

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОИММУННЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

Манкевич Р.Н., Романова О.Н., Пристром И.Ю.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Минск, Беларусь

rntmankevich@gmail.com

Публикация посвящена особенностям течения аутоиммунного гепатита у детей. Авторами исследования установлено, что заболевание чаще начинается остро у детей в возрасте 10–11 лет, преимущественно болеют девочки, при этом у трети пациентов обнаруживается уже в стадии цирроза печени. Клинические проявления при манифестации аутоиммунного гепатита характеризуются наличием астеновегетативных расстройств, синдрома желтухи и гепатоспленомегалии. Выявленные отклонения уровней биохимических показателей не отражают степень активности процесса. В ходе исследования выявлена зависимость проявлений гипокоагуляционного синдрома от степени гистологической активности.

Ключевые слова: *аутоиммунный гепатит; дети.*

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN CHILDREN

Mankevich R.N., Romanova O.N., Pristrom I.Yu.

Belarusian State Medical University

Minsk, Belarus

The article reveals the specificity of autoimmune hepatitis in children. The researchers found that the disease often begins acutely in children 10–11 years old, mostly girls are sick, and in a third of patients it is found already in the stage of liver cirrhosis. Clinical manifestations in the manifestation of autoimmune hepatitis are characterized by the presence of asthenovegetative disorders, jaundice syndrome and hepatosplenomegaly. The revealed deviations in the levels of biochemical parameters do not reflect the degree of activity of the process. The study revealed the dependence of the manifestations of the hypocoagulation syndrome on the degree of histological activity.

Key words: *autoimmune hepatitis; children.*

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – это хроническое заболевание, обусловленное поражением печени, которое характеризуется наличием гепатоцеллюлярного воспаления, перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих печеночно-ассоциированных аутоантител, а также ассоциацией с антигенами лейкоцитов человека HLA DR3 или DR4 и др. [1].

Среди структуры хронических заболеваний печени доля АИГ составляет около 2%. В 80% случаев заболевание дебютирует в возрасте до 20 лет, при этом средний возраст составляет 6–10 лет. АИГ чаще встречается среди лиц женского пола (около 80%) [2, 3]. В развитии АИГ принимает участие достаточно большое количество внешних и внутренних факторов, различные комбинации которых встречаются в анамнезе у пациентов с данным

заболеванием (генетическая предрасположенность, наличие влияния вирусов и различных факторов внешней среды, воздействие лекарственных средств и др.).

В настоящее время выделяют три типа АИГ в зависимости от обнаружения аутоантител: 1 тип (80%) – классический вариант АИГ, обнаруживаются антинуклеарные аутоантитела (ANA), антитела против собственных гладких мышц организма (SMA), перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA), ассоциирован с HLA DR3, DR4, а также DR1; 2 тип (3–4%) – преимущественный возраст пациентов от 2 до 10 лет, обнаруживают антитела к микросомам печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек 1 типа (anti-LKM1), а также anti-LC1, anti-LKM3, ассоциирован с HLA II класса DR3 и DR7; 3 тип – наиболее редкий тип АИГ, обусловлен наличием аутоантител к растворимому печеночному антигену (anti-SLA) при отсутствии ANA либо anti-LKM1 [4, 5, 6, 7]. Кроме классических типов АИГ в гепатологии могут встречаться в 10% случаев перекрестные синдромы (ПС), которые представляют собой варианты формы АИГ, первичного билиарного цирроза печени (ЦП) или первичного склерозирующего холангита. Клиника аутоиммунных заболеваний печени очень разнообразна. С одной стороны, встречаются бессимптомные формы, когда случайно выявляется повышение аминотрансфераз, а с другой – острое начало болезни с тяжелым течением вплоть до развития фульминантного гепатита. В большинстве случаев начало заболевания не имеет специфической клинической картины. У пациентов наблюдается нарушение общего состояния, слабость, тяжесть вплоть до боли (невыраженной) в области печени. Иктеричность кожи и слизистых выявляется не часто. АИГ можно заподозрить при выявлении симптомов печеночной интоксикации: покраснения ладоней, сосудистых звездочек, деформации ногтей по типу «часового стекла», «барабанных палочек». На поздних стадиях из-за портальной гипертензии могут возникнуть асцит, энцефалопатия, кровотечение из расширенных вен пищевода. Часто при АИГ встречаются ассоциированные с данным заболеванием внепеченочные аутоиммунные поражения различных органов (витилиго, алопеция, язвенный колит, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, реже гломерулонефрит и сахарный диабет). Диагноз устанавливают на основании данных клинического обследования и результатов лабораторно-серологических исследований [3, 8]. В качестве обязательного исследования для диагностики АИГ пациентам выполняется биопсия печени. Внутрипеченочная инфильтрация Т-клетками представляет собой гистологическую основу АИГ и коррелирует с прогрессированием заболевания [9, 10]. Уровень трансаминаз не отражает в полной мере степень активности патологического процесса, что приводит к недооценке состояния печени, что объясняет наличие цирроза печени (ЦП) у трети впервые выявленных пациентов с АИГ. Увеличение уровня С-реактивного белка или иммуноглобулинов класса G (IgG) выявляют примерно у 85% пациентов с АИГ [10]. Высокие титры IgG являются характерной чертой АИГ, поэтому этот показатель используют для мониторинга ответа на лечение и достижение ремиссии, он также хорошо коррелирует с гистологическим воспалением.

Таким образом, отсутствие определенного этиологического фактора и характерных признаков заболевания обуславливает трудность диагностики.

Цель исследования – оценить клинико-лабораторные проявления АИГ у детей.

Материалы и методы. Обследовано 16 детей с АИГ, находившихся на лечении в УЗ ГДИКБ г. Минска (гл. врач Соколова М.В.) в период с 2002 по 2019 годы. Возраст детей варьировал от 6 до 17 лет (средний возраст – $11,2 \pm 5,0$ лет), среди них было 5 мальчиков (31,2%) и 11 девочек (68,8%). Проводилась оценка физикальных, лабораторных и инструментальных методов обследования. Статистическую обработку результатов проводили методами математической статистики с использованием стандартного программного обеспечения.

Результаты исследования. Среди детей с АИГ, отмечено преобладание девочек (69%), что согласуется с литературными данными. Дебют заболевания наблюдался в возрасте $10,8 \pm 6,2$ лет. Установить причины возникновения болезни не удалось, но у $\frac{1}{4}$ части обследованных имела место перенесенная вирусная инфекция, которая могла послужить триггером развития АИГ. При оценке анамнестических данных у 3 человек были диагностированы сопутствующие аутоиммунные синдромы (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, ювенильный ревматоидный артрит). Первичное обращение по причине острого проявления АИГ было отмечено в 69% случаев, у 25% заболевших поражение печени было выявлено в ходе диагностики другой патологии, а у 6% – при диспансеризации. По результатам серологического исследования на аутоантитела у 87% пациентов был диагностирован 1 тип АИГ или 1 тип АИГ с ПС и только у 2 детей установлен АИГ 2 типа. АИГ 3 типа не выявлен ни у одного ребенка. У всех детей с АИГ был отмечен астеновегетативный синдром (100%), иктеричность кожи/склер/слизистых – у 81,3% обследованных, диспепсический синдром – у 62,5% пациентов, лихорадка – у 31,3% детей, суставной синдром имел место у 18,8% пациентов, а кожный зуд только у 6,3%. Абдоминальные боли отмечались у 43,8%, «малые» печеночные знаки – у 31,3% детей. При оценке биохимических маркеров гепатита у всех пациентов имело место повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфотазы (ЩФ), билирубина, а также снижение уровня общего белка, преимущественно за счет альбуминовой фракции. При этом отмечалась гипергаммаглобулинемия за счет увеличения уровня IgG. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с АИГ 1 типа с ПС. Так, у этих детей при поступлении показатели АЛТ были достоверно выше по сравнению с другими пациентами и составили в среднем $992 \pm 268,4$ ЕД/л ($p < 0,05$). Показатели АСТ, ГГТП, ЩФ и билирубина были также достоверно выше, чем у детей с АИГ 1 типа ($p < 0,05$), но существенно не отличались от показателей пациентов с АИГ 2 типа ($p > 0,05$). Все пациенты к моменту госпитализации имели степень фиброза по шкале METAVIR – F2–F4. Половина (50%) пациентов имела степень фиброза F3, причем это были дети с АИГ 1 типа и АИГ 1 типа с ПС. У трети всех обследованных на момент первичной госпитализации был диагностирован ЦП. При этом ЦП чаще имел

место у детей с АИГ 1 типа с ПС и у детей с АИГ 2 типа, и только у 20% пациентов с АИГ 1 типа. При оценке гистологической активности у большинства (81,3%) детей индекс Knodell был выше 8 баллов, что соответствует умеренной (50%) и высокой (31,3%) степени активности. У 62,5% детей с АИГ отмечалось наличие гипокоагуляционного синдрома, который характеризовался тромбоцитопенией ($89,5 \pm 25,5 \times 10^9/\text{л}$) и нарушениями показателей коагулограммы – увеличением АЧТВ ($38,9 \pm 2,5$ сек.), удлинением МНО ($1,42 \pm 0,12$), снижением протромбинового индекса ($0,65 \pm 0,04$). Наиболее выраженные изменения коагулограммы имели пациенты с АИГ1 типа с ПС. При этом установлена достоверная связь между степенью гистологической активности и выраженностью гипокоагуляционного синдрома у детей с АИГ (тромбоцитопения – $r=0,87$ ($p \leq 0,05$), АЧТВ – $r=0,92$ ($p \leq 0,05$), МНО – $r = 0,84$ ($p \leq 0,05$), протромбиновый индекс – $r=0,85$ ($p \leq 0,05$)).

По данным УЗИ ОБП гепатомегалия была выявлена у 87,5% пациентов, спленомегалия у 68,8% детей. «Тяжистость» паренхимы печени наблюдалась в 75% случаев, расширение ствола v. hepatica – в 68,8% случаев, уплотнение межсегментарных перегородок – в 62,5%, а утолщение круглой связки печени – только в 18,75% случаев. Свободная жидкость в брюшной полости была диагностирована у большинства 56,3% детей. Наиболее выраженные изменения структуры печени по данным УЗИ ОБП имели дети с АИГ 2 типа, наименьшие изменения были выявлены у пациентов с АИГ 1 типа.

Выводы: Клиническая манифестация АИГ у детей отмечалась в возрасте $10,5 \pm 3,7$ лет, чаще у девочек. Преобладающими по типу были АИГ 1 типа и АИГ 1 типа с ПС, при этом ЦП при первичном обращении встречался у трети пациентов. В 69% случаев имело место острое начало болезни. Клинические проявления при манифестации АИГ характеризовались наличием астеновегетативных расстройств, синдрома желтухи и гепатоспленомегалии. Изменения биохимических показателей (повышение уровней АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и билирубина, IgG, снижение общего белка, альбумина) были более характерны для детей с АИГ 1 типа с ПС, но при этом они не отражали степень активности процесса. Для детей с АИГ характерен гипокоагуляционный синдром, который зависит от степени гистологической активности ($p \leq 0,05$).

Список литературы

1. Krawitt, E.L. Autoimmune hepatitis / E.L. Krawitt // N. Engl J Med. – 2006. – 354. – P. 54 - 66.
2. Liberal, R. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis / R. Liberal, C.R. Grant, [et al.] // Autoimmun Rev. – 2014. – P.13-15.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol.63. – P.971-1004.
4. Liberal, R. Pathogenesis of autoimmune hepatitis / R. Liberal, M.S. Longhi, G. Mieli-Vergani [et al.] // Best Pract Res. Clin. Gastroenterol. – 2011. – Vol.25. – P.653-664.
5. Czaja, A.J. Autoimmune hepatitis / A.J. Czaja // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 1. – P.113-143.

6. Czaja, A.J. Diagnosis of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions / A.J. Czaja // *Gut and Liver*. – 2016. – Vol.10, No2. – P.177-203.
7. Ивашкин, В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени / В.Т. Ивашкин // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2009. – Т. 19, N. 2. – С. 8-13.
8. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis / E.M. Hennes, M. Zeniya, A.J. Czaja [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 169-176.
9. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis / M.P. Manns, A.J. Czaja, J.D. Corham, E.L. Krawitt, G. Mieli-Vergani, D. Vergani, J.M. Vierling // *Hepatology*. – 2010. – 51. – P. 2193-2213.
10. Месова, А.М., Сексенбаева Р.Е. Аутоиммунный гепатит у детей / А.М. Месова, Р.Е. Сексенбаева // *Вестник КазНМУ*. – 2016, №3 – С. 1–4.