): 17–20.

46. *Гундобина О.С.* Диагностические критерии и течение

аутоиммунного гепатита у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002: 24 с.

47. *Пахомовская Н.Л. и др.* Аутоиммунный гепатит у детей: пособие. М.: Фортепринт, 2013: 36 с.

48. *Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, et al*. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology.* 2006; 130: 868–882.

49. *Fainboim L, Canero Velasco MC, Marcos CY, et al*. Protracted, but not acute, hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB*1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2001; 33: 1512–1517.

50. *Mieli-Vergani G, Vergani D*. Autoimmune liver diseases in children – what is different from adulthood? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25: 783–795.

51. *Low AS, Tan M, Garcia A, Aw M, Quak SH*. Childhood autoimmune hepatitis in a paediatric unit of a tertiary care hospital. *Singapore Med. J.* 2014; 55 (12): 648–651.

52. *Дворяковская Г.М., Потапов А.С., Дворяковский И.В. и др.* Возможности эхографии в диагностике аутоиммунного гепатита у детей. *Sono Ace International.* 2003; 11: 73–78.

53. *Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Барановский А.Ю.* Аутоиммунный гепатит: Учебное пособие. СПб.: ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, 2015: 36 с.

54. *Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al*. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001; 33: 544–553.

55. *Johnson PJ, McFarlane IG, Alvarez F*. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology.* 1993; 18: 998–1005.

56. *Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al*. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; 31: 929–938.

57. *Mileti E, Rosenthal P, Peters MG*. Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10 (4): 417–421.

58. *Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al*. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008; 48: 169–176.

59. *Vergani D, Mieli-Vergani G*. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2011; 12: 607–613.

60. *Martin SR, Alvarez F, Anand R, et al*. Outcomes in children who underwent transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2011; 17: 393–401.