

И.Ю. Пристром

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АУТОИМУННЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Р.Н. Манкевич

Кафедра детских инфекционных болезней,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

I.U. Pristrom

FEATURES OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN CHILDREN

Tutor: associate professor R.N. Mankevich

Department of pediatric infectious diseases

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Аутоиммунный гепатит – это хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением печени неуточненной этиологии. Встречаемость данной патологии у детей равна 2% случаев от всех поражений печени. Клиника АИГ может быть вариабельна – от бессимптомных до фульминантных форм с развитием цирроза печени (ЦП). У детей АИГ в большинстве случаев характеризуется острым началом, с наличием цирроза печени на момент первоначальной диагностики. По данным литературы, в 71% случаев ЦП формируется у детей с АИГ 1 типа, при АИГ 2 типа – в 44%.

Ключевые слова: аутоиммунные гепатиты, дети, перекрестный синдром, цирроз печени.

Resume. Autoimmune hepatitis is a chronic progressive disease characterized by liver damage of unspecified etiology. The incidence of this pathology in children is equal to 2% of cases of all liver lesions. The AИH clinic can be variable - from asymptomatic to fulminant forms with the development of cirrhosis of the liver. In children, AИH in most cases is characterized by an acute onset, with the presence of cirrhosis of the liver at the time of initial diagnosis. According to the literature, in 71% of cases, LC is formed in children with type 1 AИH, with type 2 AИH-in 44%.

Keywords: autoimmune hepatitis, children, cross syndrome, cirrhosis of the liver.

Актуальность. Аутоиммунный гепатит – это хроническое заболевание, обусловленное наличием гепатоцеллюлярного воспаления, перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих печеночно-ассоциированных аутоантител, а также ассоциацией с лейкоцитарными антигенами человека HLA DR3 или DR4 и др. [1].

Частота встречаемости аутоиммунных гепатитов среди всей печеночной патологии у детей равно 2%. В большинстве случаев заболевание проявляется в возрасте до 20 лет, при этом средний возраст составляет 6 – 10 лет. Встречаемость аутоиммунного поражения печени, согласно данным литературы преобладает среди женского пола и составляет около 80% от общего числа заболевших. Встречаемость аутоиммунных гепатитов Европе составляет 0,1 – 1,9 на 100 000 населения [2].

Клиническая картина аутоиммунных гепатитов достаточно разнообразна. Могут встречаться бессимптомные формы, когда у пациентов в ходе рутинной диагностики случайно выявляется повышение АЛТ, АСТ, а с другой – острое начало болезни с тяжелым течением вплоть до развития фульминантного гепатита. Особенностью клинической диагностики заболевания является то, что в большинстве случаев начало

заболевания не имеет специфической клинической картины. У пациентов наблюдается нарушение общего состояния, снижение трудоспособности, толерантности к нагрузкам, тяжесть вплоть до боли (невыраженной) в области печени. Иктеричность кожи и слизистых выявляется не часто. АИГ можно заподозрить при выявлении симптомов печеночной интоксикации. На поздних стадиях из-за портальной гипертензии могут возникнуть асцит, энцефалопатия, кровотечение из расширенных вен пищевода [3].

Лечение аутоиммунных гепатитов основывается на достижении полной ремиссии у пациентов, с достижением снижения/отсутствия биохимических признаков воспаления и гистологически активных изменений в клетках печени.

Прогноз аутоиммунных гепатитов у детей в отсутствии должного лечения – достаточно неблагоприятный. При повышении активности трансаминаз в 5-10 раз и 2-кратном повышении уровня γ -глобулинов смертность составляет 90% в течение 10 лет. При гистологическом выявлении ступенчатого некроза развития цирроза печени в последующие 5 лет следует ожидать у 82% больных, однако при достижении ремиссии в результате лечения продолжительность жизни практически в пределах нормы. [4].

Цель: оценить клинико-лабораторные проявления, особенности течения и эффективность лечения аутоиммунных гепатитов у детей.

Задачи:

- 1 Охарактеризовать особенности манифестации АИГ у детей;
- 2 Определить особенности клинического течения АИГ среди пациентов детского возраста;
- 3 Оценить лабораторно-инструментальные характеристики различных типов АИГ у детей;
- 4 Проанализировать лечение пациентов с АИГ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 37 медицинских карт стационарного пациента (с учетом повторных госпитализаций) 16 детей с диагнозом аутоиммунный гепатит (K73.8), находившихся на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2002 по 2019 годы. Оценивались показатели физикальных, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, а также анамнестические данные. Статистическую обработку полученных результатов проводили традиционными методами математической статистики с использованием стандартного программного обеспечения для StatSoft Statistica 10.0

Результаты и их обсуждение. Среди детей, госпитализированных в УЗ ГДИКБ с клиническим диагнозом «Аутоиммунный гепатит», отмечено преобладание женского пола (69%). Дебют заболеваемости отмечен в возрасте $10,8 \pm 6,2$ лет, заболеваемость преимущественно наблюдалась в возрасте 9-11 лет – 43,8% случаев. При анализе анамнестических данных установлено, что многие пациенты перенесли вирусные заболевания, которые по литературным данным, могли послужить триггером развития АИГ. Так, среди пациентов 2 человека перенесли инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна-Барр, 1 человек – герпетическую инфекцию, по 1 человеку – гепатит А и гепатит В. У 1 ребенка зарегистрирована внутриутробная инфекция, генетические аномалии выявлены у 2 человек, отягощенная наследственность по аутоагрессивным

патологиям была у 2 человек, сопутствующие аутоиммунные заболевания были диагностированы у 3 человек (аутоиммунный тиреоидит – 33,3%, сахарный диабет 1 типа – 33,3%, ювенильный ревматоидный артрит – 33,3%), таким образом, предположить триггер, вызвавший АИГ удалось у 81,25% пациентов. Первичное обращение в стационар по причине острого проявления АИГ было отмечено в 68,8% случаев, у 25% заболевших аутоиммунное поражение печени было выявлено в ходе диагностики другой патологии, а у 6,2% - при диспансеризации.

Для установления типа АИГ всем детям было проведено иммунологическое обследование на выявление аутоантител методом иммуноблоттинга. При анализе на аутоантитела были выявлены следующие маркеры АИГ: ANA – 81%, AMA – 13%, PML – 13%, ASMA – 25%, LKM1 – 13%.

При оценке клинической симптоматики у детей с АИГ астеновегетативный синдром был отмечен у всех заболевших (100%), иктеричность кожи/склер/слизистых – у 81,3% обследованных, диспепсический синдром – у 62,5% пациентов, лихорадка у 31,3% детей, суставной синдром – у 18,8% пациентов. Абдоминальные боли отмечались у 43,8% пациентов, кожный зуд – у 6,3%, «малые» печеночные знаки выявлены у 31,3% детей, гепато- и спленомегалия наблюдались у 87,5% и 68,8% обследованных соответственно.

Для оценки степени поражения печени всем пациентам была выполнена пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптата для определения степени фиброза печени и оценки гистологической активности. Оценка степени фиброза производилась с помощью шкалы METAVIR, гистологическую активность определяли по индексу гистологической активности по Knodell. При анализе было получено, что большинство пациентов уже имело степень фиброза F3, причем это были дети с АИГ 1 типа. 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 (40%) и у детей с АИГ 2 типа (40%), и только у 20% пациентов с АИГ 1 типа. Исходя из полученных данных можно отметить, что у 5 пациентов наблюдалось наивысшее количество баллов по шкале METAVIR и высокий индекс гистологической активности, что подтверждает у данных пациентов развитие цирроза печени.

Для установления роли влияния показателей гистологической активности (по Knodell) и типа АИГ на показатели биохимического анализа крови (на момент первичного обследования) пациенты были подразделены на 2 группы (по степени активности) и 3 подгруппы (тип АИГ). При анализе были получены следующие результаты: наиболее выраженные изменения в биохимическом анализе крови наблюдались у пациентов в АИГ 1 типа с ПС, средние показатели АЛТ при поступлении составили $992 \pm 338,7$ ЕД ($p < 0,05$). При этом у пациентов без ЦП уровень АЛТ превышал норму в 10,5 раз, а у детей с признаками ЦП – в 15 раз и более. Показатели АСТ были также выше нормы, их превышение наблюдалось у 81% детей более чем в 10 раз. У всех обследованных имело место повышение ГГТ и билирубина, при этом у 69% пациентов превышение составило более чем в 3 раза. У всех детей была выявлена гипергаммаглобулинемия, преимущественно за счет увеличения уровня IgG.

У 62,5% детей 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 АИГ 1 типа с ПС.

При этом установлена достоверная связь между выраженностью гипокоагуляционного синдрома и степенью гистологической активности у детей с АИГ. Было выявлено, что умеренные или высокие показатели гистологической активности и выраженность синдрома гипокоагуляции имели прямую сильную связь: 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 – $r = 0,85$ ($p \leq 0,05$).

Всем пациентам, согласно Международным рекомендациям, была назначена патогенетическая терапия. Средняя продолжительность первичного лечения в стационаре составила 30 ± 7 дней. Иммуносупрессивное лечение в 50% случаев проводилось глюкокортикостероидами (преднизолон, метилпреднизолон).

Для оценки эффективности лечения пациентов с АИГ был проведен анализ повторных госпитализаций. Среди повторно госпитализированных пациентов положительная динамика наблюдалась у 56,3%. Обострение заболевания на фоне проводимой терапии произошло в 50% случаев. У 18,8% пациентов при повторной госпитализации был выявлен ЦП (по данным УЗИ-эластометрии). Два и более рецидивов отмечались у 31,3% пациента, из них у всех был диагностирован ЦП. Полная клинико-лабораторная ремиссия была констатирована у 18,8% детей.

Обращения в УЗ ГДИКБ по поводу иных заболеваний в период с 2002 по 2019 годы после постановки диагноза «Аутоиммунный гепатит» наблюдались у 62,5% пациентов с частотой 1 – 2 раза за весь период. Причинами госпитализаций были: острая респираторная инфекция (3 человека), острая кишечная инфекция (3 человека), пневмония (2 человека), острый тонзиллит (1 человек), сепсис (1 человек).

Для анализа эффективности поддерживающего лечения АИГ была проведена оценка клинических, лабораторных и инструментальных показателей, выполненных в период первичной госпитализации и при повторной госпитализации (≥ 1 год после выписки).

Исходя из полученных данных отмечено, что иммуносупрессивная терапия была наиболее эффективна среди пациентов с АИГ 1 типа – 85,7% из них положительно ответили на лечение. Наименее эффективный ответ наблюдался у пациентов с АИГ 1 типа с ПС – только 42,9% детей положительно ответили на лечение. Среди пациентов с АИГ 2 типа объективно провести оценку не удалось ввиду малого количества пациентов ($n = 2$).

Выводы:

В результате проведенного исследования были получены следующие выводы:

1 Среди детей АИГ чаще встречался у лиц женского пола (68,8%), преобладающими по типу были АИГ 1 типа и АИГ 1 типа с ПС (43,8% и 43,8% соответственно), АИГ 2 типа встречался реже (12,5%), АИГ 3 типа не выявлен.

2 У большинства пациентов (68,8%) имело место острое начало болезни, бессимптомное течение отмечено у 35,2% детей. Клинические проявления при манифестации АИГ характеризовались наличием астеновегетативных расстройств (100%), синдрома желтухи (81,3%) и гепатомегалии (87,5%). ЦП при первичном обращении встречается у трети пациентов.

3 Изменения в биохимическом анализе крови были более характерны для детей с АИГ 1 типа с ПС. Гипокоагуляционный синдром был выявлен у 62,5%, наиболее выраженные изменения наблюдались при АИГ 1 типа с ПС. Выявлено, что степень изменения показателей коагулограммы имеет сильную прямую связь с гистологической активностью ($p \leq 0,05$).

5 При оценке морфологических изменений по данным биопсии у пациентов преобладает 3 степень фиброза (индекс METAVIR) и умеренная гистологическая активность (по Knodell), преимущественно у пациентов с АИГ 1 типа с ПС.

6 Длительная иммуносупрессивная терапия была наиболее эффективна для пациентов с АИГ 1 типа: 85,7% имели положительную динамику, из них 40% вышли в стадию ремиссии. Наименее эффективной терапия оказалась среди пациентов с АИГ 1 типа с ПС: 42,9% положительно ответили на лечение, у 28,6% при повторной госпитализации был выставлен ЦП.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 2 статьи в сборниках материалов, тезиса докладов, 1 статья в журнале, получено 1 акт внедрения в образовательный процесс кафедры детских инфекционных болезней, 1 акт внедрения в лечебный процесс УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска.

Литература

1. Krawitt, E.L. Autoimmune hepatitis / E.L. Krawitt // N. Engl J Med. – 2006. – 354. – P. 54-66.
2. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis / Rodrigo Liberal, Charlotte 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. Strassburg C.P., Treatment of autoimmune hepatitis Semin / C.P. Strassburg, M.P. Manns // Liver Dis. – 2009. – 29(3). – P. 273-285.