

А.Е. Лаврова, Е.Ю. Коновалова, А.Н. Воеводина, Е.Ю. Борисова

ДЕБЮТ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СТЕПЕНЬ ФИБРОЗНО-ЦИРРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ

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



Цель исследования – определить клиничко-anamnestические особенности дебюта аутоиммунного гепатита (АИГ) и степень фиброзно-цирротических (ЦП) изменений в печени у детей и разработать алгоритм действий участковых врачей-педиатров при подозрении на АИГ. Материалы и методы исследования: обследованы 60 детей с АИГ в возрасте от 3 до 17 лет. Оценены данные анамнеза жизни и заболевания, клинические и лабораторные данные, выраженность фиброзно-цирротических изменений печени в дебюте АИГ. Результаты: клиническая симптоматика заболевания не отличается специфичностью, что является одной из причин поздней диагностики АИГ, зачастую уже на стадии формирования фиброза/ЦП и позднего начала этиопатогенетической терапии. На основании клиничко-anamnestических данных разработан алгоритм действий для врачей первичного звена с целью повышения частоты своевременной диагностики АИГ у детей.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит, фиброз, цирроз печени, алгоритм своевременной диагностики.

Цит.: А.Е. Лаврова, Е.Ю. Коновалова, А.Н. Воеводина, Е.Ю. Борисова. Дебют аутоиммунного гепатита у детей: клинические особенности и степень фиброзно-цирротических изменений в печени. *Педиатрия*. 2019; 98 (6): 37–43.

A.E. Lavrova, E.Y. Konovalova, A.N. Voevodina, E.Y. Borisova

AUTOIMMUNE HEPATITIS DEBUT IN CHILDREN: CLINICAL FEATURES AND THE DEGREE OF FIBROCI RRHOTIC CHANGES IN LIVER

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Objective of the research: to determine the clinical and anamnestic features of autoimmune hepatitis (AIH) debut and the degree of liver fibrocirrhotic (FC) changes in children and to develop an algorithm for actions of local pediatricians with suspected AIH. Materials and methods: 60 children with AIH from 3 to 17 years old were examined. The history of life and disease, clinical and laboratory data, severity of FC changes in liver in AIH debut were evaluated. Results: clinical symptoms of the disease are not specific, which is one of the reasons for the late diagnosis of AIH, often already at the stage of fibrosis/FC formation and the late initiation of etiopathogenetic therapy. Based on clinical anamnestic data, an action algorithm has been developed for primary care physicians in order to increase the frequency of timely AIH diagnosis in children.

Keywords: children, autoimmune hepatitis, fibrosis, liver cirrhosis, algorithm for timely diagnosis.

Quote: A.E. Lavrova, E.Y. Konovalova, A.N. Voevodina, E.Y. Borisova. Autoimmune hepatitis debut in children: clinical features and the degree of fibrocirrhotic changes in liver. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 37–43.

Контактная информация:

Лаврова Алла Евгеньевна – д.м.н., главный научный сотрудник отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушений обмена веществ» ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ
Адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 22
Тел.: (831) 436-03-84, E-mail: lavrova26@mail.ru
Статья поступила 10.10.19, принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Lavrova Alla Evgenievna – MD., chief researcher of Clinic of Gastroenterology and Metabolic Disorders, Privolzhsky Research Medical University
Address: Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Semashko, 22
Tel.: (831) 436-03-84, E-mail: lavrova26@mail.ru
Received on Oct. 10, 2019, submitted for publication on Nov. 20, 2019

Проблема аутоиммунного гепатита (АИГ) у детей занимает важное место в детской гепатологии. Редкость и гетерогенность заболевания обуславливают сложность диагностики и своевременного обеспечения правильным лечением, которое необходимо для хорошего качества жизни этой категории пациентов.

АИГ – хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, выраженной гипергаммаглобулинемией, наличием печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител (АТ) и положительным эффектом от иммуносупрессивной терапии [1, 2].

АИГ встречается во всех возрастных группах. Его доля у детей составляет, по данным различных исследований, от 62 до 92%, а манифестация чаще наблюдается в подростковом возрасте, однако известны случаи диагностики заболевания в более раннем возрасте и даже у младенцев [3–5]. Причина возникновения данного заболевания до настоящего времени остается неясной. В 40% случаев имеется семейный анамнез аутоиммунных заболеваний [6–8].

В качестве триггерного фактора продолжает обсуждаться роль гепатотропных вирусов, бактерий, дрожжевых грибов, лекарственных препаратов и токсинов. Имеются сведения о возможной роли вируса кори, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, вирусных гепатитов А, В, С. Обсуждается, что инфицирование этими вирусами может запускать выработку аутоАТ, а повторяющееся воздействие вирусных антигенов способствует нарушению аутоотолерантности и развитию механизма «молекулярной мимикрии», в результате чего иммунная система начинает реагировать против собственных белков [9, 10].

Особенностью АИГ является отсутствие патогномичных клинических симптомов. Так, в 40–80% случаев дебют заболевания подобен клинической картине острого вирусного или токсического гепатита. У пациента отмечаются слабость, усталость, тошнота, рвота, желтуха, темная моча, слабо окрашенный стул, лихорадка и зуд кожи [11, 12]. В исследованиях N. Hassan и соавт. и G.B. Somroo и соавт. до 85% детей имели острое начало АИГ и наиболее распространенной жалобой у них была желтуха в сочетании с болями в животе и гипертермией [13, 14]. Другой вариант дебюта АИГ – постепенное начало. Наблюдаются такие симптомы, как прогрессирующая усталость, периодически рецидивирующая желтуха, потеря веса, аменорея. Все это может беспокоить ребенка от нескольких месяцев до нескольких лет до момента постановки диагноза и начала терапии. В таких случаях при осмотре выявляются признаки хронической болезни печени: гепатоспленомегалия, малые печеночные знаки (сосудистые звездочки, пальмарная эритема) [14]. Еще один вариант

течения АИГ – бессимптомный. Как правило, у таких пациентов при обследовании по поводу другого заболевания или при медицинском осмотре выявляют повышенные трансаминазы и это может быть единственным проявлением АИГ определенное время. В работе J. Kogan показано, что бессимптомное начало АИГ встречается достаточно часто (у 23 (34%) из 68 детей) и, несмотря на поздний старт терапии, требует более низких доз кортикостероидов и имеет лучшие результаты лечения и прогноза [15].

В отечественной литературе имеются единичные исследования с участием 101 ребенка [16] и 22 детей [17], в которых было описано два варианта манифестации заболевания – подострое и острое, с преобладанием последнего. В работе В.В. Шестериковой и соавт. описан случай подострого начала заболевания у девочки 13 лет [18].

Таким образом, учитывая небольшое число исследований, посвященных АИГ у детей в Российской Федерации, представляет научный и клинический интерес изучение особенностей анамнеза заболевания и клинической картины дебюта АИГ у детей.

Цель исследования – определить клинико-анамнестические особенности дебюта АИГ и степень фиброзно-цирротических изменений печени у детей, разработать алгоритм действий врачей участковых-педиатров при подозрении на АИГ.

Материалы и методы исследования

Данное исследование является открытым, неконтролируемым, нерандомизированным, ретроспективным, одноцентровым. Размер выборки предварительно не рассчитывали. В основу работы положены клинические наблюдения за 60 детьми в возрасте от 3 до 17 лет с АИГ (32 девочки и 28 мальчиков), которые были госпитализированы в Университетскую клинику.

Все пациенты были обследованы согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Аутоиммунный гепатит у детей» (Москва, 2016) и медицинскому стандарту специализированной медицинской помощи детям при АИГ. Диагноз АИГ был поставлен после исключения вирусного гепатита, холестатических аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона–Коновалова, гемохроматоза, дефицита α_1 -антитрипсина, токсических форм гепатита. Для диагностики АИГ была проведена балльная оценка заболевания по шкале, одобренной в 2018 г. Европейским обществом детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) [19]: у всех пациентов результаты оценки по этой шкале составили более 8 баллов.

Изучен акушерский анамнез матерей обследованных детей, анамнез жизни и заболевания (возраст при дебюте заболевания, характер начальных проявлений, жалобы, изменения лабораторных показателей) ребенка. Проведено физикальное обследование пациентов.

В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе TECAN SURISE-BASIC (Австралия) определяли концентрации аутоАТ, играющих патогенетическую роль в развитии АИГ: АТ к микросомам (1-го типа) печени и почек (LKM-1), к цитозольному антигену (1-го типа) печени (LC-1), к растворимому антигену печени (SLA/LP) (реактивы AESKU.INC, Германия), к двуспиральной ДНК (анти-DsDNA), антинуклеарные АТ (ANA screen), а также антимитохондриальные АТ подтип M2 (AMA-M2) (реактивы ORGENITEC, Германия). Инструментальную оценку степени фиброзно-цирротических изменений печени проводили на аппарате «Fibroscan» («Echosens», Франция) с разграничением стадии по шкале Metavir от F0 до F4. При проведении непрямой эластометрии (НЭМ) печени оценивали скорость распространения импульсных низкочастотных ультразвуковых колебаний в ткани печени, эластичность которой зависит от выраженности фиброза. Полученную величину выражали в килопаскалях (кПа). Наличие фиброзно-цирротических изменений печени также подтверждали методами магнитно-резонансной томографии (МРТ) («Siemens» 1,5 тесла), ультразвукового исследования (УЗИ) («Prosond F75»).

Участники исследования были разделены на группы в зависимости от степени выраженности фиброзно-цирротических изменений печени: 1-я группа (n=29: 16 девочек (55%) и 13 мальчиков (45%)) – дети с АИГ без цирроза печени (ЦП), медиана возраста пациентов Me=12 лет (9; 16); 2-я группа (n=31: 15 девочек (48%) и 16 мальчиков (52%)) – дети с ЦП в исходе АИГ, медиана возраста пациентов Me=13 лет (9; 15). Согласно критериям Манна–Уитни и χ^2 -квадрату изучаемые группы были сопоставимы по возрасту (p=0,852) и полу (p=0,600). У 20% детей (12 из 60) общей группы пациентов с АИГ – у 10% (3 из 29) детей 1-й группы и у 31% детей 1-й группы и у 29% (9 из 31) детей 2-й группы была выполнена гепатобиопсия. Гистологические данные степени фиброза печени находились в прямой корреляции высокой силы с результатами исследования плотности печени, полученными при проведении НЭМ (r=0,850, p=0,008).

Оценка физического различия не выявила статистически значимых отличий детей сравниваемых групп. Так, у большинства детей в обеих сравниваемых группах физическое развитие было среднее гармоничное: у 69% – 20 из 29 детей 1-й группы и у 68% – 21 из 31 ребенка 2-й группы (p=0,919). У оставшихся 31% детей 1-й группы (9 из 29) и у 32% (10 из 31) 2-й группы физическое развитие не соответствовало 25-му и 75-му перцентильям и расценивалось как физическое развитие выше или ниже среднего.

Участники исследования не имели каких-либо специфических факторов (социальных, экономических, культурных), способных повлиять на результаты исследования.

Основным исходом исследования являются выявление клинко-анамнестических особенностей дебюта АИГ у детей в зависимости от степе-

ни фиброзно-цирротических изменений печени и разработка алгоритма действий участкового врача-педиатра при подозрении на АИГ.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 10.0 for Windows XP (Statsoft Inc., США). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Оценку характера распределения массивов данных на нормальность выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая, что распределение значений изучаемых показателей во всех анализируемых группах отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Для проверки статистических гипотез использовали: U-критерий Манна–Уитни, χ^2 -квадрат, коэффициент корреляции Спирмена. Количественные данные представлены в виде: медианы и первого; третьего квартиля Me (Q1; Q3). Нулевую гипотезу отвергали при p<0,05.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ России, протокол № 16 от 5.12.2017 г. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Результаты и их обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, манифестация АИГ наиболее часто приходилась на период второго детства. Так, медиана возраста дебюта АИГ у обследованных детей составила 10 (5; 12) лет и не различалась между сравниваемыми группами: в 1-й группе – 10 (4,00; 12,00) лет, во 2-й группе – 10 (7; 12) лет (критерий Манна–Уитни p=0,947).

Согласно данным первичной документации дети 2-й группы достоверно чаще имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери по сравнению с пациентами 1-й группы (табл. 1). Так, кандидозный кольпит (p=0,013), фетоплацентарная недостаточность и хроническая гипоксия плода (p=0,008) наиболее часто отмечались у матерей детей 2-й группы по сравнению с 1-й. Частота медицинских абортот у матерей обследованных детей была выше во 2-й группе – 45% (у 14 из 31) по сравнению с 1-й – 21% (у 6 из 29) (p=0,045).

Таким образом, дети с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом матери (медицинские аборты, патологическое состояние плаценты с нарушением ее функции, недостаточное снабжение плода кислородом, инфекционно-воспалительные заболевания половых органов во время беременности) имеют чаще агрессивное течение АИГ, что характеризуется более быстрым формированием ЦП в отличии от детей, матери которых не имели отягощенного акушерского анамнеза.

Согласно χ^2 -квадрату, не было получено статистически значимых различий между сравниваемыми группами по факторам, отягощающим наследственный анамнез. Так, хронические заболевания верхних отделов пищеварительного

Частота выявления неблагоприятных факторов в антенатальном периоде развития у обследованных детей с АИГ

Заболевания во время беременности, патология беременности у матерей наблюдаемых детей	1-я группа (абс./%) n=29	2-я группа (абс./%) n=31	p
Кандидозный кольпит	0/0	6/19	p=0,013
Железодефицитная анемия	3/10	7/23	p=0,204
Активная цитомегаловирусная инфекция	2/7	5/16	p=0,266
Фетоплацентарная недостаточность и хроническая гипоксия плода	2/7	11/35	p=0,008

n – число наблюдений, p – уровень значимости между изучаемыми группами (χ^2 -квadrat).

тракта в 1-й группе отмечались в 24% (у 7 из 29) случаев, во 2-й – в 32% (у 10 из 31) (p=0,486). Хронические диффузные заболевания печени, сопровождающиеся фиброзом, и аутоиммунные заболевания (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный тиреоидит) встречались с частотой 10 и 3% соответственно.

Среди триггерных факторов АИГ нами была установлена высокая частота выявления инфекционного агента в дебюте заболевания у обследованных детей. Так, согласно данным анамнеза заболевания, у 47% (у 28 из 60) детей дебют АИГ был ассоциирован с острой цитомегаловирусной (CMV) и Эпштейна–Барр (EBV) вирусной инфекцией, у 13% (у 8 из 60) – с вирусным гепатитом А. При этом вирусный гепатит А чаще регистрировался в 1-й группе – у 24% (у 7 из 29) пациентов и лишь у 3% (у одного из 31) – во 2-й группе (p=0,018). Острая форма герпес-вирусной инфекции преобладала у больных 2-й группы (67% – у 21 из 31) по сравнению с 1-й (24% – у 7 из 29) детей соответственно (p=0,001). Таким образом, активная герпес-вирусная инфекция (CMV, EBV) в дебюте АИГ является менее благоприятным триггерным фактором, чем вирусный гепатит А, поскольку ассоциирована с выраженным процессом коллагенизации печени и быстрым развитием ЦП у детей.

Анализируя особенности дебюта АИГ, установлено, что наиболее часто у пациентов регистрировалось острое и подострое начало заболевания. При этом дети 1-й группы существенно чаще имели острое начало болезни (76% – 22 из 29), в то время как пациенты 2-й группы – подострый дебют АИГ (55% – 17 из 31) (p=0,088). Бессимптомное начало болезни не было установлено ни у одного ребенка. Важно отметить, что корреляционный анализ не выявил зависимость между возрастом ребенка и вариантом дебюта АИГ.

Примечательно, что первые симптомы АИГ не имели специфических признаков. Так, 86% (25 из 29) детей 1-й группы и 100% детей 2-й группы предъявляли жалобы астеновегетативного характера – слабость и повышенная утомляемость (p=0,033). При этом данный синдром

был наиболее выражен у пациентов 2-й группы. Так, лабильность настроения и беспокойный ночной сон существенно чаще отмечали пациенты 2-й группы (65% – 20 из 31) по сравнению с 1-й (34% – 10 из 29) (p=0,021).

Иктеричность кожи и склер была зарегистрирована у 69% (20 из 29) детей 1-й группы и у 100% пациентов 2-й группы (p=0,001). При этом проявления синдрома холестаза в виде сочетанного изменения окраски склер, кожи, темной мочи и ахоличного кала также были наиболее характерны для детей 2-й группы (45% – 14 из 31) по сравнению с 1-й (21% – 6 из 29) (p=0,045).

$\frac{1}{3}$ детей обеих групп (31% – 9 из 29 в 1-й группе и 32% – 10 из 31 во 2-й группе) имела в анамнезе заболевания фебрильную или субфебрильную температуру тела без катаральных явлений (p=0,919). Фактически с одинаковой частотой пациентов обследованных групп (62% – 18 из 29 в 1-й и 71% – 22 из 31 во 2-й группе) беспокоил абдоминальный болевой синдром, характеризующийся преимущественно болью в правом подреберье (p=0,465).

Обращало внимание наличие геморрагического синдрома у обследованных детей. Так, дети наиболее часто жаловались на носовые кровотечения, легко образующиеся экхимозы и повышенную кровоточивость десен. Важно отметить, что носовые кровотечения в дебюте АИГ существенно чаще беспокоили пациентов 2-й группы (32% – 10 из 31), чем 1-й (10% – 3 из 29) (p=0,04). При этом частота выявления экхимозов (10% – 3 из 29 в 1-й и 29% – 9 из 31 во 2-й группе, p=0,071) и кровоточивости десен (3% – один из 29 в 1-й и 10% – 3 из 31 во 2-й группе, p=0,334) по группам детей не различалась.

Суставные боли беспокоили 10% (6 из 60) детей и встречались с равной частотой в сравниваемых группах (p=0,932).

Фактически все дети с указанной клинической картиной были госпитализированы по месту жительства в стационар соматического или инфекционного профиля (98% – 59 из 60), где при проведении лабораторного обследования было выявлено увеличение СОЭ в 1-й группе у 62% (18 из 29), во 2-й группе – у 83% (26 из 31)

Характеристика некоторых биохимических показателей функционального состояния печени в дебюте АИГ у обследованных детей

Биохимические показатели	1-я группа Me (Q1; Q2) n=29	2-я группа Me (Q1; Q2) n=31	p
Аланинаминотрансфераза, е/л	268 (155; 566)	231 (134; 771)	p=0,807
Аспаратаминотрансфераза, е/л	220 (15; 502)	217 (120; 739)	p=0,865
Общий билирубин, мМоль/л	25,6 (12; 48)	32,1 (11,4; 54,1)	p=0,663

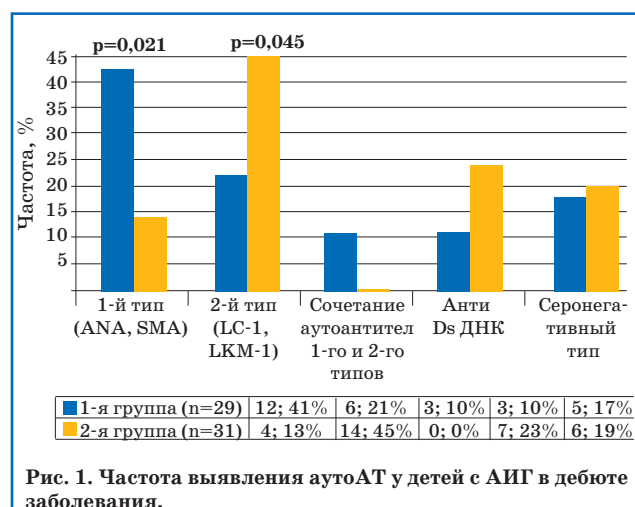
n – число наблюдений, p – уровень значимости между сравниваемыми группами (критерий Манна–Уитни).

детей ($p=0,037$). При этом значение СОЭ у больных 2-й группы составляло 33 (26; 39) мм/ч, что было существенно больше, чем у детей 1-й группы – 19 (11; 40) мм/ч ($p=0,037$). Также по лабораторным данным определялись цитолитический синдром высокой степени и синдром холестаза (табл. 2). Из табл. 2 видно, что значения трансаминаз превышали норму более чем в 7 раз и не отличались в сравниваемых группах. У 69% (20 из 29) детей 1-й группы и у 61% (19 из 31) пациентов 2-й группы был повышен общий (19 из 31) билирубин, медиана его значений также не отличалась между сравниваемыми группами. Повышенные значения прямого билирубина при первичном обследовании были определены лишь у 38% (11 из 29) детей 1-й группы, в которой медиана его значений составляла 25 (11,7; 41,4) мМоль/л, и у 39% (12 из 31) детей 2-й группы, в которой его медиана была равна 35 (18,5; 57,8) мМоль/л ($r_{\text{частота}}=0,951$; $r_{\text{медиана}}=0,785$).

АутоАТ при обследовании по месту жительства были определены и превышали норму у 28% (17 из 60) детей, из них в 1-й группе – у 34% (10 из 29), во 2-й – у 23% (7 из 31). У остальных 72% (43 из 60) детей маркеры АИГ были определены лишь в Университетской клинике при первичном поступлении. Спектр выявленных аутоАТ по группам представлен на рис. 1. Согласно полученным данным у детей 1-й группы чаще определялись аутоАТ, характерные для 1-го типа АИГ ($p=0,021$), тогда как во 2-й группе – для 2-го типа АИГ ($p=0,045$). У 10% детей 1-й группы отмечалось сочетание аутоАТ, характерных для обоих типов АИГ, во 2-й группе таких пациентов выявлено не было. Отсутствие специфических для АИГ аутоАТ зарегистрировано у 17% (10 из 60) больных, из них у 10 и 23% в 1-й и 2-й группах соответственно, однако у этих детей были выявлены АТ к нативной ДНК, не являющиеся характерным маркером АИГ. Серонегативный тип АИГ встречался с одинаковой частотой в обеих сравниваемых группах.

Таким образом, аутоАТ, характерные для 2-го типа АИГ (LC-1, LKM-1), ассоциированы с интенсивным процессом коллагенизации печени, в то время как аутоАТ 1-го типа АИГ (ANA, SMA) связаны с более благоприятным течением патологического процесса в печени.

Несмотря на то, что еще при обследовании по месту жительства были обнаружены харак-



терные серологические маркеры АИГ у 28% (17 из 60) детей, патогенетическая терапия была назначена у них лишь в 65% (11 из 17) случаев.

От момента дебюта АИГ до поступления в специализированный стационар детей 1-й группы прошло 12 мес (3; 12), во 2-й группе – 16 мес (4; 20) ($p=0,132$). К этому времени у 40% (24 из 60) детей (77% – 24 из 31 ребенка 2-й группы) в первую госпитализацию уже был диагностирован ЦП. В последующем за 1,5 года наблюдения в клинике, несмотря на проводимую терапию, цирротические изменения печени были зафиксированы у оставшихся 23% (7 из 31) детей 2-й группы.

При объективном осмотре детей в Университетской клинике обращала на себя внимание высокая частота выраженности синдрома интоксикации. Периферические тени встречались у 55% (15 из 29) пациентов 1-й группы и у 81% (25 из 31) детей 2-й группы ($p=0,018$). Бледность и сухость кожных покровов также чаще отмечались у пациентов 2-й группы (55% – 17 из 31), чем 1-й (7% – 5 из 29) ($p=0,003$).

Чаще у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й выявлялись «внепеченочные знаки» – телеангиэктазии и пальмарная эритема. Так, телеангиэктазии были зафиксированы у 81% (25 из 31) детей 2-й группы и лишь у 14% (4 из 29) детей 1-й группы ($p=0,001$). Пальмарная эритема присутствовала у всех детей 2-й группы – 100% (31 из 31) и только у 17% (5 из 29) больных 1-й группы ($p=0,001$).

По результатам объективного осмотра установлено, что гепатомегалия зарегистрирована у

СИНДРОМЫ:

Астеновегетативный: слабость, повышенная утомляемость, лабильность настроения, беспокойный сон
Синдром желтухи: желтушность кожи, склер, потемнение мочи, осветление кала
Геморрагический: частые носовые кровотечения, легко образующие синяки, кровоточивость десен
Гастроинтестинальный: боль в правом подреберье, отрыжка
Прочее: гипертермия, суставные боли, аменорея

Аntenатальные факторы риска (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери, патология во время беременности)
Перенесенные инфекционные заболевания (вирусный гепатит А, Эпштейн–Барр вирусная инфекция)
Наследственность (наличие аутоиммунных болезней, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания печени в семье)

Синдром интоксикации (периорбитальные тени, бледно-серый колорит кожи)
Синдром желтухи (иктеричность кожи, склер, темная моча, светлый кал)
Геморрагический (экхимозы, пстехин)
Малые печеночные знаки (телеангиэктазии, пальмарная эритема)
Абдоминальный болевой синдром (пальпаторная болезненность в правом подреберье)
Гепатоспленомегалия (↑печени, ↑селезенки, оценить размеры, дать характеристику края органа)

Общий анализ крови: ↑СОЭ, ↓тромбоциты, анемия
Маркеры гепатитов: А, В, С исключены
Биохимический анализ крови: ↑АлАТ, АсАТ, билирубин общий, билирубин прямой, ГГТП, ЩФ, тимоловая проба, γ-глобулины
УЗИ органов брюшной полости: ↑печени, неоднородность структуры печени, изменение эхогенности печени, деформация и обеднение сосудистого рисунка, реканализация воротной вены, ↑селезенки, неоднородность структуры и повышение эхогенности селезенки, ↑лимфоузлов в воротах печени

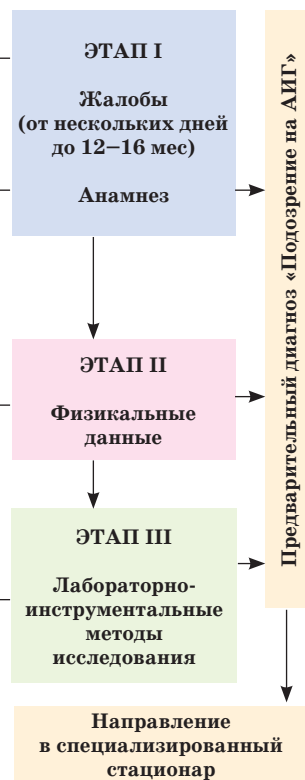


Рис. 2. Алгоритм действий участкового педиатра при подозрении на предварительный диагноз АИГ у детей.

100% (29 из 29) пациентов 1-й группы и у 90% (28 из 31) детей 2-й группы ($p=0,086$), при этом чаще всего печень выступала лишь на 2,5 см из-под края реберной дуги по среднечлочичной линии. При пальпации край печени у детей 1-й группы определялся как ровный, эластичной консистенции, в то время как во 2-й группе у 29% (9 из 31) пациентов он был плотный и бугристый ($p=0,001$). Спленомегалия также существенно чаще регистрировалась у детей 2-й группы – у 65% (20 из 31) по сравнению с 1-й – у 24% (7 из 29) ($p=0,001$). При этом у 19% (6 из 31) детей 2-й группы селезенка выступала более чем на 2 см из-под края реберной дуги, в 1-й группе таких пациентов не было ($p=0,013$).

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, дебют АИГ чаще приходится на период второго детства (8–13 лет у мальчиков, 8–12 лет у девочек). Симптоматика АИГ в дебюте заболевания неспецифична, характеризуется сочетанием неспецифических жалоб, чаще астеновегетативного характера, что, вероятно, является одной из причин поздней диагностики заболевания на амбулаторном этапе и соответственно увеличивает время до начала специфической терапии, что в свою очередь способствует прогрессированию патологического процесса в печени. Учитывая это, с целью повышения частоты своевременной и ранней диагностики АИГ у детей нами был разработан алгоритм действий для врача участкового педиатра при подозрении на АИГ (рис. 2). Согласно

данному алгоритму, участковый педиатр, оценив жалобы и анамнез жизни пациента, проведя осмотр и минимальное лабораторно-инструментальное обследование, уже может заподозрить наличие АИГ у ребенка и направить его на дальнейшее обследование и стационарное лечение в специализированный стационар.

Следует отметить, что данное исследование имеет ряд ограничений, связанных с условиями его проведения — на базе одного Федерального центра, ограниченным объемом выборки, а также с небольшим числом лабораторно-инструментальных данных в первичной документации (амбулаторной карте, выписке из истории развития), отражающих течение заболевания на этапе его дебюта.

Выводы

1. Дебют АИГ у детей приходится на период второго детства. Более агрессивное течение фиброзно-цирротического процесса при АИГ у детей ассоциировано с активной герпес-вирусной инфекцией (CMV, EBV) в дебюте, аутоАТ, характерными для 2-го типа заболевания (LC-1, LKM-1) и высокой частотой отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза матери. Более благоприятное течение патологического процесса (без формирования ЦП в первые 12–16 мес заболевания) связано с таким триггерным фактором, как вирусный гепатит А, и с аутоАТ, характерными для 1-го типа АИГ (ANA, SMA). Астеновегетативный синдром, синдром инток-

сикации, желтухи, геморрагический синдром, признаки хронической болезни печени (малые печеночные знаки, плотный и бугристый край печени, увеличение размеров селезенки) более выражены у детей с ЦП в исходе АИГ. Однако клиническая симптоматика заболевания не отличается специфичностью, что является одной из причин поздней диагностики АИГ, зачастую уже на стадии формирования фиброза/ЦП и позднего начала этиопатогенетической терапии. Так, от момента дебюта заболевания до ее клинической манифестации проходит до 12–16 мес.

2. С учетом полученных данных о течении АИГ в современных условиях предложен алго-

ритм действий участкового педиатра, который поможет раннему выявлению такого тяжелого инвалидизирующего заболевания у детей и своевременному направлению ребенка в специализированный стационар.

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

Lavrova A.E.  0000-0002-0447-214X

Konovalova E.Y.  0000-0003-1059-6293

Voevodina A.N.  0000-0002-5902-0992

Borisova E.Y.  0000-0002-8273-9858

Литература

1. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front. Med.* 2015; 9 (2): 187–219.
2. 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.
3. Костырько Е.В., Шумилов П.В. Аутоиммунный гепатит у детей: вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и терапии. *Педиатрия.* 2016; 95 (6): 145–150.
4. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Маткаш В.В. Аутоиммунный гепатит у детей: современное состояние проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии.* 2018; 28 (5): 18–34.
5. Pathak S, Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. *Pediatr. Ann.* 2018; 47 (2): 81–86
6. Костырько Е.В., Шумилов П.В. Современные методы лечения детей с аутоиммунными заболеваниями печени. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (6): 679–685.
7. Cao LL, Zhang M, Zhu SS, Dong Y, Xu ZQ, Chen DW, Wang LM, Wang FC, Gan Y, Yan JG, Wang P, Li AQ. Clinical and pathological characteristics and outcome of 46 children with autoimmune hepatitis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2019; 57 (1): 40–45.
8. Wong GW, Heneghan MA. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Dig. Dis.* 2015; 2: 25–35.
9. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (1): 60–83.
10. Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E. Autoimmune hepatitis in the pediatric age. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex.* 2017; 74 (5): 324–333.
11. Karakoyun M, Ecevit CO, Kilicoglu E, Aydogdu S, Yagci RV, Ozgenc F. Autoimmune hepatitis and long-term disease course in children in Turkey, a single-center experience. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28 (8): 927–930.
12. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Roque-Afonso AM, Nastasio S, Johanet C. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Dig. Liver Dis.* 2016; 48 (7): 785–791.
13. Hassan N, Siddiqui AR, Abbas Z, Hassan SM, Soomro GB, Mubarak M. Clinical Profile and HLA typing of Autoimmune Hepatitis from Pakistan. *Hepat. Mon.* 2013; 13 (12): 13598.
14. Somroo GB, Rai AA, Luck NH, Abbas Z. Clinical presentation of autoimmune hepatitis in Pakistani children. *Pan Afr. Med. J.* 2018; 30: 117.
15. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J. Clin. Gastroenterol.* 2002; 35 (1): 75–81.
16. Строчкова Т.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э., Зубович А.И., Павловская Е.В., Матинян И.А. Варианты манифестации аутоиммунного гепатита у детей. *Педиатрия.* 2018; 97 (6): 8–13.
17. Тюрина Е.Н., Горелов А.В., Сичинава И.В., Шишов А.Я., Борисова Е.В., Грамматопуло М.И. Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигланулярного синдрома. *Доктор.Ру.* 2017; 4 (133): 49–53.
18. Шестирикова В.В., Шестириков Н.В. Случай сочетания аутоиммунного гепатита с иммунной тромбоцитопенией у ребенка 13 лет. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 1 (113): 88–92.
19. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018 Feb; 66 (2): 345–360.