

Н.Е. Щиголева¹, А.П. Пономарева¹, Н.С. Рачкова¹, Е.В. Костырко², П.В. Шумилов^{1,2},
А.А. Бологов^{1,2}, Е.Ю. Сергиенко²

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ

¹ФГБУ РДКБ МЗ РФ, г. Москва, ²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, РФ



Аутоиммунный гепатит (АИГ) – мультифакториальное аутоиммунное заболевание, приводящее к прогрессирующей деструкции печеночной паренхимы. Сложный и противоречивый патогенез АИГ затрудняет подбор патогенетически обоснованного лечения, особенно в случаях, резистентных к стандартной терапии. В качестве альтернативного лечения может применяться биологическая (таргетная) терапия. Ритуксимаб – химерные моноклональные антитела к CD20-антигену, вызывает селективную элиминацию В-клеток. Ритуксимаб может быть препаратом выбора при крайне высокой гуморальной активности АИГ у детей. В статье описаны клинический случай положительного эффекта ритуксимаба у пациентки с АИГ 1-го типа и случай неэффективности препарата у пациентки с АИГ на фоне системной красной волчанки.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, лечение, дети, ритуксимаб, анти-CD20-антитела.

Цит.: Н.Е. Щиголева, А.П. Пономарева, Н.С. Рачкова, Е.В. Костырко, П.В. Шумилов, А.А. Бологов, Е.Ю. Сергиенко. Опыт лечения ритуксимабом детей с аутоиммунным гепатитом. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 191–197.

N.E. Shchigoleva¹, A.P. Ponomaryova¹, N.S. Rachkova¹, O.V. Kostyrko², P.V. Shumilov^{1,2},
A.A. Bologov^{1,2}, E.Yu. Sergienko²

EXPERIENCE IN RITUXIMAB TREATING OF CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS

¹Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, ²Pirogov Russian National Research Medical University, Russia

Autoimmune hepatitis (AIH) is a multifactorial autoimmune disease leading to progressive destruction of the hepatic parenchyma. Complex and contradictory AIH pathogenesis hinders the selection of pathogenetically based treatment, especially in cases resistant to standard therapy. As an alternative treatment, biological (target) therapy can be used. Rituximab, chimeric monoclonal antibodies to CD20 antigen, causes selective elimination of B-cells. Rituximab may be the drug of choice with an extremely high humoral activity of AIH in children. The article describes the clinical case of Rituximab positive effect in the patient with AIH type 1 and the case of drug in effectiveness in the patient with AIH combined with systemic lupus erythematosus.

Keywords: autoimmune hepatitis, treatment, children, rituximab, anti-CD20 antibodies.

Quote: N.E. Shchigoleva, A.P. Ponomaryova, N.S. Rachkova, O.V. Kostyrko, P.V. Shumilov, A.A. Bologov, E.Yu. Sergienko. Experience in Rituximab treating of children with autoimmune hepatitis. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 191–197.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – мультифакториальное аутоиммунное заболевание с неизвестным этиопатогенезом, возможно имеющим в основе генетиче-

скую предрасположенность, нарушение механизмов иммунной толерантности и воздействие триггерных факторов внешней среды, приводящее к прогрессиру-

Контактная информация:

Шумилов Петр Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ РДКБ МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (495) 936-93-74,
E-mail: peter_shumilov@mail.ru
Статья поступила 28.08.17,
принята к печати 17.11.17.

Contact Information:

Shumilov Petr Valentinovich – MD., prof., head of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University, deputy chief physician for the Medical Unit, Russian Children's Clinical Hospital
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (495) 936-93-74,
E-mail: peter_shumilov@mail.ru
Received on Aug. 28, 2017,
submitted for publication on Nov. 17, 2017.

Классификация АИГ [4, с модификацией]

Клинические признаки	АИГ тип 1	АИГ тип 2
Аутоантитела	ANA и/или SMA	LKM-1 и/или LC1
Доля среди АИГ	80%	20% в Европе, 4% в США
Возраст манифестации	Любой возраст	Дети (2–14 лет)
Женский пол	78%	89%
Внепеченочные проявления	41%	34%
Сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями	Аутоиммунный тиреоидит Базедова болезнь Язвенный колит	Аутоиммунный тиреоидит Витилиго Сахарный диабет 1-й тип Аутоиммунный полиэндокринный синдром
HLA-ассоциация	B8, DR3, DR4, DR13	D14, DR3, C4A-Q0, DR7
Прогрессирование в цирроз	45%	82%
Ответ на терапию ГКС	+++	++

ГКС – глюкокортикостероиды; ANA – antinuclear antibody; SMA – smooth muscle antibody; LKM-1 – liver-kidney microsomal antibody type 1; LC1 – liver-cytosol antibody type 1.

ющей деструкции печеночной паренхимы [1, 2]. АИГ относится к достаточно редким заболеваниям, хотя в последние десятилетия отмечается неуклонный рост этой патологии, в т.ч. и в детской популяции. Уровень заболеваемости АИГ составляет около 0,23 на 100 тыс детского населения [1], до 5% всех хронических заболеваний печени у детей [3]. Как и в случае большинства аутоиммунных заболеваний, чаще АИГ страдают девочки. У детей и подростков АИГ имеет более агрессивное прогрессирующее течение, чем у взрослых пациентов. Часто АИГ возникает остро, хотя манифестация достаточно вариабельна, и возможна случайная диагностика при диспансерных осмотрах.

В настоящее время выделяют два основных типа АИГ в зависимости от вида циркулирующих аутоантител (табл. 1).

Тип 1 АИГ, более распространенный вариант, характеризуется наличием антител (АТ) к гладкой мускулатуре (SMA) и/или антинуклеарных АТ (ANA). Тип 2 АИГ диагностируется при выявлении печеночно-почечных микросомальных АТ 1-го типа (LKM-1) и/или АТ 1-го типа к печеночному цитозолу (LC1). 30% пациентов с АИГ 2-го типа являются анти-LC1-позитивными, а у 10% больных анти-LC1 является единственным серологическим маркером [5]. В детской популяции тип 2 встречается гораздо чаще, чем у взрослых, и характеризуется более ранней манифестацией, чем тип 1. Несмотря на серологические различия оба типа АИГ имеют схожую клиническую картину и подходы к терапии.

До настоящего времени патогенез АИГ вызывает больше вопросов, и эта неопределенность затрудняет диагностику и подбор терапии [6]. С современных позиций АИГ рассматривают как Т-клеточно-опосредованный иммунный ответ к тканям печени, однако главные белки-мишени остаются неизвестными. Несколько больше определенности в случае 2-го типа АИГ – аутоАТ непосредственно воздействуют на цитохром P450 2D6 (CYP2D6) [7] и на форминотрансферазу-циклодеаминазу (FTCD) [7], но данные белки не являются органоспецифическими. Кроме того, нет доказательств, что аутоАТ непосредственно воздействуют на гепатоциты. Однако ауторе-

активные поликлональные В-лимфоциты у пациентов с АИГ могут вызывать активацию антигенпрезентирующих клеток, стимулируя созревание наивных форм Т-лимфоцитов в аутореактивные Т-клетки, проявляющие свою активность против гепатоцитов [9]. Т-клеточный характер воспаления подтверждается и гистологическим исследованием биоптатов печени пациентов с АИГ с выраженным лимфоплазмочитарным лобарным воспалением и мостовидными некрозами, инфильтрат которых представлен преимущественно CD4+ Т-лимфоцитами с Th1-фенотипом, которые в свою очередь стимулируют продукцию аутоАТ В-клетками. Дальнейшая содружественная активация Т- и В-клеточного иммунного ответа вызывает активность CD8+ цитотоксических Т-клеток, которые непосредственно вызывают повреждение и гибель гепатоцитов печеночных долек и портальных трактов [10]. Цитотоксический эффект CD8+ Т-клеток в тканях печени может осуществляться разными путями: активацией апоптоза гепатоцитов (Fas/FasL-путь), перфорин-гранзимовым механизмом, через активацию TNF- и TRAIL-рецепторов. Также повреждение тканей вызывается активной местной продукцией $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ Т-лимфоцитами [11].

Столь сложный и противоречивый патогенез АИГ затрудняет подбор патогенетически обоснованного лечения. В современных протоколах ведения пациентов с АИГ используется неселективная иммуносупрессия за счет высоких доз (до 2 мг/кг, максимум 60 мг/сут) преднизолона/преднизона, или его сочетания с азатиоприном. В большинстве случаев данная терапия достаточно эффективна. По данным контролируемых исследований, у 80% пациентов с АИГ отмечаются нормализация или значительное снижение показателей лабораторной активности и положительная динамика со стороны гистологической картины [12]. 5-летняя выживаемость повышается с 50–60 до более 90% [13], терапия преднизолоном предотвращает или уменьшает выраженность печеночного фиброза в 79% случаев [14].

Однако не все пациенты с АИГ в полном объеме отвечают на данную терапию. У 7% больных отмечается низкая комплаентность лечения [15], у 14% – не достигается нормализация лабораторных и морфо-

логических показателей (неполный ответ) [16], а у 12–29% – развивается непереносимость лечения за счет выраженных побочных эффектов и лекарственной токсичности [17]. У 28–87% больных, кто ответил на стандартную терапию, отмечаются рецидивы заболевания [18]. В связи с этим в современных публикациях поднимается вопрос о второй и третьей линии терапии АИГ у пациентов, резистентных к стандартным протоколам лечения. Особенно это актуально для педиатрической практики, учитывая раннее начало заболевания, большую агрессивность и немногочисленность контролируемых исследований. В качестве альтернативных методов лечения рассматриваются такие препараты, как циклоспорин, такролимус, будесонид, микофенолатамофетил, однако немногочисленность исследований и противоречивые результаты не позволяют их включить в международные протоколы. В последнее десятилетие активно обсуждается вопрос о применении биологической (таргетной) терапии у пациентов с АИГ. В качестве кандидатов для лечения АИГ рассматриваются инфликсимаб, рапамицин и ритуксимаб. Но естественными ограничителями в их применении, особенно в детской практике, являются отсутствие патогенетически обоснованного белка-мишени и риск развития тяжелых осложнений, в первую очередь инфекционной природы.

Ритуксимаб представляет собой химерные (мышьиные и человеческие) моноклональные АТ к CD20-антигену, находящемуся на поверхности нормальных и патологических В-лимфоцитов и их предшественников. Ритуксимаб селективно элиминирует В-клетки через комплемент-зависимые, АТ-зависимые и клеточно-зависимые механизмы цитотоксичности [19]. Накоплен достаточный опыт применения ритуксимаба при лечении В-клеточной неходжскинской лимфомы [20], ревматоидного артрита [21], аутоиммунной гемолитической анемии [22], идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [23], где В-лимфоциты и аутоАТ играют патогенетическую роль. Проведено пилотное исследование оценки эффективности применения ритуксимаба в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой в лечение первичного билиарного цирроза [24]. В доступной литературе встретились три публикации о применении ритуксимаба при рефрактерных формах АИГ [25, 26], одна из них в педиатрической практике [27].

В Российской детской клинической больнице концентрируются наиболее тяжелые пациенты из регионов страны, которые уже получали курсы стандартной терапии без существенного положительного эффекта, или имеющие нетипичное течение заболевания. Это заставляет специалистов РДКБ искать альтернативные методы лечения пациентов. После одобрения локального этического комитета и получения информированного согласия пациентов или их законных представителей врачебная комиссия РДКБ принимает решение о назначении внепротокольного лечения пациенту.

В гастроэнтерологическом отделении РДКБ накопился небольшой опыт применения биологической терапии у пациентов с АИГ, в частности ритуксимабом, которым мы и решили поделиться.

Пациентка Н., 16 лет (см. рисунок). Заболела остро в январе 2015 г. в возрасте 14 лет, когда впервые отметила у себя иктеричность склер с последующим присоединением желтушности кожных покровов, слабость, «голодные» боли в животе, изжогу. Была госпитализирована в инфекционный стационар по месту жительства с подозрением на вирусный гепатит А. При обследовании были выявлены гипербилирубинемия (общий билирубин до 128 мкмоль/л) и повышение трансаминаз (АлАТ до 567 МЕ/л, АсАТ до 516 МЕ/л). После исключения инфекционной природы заболевания был заподозрен АИГ, назначена терапия преднизолоном из расчета 1,5 мг/кг/сут внутривенно, и ребенок в марте 2015 г. был переведен в детскую областную клиническую больницу. При обследовании сохранялись гипербилирубинемия до 47,7 мкмоль/л за счет прямой фракции (27,2 мкмоль/л), повышение трансаминаз (АлАТ 274 МЕ/л, АсАТ 165 МЕ/л), повышение ГГТП до 72 Ед/л, γ -глобулины составляли 37%. При серологическом обследовании ANA – положительно, SMA/AAA, анти-LKM1, SLA/LP, AMA – не обнаружены. Церулоплазмин крови снижен до 80–90 мг/мл (норма 200–600 мг/мл), экскреция меди с мочой не повышена. Окулист патологии не выявил. При УЗИ отмечалась гепатоспленомегалия с легкой дилатацией воротной вены, по данным УЗДГ стенки воротной вены утолщены, дилатированы на всем протяжении. При КТ с контрастированием выявлены гепатоспленомегалия, диффузное снижение плотности печени, портальная гипертензия, начинающийся асцит. При ФГДС выявлен эрозивный бульбит в стадии эпителизации. Был диагностирован: аутоиммунный гепатит 1-го типа, средней степени активности. Портальная гипертензия. Асцит. Начата терапия метилпреднизолоном в дозе 32 мг/сут, на фоне которой отмечалось снижение уровня трансаминаз до 1,5 норм. С рекомендациями по снижению дозы метилпреднизолона по 5 мг каждые 10 дней, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) 750 мг/сут, омега-3 40 мг/сут девочка была выписана для плановой госпитализации в РДКБ с целью верификации диагноза.

Впервые обследовалась в отделении гастроэнтерологии РДКБ в июне–июле 2015 г. Поступала на фоне приема преднизолона в дозе 27,5 мг/сут с умеренными признаками синдрома Кушинга. Показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах возрастной нормы. γ -глобулины составляли 18,8%. Церулоплазмин 21,3–20,9 мг/мл (норма 22–58 мг/мл), экскреция меди с мочой – 128,3 мкг, на фоне пробы с купренилом повышалась до 240,7 мкг. Показатели сывороточных иммуноглобулинов – IgA 270 мг/дл (норма до 232 мг/дл), IgG 1430 мг/дл (норма до 1550 мг/дл), IgM 175 мг/дл (норма до 240 мг/дл) – соответствовали возрастным нормативам. Серологические исследования: ENA screen – отр., anti-dsDNA – 17,67 Ед/л (норма до 25 Ед/л), ANCA screen отр. При УЗИ выявлены умеренные диффузные изменения паренхимы печени с изменением портального кровотока без признаков портальной гипертензии. Непрямая эластометрия печени (НЭП) – F4 по METAVIR. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием показала гепатосплено-

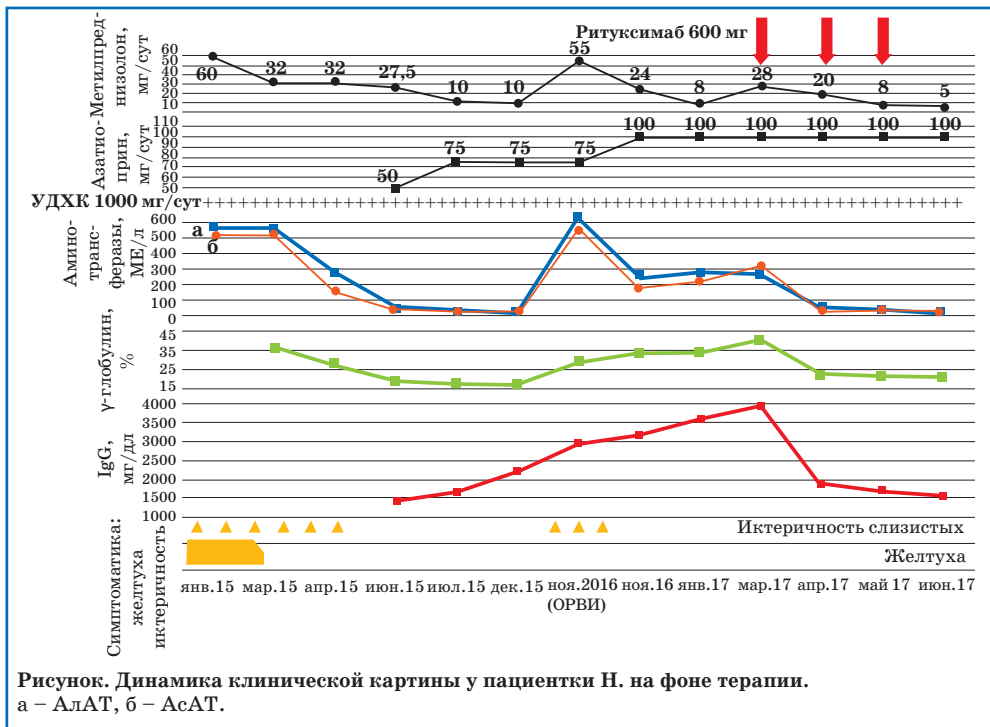


Рисунок. Динамика клинической картины у пациентки Н. на фоне терапии. а – АлАТ, б – АсАТ.

мегалию, расширение воротной и в меньшей степени селезеночной вены (дебютные проявления портальной гипертензии?). При гистологическом исследовании биоптата печени подтвержден хронический гепатит с умеренной степенью гистологической активности (9 баллов по Knodell), степень фиброза по шкале METAVIR – F3, содержание меди в биоптате 4,97 мкг/г. При ФЭГДС – антральный гастрит, бульбит, дуоденит. На основании имеющихся данных анамнеза и дополнительных методов у ребенка диагностирован АИГ, вероятнее всего 1-го типа, осложненный фиброзом печени F3 по METAVIR, формирующаяся портальная гипертензия. Учитывая сохраняющуюся минимальную биохимическую активность гепатита на фоне терапии преднизолоном в течение 4 месяцев, умеренную гистологическую активность, к терапии добавлен азатиоприн в дозе 50 мг/сут с повышением до 75 мг/сут.

В межгоспитальный период состояние ребенка оставалось стабильным, жалоб не отмечалось. Получала терапию преднизолоном (с постепенным снижением дозы до 10 мг/сут), азатиоприном (75 мг/сут), препаратами УЗХК. Биохимические маркеры оставались в пределах нормы. При повторной госпитализации состояние оставалось стабильным, и девочка была выписана с прежними рекомендациями.

В ноябре 2016 г. на фоне наложения ОРВИ отмечалось ухудшение самочувствия, в связи с чем была госпитализирована в ЦРБ по месту жительства. При обследовании выявлена анемия легкой степени, гипербилирубинемия (64 мкмоль/л) за счет прямой фракции (45 мкмоль/л), повышение АлАТ до 621 МЕ/л, АсАТ до 560 МЕ/л. В связи с атакой АИГ была госпитализирована в РДКБ на терапии: преднизолон 55 мг/сут, азатиоприн 75 мг/сут, УДХК 500 мг 2р/день. При обследовании выявлено повышение АлАТ до 253–272 МЕ/л, АсАТ до 168–153 МЕ/л, билирубин прямой до 13,3–6,9 мкмоль/л, γ-глобулины до 33,4%. Была констатирована высокая степень активности

АИГ, в связи с чем доза азатиоприна была увеличена до 100 мг/сут. На фоне коррекции терапии была получена положительная динамика. При ФЭГДС выявлена активная язва 12-перстной кишки, при контроле через 2 недели – рубцевание язвы. В межгоспитальный период проводилось снижение дозы преднизолона. Было рекомендовано проводить согласование снижения дозы преднизолона с лечащим врачом, что сделано не было. В биохимическом анализе крови от 26.12.2016 (8 мг метилпреднизолона) – АлАТ 72,6 МЕ/л, АсАТ 8304 МЕ/л, от 8.02.2017 (8 мг метилпреднизолона) – АлАТ 269,3 МЕ/л, АсАТ 219,5 МЕ/л.

При госпитализации в РДКБ в феврале 2017 г. (поступает на метилпреднизолоне 8 мг/сут, азатиоприне 100 мг/сут, УДХК 500 мг 2 р/день) отмечается анемия (Hb 109–104 г/л), эритроциты 3,51 млн, тромбоциты 149 тыс, лейкоциты 6,6 тыс, СОЭ до 38–42 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок 87 г/л, альбумин 29 г/л, общий билирубин 22,5 мкмоль/л (прямой – 7,1 мкмоль/л), АлАТ 269 МЕ/л, АсАТ 305 МЕ/л, ГГТП 36 МЕ/л; γ-глобулины 35 г/л (40,2%). В коагулограмме: протромбиновый комплекс 63%, МНО 1,38, фибриноген 2,16 г/л, IgG 3940 мг/дл. ENAscreen – отр. УЗИ органов брюшной полости с дуплексным сканированием печени: умеренные диффузные изменения паренхимы печени с начальными признаками портальной гипертензии, спленомегалия, НЭП – F4 по METAVIR. ФЭГДС: гастроэзофагеальный рефлюкс с терминальным эзофагитом, эрозия кардии, антральный гастрит, бульбит, дуоденит. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: гепатоспленомегалия, начальные проявления цирроза, портальная гипертензия. В связи с высокой воспалительной активностью заболевания, высокой гуморальной активностью (γ-глобулины 34,97 г/л (40,2%), IgG 3940 г/л), неэффективностью проводимой стандартной терапии (преднизолон, азатиоприн), гормонозависимостью решением врачебной комиссии был назначен препарат ритуксимаб из расчета

375 мг/м² на одно введение под контролем уровня IgG. После дообследования (ДНК EBV – отр., ДНК CMV – отр., реакция Манту – отр., рентгенография органов грудной клетки – без патологии) 9.03.17 проведено первое введение препарата ритуксимаб в дозе 600 мг, реакции на введение не было. При контроле лабораторных показателей крови от 16.03.17: общий белок 78 г/л, АлАТ 50 МЕ/л, АсАТ 43 МЕ/л, ЩФ 123 МЕ/л, ГГТП 47 МЕ/л, γ -глобулины 17,7 г/л (22,7%), IgG 1880 мг/дл. Учитывая полученный положительный эффект, 23.03.2017 было проведено второе введение ритуксимаба.

В межгоспитальный период состояние ребенка оставалось стабильным. Получала метилпреднизолон с постепенной отменой, азатиоприн 100 мг, УДХК. В апреле 2017 г. поступает повторно планово с целью контроля заболевания, необходимой коррекции лечения на терапии: метилпреднизолон 8 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут, УДХК 1000 мг/сут. Состояние пациента оставалось стабильным. Уровень трансаминаз в пределах возрастной нормы, γ -глобулины снизились до 15,2 г/л (21,3%), IgG до 1690 мг/дл. 11.05.17 проведено третье введение препарата ритуксимаб в дозе 600 мг, реакции на введение не было.

При госпитализации в июне 2017 г. на терапии метилпреднизолон 6 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут, УДХК 1000 мг/сут состояние оставалось стабильным, без признаков активности АИГ. Показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах возрастной нормы, γ -глобулины 16,8 г/л (21%), IgG 1560 мг/дл. При исследовании уровня субпопуляций лимфоцитов количество CD19+ было равно нулю. На основании проведенного обследования у ребенка диагностирована клиничко-лабораторная ремиссия АИГ, в связи с чем, а также из-за риска развития агаммаглобулинемии, от четвертого введения препарата ритуксимаб решено воздержаться.

Пациентка Р., 13 лет. Заболела в октябре 2012 г. в возрасте 9 лет, когда стала часто болеть ОРВИ. При контрольном обследовании в январе 2013 г. была выявлена анемия со снижением гемоглобина до 66 г/л и повышением СОЭ до 80 мм/ч. Показатели биохимического анализа крови оставались в пределах возрастной нормы. При обследовании по месту жительства была выявлена положительная прямая и непрямая проба Кумбса, в связи с чем был выставлен диагноз аутоиммунной гемолитической анемии и назначена терапия преднизолоном 3 мг/кг (внутривенно струйно) и 2 мг/кг внутрь в течение 10 дней с положительной динамикой – повышением уровня гемоглобина до 108 г/л.

При контрольном обследовании по месту жительства в апреле 2013 г. было выявлено повышение АлАТ 314 МЕ/л (максимально до 1063 МЕ/л), АсАТ 991 МЕ/л, общий билирубин 53,1 мкмоль/л, прямая фракция – 27 мкмоль/л, ГГТП 56 МЕ/л, общий белок 99 г/л, γ -глобулины 39% (38,6 г/л), прямая проба Кумбса – положительная, непрямая – отрицательная. Антиядерные АТ – 12 (норма 0–1,5). По результатам обследования диагностирован АИГ высокой активности. Также диагностирована целиакия: биопсия 12-перстной кишки – ворсины к криптам 1:1,

дистрофические изменения энтероцитов; АТ к глиадину IgA 27,1 г/л, IgG 23,7 г/л (норма до 12,5 г/л), аутоАТ к тканевой трансглутаминазе IgA в пределах нормы, IgG 26,1 г/л (норма до 10 г/л). Была назначена терапия в виде агладиновой диеты, преднизолон из расчета 2 мг/кг (50 мг/сут) с постепенным снижением. К июлю 2013 г. была достигнута биохимическая ремиссия. Преднизолон полностью отменен к январю 2014 г. После отмены преднизолона в январе 2014 г. появились сыпь на лице, субфебрилитет, отмечались боли в коленных и левом голеностопном суставе. По результатам проведенного обследования (СОЭ 50 мм/ч, повышение уровня АТ к двуспиральной ДНК и АНФ, РФ не повышен, LE-клетки не обнаружены) выставлен диагноз системной красной волчанки с поражением суставов, печени. В терапии назначен преднизолон 10 мг/сут.

После перенесенной ОРВИ с декабря 2014 г. повторное повышение АлАТ (144–744 МЕ/л), АсАТ (703–1102 МЕ/л), ЛДГ 822 МЕ/л, IgG до 20,1 г/л, IgA и IgM оставались в пределах нормы. В клинической картине отмечался кожный синдром в виде эритемы на переносице и скуловых областях. Купирование кожного синдрома, улучшение состояния отмечались после пульс-терапии метилпреднизолоном (250 мг № 3), затем преднизолон 30 мг/сут.

В апреле 2015 г. при обследовании в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (преднизолон 30 мг/сут) убедительных данных за системную красную волчанку не получено, диагностирован: аутоиммунный гепатит 1-го типа. Синдром Шегрена (вторичный). Медикаментозный синдром Кушинга. Назначена терапия преднизолоном 22 мг/сут с постепенной отменой.

Первая госпитализация в РДКБ в июне 2015 г. в возрасте 11 лет 8 мес на фоне терапии метилпреднизолоном 20 мг/сут с целью обследования, уточнения диагноза и коррекции терапии. Отмечалась задержка физического развития – рост 124 см (менее 3 ‰), вес 39,5 кг. Показатели клинического, биохимического анализов крови и белковых фракций в пределах возрастной нормы. Отмечалось однократное увеличение СОЭ до 40 мм/ч. IgG – норма. ANCA – отрицательно, ENA – положительно, anti-dsDNA – норма. АТ к глиадину IgA – норма, IgG 16,5 г/л (норма до 12 г/л), аутоАТ к тканевой трансглутаминазе – норма. При УЗИ органов брюшной полости диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы с незначительными гемодинамическими нарушениями. НЭП: фиброз печени F0 по METAVIR. ФЭГДС: антральный гастрит, бульбит, дуоденит. На основании клиничко-anamnestических данных и данных проведенного обследования были диагностированы: аутоиммунный гепатит 1-го типа, минимальной активности. Гормонозависимость. Медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Целиакия. Стероидная кардиопатия стероидный остеопороз. Учитывая развитие гормонозависимости, в терапию добавлен препарат азатиоприн, доза метилпреднизолона была снижена до 5 мг/сут. Состояние ребенка оставалось стабильным. При контрольной госпитализации в декабре 2015 г. была проведена биопсия печени. При гистоло-

гическом исследовании выявлен хронический гепатит минимальной активности (2 балла по Knodell 0-1-1). Степень фиброза по шкале METAVIR F1.

В октябре 2016 г. перенесла стоматит герпетической этиологии, на фоне которого отмечалось нарастание цитолиза (АлАТ 324 МЕ/л, АсАТ 420 МЕ/л), в связи с чем была повышена доза преднизолона до 1 мг/кг/сут. В октябре 2016 г. отмечалась анемия (Hb до 99 г/л), уровень лейкоцитов и тромбоцитов оставался в пределах нормы. АлАТ 150 МЕ/л, АсАТ 159 МЕ/л, ГГТП 181 МЕ/л. Получала терапию: метилпреднизолон 5 мг/сут, азатиоприн 50 мг/сут. В межгоспитальный период состояние без отрицательной динамики.

В январе 2017 г. сохранялись анемия (Hb до 105 г/л), и увеличение СОЭ 60 мм/ч. Биохимические маркеры (АлАТ, АсАТ, ГГТП, билирубин, ЩФ) в пределах нормы. IgG 1920 мг/дл. АТ к глиадину и тканевой транслугтаминазе – отрицательные. Гистологическое исследование биоптата 12-перстной кишки патологии не выявило. НЭП – F0 по METAVIR. КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием: негрубо выраженная гепатомегалия и увеличение почек; снижена плотность позвонков. В связи с отсутствием убедительных данных за целиакию, начата провокация глютенном. В межгоспитальный период состояние без отрицательной динамики. Анализ крови на АТ к глиадину (IgA, IgG) и АТ к тканевой транслугтаминазе (IgA, IgG) от марта 2017 г. – отрицательные. Получала метилпреднизолон 4 мг/сут, азатиоприн 50 мг/сут.

При госпитализации в мае–июне 2017 г. биохимические признаки активности АИГ также отсутствовали, однако выявлена высокая аутовоспалительная активность (IgG 2880 мг/дл, γ -глобулины 25,1 г/л (23,3%), СОЭ 80 мм/ч), выявлены АТ к двуспиральной ДНК – 153 Ед/л (норма до 25 Ед/л), снижение С3 – 61,1 мг/дл (норма 79–152 мг/дл), С4 – 1,8 мг/дл (норма 81–38 мг/дл). Выявлена узловатая эритема. Ребенок повторно консультирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: диагноз – аутоиммунный гепатит 1-го типа. Вторичный синдром Шегрена. Высока вероятность сочетания с системной красной волчанкой. Имеются показания для назначения ритуксимаба.

Учитывая отсутствие стойкой лабораторной ремиссии АИГ на фоне проводимой поддерживающей

терапии (метилпреднизолон+азатиоприн), наличие осложнения стероидной терапии, сохраняющуюся высокую аутовоспалительную активность, начат курс терапии препаратом ритуксимаб из расчета 375 мг/м². Проведено два введения 30.05.2017 и 13.06.2017.

В межгоспитальный период состояние ребенка с отрицательной динамикой. Отмечалась рецидивирующая узловатая эритема, сохранялась высокая аутовоспалительная активность (γ -глобулины 20,65 г/л, IgG 2260 мг/дл, СОЭ 60 мм/ч). С 8.06.17 перенесла хламидийную инфекцию. Учитывая выявленную лейкопению ($2,5 \cdot 10^9$ /л) и перенесенную хламидийную инфекцию, от введения ритуксимаба решено воздержаться. Была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном, азатиоприн заменен на микофенолата мофетил. Базовая доза преднизолона повышена до 10 мг/сут.

Заключение

Таким образом, лечение резистентных форм АИГ у детей остается серьезной проблемой. Отсутствие четкого понимания основных патогенетических механизмов затрудняет подбор терапии у таких пациентов. Альтернативные схемы лечения, в т.ч. и биологическая (таргетная) терапия может назначаться в индивидуальном порядке при соблюдении требований основ законодательства и под строгим контролем гомеостаза. Учитывая сложность мониторинга данной терапии и высокий риск осложнений, данный вид лечения должен осуществляться только в федеральных центрах, имеющих достаточную диагностическую базу и опыт такого лечения.

Ритуксимаб может быть препаратом выбора при крайне высокой гуморальной активности АИГ у детей. Однако эффективность данной терапии крайне вариабельна даже при тех нозологиях, при которых накоплен большой опыт, и имеются утвержденные показания к назначению, такие как системная красная волчанка и ревматоидный артрит.

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

Литература

1. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, Graitson S, Critch J, Rashid M, Ng VL, Roberts EA, Brill H, Dowhaniuk JK, Bruce G, Bax K, Deneau M, Guttman OR, Schreiber RA, Martin S, Alvarez F. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *Pediatrics*. 2015; 136 (5): e1237–1248.
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010; 51 (6): 2193–2213.
3. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults – a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2013; 46: 7–16.
4. Bantel H, Rifai K, Manns MP. Chapter 87. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. In: *Textbook of clinical gastroenterology and hepatology*. C.J. Hawkey, J. Bosch, J.E. Richter, G. Garcia-Tsao, F.K.L. Chan, eds. 2nd ed. Chichester, United Kingdom: Blackwell Publishing, 2012: 642–648.
5. Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formimi notransferasecyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1999; 116 (3): 643–649.
6. Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW. Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int.* 2017; 22: 1–8.
7. Yamamoto AM, Cresteil D, Boniface O, Clerc FF, Alvarez F. Identification and analysis of cytochrome P450IID6 antigenic sites recognized by anti-liver/kidney/microsome type-1 antibodies (LKM1). *Eur. J. Immunol.* 1993; 23 (5): 1105–1111.
8. Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formimi notransferasecyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1999; 116 (3): 643–649.
9. Cassim S, Bilodeau M, Vincent C, Lapierre P. Novel Immunotherapies for Autoimmune Hepatitis. *Front. Pediatr.* 2017; 26 (5): 8.
10. Wen L, Peakman M, Lobo-Yeo A, McFarlane BM, Mowat AP, Mieli-Vergani G, Vergani D. T-cell-directed hepatocyte damage in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. 1990; 336 (8730): 1527–1530.
11. Bowen DG, Warren A, Davis T, Hoffmann MW, McCaughan GW, Fazekas de St Groth B, Bertolino P. Cytokine-dependent bystander hepatitis due to intrahepatic murine CD8 T-cell activation by bone marrow-derived cells. *Gastroenterology*. 2002; 123 (4): 1252–1264.

12. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2009; 51: 161–167.
13. Delgado JS, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, Novack V, Rosenthal A, Menachem Y, Melzer E, Fich A. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J. Dig. Dis.* 2013; 14: 611–618.
14. Czaja AJ. Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57: 1996–2010.
15. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology.* 2007; 46: 1138–1145.
16. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 691–707.
17. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2009; 29: 816–823.
18. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2007; 27: 507–515.
19. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N, Anderson DR. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994; 83 (2): 435–445.
20. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, Janakiraman N, Foon KA, Liles TM, Dallaire BK, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997; 90 (6): 2188–2195.
21. Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2004; 30 (2): 393–403.
22. Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martín JL, Gallur L, Jarque I, Caballero D, Díaz-Mediavilla J, Bustelos R, Fernández-Aceñero MJ, Cabrera JR. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann. Hematol.* 2010; 89 (11): 1073–1080.
23. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (1): 25–33.
24. Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX, Zhang W, Yoshida K, Wakabayashi K, Yang GX, Nakatani T, Vierling J, Lindor K, Gershwin ME, Bowlus CL. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2012; 55 (2): 512–521.
25. Al-Busafi SA, Michel RP, Deschenes M. Rituximab for refractory autoimmune hepatitis: a case report. *Arab. J. Gastroenterol.* 2013; 14 (3): 135–138.
26. Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, Coffin CS, Myers RP. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can. J. Gastroenterol.* 2013; 27 (5): 273–280.
27. D'Agostino D, Costaguta A, Álvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics.* 2013; 132 (2): e526–530.

© Звягин А.А., Бавыкина И.А., 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-197-200
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-197-200>

А.А. Звягин, И.А. Бавыкина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ В ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ,
г. Воронеж, РФ

Одним из спорных вопросов лечения расстройств аутистического спектра (РАС) у детей является применение безглютеновой диеты (БГД), при этом высказываются прямо противоположные точки зрения. В статье описано клиническое наблюдение эффективности БГД у мальчика с РАС. Диагноз РАС был установлен в 2,5 года. После начала диетотерапии через 2 недели отмечена положительная динамика в психосоциальном состоянии. После отмены БГД через год произошло ухудшение клинической симптоматики (исчезновение ранее приобретенных навыков). Повторное применение БГД и безказеиновой диеты в возрасте 5 лет привело к улучшению психосоциального состояния через 6 месяцев. Проведенное обследование (определение DQ2/DQ8, антител к деамидированным пептидам глинадина IgA, антител к глинадину IgG, иммуноглобулин А) позволило исключить целиакию, подтвердило высокое качество соблюдения строгой БГД, а в качестве возможного механизма клинической эффективности БГД предположить чувствительность к глютену.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра, непереносимость глютена, безглютеновая диета, дети.

Цит.: А.А. Звягин, И.А. Бавыкина. Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройств аутистического спектра у детей. *Педиатрия.* 2017; 96 (6): 197–200.

Контактная информация:

Звягин Александр Алексеевич – д.м.н., доц., проф.
каф. госпитальной и поликлинической педиатрии
ФГБОУ ВО ГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ
Адрес: Россия, 394000, г. Воронеж,
ул. Студенческая, 10
Тел.: (473) 265-65-62, **E-mail:** zvyagaa@mail.ru
Статья поступила 8.08.17,
принята к печати 17.11.17.

Contact Information:

Zvyagin Alexander Alexeevich – MD., prof.
of Hospital and Polyclinic Pediatrics Department,
Voronezh State Medical University
n.a. N.N. Burdenko
Address: Russia, 394000, Voronezh,
Studencheskaya str., 10
Tel.: (473) 265-65-62, **E-mail:** zvyagaa@mail.ru
Received on Aug. 8, 2017,
submitted for publication on Nov. 17, 2017.