

УДК 616.36-002-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413x.8.5-6.2020.217961>

Белоусова О.Ю., Бабаджанян О.М.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Проблемні питання автоімунного гепатиту в дітей

Резюме. Останнім часом усе частіше зустрічається автоімунний гепатит (autoimmune hepatitis; АІН), який, як зазначено в рекомендаціях EASL 2015 року, може бути в будь-яких популяціях і в усіх вікових групах. Етіологія АІН невідома, патогенез вивчений недостатньо. Фактори, що безпосередньо запускають автоімунний процес, не встановлені. Вони можуть належати як до середовищних, так і до інфекційних агентів. Автоімунний гепатит є гетерогенним як за клінічними, так і за серологічними проявами, характеризується широким спектром клінічної картини захворювання: від безсимптомного перебігу до тяжкого, з наявністю позапечінкових проявів, що можуть стосуватися майже всіх органів і систем, або без них. Маніфестація АІН має різноманітні клінічні прояви, не є клінічно стабільним процесом, його необхідно виключати в усіх пацієнтів, що мають симптоми ураження печінки. Наведено власні спостереження дітей з АІН з нетиповою маніфестацією захворювання. Ключовими в діагностиці АІН є виявлення позитивних автоантитіл і користування педіатричною бальною шкалою діагностики АІН. За винятком фульмінантного перебігу захворювання, АІН добре реагує на імуносупресивну терапію незалежно від ступеня порушення функцій печінки. У дитячому віці ремісія досягається в 60–90 % пацієнтів залежно від тяжкості захворювання при його маніфестації, швидкості й ступеня відповіді на лікування.

Ключові слова: автоімунний гепатит; діти; діагностика

Останні десятиріччя характеризуються дійсно революційними змінами в гепатології: з'явилися нові факти, уявлення, поняття, які дозволили сформулювати нові концепції, що стосуються сутності найчастішого грізного захворювання печінки — хронічного гепатиту. У даний час хронічний гепатит розглядається не як єдина хвороба, а як клініко-морфологічний синдром, викликаний різними причинами, що характеризується різним ступенем вираженості гепатоцелюлярного некрозу й запалення. Через відсутність точного визначення поняття «хронізація» (відносно захворювань печінки) хронічним гепатитом, як і раніше, вважається запальне захворювання печінки, що триває 6 місяців і більше,

здатне призвести до цирозу. Основним фактором формування хронічного гепатиту в дітей є віруси В, С, D, E, F, G, TTV, SEN-V, які мають різні структурні, біологічні й епідеміологічні характеристики. Можливий розвиток хронічного гепатиту і при інфікуванні герпетичною групою вірусів. З інших етіологічних факторів варто виділити насамперед лікарські засоби й токсини, що дають гепатотоксичний ефект. Тривалий прийом практично будь-якого лікарського препарату може несприятливо вплинути на стан печінки.

Четверте місце в структурі патології печінки посідають автоімунні захворювання печінки: автоімунний гепатит (autoimmune hepatitis — АІН),

© «Актуальна інфектологія» / «Актуальная инфектология» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologîâ»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Бабаджанян Олена Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; факс: (057) 725-03-58; e-mail: lena.linel@i.ua; контактний тел.: +38 (050) 400 99 09.

For correspondence: Olena M. Babadzhanyan, PhD, Associate Professor at the Department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; fax: (057) 725-03-58; e-mail: lena.linel@i.ua; contact phone: +38 (050) 400 99 09.

автоімунний склерозуючий холангіт і автоімунний гепатит після трансплантації печінки (*de novo* АІН). Вони мають схожу клінічну картину й можливий результат, але дебют і перебіг таких захворювань різняться. Захворювання може починатися гостро, а може кілька років перебігати приховано, проявляючись нападами неясної лихоманки, підвищеною стомлюваністю, болями в м'язях, суглобах, маскуючись під інші захворювання. Для автоімунних захворювань печінки характерний безперервно прогресуючий перебіг без мимовільних ремісій. Клінічною особливістю є звернення пацієнтів до лікаря вже на стадії цирозу печінки, у більшості випадків діти добре відповідають на імуносупресивну терапію, яка повинна бути призначена якомога швидше після встановлення діагнозу, щоб запобігти прогресуванню захворювання.

Останнім часом все частіше зустрічається АІН, який, як зазначено в рекомендаціях EASL 2015 року [1], може бути в будь-яких популяціях і в усіх вікових групах. За визначенням, АІН — необоротне запалення печінки, що характеризується хронічним перебігом, перипортальним або більш широким запальним процесом, гіпергаммаглобулінемією, наявністю тканинних автоантитіл, високою частотою гаплотипів HLA B8, DR3, DR4 і в більшості випадків дає позитивну реакцію на імуносупресивну терапію.

Поширеність АІН у дітей невідома. Показано, що в Канаді щорічна захворюваність на АІН становить 0,23 на 100 000 дітей [2]. За даними дитячого гепатологічного центру Королівського коледжу (King's College Hospital), захворюваність дітей на АІН за період між 1990 і 2000 роками збільшилася в 6 разів [3], а дослідження, проведене в Данії, показує двократне збільшення за той же період захворюваності на АІН дорослих [4]. У рекомендаціях EASL [1] цей факт пояснюється або зростанням обізнаності лікарів щодо цього захворювання й покращанням діагностики, або реальним збільшенням частоти автоімунних захворювань печінки.

У даний час доводиться констатувати, що етіологія АІН невідома, а патогенез вивчений недостатньо. Фактори, що безпосередньо запускають автоімунний процес, не встановлені. Вони можуть належати як до середовищних, так і до інфекційних агентів. Автоімунний гепатит є гетерогенним як за клінічними, так і за серологічними проявами.

Як основний чинник патогенезу АІН розглядається генетична схильність, тобто імунореактивність до автоантигенів.

За серологічним профілем у дітей розрізняють два типи АІН: АІН першого типу (АІН-1) і АІН другого типу (АІН-2). Три чверті пацієнтів з будь-яким типом АІН — це дівчата. АІН-1 зустрічається в усіх вікових періодах, є два піки підйому захворюваності: один — у підлітків, а інший — у віці близько 40 років. У дітей АІН-1 становить не менше двох третин випадків і зазвичай маніфестує в підлітковому віці. АІН-2 є рідкісним захворюванням, зустрічається в

більш ранньому, у тому числі грудному, віці, вражає головним чином дітей.

Автоімунний гепатит характеризується широким спектром клінічної картини захворювання: від безсимптомного перебігу до тяжкого, з наявністю позапечінкових проявів, що можуть стосуватися майже всіх органів і систем, або без них.

Маніфестація АІН має наступні клінічні прояви [1, 5, 6]: у 40–50 % дітей з АІН-1 або АІН-2 має місце гострий початок захворювання, що нагадує гострий вірусний гепатит, який супроводжується такими неспецифічними симптомами, як нездужання, нудота/блювання, анорексія, абдомінальний і суглобовий біль з появою в подальшому жовтяниці, темної сечі й знебарвленого калу. У незначної кількості пацієнтів з АІН-1 і майже у чверті пацієнтів з АІН-2 протягом від 2 тижнів до 2 місяців від дебюту захворювання розвивається фульмінантний перебіг захворювання: гостра печінкова недостатність з печінковою енцефалопатією II–IV ступеня. Майже в половині пацієнтів з АІН-1 і чверті пацієнтів з АІН-2 початок захворювання поступовий, може тривати від 6 місяців до декількох років до встановлення діагнозу, супроводжується такими неспецифічними симптомами, як прогресуюче нездужання, головний біль, аменорея, анорексія, суглобовий і абдомінальний біль, діарея, втрата ваги. Приблизно в 10 % випадків при обох типах АІН захворювання дебютує з таких ускладнень цирозу печінки й портальної гіпертензії, як кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу/шлунка, геморагічний діатез, наявність асцити, гіперспленізму; і все це без попереднього анамнезу захворювання печінки і/або жовтяниці. Інший варіант початку хвороби — поява лихоманки з позапечінковими проявами (автоімунний тиреоїдит, виразковий коліт, гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенія, цукровий діабет, целіакія, гломерулонефрит тощо). Жовтяниця при цьому варіанті перебігу з'являється пізніше або відсутня. Захворювання безперервно прогресує і не має мимовільних ремісій. Покращання самопочуття бувають короткочасними, нормалізації біохімічних показників не відбувається. Іноді зустрічається випадкове виявлення підвищення амінотрансфераз без будь-яких симптомів або ознак захворювання.

Принаймні в одній третині пацієнтів з АІН має місце цироз печінки на момент постановки діагнозу [1]. Тому діагностика випадків АІН, заснована на клінічних проявах, утруднена.

Отже, на даний час відомо, що маніфестація АІН у дітей не є клінічно стабільним процесом, його необхідно виключати в усіх пацієнтів, які мають симптоми ураження печінки, бо раннє розпізнавання захворювання дозволяє уникнути прогресування дисфункції печінки, уможливорює успішну живильну підтримку дитини й сприяє досягненню ремісії.

При зборі анамнезу і скарг слід звернути увагу на наявність позапечінкових проявів захворювання: імунокомплексних реакцій: папульозного

акродерматиту, рецидивуючих дерматитів, вузлової еритеми, рецидивуючої кропив'янки, геморагічного васкуліту, вузликового періартеріїту, мембранозно-проліферативного або тубулоінтерстиціального гломерулонефриту, печінкової гломерулопатії з нефротичним синдромом або без нього, мембранозної нефропатії, доброякісних артропатій, тиреоїдиту, інтерстиціального пульмоніту, інтерстиціального фіброзу легеневої тканини, сіалоаденіту, синдрому Шегрена, панкреатопатії, мієлосупресії, тромбоцитопенії або тромбоцитопатії, гіпо- або апластичної анемії, лейкопенії, імунної цитопенії; гормонального дисбалансу: малинового забарвлення язика, «бруднуватого» відтінку шкіри, потовщення нігтьових фаланг за типом барабанних паличок, капіляритів, телеангіектазій, пальмарної і плантарної еритеми; ендокринних розладів: транзиторних гормональних розладів гіпофізарно-гонадної системи, дисфункції щитоподібної залози, хронічної інсулінової недостатності, хронічної недостатності надниркових залоз. Ретельно зібраний анамнез може служити підказкою щодо існування й типу іншого захворювання печінки й дозволяє його виключити: наявність гемодіалізу, хірургічних втручань, отримання препаратів крові, використання гепатотоксичних препаратів, наркотиків, що дає можливість підозрювати інфекцію або токсичне ураження.

При обох типах АІН у 40 % випадків відзначається обтяжений сімейний анамнез за автоімунним захворюванням, і приблизно у 20 % пацієнтів або при встановленні діагнозу, або в період подальшого спостереження (головним чином при АІН-2) реєструються такі імунопатологічні захворювання, як автоімунний тиреоїдит, запальні захворювання кишечника, гемолітична анемія, вігіліго, целиакія, інсулінозалежний діабет, хвороба Бехчета, синдром Шегрена, гломерулонефрит, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, мастоцитоз, гіпопаратиреоз і хвороба Аддісона [7].

Типова, але не патогномонічна гістологічна ознака АІН — інтерфейсний гепатит [8, 9], який характеризується щільним запальним інфільтратом, що складається з лімфоцитів і плазматичних клітин, які проникають через прикордонну пластинку, вторгаючись в оточуючу паренхіму. Гепатоцити, оточені запальними клітинами, набрякають і піддаються пікнотичному некрозу. Хоча на кордоні й всередині часточки і наявна велика кількість плазматичних клітин, присутність їх у невеликій кількості не виключає АІН. При гострому початку АІН або при рецидиві гістологічна картина відповідає панлобулярному гепатиту з мостоподібним некрозом.

Важливим діагностичним маркером АІН при диференціюванні його від інших форм гепатиту є наявність гіалінових включень у клітинах Купфера. Гіалінові включення виявляються саме при АІН незалежно від його типу, корелюючи з більше ніж 2-кратним збільшенням рівня IgG, що визначається за допомогою імуногістохімічного аналізу [10].

Результати гістологічного дослідження тканини печінки також дозволяють оцінити ступінь фіброзу й допомагають виявити перехресний синдром і діагностувати можливі супутні захворювання печінки.

Ключовими в діагностиці АІН є позитивні автоантитіла [1, 11, 12], які, слід відзначити, можуть бути наявними і при інших захворюваннях печінки. До них належать антинуклеарні автоантитіла (ANA), автоантитіла до гладкої мускулатури (ASMA), автоантитіла до мікросом печінки й нирок (anti-LKM-1) і автоантитіла до цитозольного антигену печінки 1-го типу (LC-1), а також у рідких випадках — антимітохондріальні автоантитіла (AMA), які також є серологічною ознакою ASC [1, 11, 12].

У дітей відповідно до наявності тих чи інших автоантитіл виділяють два типи АІН: АІН-1 при виявленні ASMA і/або ANA і АІН-2 при виявленні anti-LKM-1 і/або anti-LC-1. Іноді одночасно можуть бути наявні два автоантитіла [1, 11, 12].

У дітей для ANA і ASMA позитивними вважаються титри від 1 : 20 або 1 : 10 anti-LKM-1 [1], якщо їх оцінюють у комплексі з іншими лабораторними й клінічними показниками, що вказують на дане захворювання. Автоантитіла можуть бути присутніми в низькому титрі або навіть бути негативними при гострому або фульмінантному перебігу захворювання.

Anti-LC-1, додатковий маркер для АІН-2, може бути присутнім самостійно, але часто зустрічається в поєднанні з anti-LKM-1 [1, 11–13]. Інші автоантитіла визначаються рідше, але мають діагностичне значення — це автоантитіла до розчинного антигену печінки (anti-SLA) і антинейтрофільні автоантитіла (pANCA), периферичні антиядерні нейтрофільні автоантитіла (pANNA). Anti-SLA — це високоспецифічні автоантитіла для АІН, тому вони мають високу діагностичну значимість. Вони дозволяють виділити пацієнтів з прогностично більш несприятливим перебігом захворювання [1, 13]. При АІН-1 часто виявляються pANCA, як і при первинному склерозуючому холангіті або запальних захворюваннях кишечника, але вони не є типовими.

На відміну від дорослих у дітей титри автоантитіл можуть служити цінними біомаркерами активності процесу й показником відповіді на лікування [11, 13, 14]. Зокрема, титр анти-LC1, корелюючи з активністю захворювання, значно (> 50 %) знижується або зникає під час ремісії і різко підвищується під час рецидиву [11, 13, 14].

Обов'язкові лабораторні обстеження: загальний аналіз крові з визначенням рівня тромбоцитів; загальний аналіз сечі, специфічне дослідження функції печінки (Liver function tests — LFT): час протромбіну, рівень сироваткового альбуміну, аланінамінотрансфераза (ALT), аспаратамінотрансфераза (AST), гамма-глутамілтрансфераза (GGT), лужна фосфатаза, фракції білірубину. Послідовно спостерігаючи за даними показниками, можна отримати інформацію про прогноз, реакцію на терапію і ступінь дисфункції. Однак термін LFT не є

повністю точним, оскільки тільки два з числа зазвичай одержуваних параметрів є істинними показниками печінкової функції — час протромбіну й рівні сироваткового альбуміну, вони обидва оцінюють синтетичну здатність. Усі інші показники по суті є непрямими показниками печінкової функції, багато них змінюються в інших ситуаціях, крім захворювання печінки.

Підвищення аланінамінотрансферази більш специфічне для захворювання печінки, оскільки її виявляють тільки в низькій концентрації в інших тканинах. Навпаки, аспартатамінотрансфераза міститься у високих концентраціях у багатьох тканинах, включно із серцевими й скелетними м'язами, нирками, підшлунковою залозою та еритроцитами, тому при ізольованому її підвищенні потрібне виключення інших захворювань. Коензим обох ензимів — вітамін B₆, тому при стійко аномально низьких показниках AST і ALT припускають, що має місце недостатність вітаміну B₆. У цілому показники амінотрансфераз не дають інформації, що стосується специфічних діагнозів, не мають прогностичної цінності; діти з дуже високими аномальними показниками можуть почуватися добре, однак трансамінази корисні при моніторингу стану дитини.

Лужна фосфатаза (alkaline phosphatase, AP) локалізується в першу чергу в мембрані каналців клітин печінки, отже, підвищений сироватковий рівень AP зазвичай вказує на обструктивне захворювання печінки й розвиток синдрому холестазу. Однак AP виявляється в інших тканинах, включно з кістками, нирками й тонким кишечником.

При захворюваннях печінки важливе фракціонування білірубину. При некон'югованій білірубінемії серйозне захворювання печінки є малоюмовірним, але необхідно виключити гемоліз, вроджені порушення метаболізму білірубину, ядерну жовтяницю в новонародженого. Наявність кон'югованої білірубінемії пов'язана із серйозним захворюванням печінки і вказує на холестаза.

Гамма-глутамілтрансфераза міститься в епітелії малої жовчної протоки, а також всередині гепатоцитів; у підшлунковій залозі, селезінці, мозку, грудних залозах, тонкому кишечнику й особливо в нирках. Отже, підвищення сироваткової GGT не вказує специфічно на захворювання печінки, стимулом для її утворення в печінці є жовчні кислоти, тобто низький рівень GGT може свідчити про неутворення або порушення екскреції жовчних кислот з гепатоцита. Синтез жовчних кислот у печінці, їх кон'югація і секреція підтримують рівень холестерину, полегшують потік жовчі й забезпечують поверхневі активні детергентні молекули, які допомагають інтестинальній абсорбції ліпідів, що сприяє утриманню балансу між абсорбцією жовчних кислот з кишечника і їх захопленням гепатоцитами. За відсутності змін клубової кишки сироваткові рівні жовчних кислот — надійний показник цілісності ентерогапатичної циркуляції. Хоча жовчні кислоти сироватки все ж не дають специфічної інформації про тип наявно-

го захворювання печінки, вони підвищені в дітей із хронічним захворюванням печінки, у яких рівні білірубину, як і раніше, можуть бути в нормі.

Біохімічні відхилення, пов'язані із захворюванням печінки, не обмежуються відхиленнями LFT. Обов'язково досліджуються: альбумін, загальний холестерин, креатинін, сечовина, глюкоза, натрій, калій, феритин, церулоплазмін; коагулограма; гамма-глобулін; імуноглобулін G. Визначення хлоридів поту потрібне для виключення кістозного фіброзу. Дослідження заліза й феритину корисні для діагностики гемохроматозу, рівня сукцинілацетону — тирозинемії. Аналіз і культуру сечі завжди слід отримувати в будь-якої дитини з жовтяницею, оскільки уросепсис зазвичай пов'язаний з кон'югованою гіпербілірубінемією.

Додаткові лабораторні обстеження: середній обсяг еритроцитів (з метою диференціальної діагностики токсичного ураження печінки); середній вміст гемоглобіну в еритроциті (з метою диференціальної діагностики анемії); біохімічний аналіз крові (загальний білок, рівень сироваткового заліза, аміак крові, калій, натрій, кальцій, ергокальциферол); коагулограма; маркери гепатитів A (anti-HAV IgM, IgG), B (HBeAg, анти-HBcore IgM, анти-HBcore IgG, анти-HBs, анти-HBe), E (anti-HEV IgM, IgG); альфа-1-антитрипсин; імуноглобулін A, імуноглобулін M, імуноглобулін E; ANCA; антитіла до двоспиральної ДНК; гормони щитоподібної залози: T4 вільний, тиреотропний гормон, антитіла до тиреоїдної пероксидази; кортизол; при виявленні маркерів вірусного гепатиту: відповідні вірусологічні дослідження: ПЛР: HCV-РНК — якісний аналіз; HBV-ДНК — якісний аналіз; HDV-РНК — якісний аналіз; HBV-ДНК — визначення вірусного навантаження; HCV-РНК — визначення вірусного навантаження; визначення генотипу HCV; HDV-РНК — визначення вірусного навантаження; маркер ВІЛ; визначення групи крові; визначення резус-фактора; визначення тіопуринової метилтрансферази.

Обов'язкові інструментальні обстеження: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; езофагогастроуденоскопія; непрямая еластографія печінки або фібротест.

Додаткові інструментальні обстеження: доплерографічне дослідження судин печінки й селезінки; комп'ютерна/магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастним посиленням; ультразвукове дослідження органів малого таза; ехокардіографія; електрокардіографія; рентгенівська денситометрія трубчастих кісток, хребта; офтальмоскопія.

Отже, діагностика АІН ґрунтується на поєднанні клінічних, біохімічних, імунологічних і гістологічних даних, а також на виключенні інших відомих причин захворювань печінки, які можуть перебігати з подібними серологічними й гістологічними особливостями, характерними і для АІН (наприклад, гепатити В, С, Е, хвороба Вільсона, неалкогольний стеатогепатит, лікарсько-індуко-

вані ураження печінки). У зарубіжній літературі вони отримали назву HISORt-критерії (histology, imaging, serology, other organ involvement and response to corticosteroids) [1, 13].

Міжнародна група автоімунного гепатиту IAHG розробила бальну діагностичну систему для порівняльних і дослідницьких цілей, що включає кілька позитивних і негативних відповідей, за сумою яких визначається значення, яке вказує на ймовірний або певний АІН у дорослих [1, 11, 13, 15], існує спрощена система скринінгу АІН, яка краще підходить для клінічного застосування [11, 15]. У зв'язку з поширеністю АІН у дітей у 2018 році Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів запропонувало педіатричну бальну оцінку АІН [12], що дозволяє діагностувати або підтвердити вірогідність діагнозу АІН (табл. 1).

Отже, АІН необхідно підозрювати в усіх дітей з ознаками захворювання печінки після виключення їх інфекційного й метаболічного генезу.

Як приклади особливостей діагностики АІН презентуємо власні випадки.

1. Дівчина К., 14 років, соматичний і сімейний анамнез не обтяжений. Уперше звернулася до дільничного педіатра зі скаргами на гострий біль у животі без чіткої локалізації. При огляді була запідозрена апоплексія яєчника, і дитина госпіталізована до гінекологічного стаціонару. Під час розтину гінекологічна патологія виключена, при ревізії орга-

нів черевної порожнини діагностовано асцит. Після видалення асцитичної рідини дівчинка переведена в гастроентерологічне відділення дитячої лікарні. При обстеженні гепатолієнальний синдром супроводжувався ознаками гіперспленізму (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія) (рис. 1) і вираженими синдромами цитолізу й холестазу. При імунологічному дослідженні були виявлені антитіла до цитозольного антигену печінки anti-LC-1, які незалежно від титру дають 2 бали за педіатричною бальною шкалою діагностики АІН (рис. 2). При проведенні езофагогастродуоденоскопії — розширення до 10 мм і звивистий хід вен дистальної частини стравоходу й проксимальної частини шлунка за рахунок високого тиску в системі ворітної вени. При цьому слизова оболонка стравоходу була без будь-яких порушень її цілісності.

За результатами комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням підтверджені гепатоспленомегалія і дифузні вогнищеві зміни печінки; при гістологічному дослідженні біоптатів печінки мала місце морфологічна картина, характерна для АІН з перипортальним фіброзом і морфологічними ознаками циротичних змін. Під час обстеження в дитини були виключені: хвороба Вільсона, дефіцит α 1-антитрипсину, хвороби накопичення, спадкові порушення обміну амінокислот, вірусні гепатити, неалкогольний стеатогепатит, лікарське й токсичне ураження печінки. На підставі

Таблиця 1. Педіатрична бальна шкала діагностики АІН (Evaluation criteria proposed for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children) [12]

Показники	Референтне значення	Бали
ANA/ASMA	$\geq 1 : 20$	1
ANA/ASMA	$\geq 1 : 80$	2
anti-LKM-1	$\geq 1 : 10$	1
anti-LKM-1	$\geq 1 : 80$	2
anti-LC-1	Позитивний	2
anti-SLA	Позитивний	2
pANNA	Позитивний	1
IgG	> верхньої межі вікової норми	1
IgG	$\geq 1 : 20$ верхньої межі вікової норми	2
Біопсія печінки	Сумісна з АІН	1
Біопсія печінки	Характерна для АІН	2
Відсутність вірусних гепатитів А, В, С, Е, EBV, хвороби Вільсона, неалкогольного стеатогепатиту, ознак медикаментозного ураження печінки	+	2
Ознаки позапечінкової автоімунної патології	+	1
Обтяжений сімейний анамнез за автоімунними захворюваннями	+	1
Холангіографія	Зміни біліарних протоків відсутні	2
Холангіографія	Патологічні зміни	-2
Інтерпретація результатів: ≥ 7 балів — ймовірний діагноз АІН; ≥ 8 балів — АІН		

Показник	Результат	Од.	Референтний інтервал
Клінічний аналіз крові (автоматизований з формулою)			
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, ESR)	11	мм/год.	Нормативні значення (метод Вестергерена): Діти: 17 років: до 10.0 3-6 років: 4.5-10.0 Чоловіки (17 - 50 років): до 15.0 Чоловіки (старше 50 років): до 20.0 Жінки (17 - 50 років): до 20.0 Жінки (старше 50 років): до 30.0
Аналіз крові розгорнутий (ЗАК)			
Лейкоцити (WBC)	4.31	10 ⁹ клітин/л	Діти: до 1 року: 6.5-12.5 1-3 роки: 5.0-12.0 3-6 років: 4.5-10.0 6-16 років: 4.3-9.5 Дорослі: 4.0-9.0
Еритроцити (RBC)	3.84	10 ¹² клітин/л	Діти: до 1 року: 3.3-4.9 1-6 років: 3.2-4.5 6-12 років: 3.5-4.7 12-16 років: 3.6-5.1 Дорослі: Чоловіки: 4.0-5.0 Жінки: 3.7-4.7
Гемоглобін (HGB)	86	г/л	Діти: до 1 року: 100-140 1-6 років: 110-145 6-16 років: 115-150 Дорослі: Чоловіки: 130-160 Жінки: 120-140
Гематокрит (HCT)	29.9	%	Діти: до 1 року: 32-49 1-6 років: 35-45 Дорослі: 35-44
Середній об'єм еритроцита (MCV)	77.9	фл	Діти: до 1 року: 77-100 1-6 років: 78-98 Дорослі: 76-96
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH)	22.4	пг	Діти: до 1 року: 29-35 1-6 років: 28-32 Дорослі: 27-33
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC)	28.8	г/дл	Діти: до 1 року: 32.0-36.0
Тромбоцити (PLT)	34	10 ⁹ клітин/л	Діти: до 1 року: 180-400 1-16 років: 160-390 Дорослі: 180-390
Тромбоцити за фоніо	52	10 ⁹ клітин/л	35.0 - 40.0
Шириня розподілення еритроцитів (RDW-SD)	52.6	%	12.0 - 15.0
Шириня розподілення еритроцитів (RDW-CV)	19.4	%	Діти: до 1 року: 15-45 1-6 років: 25-50 6-12 років: 35-65 12-16 років: 40-65 Дорослі: 47-72
Нейтрофіли (на 100 лейкоцитів)	35.1	%	Дорослі: Жінки: 50 - 61.3 Чоловіки: 78 - 5.38
Нейтрофіли (абс.)	0.46	10 ⁹ клітин/л	

Рисунок 1

Показник	Результат	Од.	Референтний інтервал
Пакет №4.1 (Печінкові проби)			
Аланінамінотрансфераза (АЛТ, ALT)	853	Од/л	Чоловіки: до 41.0 Жінки: до 33.0
Аспартатамінотрансфераза (АСТ, AST)	724	Од/л	Чоловіки: до 40.0 Жінки: до 32.0
У-глутаматтрансфераза (ГГТ, GGT)	113	Од/л	Жінки: 5.0 - 36.0 Чоловіки: 6.0 - 81.0
Лужна фосфатаза (ЛФ, ALP)	455	Од/л	Діти: 1 день життя: до 250.0 2-5 днів життя: до 231.0 5 днів-8 місяців: до 448.0 7 місяців-1 рік: до 462.0 1-3 роки: до 281.0 4-6 років: до 259.0 7-12 років: до 300.0 13-17 років (ж): до 187.0 13-17 років (ч): до 390.0 Жінки: 35.0 - 104.0 Чоловіки: 40.0 - 129.0
Білірубін загальний	128.9	мкмоль/л	Діти: Повищений рівень розвитку гіпербілірубінемії: Новонароджені: 24 години життя: більше або дорівнює 137.0 48 годин життя: більше або дорівнює 222.0 84 години життя: більше або дорівнює 290.0 Старше 1-го місяця: до 17.0 Дорослі: до 21.0
Білірубін прямий	100.2	мкмоль/л	до 6.0
Білірубін непрямої	28.7	мкмоль/л	75% від білірубину загального.
Білок загальний	106	г/л	Діти: Новонароджені: 48.0 - 70.0 до 1 тижня життя: 44.0 - 76.0 7 міс-1 рік: 51.0 - 73.0 1-2 роки: 55.0 - 75.0 Старше 3 років: 60.0 - 80.0 Дорослі: 65.0 - 87.0
Альбумін	32.3	г/л	Діти: 0 - 4 дні: 28.0 - 44.0 4 дні - 14 років: 38.0 - 64.0 14 - 18 років: 32.0 - 45.0 Дорослі: 35.0 - 62.0
Імунологія Київ			
Печінковий профіль (БлотАналіз)			
Антимітохондріальні антитіла (AMA-M2) методом IFT	негативний		негативний
Мітохондріальний антиген M2-3E (BPO), антитіла IgG	позитивний		негативний
Мікросоми печінки і нирок (LKM-1), антитіла IgG	негативний		негативний
Цитозольний антиген печінки (LC-1), антитіла IgG	позитивний		негативний
Розчинний антиген печінки (SLA-LP), антитіла IgG	негативний		негативний

Рисунок 2

Показник	Результат	Од.	Референтний інтервал
Імунологія Київ			
Антимітохондріальні антитіла (AMA, метод IFT)	<1:100	Титр	<1:100 - негативний результат
Гладка мускулатура, антитіла сумарні (ASMA, метод IFT)	1:1000	Титр	<1:100 - негативний результат
Мікросоми печінки і нирок 1, антитіла IgG (LKM-1, кількісне визначення)	2.15	Од/мл	Менше 20.0 - негативний результат Більше або дорівнює 20.0 - позитивний результат
Розчинний антиген печінки/підшлункової залози, антитіла IgG	0.13	R	Менше 1.0 - негативний результат Більше або дорівнює 1.0 - позитивний результат
Антинуклеарні антитіла (ANA, метод IFT)	<1:100	Титр	< 1:100 - негативний результат

Рисунок 3

Цитозольний антиген типу 1 печінки, антитіла IgG	0.04	R	Менше 1.0 - негативний результат Більше або дорівнює 1.0 - позитивний результат
Мікросоми печінки і нирок 1, антитіла IgG (LKM-1, кількісне визначення)	< 2	Од/мл	Менше 20.0 - негативний результат Більше або дорівнює 20.0 - позитивний результат
Розчинний антиген печінки/підшлункової залози, антитіла IgG	0.03	R	Менше 1.0 - негативний результат Більше або дорівнює 1.0 - позитивний результат
SS-A 52/60 (ANA-Screen), антитіла IgG	< 0.2	AI (Індекс антигену)	До 1.0 - негативний результат Більше 1.0 - позитивний результат
Антинуклеарні антитіла (ANA, метод IFT)	1:3200	Титр	< 1:100 - негативний результат

Рисунок 4

клініко-морфологічних даних був діагностований АІН-2, як наслідок — цироз печінки. Розпочата імуносупресивна терапія (immunosuppressive therapy, IST).

2. У хлопчика з необтяженим соматичним і сімейним анамнезом віком 4 роки після перенесеної респіраторної інфекції з'явився довготривалий астеничний синдром. За бажанням батьків проведено біохімічне дослідження, виявлено підвищення рівня трансаміназ більше ніж у 20 разів. При подальшому обстеженні в гастроентерологічному відділенні дитячої лікарні були виключені вірусні гепатити, хвороба Вільсона, дефіцит α 1-антитрипсину, спадкові хвороби накопичення (хвороба Німанна — Піка, тип В, хвороба Гоше, глікогенози, дефіцит лізосомної кислотної ліпази), неалкогольний стеатогепатит, лікарське й токсичне ураження печінки. При імунологічному дослідженні виявлені у високому титрі автоантитіла до гладкої мускулатури ASMA (рис. 3) дозволили діагностувати АІН-1. У медичному комплексі «Шаріте» (Німеччина) було проведено гістологічне дослідження печінки, діагноз АІН-1 підтверджений, призначена IST. На сьогодні, через три роки від початку захворювання, хлопчик отримує підтримуючу терапію преднізолоном і азатиоприном.

При проведенні диференціальної діагностики АІН потрібно пам'ятати про рідкі інфекційні захворювання (ієрсиніоз, псевдотуберкульоз, лістеріоз, амебіаз, жовта лихоманка, лептоспіроз), які можуть супроводжуватися гепатолієнальним синдромом і підвищеним титром автоантитіл. Як ілюстрацію цього ствердження наводимо клінічний випадок.

У дівчини 5 років з необтяженим соматичним і сімейним анамнезом раптово з'явилися скарги на загальну слабкість, субфебрильну температуру, біль у кістках, м'язах, суглобах та абдомінальний біль без чіткої локалізації. При огляді виявлено гепатолієнальний синдром, при лабораторному дослідженні — лейкопенія, підвищення рівня швидкості осідання еритроцитів, подовження протромбінового часу, синдром цитолізу, високий титр антинуклеарних автоантитіл (рис. 4).

Попередній діагноз — криптогенний гепатит. Від проведення трансдермальної біопсії печінки й гістологічного дослідження батьки дитини відмовилися. При обстеженні були виключені вірусні гепатити, хвороба Вільсона, дефіцит α 1-антитрипсину, спадкові хвороби накопичення, неалкогольний стеатогепатит, лікарське й токсичне ураження печінки. При подальшо-

му обстеженні методом імуноферментного аналізу виявлені *Yersinia enterocolitica* IgM, що дозволило діагностувати ієрсиніоз і виключити АІН. Була призначена антибактеріальна терапія. Після одужання зник гепатолієнальний синдром, нормалізувалися лабораторні показники, зникли *Yersinia enterocolitica* IgM, з'явилися *Yersinia enterocolitica* IgG.

За винятком фульмінантного перебігу захворювання з енцефалопатією, АІН добре реагує на імуносупресивну терапію незалежно від ступеня порушення функцій печінки, при цьому зареєстрована частота ремісії до 90 % [73, 87, 89]; лікування потрібно починати негайно для запобігання прогресуванню захворювання. Мета лікування — зменшити або усунути запальний процес у печінці, нівелювати клінічні прояви захворювання, досягти повної ремісії, запобігти подальшому прогресуванню захворювання й розвитку ускладнень, збільшити очікувану тривалість життя [1, 12, 16, 18–20].

У дитячому віці ремісія досягається в 60–90 % пацієнтів залежно від тяжкості захворювання при його маніфестації, швидкості й ступеня відповіді на лікування і визначається як повне клінічне одужання з рівнем трансаміназ, що знаходяться в межах референтних значень [1, 12, 16, 19, 20]. Останніми роками до визначення ремісії були додані ще три критерії: нормалізація рівня IgG, негативні або дуже низькі титри автоантител і гістологічне зникнення запалення в тканини печінки [12, 16]. Гістологічна відповідь, однак, відрізняється від відповіді біохімічної [1, 12, 16, 18–20], а клініко-біохімічно-імунологічна ремісія не завжди відображає гістологічне зникнення процесу, хоча в 95 % пацієнтів є виражене гістологічне покращання в середньому після 4 років ефективного лікування [12, 16, 18, 20]. Оскільки біопсію печінки не можна повторювати часто, у клінічній практиці ремісія вважається повною, якщо визначаються нормальні рівні трансаміназ і IgG, негативні показники ANA і ASMA або вони наявні в низьких титрах ($< 1 : 20$), а anti-LKM-1 і anti-LC-1 становлять $< 1 : 10$ або негативні [1, 12, 16, 18, 20].

Немедикаментозне лікування й загальні заходи при АІН включають: при високій активності й декомпенсації цирозу — напівпостільний режим; рекомендації з харчування в рамках дієти за типом стола № 5: виключення алкоголю; обмеження тваринного жиру; при асциті — обмеження кухонної солі зі збереженням достатньої калорійності й споживанням білка не менше ніж 1,3 г/кг/добу; у пацієнтів з надмірною вагою — гіпокалорійна дієта; у пацієнтів, які отримують кортикостероїди, — саплементация вітаміном D, адекватне споживання кальцію (молоко й молочні продукти); фізичні вправи; вакцинація проти гепатитів А та В і щорічна вакцинація проти грипу; захист від УФО у пацієнтів, які перебувають на імуносупресивній терапії.

Медикаментозне лікування включає імуносупресивну терапію, а також терапію можливих ускладнень.

Незважаючи на те, що цироз присутній у 44–80 % дітей на момент встановлення діагнозу [21], смертність унаслідок АІН у дитячому/підлітковому віці досить низька, і більшість дітей залишаються клінічно стабільними й добре переносять тривале лікування [1, 12].

До цього часу основою терапії практично в усіх схемах лікування дітей є преднізолон, який призначається в дозі 2 мг/кг/добу (до 60 мг/добу), доза поступово знижується протягом 4–8 тижнів з щотижневим меншенням дози паралельно зниженню рівня амінотрансаміназ до підтримуючої дози, яка становить 2,5–5 мг/добу [12, 16, 20, 22]. У більшості пацієнтів 80% зниження рівня амінотрансфераз досягається в перші 2 місяці лікування, але для їх повної нормалізації може знадобитися кілька місяців [12, 18, 22]. Протягом перших 6–8 тижнів лікування щотижня слід перевіряти функціональний стан печінки, щоб мати можливість частішої корекції дози, запобігаючи серйозним побічним ефектам стероїдів [12, 18, 22].

Оскільки і в лікарів, і в батьків, і в самих дітей є побоювання щодо впливу високодозової терапії на зростання, розвиток кісток і косметичні дефекти, усім дітям зазвичай рекомендується ранній початок лікування азатіоприном у дозі від 0,5 до 2 мг/кг/добу або 6-МП у дозі 1,5 мг/кг/добу [1, 12, 22, 23]. Азатіоприн додається до стероїдів через кілька тижнів (зазвичай через 2 тижні), застосування азатіоприну окремо, як підтримуючого режиму, у дітей має певні обмеження з урахуванням його гепатотоксичності. У деяких випадках азатіоприн додається тільки за наявності серйозних побічних ефектів стероїдної терапії або у разі, якщо рівні сироваткових трансаміназ припиняють знижуватися на фоні монотерапії стероїдами, у початковій дозі 0,5 мг/кг/добу. За відсутності ознак токсичності доза азатіоприну збільшується максимум до 2,0–2,5 мг/кг/добу до досягнення біохімічної ремісії.

Слід зазначити, що терапевтична доза кортикостероїдів визначається індивідуальними особливостями дитини, однак використання недостатніх доз імуносупресивних препаратів короткими курсами є неефективним і може викликати формування гормонорезистентності. Відносно зниження дози кортикостероїду єдиної думки не існує. Зниження дози імуносупресивних препаратів проводиться під контролем біохімічного дослідження крові. У першу чергу зменшується доза кортикостероїдів при збереженні початкової дози азатіоприну. Темпи зниження визначаються індивідуально, у середньому з максимальних доз по 5 мг за преднізолоном один раз на 7 днів до досягнення підтримуючої дози, яка в кожного хворого є індивідуальною і в середньому становить 7,5–5–2,5 мг за преднізолоном на добу. У деяких установах вважають доцільним швидко переходити на прийом кортикостероїду через день, щоб максимально скоротити вплив на затримку росту. В інших, навпаки, дотримуються практики за-

стосовування низьких доз преднізолону щоденно [1, 12, 22, 23].

Тривалість застосування максимальних доз азатиоприну визначається індивідуально. Лікування проводиться під контролем загального й біохімічного аналізів крові. При побічних ефектах (нудота, блювання, розвиток цитопенії) дозу препарату зменшують на 50 %, а при неефективності — лікування припиняють. Дозу азатиоприну доцільно залишити незмінною до досягнення підтримуючої дози кортикостероїдів. Зниження дози азатиоприну слід проводити поступово, по 12,5 мг 1 раз на 2 тижні до досягнення підтримуючої, яка є індивідуальною і знаходиться в середньому в межах 12,5–25 мг/добу [1, 12, 20, 22–27].

Контрольні біохімічні дослідження (активність AST і ALT, рівень IgG) у фазі індукції ремісії виконують спочатку 1 раз на тиждень, потім кожні 1–2 тижні. А при підтримуючій терапії — кожні 3 місяці. При призначенні IST, враховуючи можливість розвитку цитопенії, необхідно робити загальний аналіз крові щотижня в перші 8 тижнів лікування, у подальшому — 1 раз на 2–3 тижні.

Рецидив характеризується збільшенням рівня амінотрансфераз у сироватці крові після досягнення ремісії. Рецидиви під час лікування зустрічаються приблизно в 40 % пацієнтів і вимагають тимчасового збільшення дози стероїдів. Важливим моментом рецидиву є відсутність комплаєнсу, що часто спостерігається в підлітків.

У випадках більш агресивного перебігу захворювання ризик рецидиву вище, якщо стероїди призначаються за альтернативними схемами, які використовуються для того, щоб уникнути негативного впливу терапії на ріст дитини. Однак невеликі добові дози стероїдів більш ефективні в підтримці ремісії, мінімізують необхідність застосування їх високих доз при проведенні пульс-терапії під час рецидивів з подальшими більш серйозними побічними ефектами і в результаті не впливають на зростання дитини.

Тривалість максимальних доз кортикостероїдів визначається індивідуально, у середньому пульс-терапію проводять не більше ніж 4 тижні. За цей час, як правило, вдається досягнути суттєвої позитивної динаміки основних клініко-параклінічних проявів захворювання.

Тривалість імуносупресивної терапії в підтримуючих дозах є індивідуальною, але враховуючи, що лише в 10 % хворих після 6-місячного курсу лікування спостерігається покращення гістологічної картини захворювання в печінці, вона в середньому становить 2–3–4 роки [1, 12, 20, 22–27].

Лікування АІН у дітей має проводитися принаймні 2–3 роки, і тільки при стабільно нормальному протягом цього часу рівні трансаміназ і IgG сироватки крові, негативних титрах автоантитіл принаймні протягом року можна намагатися припинити лікування. Перш ніж приймати рішення про припинення лікування, слід повторити біо-

псію печінки й морфологічне дослідження, тому що залишкові запальні зміни навіть при нормальних аналізах крові призведуть до рецидиву [2, 6, 7, 12, 13, 25–27]. При дотриманні цих рекомендацій успішна відміна терапії на тривалий термін можлива у 20 % пацієнтів з АІН-1, але не з АІН-2, у яких при спробі відміни лікування рецидив відзначається в 45 % випадків.

Для лікування рефрактерних до терапії пацієнтів, тобто тих, які не переносять стандартну IST або не реагують на неї і яких часто називають «ті, які важко піддаються лікуванню», для індукції ремісії в дебюті захворювання і з метою зменшення побічних ефектів стероїдів запропоновані альтернативні методи лікування АІН.

Після відміни імуносупресивної терапії пацієнти повинні спостерігатися протягом як мінімум 5 років з контролем рівня AST і ALT, сироваткових IgG і автоантитіл кожні 3 місяці [1, 12, 20, 22–27].

Отже, у більшості випадків АІН відповідає на імуносупресивну терапію. Лікування після встановлення діагнозу повинно бути призначене негайно. За його відсутності АІН, як правило, прогресує до печінкової недостатності, що вимагає трансплантації печінки.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015. 63(4). 971-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
2. Jiménez-Rivera C., Ling S.C., Ahmed N., Yap J., Aglipay M., Barrowman N. et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis Pediatrics. 2015. 136(5). e1237-48. DOI: 10.1542/peds.2015-0578.
3. Mieli-Vergani G., Vergani D. Budesonide for juvenile autoimmune hepatitis? Not yet. *J. Pediatr.* 2013. 163(5). 1246-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.064.
4. Gronbaek L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J. Hepatol.* 2014. 60(3). 612-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.020.
5. Ramachandran J., Sajith K.G., Pal S., Rasak J.V., Prakash J.A., Ramakrishna B. Clinicopathological profile and management of severe autoimmune hepatitis. *Trop. Gastroenterol.* 2014. 35. 25-31. PMID: 25276903.
6. Di Giorgio A., Bravi M., Bonanomi E., Alessio G., Sonzogni A., Zen Y., Colledan M., D'Antiga L. Fulminant hepatic failure of autoimmune aetiology in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. 60(2). 159-64. DOI 10.1097/MPG.0000000000000593.
7. Anania C., De Luca E., De Castro G., Chiesa C., Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21(19). 5813-22. DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5813.
8. de Boer Y.S., van Nieuwkerk C.M., Witte B.I., Mulder C.J., Bouma G., Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology.* 2015. 66(3). 351-62. DOI: 10.1111/his.12558.

9. Miao Q., Bian Z., Tang R., Zhang H., Wang Q., Huang S., Xiao X., Shen L., Qiu D., Krawitt E.L., Gershwin M.E., Ma X. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015. 48(2–3). 226–35. DOI 10.1007/s12016-014-8432-0.
10. Tucker S.M., Jonas M.M., Perez-Atayde A.R. Hyaline droplets in Kupffer cells: a novel diagnostic clue for autoimmune hepatitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015. 39(6). 772–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000395.
11. Villalta D., Girolami E., Alessio M.G. et al. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2016. 30. 41.
12. Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., Czubkowski P., Debray D., Dezsöfi A. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2018 Feb. 66(2). 1. P. 345–360. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001801.
13. Mackay I.R. Autoimmune hepatitis: what must be said. *Exp. Mol. Pathol.* 2012. Vol. 93. P. 350–353.
14. Gregorio G.V., McFarlane B., Bracken P., Vergani D., Mieli-Vergani G. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity.* 2002. 35. 515–519.
15. Anand L., Choudhury A., Bihari C. et al. Flare of Autoimmune Hepatitis Causing Acute on Chronic Liver Failure: Diagnosis and Response to Corticosteroid Therapy. *Hepatology.* 2019. 70. 587.
16. Mack C.L., Adams D., Assis D.N. et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020. 72. 671.
17. Van Gerven N.M., de Boer Y.S., Mulder C.J., van Nieuwkerk C.M. et al. Autoimmune hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. № 19. P. 4651–4661.
18. Wang Q., Yang F., Miao Q. et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2016. 66. 98.
19. Manns M.P., Lohse A.W., Vergani D. Autoimmune hepatitis — Update 2015. *J. Hepatol.* 2015. 62. S100.
20. Liberal R., Grant C.R. Cirrhosis and autoimmune liver disease: current understanding. *World J. Hepatol.* 2016. 8(28). 1157–68. DOI: 10.4254/wjh.v8.i28.1157.
21. D’Agostino D., Costaguta A., Alvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics.* 2013. 132. e526–30. DOI: 10.1542/peds.2011-1900.
22. Floreani A., Libera R., Vergani D., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: contrasts and comparisons in children and adults — a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2013. 46. 7–16. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.08.004.
23. Kumari N., Kathuria R., Srivastav A., Krishnani N., Podda U., Yachha S.K. Significance of histopathological features in differentiating autoimmune liver disease from nonautoimmune chronic liver disease in children. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 2013. 25. 333–7. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835a68a1.
24. Czaja A.J. Nonstandard drugs and feasible new interventions for autoimmune hepatitis: part I. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2012. 11(5). 337–50.
25. de Boer Y.S., Gerussi A., van den Brand F.F. et al. Association Between Black Race and Presentation and Liver-Related Outcomes of Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. 17. 1616.
26. Kerkar N., Czaja A.J., Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Manns M.P., Mayo M.J., Nayfeh T., Majzoub A.M.M. Immunosuppressive Treatment Regimens in Autoimmune Hepatitis: Systematic Reviews and Meta-Analyses Supporting American Association for the Study of Liver Diseases Guidelines. *Hepatology.* 2020. Vol. 72. Issue 2. P. 753–769. <https://doi.org/10.1002/hep.31407>.
27. Noguchi F., Chu P.-S., Taniki N., Yoshida A., Morikawa R., Yamaguchi A., Ikura A., Yamataka K., Hoshi H., Usui Sh., Ebinuma H., Saito H., Kanai T., Nakamoto N. Long-term Observation of Cyclosporine as Second-line Therapy in Adults of Severe Acute Autoimmune Hepatitis. 17 October 2020. Wiley Online Library. <https://doi.org/10.1002/hep.31597>.

Отримано/Received 02.11.2020

Рецензовано/Revised 10.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2020 ■

Information about authors

Olga Yu. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric gastroenterology and nutritiology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4983-1713>
 Olena M. Babadzhanian, PhD, Associate Professor at the Department of pediatric gastroenterology and nutritiology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: lena.linell@i.ua; contact phone: +38 (050) 400 99 09

Белоусова О.Ю., Бабаджян Е.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Проблемные вопросы аутоиммунного гепатита у детей

Резюме. В последнее время все чаще встречается аутоиммунный гепатит (autoimmune hepatitis; АИГ), который, как указано в рекомендациях EASL 2015 года, может быть в любых популяциях и во всех возрастных группах. Этиология АИГ неизвестна, патогенез изучен недостаточно. Триггерные факторы не установлены. Они могут относиться как к средовым, так и к инфек-

ционными агентам. Аутоиммунный гепатит является гетерогенным как по клиническому, так и по серологическим проявлениям, характеризуется широким спектром клинической картины заболевания: от бессимптомного течения до тяжелого, с наличием внепеченочных проявлений, которые могут касаться многих органов и систем, или без них. Манифестация АИГ имеет разно-

образные клинические проявления, не является клинически стабильным процессом, его необходимо исключать у всех пациентов, имеющих симптомы поражения печени. Представлены собственные случаи АИГ у детей с нетипичной манифестацией заболевания. Ключевыми в диагностике АИГ являются обнаружение аутоантител и использование педиатрической балльной шкалы диагностики АИГ. За исключением фульминантного тече-

ния заболевания, АИГ хорошо реагирует на иммуносупрессивную терапию независимо от степени нарушения функций печени. В детском возрасте ремиссия достигается у 60–90 % пациентов в зависимости от тяжести заболевания при его манифестации, скорости и степени ответа на лечение.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит; дети; диагностика

O.Yu. Belousova, O.M. Babadzhanyan

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Problematic issues of autoimmune hepatitis in children

Abstract. Recently, autoimmune hepatitis (AIH) is becoming more common; as stated in the EASL 2015 recommendation, it can occur in any population and in all age groups. The etiology of AIH is unknown, the pathogenesis is insufficiently studied. Factors that directly trigger the autoimmune process have not been established. They can belong to environmental and infectious agents. Autoimmune hepatitis is heterogeneous in both clinical and serological manifestations, is characterized by a wide range of clinical symptoms of the disease: from asymptomatic to severe course, with or without extrahepatic manifestations, which can affect almost all organs and systems. AIH has a variety of clinical manifes-

tations, it is not a clinically stable process, it should be excluded in all patients with symptoms of liver damage. Own observations of children with AIH with atypical manifestations of the disease are presented. Positive autoantibodies and the use of a pediatric scale are the keys in AIH diagnosis. With the exception of the fulminant course of the disease, AIH responds well to immunosuppressive therapy regardless of the degree of liver dysfunction. In childhood, remission is achieved in 60–90 % of patients depending on the severity of the disease at its manifestation, speed and degree of response to treatment.

Keywords: autoimmune hepatitis; children; diagnosis