

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-126-129

УДК 616.36-002-085]-053.2

Аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени в педиатрической практике

Гуменюк О.И.¹, Голобоков Д.О.¹, Малахов Г.А.¹, Черненко Ю.В.¹, Сулейманова Р.Р.¹, Волкова О.В.²¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия² Клиническая больница им. С.Р. Миротворцева СГМУ, Саратов, Россия

A clinical case of autoimmune hepatitis with outcome in cirrhosis of the liver in pediatric practice

O.I. Gumeniuk¹, D.O. Golobokov¹, G.A. Malahov¹, Yu.V. Chernenkov¹, R.R. Sulejmanova¹, O.V. Volkova²¹ Federal State budgetary educational institution of higher education "Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky" of the Ministry of Healthcare of the Russia, Saratov, Russia² Clinical Hospital n. a. S.R. Mirotvorzhev SSMU, Saratov, Russia

Для цитирования: Гуменюк О.И., Голобоков Д.О., Малахов Г.А., Черненко Ю.В., Сулейманова Р.Р., Волкова О.В. Аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени в педиатрической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;173(1): 126–129. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-126-129

For citation: Gumeniuk O.I., Golobokov D.O., Malahov G.A., Chernenkov Yu.V., Sulejmanova R.R., Volkova O.V. A clinical case of autoimmune hepatitis with outcome in cirrhosis of the liver in pediatric practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173(1): 126–129. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-126-129

✉ *Corresponding author:*

Гуменюк Ольга Игоревна
Olga I. Gumeniuk
saroshum@mail.ru

Гуменюк Ольга Игоревна, кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, доцент, к.м.н.

Голобоков Д.О., кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, студент

Малахов Г.А., кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, студент

Черненко Ю.В., кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.

Сулейманова Р.Р., кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, студент

Волкова О.В., заведующая клиникой госпитальной педиатрии

Olga I. Gumeniuk, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Associate Professor, MD

D.O. Golobokov, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, student

G.A. Malahov, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, student

Yu. V. Chernenkov, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Head of the Department, Professor, MD, PhD

R. R. Sulejmanova, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, student

O.V. Volkova, Head of the Department of Hospital Pediatrics

Резюме

Представлен клинический случай аутоиммунного гепатита с формированием микронодулярного цирроза печени у юноши 15 лет. Диагноз установлен в возрасте 11 лет. Заболевание манифестировало симптомами холестаза и интоксикации после перенесенной герпетической инфекции. Диагноз подтвержден на основании выявленного диагностического титра антигладкомышечных антител (SMA) в титре 1:1520. Количество баллов по упрощенной диагностической шкале IAIG составил 6 баллов. Пациент находится на комбинированной иммуносупрессивной терапии метилпреднизолоном и азатиоприном с положительным эффектом.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, антинуклеарные антитела, антигладкомышечные антитела, иммуносупрессивная терапия

Summary

A clinical case of autoimmune hepatitis with outcome of micronodular cirrhosis of the liver in a young man of 15 years is presented. The diagnosis is made at the age of 11 years. The disease is manifested by symptoms of cholestasis and intoxication after a herpetic infection. Autoimmune hepatitis has been confirmed on the basis of the detected diagnostic titer of antiglycocalyx antibodies (SMA) in a titer of 1: 1520. The number of points on the simplified IAIG diagnostic scale was 6 points. Patient is receiving combination immunosuppressive therapy with prednisone and azathioprine with a positive effect.

Keywords: autoimmune hepatitis, antinuclear antibodies, smooth muscle antibody, immunosuppressive therapy

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое заболевание печени, характеризующееся гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител, ассоциированных с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, перипортальным гепатитом при гистологическом исследовании и благоприятным ответом на иммуносупрессию [1–4].

АИГ рассматривается как относительно редкая болезнь: его распространенность в Европе и США составляет 3–17 случаев на 100 000 населения. В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ составляет 2,0%, причем девочки составляют 75% больных [5].

В зависимости от выявленных аутоантител, АИГ классифицируют на два или три подтипа. АИГ-1 характеризуется наличием антинуклеарных антител (antinuclear antibodies, ANA) и/или антигладкомышечных антител (smooth muscle antibody, SMA) в титре $\geq 1:80$ у взрослых и $\geq 1:20$ у детей. АИГ-2 характеризуется наличием специфических антител типа 1 к микросомам печени/почек (анти-LKM1), или анти-LKM типа 3 (анти-LKM3), и/или антител к цитозольному антигену печени типа 1 (анти-LC1) [5–8]. АИГ 2-го типа составляет около 3–4% всех случаев АИГ, большую часть больных составляют дети от 2 до 14 лет [3, 5, 7, 9, 10].

Некоторыми авторами выделяется третий подтип — АИГ-3, при котором обнаруживаются аутоантитела к растворимым печеночным антигенам (анти-SLA), идентичным антителам к белкам печени/поджелудочной железы (анти-LP). У детей по серологическому типу выделяют два подтипа АИГ. Три четверти пациентов с любым типом АИГ — это пациенты женского пола [8].

В качестве основного этиологического фактора развития аутоиммунного гепатита рассматривается генетическая предрасположенность с нарушением иммунореактивности организма. Триггерами называются вирусы кори, гепатита С, Эпштейн-Барр, бактерии, дрожжеподобные грибы (гипотеза мимикрии); лекарственные препараты (препараты интерферона, НПВС, нитрофуранов, кетоконазола и др.). В патогенезе АИГ ведущую роль играет повышение синтеза цитокинов, усиливающих экспрессию HLA I класса и активирующих экспрессию HLA II класса на клетках печени с активацией специфических клеточных и гуморальных реакций (аутореактивных иммунокомпетентных Т-клеток и В-лимфоцитов) с последующим развитием [3].

Клиника АИГ вариабельна, возможно, фульминантное течение с летальным исходом, латентная манифестация или развитие симптомов острого вирусного гепатита (вегетативные проявления, лихорадка, желтуха, диспепсия, абдоминальный синдром, гепатоспленомегалия, кожные высыпания, артралгия) [3, 7].

Диагностика АИГ основывается на типичных клинических, лабораторных, инструментальных исследованиях и исключении других причин хронического поражения печени. Из лабораторных методов диагностики наиболее достоверным является определение титра аутоантител в сыворотке крови (ANA, SMA при 1-м типе; anti-LKM, anti-LC 1

при 2-м). Антитела к печеночному растворимому антигену (anti-SLA, анти-SLA/L) единственные аутоантитела, специфичные для АИГ, их определение обладает высокой диагностической значимостью, могут встречаться при всех типах АИГ [3].

Из инструментальных методов диагностики рекомендуется ультразвуковое исследование печени, селезенки, проведение фиброгастродуоденоскопии. Рекомендовано также проведение биопсии печени, при помощи которой возможно определение степени активности процесса, но специфических гистологических признаков АИГ не существует [5, 6].

В 1999 г. IAIHG (International Autoimmune Hepatitis Group Report) предложены критерии диагностики аутоиммунного гепатита на основе балльной системы. Существует также упрощенная диагностическая шкала IAIHG. При использовании указанной шкалы диагноз АИГ очевиден при наличии ≥ 7 баллов; вероятен при ≥ 6 баллов [11–13].

Этиотропная терапия АИГ не разработана. Пациентам, особенно в педиатрической практике, проводится патогенетическая иммуносупрессивная терапия. Предложено несколько схем терапии: монотерапия глюкокортикостероидами; комбинированная терапия (глюкокортикостероиды и иммуносупрессорные антиметаболиты (азатиоприн). В лечении также используется гепатопротекторная терапия. При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии у детей с признаками цирроза в стадии декомпенсации показана трансплантация печени. В настоящее время ведутся экспериментальные исследования в области фармакотерапии АИГ по применению иммуносупрессоров (ингибиторы хемокиновых рецепторов, протеиназ, модуляторы рецепторов сфингозин-1-фосфата), антифибротических агентов, Т-клеточная аутоиммунотерапия (Т-клеточная вакцинация) [1, 13–16].

Мы представляем Вашему вниманию клинический случай АИГ у мальчика-подростка с исходом в цирроз печени.

Больной И. З. 15 лет поступил в клинику госпитальной педиатрии КБ им. С. Р. Миротворцева г. Саратова в ноябре 2019 для обследования и коррекции терапии с жалобами на снижение аппетита, выраженную потливость, повышенную раздражительность, периодические боли в мышцах, головную боль.

Анамнез заболевания: болен с сентября 2015, когда на фоне вирусной инфекции (герпетической этиологии) впервые появилась желтушность склер и кожных покровов, высыпания на коже, температура тела до 40°C, рвота с примесью желчи, ахоличный кал, потемнение мочи. Был госпитализирован в детскую инфекционную клиническую больницу № 5 г. Саратов с диагнозом: Инфекционный мононуклеоз смешанной этиологии (ЦМВ, вирус Эпштейн-Барр). Вторичный гепатит. Выписан после проведенного лечения в удовлетворительном состоянии. По рекомендациям лечащего врача дома принимал препарат интерферона, урсодезоксихолевой кислоты, желчегонный препарат и энтеросорбент. На фоне проводимой терапии

сохранялась желтушность склер, в биохимическом анализе повышение уровня общего билирубина до 65 мкмоль/л, прямого — до 33 мкмоль/л, АЛТ 697 ЕД/л, АСТ 1185 ЕД/л. В декабре 2015 г. поступил в клинику госпитальной педиатрии КБ им. С. Р. Миротворцева г. Саратова для уточнения диагноза. При поступлении в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня АЛТ до 307 ЕД/л, АСТ до 1046 ЕД/л, ГГТ до 107 ЕД/л, общего билирубина до 64,7 мкмоль/л, прямого до 32,5 мкмоль/л. Протеинограмма: гамма-глобулины 22%, общий белок 78,3 г/л, альбумины 25 г/л. В общем анализе крови СОЭ до 40 мм/ч. При УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, селезенки, поджелудочной железы. При эластографии печени установлена стадия фиброза F4. При ФГДС диагностирован хронический поверхностный гастрит, дуоденит.

Проведено определение серологического профиля: выявлены антигладкомышечные антител (SMA) в титре 1:1520, АТ к микросомальным фракциям печени и почек (анти-LKM1) — отрицательные. Проводилась терапия преднизолоном в дозе 35 мг/сут (из расчета 1 мг/кг), с последующим введением цитостатика — азатиоприна 50 мг/сут, гепатопротектора и препарата урсодезоксихолевой кислоты с положительной динамикой. До весны 2016 состояние стабильное, произведена попытка снижения дозы преднизолона и переход на терапию метилпреднизолоном. На фоне терапии биохимический анализ крови был без патологии. По данным ФГДС выявлено усиление венозного рисунка пищевода. По данным статической сцинтиграфии диагностированы выраженные диффузные изменения печени и селезенки, спленомегалия. В декабре 2016 — в биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня трансаминаз до двух норм.

Получал терапию метилпреднизолоном по 4 мг/сут, азатиоприном 50 мг/сут, гепатопротектором, препаратом урсодезоксихолевой кислоты с положительной динамикой — уровни трансаминаз нормализовались.

В январе 2018 г проведено плановое триплексное сканирование брюшного отдела аорты и сосудов печени, выявлены признаки эктазии воротной вены умеренной степени. При ФГДС: эрозивный антральный гастрит, рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-гастрит, дуоденит, h. pylori III ст. обсеменения. В августе 2019 г проведено серологическое исследование, при котором обнаружены АТ к ДНК, а также антиядерные АТ, в связи с чем, доза азатиоприна повышена до 75 мг/сут. Биопсия печени не проводилась по семейным обстоятельствам.

Анамнез жизни: воспитывается дальней родственницей, мать мальчика умерла от лимфогрануломатоза в 2016 г.

Данные объективного исследования при поступлении. Кожные покровы бледные, желтушные,

пальмарная эритема, тремор пальцев кистей, языка. Субиктеричность склер и слизистых. Выраженный дистальный гипергидроз. Спленомегалия. Физическое развитие ниже среднего, гармоничное. Половое развитие соответствует стадии III по Таннеру.

Данные дополнительных методов обследования. Серологическое исследование: диагностический титр IgG, IgM к вирусу простого герпеса и ЦМВ. В биохимическом анализе крови увеличение уровня трансаминаз до 2 норм. При УЗИ органов брюшной полости выявлены эхо-признаки диффузных изменений печени, спленомегалия. По данным ФГДС — расширение вен пищевода I ст. ЭХО-кардиография: диагностирована МАРС (пролапс створок митрального клапана регургитация 1 степени, аномальная хорда левого желудочка). Консультация невропатолога: Цереброастенический синдром с цефалгией напряжения, синдром вегетативной дисфункции. Количество баллов по упрощенной диагностической шкале IAINHG — 6 баллов.

Диагноз: Основной Хронический аутоиммунный гепатит 1 типа с формированием микронодулярного цирроза печени.

Сопутствующий Хронический гастродуоденит, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь. Дуоденогастральный рефлюкс. Ассоциированная герпес-вирусная инфекция (ЦМВ, ВПГ). МАРС (пролапс створок митрального клапана регургитация 1 степени, аномальная хорда левого желудочка). Цереброастенический синдром с цефалгией напряжения, синдром вегетативной дисфункции.

Осложнения: Печеночная недостаточность 1 степени, фиброз печени 4 степени, портальная гипертензия, печеночная форма. Варикозное расширение вен пищевода.

Проведенная терапия. Режим щадящий. Стол № 2 (щадящий вариант диеты). Противовоспалительная терапия: метилпреднизолон по 4 мг/сут (1 таб/сут). Иммуносупрессивная терапия: азатиоприн по 75 мг/сут (1,5 таб по 0,05 г). Гепатопротекторы, желчегонные — препарат урсодезоксихолевой кислоты по 0,25 по 2 капс 1 р/сут; на ночь адеметинонин по 400 мг с физиологической раствором 200 мл в/в капельно 1 р/сут. Препарат антацидного действия (алгелдрат + магния гидроксид) 1 р/сут; препарат ингибитора протонной помпы (омепразол) по 0,02 1 р/сут на ночь.

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: улучшился аппетит, уменьшилась потливость, цефалгический синдром, нормализовались биохимические показатели крови.

Заключение. Особенности данного клинического случая являются следующие: манифестация заболевания после перенесенной герпетической инфекции, мужской пол, комбинированное иммуносупрессивное лечение с положительным ответом.

Литература | References

1. Krawitt E. L. Autoimmune hepatitis // The New England J of Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 54–66.
2. Lohse A. W., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis // The J of Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 171–182.

3. Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита // *J of Hepatol.* Русское издание. — 2015. — Vol.63, № 5. — P. 111–150.
EASL recommendations for the treatment of autoimmune hepatitis. *J of Hepatol.* Russian edition. 2015, Vol. 63, No. 5, pp. 111–150.
4. Ferri Liu P.M., Miranda D.M., Tavares-Fagundes E.D. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: The role of genetic and immune factors // *World J of Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 19, № 28. — P. 4455–4463.
5. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аутоиммунным гепатитом. — 2015. — 18 с.
Baranov A.A. Federal clinical guidelines for the provision of medical care for children with autoimmune hepatitis. 2015, 18 p.
6. Клинические рекомендации. Аутоиммунный гепатит у детей. Союз педиатров России. — 2016. — 26 с.
Clinical recommendations. Autoimmune hepatitis in children. Union of Pediatricians of Russia. 2016, 26 P.
7. Месова А.М., Сексенбаева Р.Е. Аутоиммунный гепатит у детей // *Вестник КазНМУ.* — 2016. — № 3. — С. 1–4.
Mesova A.M., Seksenbaeva R.E. Autoimmune hepatitis in children. *Bulletin of KazNMU.* 2016, No. 3, pp. 1–4.
8. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Маткаш В.В. Аутоиммунный гепатит у детей: современное состояние проблемы // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2018. — № 5. — С. 18–34.
Volynets G.V., Khavkin A.I., Skvortsova T.A., Matkash V.V. Autoimmune hepatitis in children: current state of the problem. *Ros. journal gastro enterology, hepatology, coloproctology.* 2018, No. 5, P. 18–34.
9. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G. K. et al. Review article: autoimmune hepatitis — Current management and challenges // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2013. — № 38. — P. 887–913.
10. Gleeson D., Heneghan M. A. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. — 2011. — № 60. — P. 1611–1629.
11. Alvarez F., Berg P. A., Bianchi F.B. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // *J Hepatol.* — 1999. — № 31. — P. 929–938.
12. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A. J. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // *Hepatol.* — 2008. — № 48. — P. 169–176.
13. Шварц В.Я., Ногаллер А.М. Аутоиммунный гепатит // *Клин. медицина.* — 2013. — № 1. — С. 57–61.
Schwartz V.Ya., Nogaller A.M. Autoimmune hepatitis. *Klin. the medicine.* 2013, No. 1, pp. 57–61.
14. Гундобина О.С. Диагностика и течение аутоиммунного гепатита у детей // *Рос. педиатр. журн.* — 2001. — № 6. — С. 36–37.
Gundobina O.S. Diagnosis and course of autoimmune hepatitis in children. *Ros. pediatrician. journal,* 2001, № 6, pp. 36–37.
15. Тюрина Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В. и соавт. Особенности клинического течения и терапии аутоиммунного гепатита у детей // *Вопросы практич. педиатр.* — 2008. — № 4. — С. 16–20.
Tyurina E.A., Gorelov A.V., Sichinava I.V. et al. Features of the clinical course and therapy of autoimmune hepatitis in children. *Questions practical. pediatrician.* 2008, No. 4, pp. 16–20.
16. Костырко Е.В., Шумилов П.В. Современные методы лечения детей с аутоиммунными заболеваниями печени // *Педиатр. фармакология.* — 2015. — С. 679–685.
Kostyrko E.V., Shumilov P.V. Modern methods of treating children with autoimmune liver diseases. *Pediatrician. pharmacology,* 2015, pp. 679–685.