

Е.В. Костырко<sup>1,2</sup>, П.В. Шумилов<sup>1,3</sup>, Н.Е. Щиголева<sup>3</sup>

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, <sup>2</sup>ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, <sup>3</sup>ФГБУ Российская детская клиническая больница МЗ РФ, Москва, РФ



Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) являются редкой, но агрессивной патологией, особенно при манифестации заболевания в детском возрасте. Корректное назначение иммуносупрессивной терапии способно улучшить прогноз пациентов. Цель исследования: изучение эффективности различных схем терапии для индукции и поддержания ремиссии у детей с АИЗП. Материалы и методы исследования: в анализ были включены 126 пациентов с АИЗП, получавших стандартные схемы терапии, при отсутствии стойкого эффекта назначался микофенолата мофетил. 72% детей получали комбинированную терапию преднизолоном и азатиоприном, 18% – монотерапию преднизолоном, у 10% применялся микофенолата мофетил. Результаты: монотерапия преднизолоном позволяла достичь полной ремиссии в 50%, частичной – в 30% случаев, у 20% ремиссия не достигнута. Комбинированная терапия преднизолоном и азатиоприном была эффективна в 98,9% случаев, однако рецидивы отмечались у 18–47% пациентов. При резистентных формах АИЗП применение микофенолата мофетила было эффективно у 84,6% пациентов, однако частота рецидивов достигала 50–100%. У пациентов с аутоиммунным склерозирующим холангитом микофенолата мофетил не эффективен.

**Ключевые слова:** дети, аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный склерозирующий холангит, лечение, микофенолата мофетил.

**Цит.:** Е.В. Костырко, П.В. Шумилов, Н.Е. Щиголева. Анализ эффективности терапии аутоиммунных заболеваний печени у детей. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 57–63.

Е.В. Костырко<sup>1,2</sup>, П.В. Шумилов<sup>1,3</sup>, Н.Е. Щиголева<sup>3</sup>

## ANALYSIS OF THERAPY EFFECTIVENESS FOR AUTOIMMUNE LIVER DISEASES IN CHILDREN

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, <sup>2</sup>National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; <sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

Autoimmune liver diseases (AILD) are rare but aggressive pathology, especially with the disease manifestation in childhood. The correct immunosuppressive therapy can improve patients' prognosis. Objective of the research – to study various therapies effectiveness for induction and remission maintenance in children with AILD. Study materials and methods: the analysis included 126 patients with AILD receiving standard therapy; if there was no persistent effect mycophenolate

### 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 28.08.17, принята к печати 17.11.17.

### Contact Information:

**Kostyrko Elena Vladimirovna** – post-graduate student of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; doctor of the Advisory Department of National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
**Address:** Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1  
**Tel.:** (909) 904-26-50, **E-mail:** kostyrko.ev@mail.ru  
Received on Aug. 28, 2017, submitted for publication on Nov. 17, 2017.

mofetil was administered. 72% of children received combined therapy with prednisolone and azathioprine, 18% – prednisolone monotherapy, and 10% mycophenolate mofetil. Results: monotherapy with prednisolone allowed to achieve complete remission in 50%, partial – in 30% of cases, in 20% remission was not achieved. Combined therapy with prednisolone and azathioprine was effective in 98,9% of cases, but 18–47% of patients had relapses. For resistant forms of AILD mycophenolate mofetil was effective in 84,6% of patients, but the relapse rate reached 50–100%. In patients with autoimmune sclerosing cholangitis, mycophenolate mofetil is not effective.

**Keywords:** children, autoimmune liver diseases, autoimmune hepatitis, autoimmune sclerosing cholangitis, treatment, mycophenolate mofetil.

**Quote:** E.V. Kostyrko, P.V. Shumilov, N.E. Schigoleva. Analysis of therapy effectiveness for autoimmune liver diseases in children. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 57–63.

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) в последнее десятилетие являются одной из наиболее широко обсуждаемых проблем в специализированной медицинской литературе.

АИЗП – это общий термин для группы заболеваний, которая характеризуется воспалительными изменениями печени неизвестной этиологии и включает такие состояния у детей, как аутоиммунный гепатит (АИГ) 1-го и 2-го типов и перекрестный синдром АИГ со склерозирующим холангитом, называемый аутоиммунным склерозирующим холангитом (АСХ) [1–3]. Данные заболевания характеризуются биохимически повышенным уровнем аминотрансфераз, серологически – появлением аутоантител и повышением уровня IgG, а гистологически – интерфейсным гепатитом [4]. Поскольку данные характеристики сходны при АИЗП, а уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) или гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП) часто не повышены в начале болезни, диагноз АСХ основывается на холангиографическом исследовании. Причина аутоиммунной атаки неизвестна, но полагают, что АИЗП возникают в результате иммунной дисрегуляции под действием триггеров окружающей среды у генетически предрасположенных индивидуумов [5]. По данным Mieli-Vergani и др., в течение последних двух десятилетий наблюдается заметное увеличение ювенильных АИЗП [4].

У детей и подростков АИЗП имеют более агрессивное течение, чем у пациентов среднего возраста и пожилых людей, и часто возникают 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 АИЗП удовлетворительно отвечают на иммуносупрессивную терапию, в то время как при отсутствии лечения заболевания быстро прогрессируют в цирроз и печеночную недостаточность [4]. По сообщениям ряда авторов, на момент постановки диагноза от 36 до 78% детей уже имеют цирроз печени, что свидетельствует о поздней диагностике АИГ [6–10]. Легкие формы заболевания, описанные у взрослых, редко встречаются у молодых пациентов [11].

Известно, что корректное назначение иммуносупрессивной терапии является ключом к успеху. Однако в связи с относительной редкостью АИЗП в детском возрасте и их гетерогенностью, имеющиеся исследования по эффективности различных схем терапии противоречивы и результаты их неоднозначны, так как отражают опыт отдельных центров, а рандомизированные контролируемые исследования в педиатрической популяции отсутствуют [3]. Часто у детей используются схемы и протоколы лечения, применяемые у взрослых пациентов, что не всегда оправдано, учитывая особенности течения этих заболеваний в педиатрической практике и более неблагоприятный прогноз при ранней их манифестации.

В большинстве случаев АИЗП отвечают на лечение глюкокортикостероидами, что даже включено в диагностическую балльную систему, разработанную Международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIHG) [12]. Но в клинической практике продолжают накапливаться наблюдения пациентов, в т.ч. и детей, у которых традиционная терапия АИЗП неэффективна, в связи с чем возникает необходимость разработки алгоритма альтернативного лечения.

Целью исследования было изучение эффективности различных схем терапии для индукции и поддержания ремиссии у детей с АИЗП.

#### Материалы и методы исследования

В ретроспективно-проспективный анализ были включены 126 детей с АИЗП, которые наблюдались в гастроэнтерологическом отделении ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ с 1999 по 2016 гг. включительно. Из исследования были исключены пациенты с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, аутоиммунным полигландулярным синдромом и с перекрестным синдромом АИГ с вирусным гепатитом С.

Исследование проводилось с информированного согласия родителей или законных представителей пациентов и было одобрено этическим комитетом ФГБУ 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) [12]: повышенный уровень IgG и наличие органоспецифических и неорганоспецифических аутоантител с учетом титров для детей; наличие интерфейсного гепатита и портальной плазмоцитарной инфильтрации по данным гистологического исследования ткани печени; отсутствие других заболеваний печени известной этиологии. АИГ был классифицирован на два подтипа по серопозитивности аутоантител: пациенты с антинуклеарными антителами (АТ) (ANA, титр  $\geq 1:20$ ), антигладкомышечными (анти-SMA, титр  $\geq 1:20$ ), антинейтрофильными (ANCA) и/или к растворимому антигену печени (анти-SLA/LP) были отнесены к АИГ 1-го типа (АИГ1), а 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 (anti-LC-1) – к АИГ 2-го типа (АИГ2) [13, 14]. При наличии типичных диагностических критериев АИГ, но отсутствии всех вышеперечисленных ауто-АТ у пациентов диагностировали аутоантитело-негативный АИГ. АСХ был диагностирован у пациентов, которые имели черты первичного склерозирующего холангита, а также положительные ANA и/или анти-SMA, повышение уровня IgG и совместимые с АИГ изменения по данным биопсии ткани печени [2].

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, антропометрические данные, клинический осмотр. Лабораторные методы обследования включали клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение белковых фракций и уровней IgG и IgM, специфичные ауто-АТ (антинуклеарные (ANA), антигладкомышечные (анти-SMA), антинейтрофильные (ANCA), антимитохондриальные (АМА), 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 (anti-LC-1)).

Серологические тесты на вирусные гепатиты В и С, цитомегаловирус, а также вирус Эпштейна–Барра исключали наличие данных инфекций. Болезнь Вильсона–Коновалова исключали по измерению церулоплазмينا в сыворотке крови, уровню меди в моче до и после провокации пеницилламином, а также по офтальмологическому обследованию (отсутствие колец Кайзера–Флейшнера). Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина был исключен по определению плазменного уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина.

Инструментальное обследование включало проведение ультрасонографии органов брюшной полости с оценкой размеров и структуры печени и селезенки и определением диаметра сосудов портальной системы, непрямоую эластографию печени, эзофагогастроудоденоскопию с оценкой состояния вен пищевода и кардиального отдела желудка. В ряде случаев проводили компьютерную томографию органов брюшной полости, магнитно-резонансную холангиографию.

У всех детей с АИЗП первой линией терапии был преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) с постепенным снижением дозы 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 назначался в начальной дозе 0,5 мг/кг/сут с постепенным увеличением дозы до 2 мг/кг/сут у пациентов, которые не ответили на высокие дозы преднизолона или имели повышение аминотрансфераз в фазу снижения дозировки преднизолона. Тестирование уровня тиопуринометилтрансферазы до лечения не проводилось, так как этот анализ не был доступен. В режим лечения пациентов с АСХ была также включена урсодезокси-холевая кислота в дозе 10–20 мг/кг/сут. У пациентов с недостаточным ответом на терапию первой линии применялся препарат второй линии – микофенолата мофетил (МФМ). Начальная доза МФМ была 20 мг/кг/день с увеличением до максимальной 40 мг/кг/день. Уровень МФМ не контролировали. Назначение МФМ проводили по решению Врачебной комиссии ФГБУ РДКБ МЗ РФ о назначении препарата «off-label» после получения информированного согласия родителей или законных представителей ребенка.

Ответ на лечение определяли как 50% снижение АЛТ и/или АСТ через 1 неделю терапии, основываясь на собственном клиническом опыте. Ремиссия определялась как исчезновение клинических симптомов и нормализация уровней АЛТ, АСТ и гамма-глобулинов. Частичной ремиссией считали снижение аминотрансфераз без их нормализации. Рецидив был определен как повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови изолированно или в комбинации с гистологическим свидетельством активности заболевания, когда это было доступно [13]. Пациентам, которые находились в непрерывной ремиссии в течение 2 лет, вместе с документированной нормализацией уровней IgG было предложено прекращение терапии.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statsoft Statistica 10». Первичная статистическая обработка предусматривала определение выборочных средних, выборочной дисперсии и стандартного отклонения. В случаях распределений отличных от нормального в анализе полученных результатов использовали критерии непараметрической статистики. Для сравнения долей использовали критерий углового преобразования Фишера. При сравнении однородных величин различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Выявлено, что среди наблюдаемых детей 85 имеют тип 1 АИГ, 19 – тип 2 АИГ, 15 – аутоантителонегативный АИГ и 7 – АСХ.

Средний возраст первичной манифестации у наблюдаемых пациентов составил  $9,2 \pm 3,7$  года. Пики манифестаций приходились на ранний школьный возраст (8–9 лет) и период пубертата (12–13 лет). Начальные клинические проявления ранее 10-месячного возраста не отмечались. Средний возраст больных при поступлении составил  $10,4 \pm 3,9$  лет, продолжительность

## Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов и терапия, назначаемая в отделении

| Показатели  | АИГ1               | АИГ2                 | Аутоантитело-<br>негативный АИГ | АСХ               | Все                  |
|---|--------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------|
| Количество пациентов  | 85                 | 19                   | 15                              | 7                 | 126                  |
| Девочки (%)   | 60 (71)            | 14 (74)              | 6 (40)                          | 2 (29)            | 82 (65)              |
| Возраст на момент манифестации, годы  | 9,6±3,9            | 8,8±3,6              | 8,9±3,2                         | 6,6±2,2           | 9,2±3,7              |
| Продолжительность процесса на момент поступления, мес (средняя и диапазон)    | 13,7<br>(1–74)     | 17,6<br>(1–81)       | 20,2 (1–81)                     | 22,1<br>(2–72)    | 15,5<br>(1–81)       |
| Возраст на момент первичной госпитализации, годы (средний возраст и диапазон) | 10,7±4<br>(1,8–17) | 10,1±3,5<br>(2,4–17) | 10,6±3,3<br>(4–15)              | 8,4±4,1<br>(3–15) | 10,4±3,9<br>(1,8–17) |
| <b>Тип манифестации (%)</b>   |                    |                      |                                 |                   |                      |
| Острый гепатит  | 47 (55)            | 6 (32)               | 8 (53)                          | 3 (43)            | 64 (51)              |
| Стертая клиническая симптоматика  | 22 (26)            | 5 (26)               | 5 (33)                          | 1 (14)            | 33 (26)              |
| Случайная находка   | 16 (19)            | 8 (42)               | 2 (14)                          | 3 (43)            | 29 (23)              |
| <b>Клинические симптомы при манифестации (%)</b>                              |                    |                      |                                 |                   |                      |
| Иктеричность кожи и склер   | 52 (61)            | 9 (47)               | 10 (67)                         | 3 (43)            | 74 (59)              |
| Потемнение мочи   | 21 (25)            | 2 (11)               | 1 (7)                           | 0 (0)             | 24 (19)              |
| Ахоличный стул  | 13 (15)            | 2 (11)               | 1 (7)                           | 0 (0)             | 16 (13)              |
| Лихорадка   | 17 (20)            | 5 (26)               | 6 (40)                          | 1 (14)            | 29 (23)              |
| Астенический синдром  | 36 (42)            | 4 (21)               | 7 (47)                          | 1 (14)            | 48 (38)              |
| Носовые кровотечения  | 25 (29)            | 1 (5)                | 4 (27)                          | 0 (0)             | 30 (24)              |
| Геморрагический синдром   | 3 (4)              | 0 (0)                | 0 (0)                           | 0 (0)             | 3 (2)                |
| Боли в животе   | 32 (38)            | 5 (26)               | 4 (27)                          | 1 (14)            | 42 (33)              |
| <b>Состояние на момент первичной госпитализации (%)</b>                       |                    |                      |                                 |                   |                      |
| Средней степени тяжести   | 77 (91)            | 16 (84)              | 11 (73)                         | 7 (100)           | 111 (88)             |
| Тяжелое   | 8 (9)              | 3 (16)               | 4 (27)                          | 0 (0)             | 15 (12)              |
| <b>Данные физикального осмотра (%)</b>  |                    |                      |                                 |                   |                      |
| Гепатомегалия   | 41 (48)            | 9 (47)               | 9 (60)                          | 5 (71)            | 64 (51)              |
| Спленомегалия   | 33 (39)            | 8 (42)               | 8 (53)                          | 2 (29)            | 51 (41)              |
| <b>Терапия, назначаемая в отделении (%)</b>                                   |                    |                      |                                 |                   |                      |
| Количество пациентов, получающих монотерапию преднизолоном                    | 15 (18)            | 5 (26)               | 1 (7)                           | 2 (29)            | 23 (18)              |
| Количество пациентов, получающих преднизолон+азатиоприн                       | 62 (73)            | 13 (69)              | 11 (73)                         | 4 (57)            | 90 (72)              |
| Количество пациентов, получающих МФМ  | 8 (9)              | 1 (5)                | 3 (20)                          | 1 (14)            | 13 (10)              |

заболевания на момент поступления – от 1 до 81 мес, в среднем – 15,5 мес. Продолжительность наблюдения пациентов в отделении составляла в среднем 27 мес (от 1 мес до 11 лет 1 мес).

Среди наблюдаемых детей преобладали девочки – 82, что составляет 65%, мальчиков было – 44 (35%). Однако следует отметить, что в группах пациентов с аутоантителонегативным АИГ и АСХ преобладали мальчики.

У 16% пациентов в анамнезе имелись указания на отягощенность наследственности по заболеваниям желудочно-кишечного тракта, у 7% – по аутоиммунным заболеваниям.

Сопутствующая аутоиммунная патология была выявлена у 27 пациентов, что составило 21% случаев. Чаще остальных были диагностированы аутоиммунный тиреоидит (9 пациентов), аутоиммунная гемолитическая анемия (5 пациентов) и язвенный колит (5 пациентов). У 3 детей была выявлена тромбоцитопеническая пурпура, у 3 – болезнь Крона, у 2 – сахарный диабет 1-го типа.

В наблюдаемой группе пациентов чаще остальных (51%) встречалась манифестация

АИЗП по типу острого гепатита, для которой характерны лихорадка, желтуха, рвота, боли в животе и диарея, неотличимые от клинических особенностей острого вирусного гепатита. У 26% пациентов отмечалась стертая клиническая симптоматика при дебюте. Для этих больных характерно волнообразное течение заболевания с периодами повышения и снижения активности. Последнюю группу составляли бессимптомные пациенты (23%), для которых изменения в лабораторных анализах были случайной находкой при рутинных скрининговых исследованиях, например, при диспансеризации в детских учреждениях или при подготовке к оперативному вмешательству.

При манифестации АИЗП самыми частыми симптомами были иктеричность кожи и склер (59%), а также неспецифические симптомы астенического синдрома (38%) и боли в животе (33%).

На момент первичной госпитализации в отделение гастроэнтерологии РДКБ 48% пациентов уже получали иммуносупрессивную терапию, которая была назначена им по месту житель-



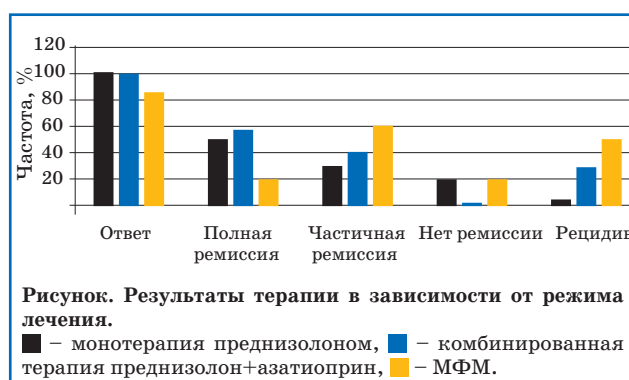
Данные лабораторных показателей детей с АИЗП в зависимости от начала терапии

| Показатели   | Без терапии        | Терапия в анамнезе | Терапия при поступлении | Все                |
|--|--------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| Тромбоциты, абс., $\cdot 10^9/\text{л}$                | 226,9 $\pm$ 43,3   | 189,3 $\pm$ 54,6   | 246,0 $\pm$ 35,8        | 231 $\pm$ 24,6     |
| Тромбоциты, % пациентов с пониженным показателем       | 45,8               | 52,9               | 35,0                    | 41,6               |
| СОЭ, мм/ч (норма $\leq 15$ мм/ч)                       | 25,3 $\pm$ 9,7     | 24,1 $\pm$ 20      | 7,9 $\pm$ 1,4           | 16,8 $\pm$ 4,7     |
| СОЭ, % пациентов с повышенным показателем              | 41,7               | 35,3               | 8,3                     | 24,8               |
| Альбумин, г/л (норма $\geq 35$ г/л)                    | 32,9 $\pm$ 1,7     | 33,8 $\pm$ 3,4     | 38,9 $\pm$ 1,4          | 35,9 $\pm$ 1,1     |
| Альбумин, % пациентов с пониженным показателем         | 60,4               | 47,1               | 19,7                    | 38,9               |
| АЛТ, Ед/л (норма $\leq 45$ Ед/л)                       | 445,9 $\pm$ 103    | 479,9 $\pm$ 179,1  | 151,7 $\pm$ 44,1        | 308,1 $\pm$ 55,9   |
| АЛТ, % пациентов с повышенным показателем              | 100                | 82,4               | 68,9                    | 82,5               |
| АСТ, Ед/л (норма $\leq 42$ Ед/л)                       | 614,8 $\pm$ 140,7  | 692,3 $\pm$ 265    | 154,4 $\pm$ 57,6        | 402,4 $\pm$ 79,9   |
| АСТ, % пациентов с повышенным показателем              | 100                | 88,2               | 68,9                    | 83,3               |
| Билирубин общий, мкмоль/л (норма $\leq 13,7$ мкмоль/л) | 54,6 $\pm$ 23      | 46,7 $\pm$ 25,8    | 21,6 $\pm$ 4,8          | 37,6 $\pm$ 9,8     |
| Билирубин общий, % пациентов с повышенным показателем  | 91,3               | 82,4               | 49,2                    | 68,3               |
| Билирубин прямой, мкмоль/л (норма $\leq 2,5$ мкмоль/л) | 26,5 $\pm$ 14,7    | 20,3 $\pm$ 12,5    | 6,9 $\pm$ 2,6           | 16,0 $\pm$ 5,9     |
| Билирубин прямой, % пациентов с повышенным показателем | 84,8               | 88,2               | 52,5                    | 69,4               |
| ГГТП, Е/л (норма $\leq 40$ Е/л)                        | 98,2 $\pm$ 21,4    | 81,9 $\pm$ 42,7    | 86,4 $\pm$ 30,1         | 90,3 $\pm$ 17,3    |
| ГГТП, % пациентов с повышенным показателем             | 81,3               | 64,7               | 52,5                    | 65,1               |
| IgG, мг/дл (норма $\leq 1550$ мг/дл)                   | 3394,4 $\pm$ 471,1 | 3101,3 $\pm$ 801,3 | 1834,3 $\pm$ 227,5      | 2603,0 $\pm$ 267,8 |
| IgG, % пациентов с повышенным показателем              | 88,6               | 86,7               | 55,4                    | 72,2               |

ства. При изучении данной группы пациентов было выявлено, что на монотерапии преднизолоном находились 40 детей (66%), на комбинированной терапии преднизолоном и азатиоприном – 21 ребенок (34%). При этом следует отметить, что у 41% пациентов, получавших терапию на момент поступления, ремиссии достигнуто не было (у 47,5% пациентов, получавших монотерапию преднизолоном, и у 28,6% – получавших комбинированное лечение). Полная ремиссия на момент поступления отмечалась лишь у 15% пациентов (10% пациентов на монотерапии и 23,8% – на комбинированном лечении).

Оставшиеся 52% на момент поступления иммуносупрессивной терапии не получали, однако в анамнезе еще у 13,5% были указания на прием преднизолона.

Данные лабораторных показателей наблюдаемых детей представлены в табл. 2. Особо следует отметить, что у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию на момент поступления, в 68,85% случаев были повышены



трансаминазы, в 49,18% отмечалась гипербилирубинемия, в 52,46% – повышена прямая фракция билирубина и ГГТП.

В зависимости от получаемой в отделении терапии пациенты были разделены на 3 группы. Самую многочисленную группу составили дети, получающие комбинированную терапию преднизолоном и азатиоприном – 72%. Монотерапию преднизолоном получали 18% пациентов, МФМ применялся у 10%.

На монотерапии преднизолоном находились 23 пациента. У всех из них отмечался ответ на иммуносупрессивную терапию, полная ремиссия была зафиксирована у 50% пациентов, частичная ремиссия – у 30% ( $p > 0,05$ ), достичь ремиссии не удалось у 20% пациентов ( $p < 0,05$ ). При этом в группе пациентов с частичной ремиссией рецидив отмечался только у одного пациента – мальчика с АИГ 1-го типа, который после первичной госпитализации 4 года наблюдался по месту жительства. У детей из группы с полной ремиссией за период наблюдения рецидивов не было.

Комбинированную терапию преднизолоном и азатиоприном получали 90 пациентов, из них 89 (98,9%) детей ответили, один ребенок (1,1%) не ответил (мальчик с аутоантителонегативным АИГ и язвенным колитом). Полная ремиссия отмечалась у 57% пациентов, частичная ремиссия – у 40,5%, достичь ремиссии на комбинированной терапии не удалось у 2,5% пациентов, что значимо реже, чем на монотерапии преднизолоном ( $p < 0,01$ ). Причем при изучении группы пациентов, не достигших ремиссии, закономерности от пола, возраста, характера манифестации, наследственности и сопутствующей патологии выявлено не было ( $p < 0,05$ ), что, вероятно, связано с малым количеством пациентов в данной группе. У 23 детей отмечались рецидивы заболевания на фоне лечения, при этом чаще в группе пациентов с частичной ремиссией. Так, рецидивы были зафиксированы у 47% пациентов, у которых удалось достичь частичной ремиссии, и только 18% пациентов группы полной ремиссии ( $p < 0,01$ ). Стоит также отметить, что чаще рецидивы отмечались у мальчиков, имеющих манифестацию в раннем школьном возрасте, при АСХ и серонегативном АИГ ( $p > 0,05$ ).

При отсутствии ответа на комбинированную терапию или при наличии многочисленных рецидивов на фоне снижения дозировки преднизолона у пациентов применялся препарат второй линии – МФМ. В конечном итоге, 13 пациентам (8 с АИГ1, 1 – АИГ2, 3 – аутоантителонегативным АИГ, 1 – АСХ) был назначен МФМ. Средний возраст на момент манифестации у данных пациентов составил  $9,7 \pm 3,3$  лет, средний возраст на момент начала терапии МФМ –  $12,5 \pm 3,2$  лет. Ответ на терапию был отмечен у 11 пациентов (84,6%), что сопоставимо с эффективностью комбинированной терапии преднизолоном и азатиоприном ( $p < 0,05$ ). Достичь полной ремиссии удалось лишь у 20% пациентов, частичная ремиссия отмечалась у 60% детей ( $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечался крайне высокий процент рецидивов (50%), что значимо чаще, чем при комбинированной терапии ( $p < 0,05$ ). При этом пациенты, достигшие полной ремиссии, имели рецидивы в 100% случаев, при частичной – в 50% ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что все пациенты с АИГ 1-го и 2-го типов ответили на индукцию ремиссии при применении МФМ, пациент с АСХ не ответил.

В стандартных начальных схемах лечения АИЗП используют монотерапию преднизолоном или его комбинацию с азатиоприном. По нашим данным, назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии у детей является более оправданным, что связано с большей частотой достижения ремиссии ( $p < 0,01$ ). Однако и в нашем исследовании не удалось достичь ремиссии у 20% пациентов на монотерапии преднизолоном и у 2,5% – на комбинированной терапии преднизолоном и азатиоприном.

В качестве резервного препарата второй линии у пациентов с АЗИП, резистентных к стандартной терапии, рассматривается МФМ, и с ним связываются большие ожидания в лечении АИЗП, как у взрослых пациентов, так и у детей. После появления данных об успешном применении МФМ у взрослых пациентов в качестве терапии второй линии [15–18]. М.М. Аw и соавт. провели подобное исследование у детей [19]. В исследование были включены 26 детей с АИЗП (18 с АИГ, 8 с АСХ). Всем пациентам первоначально назначалась стандартная комбинированная терапия (преднизолон 2 мг/кг/сут и азатиоприн максимально 2 мг/кг/сут). Показанием к назначению МФМ был один из следующих двух критериев: невозможность достижения/поддержания ремиссии при использовании преднизолона и азатиоприна или развитие серьезных побочных эффектов. В результате 18 детей ответили на МФМ, уровни АСТ нормализовались у 14. В течение последующего периода наблюдения уровни АСТ оставались нормальными у 12 пациентов. Однако 8 детей (6 с АСХ) на проводимую терапию не ответили: уровни АСТ оставались повышенными у 7, одному пациенту потребовалась трансплантация печени в связи с декомпенсацией процесса и у одного были выявлены клинические признаки портальной гипертензии [19].

Следует отметить, что в нашем исследовании, несмотря на вдвое меньшую выборку пациентов, были получены аналогичные результаты. Однако частота рецидивов была значительно выше и достигала 50% случаев, а в случае полного ответа на индукционную терапию МФМ составляла 100%. У пациента с АСХ даже индукционный курс терапии МФМ был неэффективным.

Это еще раз подтверждает постулат, что АИЗП у детей имеют более агрессивное течение, чем у взрослых пациентов, и протоколы лечения, применяемые в терапевтической практике, не могут автоматически экстраполироваться на детскую популяцию.

На основании имеющихся до настоящего времени результатов исследований МФМ не может рассматриваться в качестве препарата выбора для лечения резистентных форм АИЗП у детей. Несмотря на высокую эффективность препарата при индукционной терапии, он не позво-

ляет контролировать достигнутую ремиссию и характеризуется высокой частотой рецидивов заболевания.

### Заключение

Таким образом, наиболее эффективной схемой терапии АИЗП у детей остается комбинация преднизолона и азатиоприна, которая позволяет в 87,5% случаев достичь ремиссии. В случае полной клинико-лабораторной ремиссии частота рецидивов не превышает 18%.

МФМ в связи с высокой частотой рециди-

вов, достигающей 50–100%, не может рассматриваться в качестве надежного препарата второй линии терапии резистентных форм АИЗП у детей. При лечении АСХ МФМ неэффективен.

Лечение тяжелых резистентных АИЗП у детей остается нерешенным вопросом и требует индивидуального подбора альтернативных схем терапии в каждом конкретном случае.

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

### Литература

1. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson TT, Doherty DG, McCartney M, Mowat AP, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology*. 1997; 25: 541–547.
2. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001; 33: 544–553.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *EASL. J Hepatol*. 2015; 63: 971–1004.
4. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch. Dis. Child*. 2013; 98 (12): 1012–1017.
5. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Prac. Res. Clin. Gastroenterol*. 2011; 25: 653–664.
6. Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Outcome of autoimmune hepatitis in children. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2001; 16: 1297–1302.
7. Баранов А.А., Казанов Б.С., Гундобина О.С., Зайнудинов З.М., Чистова Л.В., Потапов А.С., Дубченко О.В., Тюрина Е.Н., Сичинава И.В., Ратникова М.А., Готье С.В., Цирульникова О.М. 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, Worley 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. *Hepatol. Int*. 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. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002; 36: 479–497.
12. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley 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 zumBüschhof KH, Zeniya M. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol*. 1999; 31: 929–938.
13. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatol*. 2010; 51: 2193–2213.
14. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis. Update 2015. *J. Hepatol*. 2015; 62 (Suppl. 1): S100–11.
15. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J. Hepatol*. 2000; 33: 371–375.
16. Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ, Burak KW. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Can. J. Gastroenterol*. 2004; 18: 321–326.
17. Chatur N, Ramji A, Bain VG, Ma MM, Marotta PJ, Ghent CN, Lilly LB, Heathcote EJ, Deschenes M, Lee SS, Steinbrecher UP, Yoshida EM. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian association for the study of liver experience with mycophenolate mofetil. *Liver Int*. 2005; 25: 723–777.
18. Inductivo-Yu I, Adams A, Gish RG, Wakil A, Bzowej NH, Frederick RT, Bonacini M. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007; 5: 799–802.
19. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J. Hepatol*. 2009; 51: 156–160.

## РЕФЕРАТЫ

### ПОСТОЯННАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ У РЕБЕНКА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ FOXP3 И НОРМАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ БЕЛКА FOXP3

Иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-сцепленный синдром (IPEX) вызваны мутациями в гене FOXP3. У пациентов, как правило, присутствуют три основные клинические проявления – диарея, диабет и экзема. В данном случае, у пациента экспрессия белка FOXP3 была нормальной, но секвенирование по Сэнгеру FOXP3 подтвердило

клиническое подозрение на IPEX, обнаружив ранее не диагностированную миссенс-мутацию. Ранняя диагностика IPEX очень важна, поскольку трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может иметь высокую эффективность.

Sara Seghezzo, Jack J. Bleesing, Zeynep Yesim Kucuk. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 186: 183–185.