

УДК 616.36-002-053.35

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.13 EDN: EBCGPR

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА У РЕБЕНКА 8 ЛЕТ**© Легонькова Т.И.¹, Штыкова О.Н.¹, Сарманова Л.В.², Сологубова Л.В.²,
Марченкова Ю.В.¹, Шарыгина И.Ю.¹, Плотников М.А.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Детская клиническая больница, Россия, 214000, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 16*Резюме*

Цель. Изучить особенности течения и клинические проявления аутоиммунного гепатита, выявить факторы, способствующие развитию данного заболевания.

Методика. Под наблюдением находился пациент Н. 8-ми лет, с хроническим аутоиммунным гепатитом. Проводилось физикальное, клинико-лабораторное, инструментальное обследование и лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи по профилю заболевания.

Результаты. Представлен клинический случай пациента Н., 8 лет. Пациент находился на стационарном лечении в педиатрическом отделении №2 ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска с клиническим диагнозом: хронический аутоиммунный гепатит 1 тип, медикаментозная ремиссия. Сопутствующие заболевания: каломазание, энкопарез.

Заключение. В настоящее время своевременная диагностика аутоиммунного гепатита играет большую роль в поиске этиологии и эффективности лечения заболевания, что помогает достичь желаемых результатов.

Ключевые слова: хронический аутоиммунный гепатит, дети, генетическая предрасположенность

CLINICAL CASE OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN AN 8-YEAR OLD CHILD

Legonkova T.I.¹, Shtykova O.N.¹, Sarmanova L.V.², Sologubova L.V.², Marchenkova Yu.V.¹,
Sharygina I.Yu.¹, Plotnikov M.A.¹¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, st. Krupskoy St., 28²Children's Clinical Hospital, Russia, 214000, Smolensk, st. October Revolution, 16*Abstract*

Objective. To study the features of the course and clinical manifestations of autoimmune hepatitis, to identify factors contributing to the development of this disease.

Methods. Patient N. aged 8 has chronic autoimmune hepatitis. We conducted physical, clinical, laboratory, instrumental examination and treatment in accordance with the standards of medical care for the profile of the disease.

Results. A clinical case of patient N., 8 years old, is presented. The patient was hospitalized in the pediatric department N2 of the Smolensk Regional Clinical Hospital with a clinical diagnosis of chronic autoimmune hepatitis type 1, drug remission. Concomitant diseases are calomasia, encoparesis.

Conclusion. Currently, timely diagnosis of autoimmune hepatitis plays an important role in finding the etiology and effectiveness of the treatment of the disease, which helps to achieve the desired results.

Keywords: chronic autoimmune hepatitis, children, genetic predisposition

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – это прогрессирующее воспалительное заболевание печени, которое характеризуется повышением уровней аминотрансфераз и IgG в сыворотке крови, наличием аутоантител и гистологической картиной гепатита при отсутствии известной этиологии

[1]. В литературе чаще описываются клинические случаи хронического аутоиммунного гепатита у взрослых и единичные клинические случаи у детей. В 40% случаев встречается отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям [1, 2] и, около у 20% пациентов с АИГ имеют сопутствующие аутоиммунные заболевания, включая тиреоидит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, целиакию, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунную гемолитическую анемию и тромбоцитопению, витилиго, псориаз, нефротический синдром, гипопаратиреоз, болезнь Аддисона и др. [3, 6]. У детей и подростков АИГ имеет более агрессивное течение, чем у взрослых. При ранней постановке диагноза аутоиммунного гепатита пациент удовлетворительно отвечает на иммуносупрессивную терапию, в то время как при отсутствии лечения заболевание быстро переходит в цирроз и печеночную недостаточность. По сообщениям ряда авторов на момент постановки диагноза от 36 до 78% детей уже имеют цирроз печени, что свидетельствует о поздней диагностике АИГ [8, 10].

В качестве основного фактора патогенеза аутоиммунного гепатита рассматривается генетическая предрасположенность – иммунореактивность к аутоантигенам. Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС, HLA у человека), участвующих в иммунорегуляторных процессах (HLA DR3, HLA DR4 и др.). Также в развитии заболевания играет роль сочетание нескольких факторов, которые встречаются у больных: влияние вирусов гепатита А, В, С, D, G, вируса Эпштейна-Барр, вируса простого герпеса, вируса кори, влияние лекарственных средств, факторов окружающей среды и др. Однако не исключается возможность возникновения АИГ вследствие первично обусловленного нарушения иммунного ответа, когда появление «запрещенных клонов» (аутореактивных клеток) происходит и без воздействия триггерных факторов. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих воспалительных и фибротических изменений в ткани печени [6, 9].

Аутоиммунный гепатит рассматривается как относительно редкая болезнь среди детей: его распространенность в Европе и США составляет 3-17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – 0,1-1,9 случаев на 100 000. В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ составляет 2%. Представительницы женского пола составляют 75% больных [7]. В настоящее время выделяют АИГ 1-го и 2-го типов. Аутоиммунный гепатит 1-го типа характеризуется наличием в сыворотке антиядерных (antinuclearantibodies, ANA) и/или антигладкомышечных антител (smoothmuscleantibody, SMA) в титре $\geq 1:80$ у взрослых и $\geq 1:20$ у детей. На долю этого типа, представляющего собой классический вариант болезни, приходится более 90% всех случаев АИГ. Аутоиммунный гепатит 1-го типа встречается в любом возрасте.

При АИГ 2-го типа в сыворотке определяются антитела к микросомам клеток печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек типа 1 (anti-LKM 1). Аутоиммунный гепатит 2-го типа составляет около 3-4% всех случаев АИГ, большую часть больных – это дети от 2 до 14 лет. Заболевание может протекать тяжело, вплоть до развития фульминантного гепатита и быстрым прогрессированием до стадии цирроза. АИГ 2-го типа более резистентен к иммуносупрессивной терапии, отмена препаратов обычно ведет к рецидиву. Выделение АИГ 3-го типа большинством специалистов не поддерживается, так как его серологический маркер антитела к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа [6].

Цель исследования – изучить особенности течения и клинические проявления аутоиммунного гепатита, выявить факторы, способствующие развитию данного заболевания.

Описание клинического случая

Под наблюдением в ОГБУЗ ДКБ стационаре №2 г. Смоленска находился мальчик Н., 8 лет. Анамнез жизни: ребенок родился от 5-й беременности, протекавшей с токсикозом и проявлениями герпетической инфекции. Роды 2, срочные, с родостимуляцией. Масса тела при рождении – 3200 гр, длина тела – 52 см. Искусственное вскармливание с 2 месяцев. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, обструктивный бронхит, с 8 месяцев ребенок отнесен к группе часто болеющих детей. Аллергоанамнез отягощен, у ребенка выявлен поллиноз. Наследственность отягощена (у матери – аутоиммунный тиреоидит, у отца – бронхиальная астма, у бабушки по матери сахарный диабет и аутоиммунный тиреоидит, у бабушки по отцу сахарный диабет, у прадедушки по матери туберкулез легких).

Анамнез заболевания: ребенок болен в течение 4 лет, когда впервые при обследовании в Центре иммунологии и аллергологии по поводу поллиноза в биохимическом анализе крови выявлены

признаки синдрома цитолиза: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 324 ЕД/л, аспартатаминотрансминаза (АСТ) – 175 ЕД/л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – 37 ЕД/л. Маркеры вирусных гепатитов А, В, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) отрицательны. При проведении УЗИ органов брюшной полости (ОБП) отмечалась гепатоспленомегалия. В лечении ребенок получал урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) 13 мг/кг без эффекта. В связи с чем мальчик был направлен на консультацию и лечение в отделение гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы г. Москвы с диагнозом: хронический аутоиммунный гепатит. По данным проведенной фиброэластометрии фиброз отсутствовал (F0 по METAVIR). В качестве дифференциальной диагностики были исключены: болезнь Вильсона, альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, первичный склерозирующий холангит, хронические вирусные гепатиты В, С, ВЭБ, ЦМВ, целиакия.

В дальнейшем ребенок наблюдался в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) Здоровья детей, где установлена отрицательная динамика по данным биохимического анализа крови: АЛТ – 163,4 ЕД/л, АСТ – 86,3 ЕД/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 570 ЕД/л, альфа-1-антитрипсин – 72,6 мг/л. По данным фиброэластометрии также выявлена отрицательная динамика: умеренный фиброз (F2 по METAVIR). Для уточнения диагноза проведена диагностическая биопсия печени. Заключение: в препаратах присутствуют признаки хронического перипортального гепатита. Индекс склероза по Десмет – 3 балла (выраженный). Ребенку была назначена иммуносупрессивная терапия. Через год (в сентябре 2020 г.) при повторной госпитализации в НМИЦ Здоровья детей выявлено обострение аутоиммунного гепатита. По лабораторным данным отмечалось повышение АЛТ до 155 ЕД/л, АСТ до 74,4 ЕД/л, IgG 20,29 г/л, что соответствовало обострению аутоиммунного гепатита. Проведена коррекция иммуносупрессивной терапии: азатиоприн 25 мг 1 раз в день, УДХК 250 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут. По данным фиброэластометрии на фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика (F0 по METAVIR). При повторной госпитализации в НМИЦ Здоровья детей через 6 месяцев отмечена клинико-лабораторная ремиссия на фоне терапии. Лабораторно признаков цитолиза и холестаза не отмечалось, белково-синтетическая функция печени не нарушена, по данным фиброэластометрии печени показатели эластичности соответствовали F0 по METAVIR. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на иммуносупрессивной терапии.

В связи с появлением жалоб на плохую прибавку в весе и запоры мальчик госпитализирован в НМИЦ Здоровья детей в марте 2022 г. По данным УЗИ ОБП заключение – УЗИ признаки умеренной гепатомегалии, умеренных диффузных паренхиматозных изменений печени, перипортальной реакции в печени, холестаза. Фиброэластография печени: результаты могут соответствовать отсутствию фиброза печени (F0 по шкале METAVIR). По сравнению с исследованием с предыдущей госпитализацией – без существенной динамики. Даны рекомендации при выписке: азатиоприн 25 мг/сут, УДХК в суспензии 250 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут. Через 5 месяцев ребенок госпитализирован в ОГБУЗ ДКБ стационар №2 г. Смоленска с жалобами на сниженный аппетит, плохие прибавки массы и роста, каломазание, неусидчивость и гиперактивность.

При объективном осмотре: температура – 36,6, ЧДД – 24 в мин., ЧСС – 97 в мин., артериальное давление – 105/65 мм. рт. ст. Вес 23 кг (SDS – 1,37), рост 122 см (SDS – 1,80), ИМТ – 15,5 (SDS – 0,38), что соответствует выраженному дефициту массы тела. Состояние ребенка средней степени тяжести за счет основного заболевания. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Аппетит снижен.

По результатам проведенного обследования в клиническом анализе крови и биохимическом анализе крови показатели в пределах референсных значений. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения паренхимы печени, периваскулярный фиброз. Костный возраст по данным рентгенографии кистей соответствует примерно 6,5 годам (отстает от календарного на 1 год 8 месяцев).

В стационаре проведено поликомпонентное лечение с применением комбинированных схем иммуносупрессивной терапии: азатиоприн 25 мг/сутки длительно непрерывно под контролем лейкоцитов крови, метилпреднизолон 4 мг/сут, с гепатопротекторной целью ребенок получал урсодезоксихолевую кислоту 250 мг/сут.

Обсуждение клинического случая

В литературе чаще описываются клинические случаи аутоиммунного гепатита у взрослых [3] и единичные клинические случаи у детей [1]. Представленный нами клинический случай демонстрирует особенности течения АИГ у ребенка младшего школьного возраста, дает возможность проанализировать факторы риска возникновения заболевания, что важно в связи с

немногочисленными публикациями по данной проблеме. Среди факторов риска у детей на первом месте стоит генотип HLA, DR3. При поздней диагностике и позднем начале лечения наблюдается прогрессирующее течение с формированием фиброза [6, 8]. Другими факторами риска аутоиммунного гепатита является влияние вирусов гепатита А, В, С, D, G, вируса Эпштейн-Барр, вируса простого герпеса, вируса кори, влияние лекарственных средств, факторов окружающей среды и др. При анализе обзора литературы по данной теме наше внимание привлекло исследование, проведенное в Университетской детской клинической больнице ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова», где наблюдались 25 детей с аутоиммунным гепатитом [4]. По клиническому течению АИГ у большинства детей характеризовался внезапным началом и появлением симптомов, сходных с симптомами острого гепатита. Такие признаки, как астенизация, диспепсические проявления, повышение температуры тела, иктеричность склер и кожи гипербилирубинемия, повышенная трансаминазная активность присутствовали у большинства больных. У 9 пациентов отмечалось подострое течение. За несколько месяцев до госпитализации у 6 детей появлялся суставной синдром, мелкоточечная сыпь, носовые кровотечения. У 3 детей обращали на себя внимание частые вирусные заболевания, аллергии, запоры.

В биохимическом анализе крови у всех детей были выявлены: гипербилирубинемия, цитолитическая активность, диспротеинемия. У всех больных были найдены антитела в диагностических титрах.

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости у всех пациентов отмечалось увеличение размеров печени от 1,5 до 5 см, диффузное уплотнение паренхимы печени разной степени выраженности. Увеличение размеров селезенки от 1 до 5 см обнаружено у 17 больных. По данным пункционной биопсии печени, проведенной 18 детям, выявлены признаки хронического гепатита разной степени активности. Морфологические признаки цирроза печени имелись у 16 больных: у 7 пациентов активность гепатита была высокой, у 4 умеренной, у 5 минимальной. У большинства детей признаки цирроза печени были обнаружены уже на первом или втором году заболевания.

У всех детей были выявлены печеночно-ассоциированные аутоантитела на фоне отсутствия маркеров вирусных гепатитов, что подтверждало диагноз. У одной девочки диагностирован фиброз стадии F1 по шкале METAVIR. У 18 пациентов был обнаружен цирроз печени, что говорит о прогрессирующем течении в относительно короткие сроки заболевания. В результате проведенного исследования было выявлено, что у троих детей АИГ протекал на фоне аутоиммунного полигландулярного синдрома (генетически подтвержденного). Патогенетическая и заместительная терапия всем детям проводилась в соответствии с возрастными дозировками с переходом на поддерживающие дозы после улучшения клинико-лабораторных показателей, которое обычно наступало через 1,5 месяца после начала терапии. Всем больным назначали преднизолон. Азатиоприн получали 19 детей (трое больных не принимали этот препарат из-за индивидуальной непереносимости) [4].

Заключение

Представленный нами клинический случай демонстрирует особенности течения аутоиммунного гепатита у ребенка 8 лет, дает возможность проанализировать факторы риска формирования данного заболевания, и оценить результат от проведенного обследования и лечения.

Факторами риска у данного пациента явились отягощенная наследственность по аутоиммунным и аллергическим заболеваниям, которые имеют выраженную корреляцию. Следует подчеркнуть, что факторами риска неблагоприятного течения являются поздняя диагностика и несвоевременное начало лечения, а также генотип HLA, DR3.

Целью лечения является достижение полной ремиссии не только на биохимическом, но и на морфологическом уровне. В связи с тем, что аутоиммунный гепатит изучается активно, накоплен материал по генетической предрасположенности, клиническим особенностям и лечению данной патологии. Но необходимо обратить особое внимание на своевременную диагностику и раннее начало лечения, что требует детальной информированности врачей, в частности первичного звена здравоохранения.

Литература (references)

1. Баранов А.А., Каганов Б.С., Гундобина О.С. и др. Клиническая картина и течение аутоиммунного гепатита 1-го и 2-го типов у детей // Педиатрия. – 2003. – №82. – С. 42-49. [Baranov A.A., Kaganov B.S., Gundobina O.S. et al. *Pediatrics*. Pediatrics. – 2003. – N82. – P. 42-49. (in Russians)]
2. Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит: современное состояние вопроса // Российские медицинские вести. – 2012. – Т.17, №2. – С. 4-16. [Ivashkin K.V., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. *Rossiyskiye meditsinskiye vesti*. Russian medical news. – 2012. – V.17, N2. – P. 4-16. (in Russians)]
3. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: классификация, диагностика, клинические проявления и новые возможности лечения: пособие. – М. – 2011. – 34 с. [Lopatkina T.N. *Autoimmunnyy gepatit I yego variativnyye formy: klassifikatsiya, diagnostika, klinicheskiye proyavleniya i novyye vozmozhnosti lecheniya: posobiye*. Autoimmune hepatitis and its variant forms: classification, diagnosis, clinical manifestations and new treatment options: a manual. – Moscow. – 2011. – 34 p. (in Russians)]
4. Тюрин Е.Н., Горелов А.В., Сичинава И.В., Грамматопуло М.И. и др. Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома // Научно-практический медицинский рецензируемый журнал – Доктор. Ру. – 2017. – №4. – С.49-53. [Tyurina E.N., Gorelov A.V., Sichinava I.V., Grammatopulo M.I. et al. *Nauchno-prakticheskij medicinskij recenziruemyj zhurnal – Doktor. Ru*. Scientific and practical medical peer-reviewed journal – Doctor. Ru. – 2017. – N. 4. – P.49-53. (in Russians)]
5. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аутоиммунным гепатитом. – 2016. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/АИГ%20дети%20СПР.v1.pdf> [Federal'nyye klinicheskiye rekonendatsii po okazaniyu medetsinskoj pomoshchi detyam s autoimmunnym gepatitom. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with autoimmune hepatitis. – 2016. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/АИГ%20дети%20СПР.v1.pdf> (in Russians)]
6. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Аутоиммунный гепатит // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2016. – №1. – С. 33-40. [Zvyagintseva T.D., Chernobai A.I. *Shidnoevropejskiy zhurnal vnutrishn'oyi ta simeyinoyi meditsini*. Eastern European journal of internal and family medicine. – 2016. – N1. – P. 33-40. (in Belarusian)]
7. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology*. – 2013. – N25. – P. 541-547.
8. Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – N8. – P. 320-329.
9. Roberts E.A. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective // *Liver International*. – 2011. – N31. – P. 1424-1431.
10. Saadah O.I., Smith A.L., Hardikar W. Outcome of autoimmune hepatitis in children // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – N16. – P. 1297-1302.

Информация об авторах

Легонькова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: legonkova@yandex.ru

Штыкова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctoros@mail.ru

Сарманова Лариса Васильевна – заведующая педиатрическим отделением ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: LVSarvanova@yandex.ru

Сологубова Любовь Витальевна – врач-гастроэнтеролог, врач ультразвуковой диагностики ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: lv.sologubova@gmail.com

Марченкова Юлия Викторовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: juls2016@mail.ru

Шарыгина Инна Юрьевна – врач-ординатор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: innafed2@gmail.com

Плотников Михаил Александрович – врач-ординатор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: m1xaipl15@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.01.2023

Принята к печати 15.06.2023