

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ У ДЕТЕЙ

А.М. МЕСОВА, Р.Е. СЕКСЕНБАЕВА

Государственный медицинский университет г. Семей,
г. Семей, Казахстан

УДК 616.36-002-092

Аутоиммунный гепатит — редкое заболевание, характеризующееся тяжелым течением, быстрым формированием цирроза печени. Патогенетической основой аутоиммунного гепатита служит развитие иммунного ответа против собственных антигенов, что ведет к нарушению регуляции иммунного ответа. Отсутствию определенного этиологического фактора и характерных признаков заболевания обуславливает трудность диагностики, а не своевременное начатое лечение приводит к быстрому прогрессированию в цирроз. Данной статье проведен анализ особенностей течения аутоиммунного гепатита у детей.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, антинуклеарные антитела, преднизолон

Аутоиммунный гепатит (АИГ) - это хроническое заболевание печени, при котором заболевают преимущественно девочки пре- и пубертатного возраста, характеризующееся гипергаммаглобулинемией, циркулирующей аутоантител, ассоциацией с антигенами лейкоцитов человека HLA DR3 или DR4, наличием гепатита при гистологическом исследовании печени, и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию [1].

Эпидемиология: В Европе распространенность составляет 16-18 случаев на 100000 населения, в России в структуре хронических заболеваний печени у детей доля АИГ составляет 2% [2]. Есть мнение, что заболеваемость существенно ниже в странах Азии и Африки, в связи с превалированием вирусных гепатитов и генетических особенностей, присущих европеоидной расе. Эпидемиологические исследования по распространенности АИГ среди детского населения в Республике Казахстан не проводились.

Актуальность: Актуальность проблемы обусловлена трудностью диагностики, быстрым прогрессированием в цирроз печени, и отсутствием единой тактики лечения таких больных.

Цель обзора: анализ особенностей течения аутоиммунного гепатита у детей.

Факторы развития: В развитии заболевания важным является сочетание нескольких факторов, которые в той или иной комбинации встречаются у больных: генетическая предрасположенность; влияние вирусов гепатита А, В, С, D, G, вируса Эпштейна-Барра, вируса простого герпеса; влияние лекарственных средств, факторов окружающей среды и др.

Для АИГ характерна связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости, которые участвуют в иммунорегуляторных процессах. Главный комплекс гистосовместимости контролирует презентацию антигенов иммунной системы и в дальнейшем способствует ее активации. Аллели DRB1*0301, DRB1*0401, DRB1*0404 и DRB1*0405 кодируют одни и те же или схожие 6 аминокислотных последовательностей в позициях 67-72. Эти аллели обеспечивают восприимчивость к

развитию АИГ 1-го типа. DRB1*0701 определяют презентацию антигенов, вызывающих развитие АИГ 2-го типа [3].

При наличии генетической предрасположенности под воздействием пусковых факторов или без них возникает нарушение иммунной регуляции, проявляющееся дефектом функции супрессорных Т клеток, сцепленным с гаплотипом HLA A1B8DR3 в белой популяции в Европе и Северной Америке или аллелем HLADR4, более распространенным в Японии и других странах Юго-Восточной Азии. В результате возникает неуправляемый синтез В-клетками антител класса IgG, способствующих разрушению мембраны нормальных гепатоцитов. В совокупности аллели DR3 и/или DR4 выявляют у 80-85% больных с аутоиммунным гепатитом.

Классификация: В настоящее время выделяют аутоиммунный гепатит I, II и III типов [4]:

I тип - классический вариант, включает около 80% всех случаев болезни. Главный аутоантиген - печёночноспецифический белок (LSP, liver specific protein). В крови обнаруживают антинуклеарные аутоантитела (ANA, antinuclear antibodies) и/или антигладкомышечные аутоантитела (SMA, smooth muscle antibody) в титре более 1:20 у детей. У 65-95% больных также обнаруживают перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (pANCA).

II тип составляет около 3-4% всех случаев, большая часть больных - дети от 2 до 14 лет. Основной аутоантиген (АГ) при аутоиммунном гепатите II типа - антигены микросом печени и почек I типа (LKM1, liver kidney microsomes). При гепатите II типа в сыворотке крови обнаруживают аутоантитела к микросомам клеток печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек I типа (антиLKM 1).

III тип аутоиммунного гепатита, характеризуется наличием аутоантител к растворимому печёночному аутоантигену (soluble liver antigen) антиSLA при отсутствии ANA или антиLKM 1. У пациентов с заболеванием III типа наиболее часто выявляются SMA (35%), антимитохондриальные аутоантитела (22%), ревматоидный фактор (22%) и аутоантитела к печёночной мембране (антиLMA) (26%).

Патогенез. Аутоиммунная атака на клетки печени может осуществляться различными путями. Известно, что способностью запускать и управлять повреждением печени обладают CD4+ Т-лимфоциты, которые распознают аутоиммунные пептиды на поверхности печеночных клеток. Для инициирования иммунного ответа, пептид должен находиться в комплексе с молекулой HLA класса II на поверхности клетки и презентироваться некоммитированным (наивным) CD4+ Т-хелперным (Th0) клеткам профессиональными антиген-презентирующими клетками (APC) с костимулирующими лиганд-лигандными CD28+ на Th0 и CD80+ на антиген-презентирующие клетки, которые усиливают взаимодействие между этими двумя типами клеток. Th0-клетки активируются и дифференцируются в функциональные фенотипы (Th1 и Th2) в зависимости от природы антигена и цитокинов, преобладающих в их микроокружении. В дальнейшем, каскад иммунных реакций определяется цитокинами, продуцируемыми Th1 и/или Th2-клетками. Th1-клетки, обретая свой фенотип под влиянием продуцируемого макрофагами интерлейкина 12 (IL-12), секретируют преимущественно IL-2 и интерферон-гамма (IFN- γ). Эти цитокины способствуют активации макрофагов, увеличивают экспрессию молекул HLA класса I (повышается чувствительность гепатоцитов к атакам со стороны CD8+ цитотоксических Т-клеток) и индуцируют экспрессию молекул HLA класса II на гепатоцитах. Th2-клетки, дифференцирующиеся из Th0 в микроокружении, содержащем IL-4, продуцируют преимущественно IL-4, IL-10 и IL-13, которые способствуют продукции аутоантител В-лимфоцитами [5].

Клинические проявления АИГ очень разнообразны. С одной стороны, встречаются бессимптомные формы, когда случайно выявляется повышение АЛТ, АСТ, а с другой — острое начало болезни с тяжелым течением вплоть до развития фульминантного гепатита. В большинстве случаев заболевание

начинается исподволь, без специфической клинической картины. Наблюдается нарушение общего состояния, снижение трудоспособности, толерантности к нагрузкам, тяжесть вплоть до боли (невыраженной) в области печени. Не часто выявляется желтуха. АИГ можно заподозрить при выявлении симптомов печеночной интоксикации: покраснения ладоней, сосудистых звездочек, деформации ногтей по типу часовых стеклышек, барабанных пальцев.

На поздних стадиях из-за портальной гипертензии могут возникнуть асцит, энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Часто встречаются ассоциированные с АИГ внепеченочные аутоиммунные синдромы, например: аутоиммунный тиреоидит, витилиго, алоpecia, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, режe гломерулонефрит и сахарный диабет. Эти состояния по отдельности или в сочетании выявляются до манифестации АИГ. Также нужно исключить другие формы хронического гепатита — вирусный гепатит (в первую очередь В и С), болезнь Вильсона, недостаточность α 1-антитрипсина, гемохроматоз, медикаментозный или токсический гепатит. Диагноз устанавливают на основании данных клинического обследования и результатов лабораторно-серологических исследований [6].

Диагноз: Международная группа по изучению АИГ в 1999 году предложила диагностические критерии для постановления диагноза АИГ. В этой системе оцениваются клинические, лабораторные и гистологические признаки АИГ, а также ответ на терапию глюкокортикоидами, что может оказать неоценимую помощь в распознавании атипично протекающих случаев заболевания. В 2008 году была предложена упрощенная система диагностики (таб 1), которая обладает высокой специфичностью и точностью. Данная система полезна для исключения АИГ при других заболеваниях с признаками иммунологической патологии [7].

Таблица 1 - Упрощенные диагностические критерии (2008) международной группы по изучению АИГ

Показатели	Критерии	Баллы
Аутоантитела	ANA или SMA или LKM > 1:40	1
	ANA или SMA или LKM > 1:80 SLA/LP положительные (>20 единиц)	2
IgG (или гамма-глобулины)	Верхняя граница нормы	1
	>1,10 нормы	2
Гистологическая картина	Схожая с АИГ	1
	Типичная для АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита	Да	2
	нет	0
Подтвержденный АИГ: >7; вероятный АИГ: >6		

Как следует из диагностических шкал АИГ, к числу обязательных исследований относится биопсия печени. Внутрпеченочный Т-клеточный инфильтрат представляет собой гистологический фундамент аутоиммунного гепатита и коррелируется с

прогрессированием болезни. Биопсия печени должна быть проведена до начала лечения [8]. Уровень трансаминаз не отражает степень активности процесса. Иногда отмечается спонтанная нормализация биохимических показателей крови

(биохимическая ремиссия) при наличии гистологического воспаления. Такие спонтанные биохимические ремиссии приводят к недооценке состояния печени. Этим можно объяснить наличие цирроза у трети впервые выявленных больных АИГ. Увеличение С-реактивного белка или уровня IgG выявляют у примерно 85% пациентов с АИГ [9]. Наличие высоких уровней IgG является характерной особенностью при АИГ (уровни IgA и IgM, как правило, в пределах нормы). Уровень IgG используют для мониторинга ответа на лечение и достижение ремиссии, он также хорошо коррелирует с гистологическим воспалением.

Лечение: Цель лечения - достижение полной ремиссии. Под ремиссией подразумевают отсутствие биохимических признаков воспаления (содержание АСТ выше нормы не более чем в 2 раза) и гистологических данных, указывающих на активность процесса [10]. Ремиссию АИГ можно достигнуть двумя методами: методом монотерапии преднизолоном и методом комбинации преднизолона с азатиоприном [11]. Большинство врачей предпочитают второй метод из-за возможности использовать меньшую дозу преднизолона и тем самым уменьшить риск развития побочных эффектов.

Детям преднизолон назначают в дозе 2 мг/кг (максимальная доза 60 мг/сут) с последующим снижением на 5-10 мг каждые 2 нед под еженедельным контролем биохимических показателей. При нормализации содержания трансаминаз дозу преднизолона снижают до минимально возможной поддерживающей (обычно 5 мг/сут). Если в течение первых 6-8 недель терапии не происходит нормализация печёночных проб, дополнительно для лечения назначают азатиоприн в начальной дозе 0,5 мг/кг. При отсутствии признаков токсического действия увеличивают дозу препарата до 2 мг/сутки. Хотя снижение активности трансаминаз на 80% от первоначальной происходит в течение первых 6 недель у большинства больных, полная нормализация концентрации ферментов происходит лишь через несколько месяцев (через 6 месяцев при аутоиммунном гепатите I типа, через 9 месяцев при II типе). Рецидивы на фоне терапии возникают в 40% случаев, при этом временно увеличивают дозу преднизолона [12].

Прогноз: Без лечения прогноз АИГ неблагоприятный. При 5—10-кратном повышении активности трансаминаз и 2-кратном повышении уровня γ -глобулинов смертность в течение 10 лет составляет 90%. 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. Через 3 года активного лечения биохимическая и гистологическая ремиссия достигается у 87% больных. Наибольшей проблемой является рецидив заболевания, который у 50% больных наблюдается через 6 месяцев и у 70% — через 3 года после прекращения лечения. После достижения ремиссии без лечения ремиссия сохраняется лишь у 17% больных [13]. Эти данные обосновывают необходимость пожизненной терапии

с целью сохранения ремиссии. При росте биохимических или иммунологических показателей следует вновь начинать терапию.

Материалы и методы: В период с 2014 по 2016 годы в гастроэнтерологическом отделении «Центра матери и ребенка города Усть-Каменогорск» с диагнозом «Аутоиммунный гепатит» наблюдалось 2 ребенка. Возраст детей составил 11 и 12 лет. В 100% случаев составляют девочки, что согласуется с литературными данными. При постановке диагноза АИГ исключались инфекционные поражения печени, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, лекарственный гепатит и т.д.

По данным анамнеза, у 100% больных предрасполагающих факторов к развитию АИГ не выявлено. В обоих случаях заболевание развилось остро. Цирроз печени был диагностирован у 100% больных, причем в 100% случаев - при первой госпитализации.

Результаты: Типичными клиническими симптомами являются: гепатомегалия (100%), астеновегетативный синдром (100%), абдоминальный синдром (100%), желтуха (100%). Также выявлялись внепеченочные проявления: телеангиэктазии на коже (50%), пальмарная эритема (50%). У двоих пациенток развилась внутриспеченочная форма портальной гипертензии, в одном случае характеризовалась варикозным расширением вен пищевода (50%), гепатомегалией (100%), реномегалией обеих почек (50%).

По лабораторным данным типичным признаком является синдром цитолиза в виде повышения печеночных трансаминаз в несколько раз, синдром холестаза в виде повышения уровня билирубина, мезенхимально-воспалительный синдром в виде повышения тимоловой пробы. Характерным являлось обнаружение антинуклеарных аутоантител у обоих пациентов (ANA). У одного пациента диагноз выставлен на основании биопсии печени.

У обоих пациентов отмечалась положительная динамика на фоне гормональной терапии (преднизолон) по схеме, со снижением дозировки до поддерживающей дозы. У одной пациентки при применении преднизолона в комплексе с азатиоприном отмечалась клинико-лабораторная ремиссия.

Следует отметить, что диагноз аутоиммунного гепатита был выставлен в обоих случаях через 1-1,5 года после клинической манифестации, поскольку больные длительно обследовались и получали лечение в инфекционных больницах, в связи с неэффективностью лечения обращались к народным целителям.

Заключение: Таким образом, диагностика АИГ представляет собой некоторые сложности, возможно, это связано с низкой частотой АИГ в клинической практике педиатра или недооцененности жалоб и клинической картины у пациентов с АИГ на начальных стадиях заболевания. По представленным случаям можно судить, что АИГ протекает с клиникой острого гепатита со значительным повышением показателей печеночных проб, у большинства больных АИГ приводит к формированию цирроза печени, что диктует необходимость более ранней

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Krawitt E.L. Autoimmune hepatitis // N Engl J Med. - 2006. - 354. - P. 54-66.
- 2 Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания и печени и перекрестный синдром. - М.: Анахарсис, 2005. - 176 с.
- 3 Czaja A.J. Autoimmune hepatitis // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2007. - Vol. 1. - P. 113-143.
- 4 Czaja A.J. Features and consequences of untreated Type 1 autoimmune hepatitis // Liver Int. - 2009. - Vol. 29. - P. 816-823.
- 5 Ивашкин В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. Колопроктол. - 2009. - Т. 19. - N. 2. - С. 8-13.
- 6 EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis // J. Hepatol. - 2015. - Volume 63. - Issue 4. - P. 971-1004
- 7 Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // Hepatology. - 2008. - Vol. 48. - P. 169-176.
- 8 Manns M.P., Czaja A.J., Corham J.d., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D., Vierling J.M. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis // Hepatology. - 2010. - 51. - P. 2193-2213.
- 9 Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Медицинский форум. - 1999. - N1 (13). - 208 с.
- 10 Czaja A.J. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. - 2010. - Vol. 16. - P. 934-947.
- 11 Wolf D.C., Bojito L., Facciuto M., Lebovic S.E. Mycophenolate mofetil for autoimmune hepatitis: a single practice experience // Dig. Dis. Sci. - 2009. - 54(11). - P. 2519-2522.
- 12 Hegarty J. E., Nouri-Aria K. T. N., Portmann B. et al. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis // Hepatology. - 1983. - №3. - P. 685-689.
- 13 Strassburg C.P., Manns M.P. Treatment of autoimmune hepatitis Semin // Liver Dis. - 2009. - 29(3). - P. 273-285.

А.М. МЕСОВА, Р.Е. СЕКСЕНБАЕВА

Семей қ. мемлекеттік медициналық университеті, Семей қаласы, Қазақстан

БАЛАЛАРДАҒЫ АУТОИММУНДЫ ГЕПАТИТ

Түйін: Аутоиммунды гепатит – сирек кездесетін, ауыр ағымды, тез арада бауыр циррозының дамуына әкелетін ауру. Аутоиммунды гепатиттің патогенезінде өз антигендеріне қарсы иммундық жауаптың дамуы әсерінен иммундық жауапты реттеу бұзылыстары дамиды. Нақты этиологиялық фактордың және ауруға тән белгілердің болмауы диагностикалық қиындықтар тудырады, ал уақытында ем қабылдамау цирроз дамуына әкеледі. Бұл мақалада балаларда аутоиммунды гепатиттің өту ерекшеліктеріне талдау жүргізілген.

Түйінді сөздер: аутоиммунды гепатит, антинуклеарлы антиденелер, преднизолон

A.M. MESSOVA, R.E. SEKSENBAEVA

*State Medical University of Semey,
Semey, Kazakhstan*

AUTOIMMUNE HEPATITIS IN CHILDREN

Resume: Autoimmune hepatitis - a rare disease characterized by severe, rapid formation of cirrhosis. Pathogenetic basis of autoimmune hepatitis is the development of an immune response against self antigens, leading to dysregulation of the immune response. The absence of a specific etiological factor and the characteristic signs of the disease leads to the difficulty of diagnosis, not timely treatment leads to a rapid progression to cirrhosis. This article analyzes the characteristics of the course of autoimmune hepatitis in children.

Keywords: autoimmune hepatitis, antinuclear antibodies, prednisolone