



Современное состояние проблемы серонегативного аутоиммунного гепатита у детей

Волынец Г.В.¹, Потапов А.С.^{2,3}, Хавкин А.И.⁴

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Талдомская, д. 2, г. Москва, 125412, Россия)

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, (Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, Москва, 119991, Россия)

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия)

⁴ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация; 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, Россия

Для цитирования: Волынец Г.В., Потапов А.С., Хавкин А.И. Современное состояние проблемы серонегативного аутоиммунного гепатита у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 5–12. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-5-12

✉ Для переписки:

Волынец

Галина Васильевна

volynec_g@mail.ru

Волынец Галина Васильевна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отдела гастроэнтерологии; профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО

Потапов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника у детей, заведующий гастроэнтерологическим отделением; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина

Резюме

Серонегативный аутоиммунный гепатит (АИГ) — малоизученная проблема как у взрослых пациентов, так и у детей. Ключом к диагностике АИГ является наличие циркулирующих аутоантител, которые не обнаруживаются при серонегативном АИГ.

Данных о вкладе аутоантител в повреждение гепатоцитов при серонегативном АИГ недостаточно. Наличие плазматических клеток в биоптатах печени пациентов с серонегативным АИГ позволяет предположить, что в его патогенезе участвуют сходные с серопозитивным АИГ физиопатологические механизмы.

В отличие от взрослых, у которых острые проявления заболевания встречаются редко, у детей острые проявления серонегативного АИГ наблюдались у трех четвертей пациентов. Помимо отсутствия аутоантител, диагноз усложняет невысокий уровень гаммаглобулинов в крови при серонегативном АИГ. При серонегативном АИГ часто развивается гепатит-ассоциированная апластическая анемия.

При морфологическом исследовании биоптатов печени может выявляться инфильтрация с доминированием CD8⁺ Т-клеток.

Лечение серонегативного АИГ включает иммуносупрессивную терапию, как и при серопозитивном АИГ.

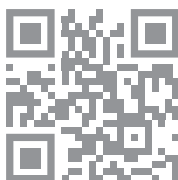
Прогноз при серонегативном АИГ обычно благоприятный.

Хотя серонегативный аутоиммунный гепатит не является редкостью, мало что известно о его диагностике и лечении.

Ключевые слова: серонегативный аутоиммунный гепатит, патогенез, клинические проявления, лечение, прогноз, аутоантитела, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UIYHJZ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-5-12>

The current state of the problem of seronegative autoimmune hepatitis in children

G.V. Volynets¹, A.S. Potapov^{2,3}, A.I. Khavkin⁴

¹ Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev Federal State Autonomous Educational Institution of Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation, (2, st. Taldomskaya, Moscow, 125412, Russia)

² National Medical Research Centre for Children's Health, (2, building 1, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia)

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), (8–2 Trubetskaya str. Moscow, 119991, Russia)

⁴ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, 62 Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia

For citation: Volynets G.V., Potapov A.S., Khavkin A.I. The current state of the problem of seronegative autoimmune hepatitis in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 5–12. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-5-12

✉ **Corresponding author:**

Galina V. Volynets
volynec_g@mail.ru

Galina V. Volynets, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Head of the Gastroenterology Department; Professor of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery of the Federal Postgraduate Educational Institution; ORCID: 0000-0002-5413-9599

Aleksander S. Potapov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Center for Inflammatory Bowel Diseases in Children, Head of the Gastroenterology Department; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the Clinical Institute of Child Health named after. N.F. Filatov; ORCID: 0000-0003-4905-2373

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A.V. Mazurin; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Summary

Seronegative autoimmune hepatitis (AIH) is a poorly understood problem in both adult patients and children. The key to the diagnosis of AIH is the presence of circulating autoantibodies, which are not detected in seronegative AIH.

There is insufficient data on the contribution of autoantibodies to hepatocyte damage in seronegative AIH. The presence of plasma cells in liver biopsies of patients with seronegative AIH suggests that its pathogenesis involves physiopathological mechanisms similar to those of seropositive AIH.

Unlike adults, in whom acute manifestations of the disease are rare, in children's acute manifestations of seronegative AIH were observed in three quarters of patients. In addition to the absence of autoantibodies, the diagnosis is complicated by the low level of gammaglobulins in the blood in seronegative AIH. In seronegative AIH, hepatitis-associated aplastic anemia often develops.

Morphological examination of liver biopsies may reveal infiltration with a predominance of CD8⁺ T cells.

Treatment of seronegative AIH includes immunosuppressive therapy, as for seropositive AIH.

The prognosis for seronegative AIH is usually favorable.

Although seronegative autoimmune hepatitis is not uncommon, little is known about its diagnosis and treatment.

Keywords: seronegative autoimmune hepatitis, pathogenesis, clinical manifestations, treatment, prognosis, autoantibodies, children

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой прогрессирующее хроническое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся нарушениями иммунной регуляции, которые приводят к появлению антител к собственным антигенам, в особенности, к антигенам, экспрессируемым в печени.

Диагноз АИГ основывается на сочетании клинических, биохимических, иммунологических особенностей и исключении других известных

причин заболевания печени, которые могут иметь общие серологические и гистологические особенности с АИГ (например, гепатиты В, С и Е, болезнь Вильсона, неалкогольный стеатогепатит, лекарственное поражение печени) при наличии неоргано-специфических аутоантител. Для подтверждения диагноза и оценки тяжести процесса необходимо морфологическое исследование биоптата печени [1].

Наличие аутоантител значимо не только для диагностики и определения типа АИГ, но и для

наблюдения за активностью заболевания, выбора тактики терапии и определения прогноза.

Поздняя диагностика может увеличить смертность детей, впервые поступивших с острой печеночной недостаточностью, или будет неизбежен цирроз печени вследствие прогрессирующего течения заболевания, если его не лечить.

Ключом к диагностике АИГ является наличие циркулирующих аутоантител, хотя аутоантитела могут присутствовать и при других заболеваниях печени и сами по себе не являются диагностическими (таблица 1).

Аутоантитела считаются положительными, если они присутствуют в разведении 1:40 у взрослых, тогда как у детей, у которых аутоантитела редко бывают положительными в здоровом состоянии, клинически значимым является положительный результат в разведении 1:20 для антинуклеарных аутоантител (ANA) и аутоантител к гладкой мускулатуре (ASMA) или 1:10 для антител к микросомам печени и почек (анти-LKM1).

Обнаружение аутоантител не только помогает в диагностике, но и позволяет дифференцировать АИГ на две формы:

- ANA и SMA специфичны для АИГ 1 типа;
- анти-LKM1 и анти-LC-1 специфичны для АИГ 2 типа.

Антимитохондриальные аутоантитела (АМА) — серологический признак первичного билиарного холангита, наличие которых препятствует диагностике АИГ, хотя сообщалось о редких случаях АМА-положительного АИГ, в том числе у детей. Длительное наблюдение за АМА-положительными пациентами оправдано, поскольку было показано, что у взрослых с АМА-положительным АИГ развиваются клинические, биохимические и гистологические особенности первичного билиарного холангита в течение 3 десятилетий после первого проявления [1].

Серонегативность относится к состоянию, при котором аутоантитела не обнаруживаются, но другие признаки частично или полностью подтверждают диагноз АИГ. Неизвестно, является ли серонегативность лишь вопросом сложности лабораторных исследований или же она подразумевает наличие заболевания с другим патогенезом, клиническими особенностями, алгоритмами лечения и прогнозом.

Эпидемиология

Подробная информация о распространенности серонегативных АИГ, при которых не выявляются

обычные аутоантитела, отсутствует. Серонегативные АИГ составляют 5–20% всех аутоиммунных гепатитов,

Таблица 1.
Аутоантитела
в диагностике
АИГ [2]

Аутоантитела	Целевой антиген	Диагностическое значение
ANA — антинуклеарные аутоантитела	Хроматин, рибонуклеопротеиды	АИГ 1 типа
ASMA — аутоантитела к гладкой мускулатуре	Нитевидный актин (F-актин), виментин, десмин	АИГ 1 типа
LKM тип 1 — антитела к микросомам печени и почек	Цитохром 3450 2D6 (CYP2D6)	АИГ 2 типа
LKM тип 3 — антитела к микросомам печени и почек	Фермент УДФ-глюкоронилтрансфераза-1	АИГ 2 типа Гепатит D
SLA — антитела к растворимому антигену печени/печечно-панкреатическому антигену	Sep (О-фосфосерин) переносящая РНК: Sec (селеноцистеин) переносящая РНК-синтаза	АИГ 1 типа; • Тяжелый АИГ, • Прогнозирует рецидив после лечения, • Ассоциируется с неблагоприятным исходом
p-ANCA (атипичные) — антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела	В-тубулин изотип 5 Белки ядерной пластинки	АИГ 1 типа Первичный склерозирующий холангит
Actin — антиактиновые антитела	Нитевидный (F) актин	АИГ 1 типа
α-Actin — α-актиновые антитела	Нитевидные актин-связывающие белки	Исследуется АИГ 1 типа Прогностический биомаркер
LC-1 — антитела к цитозольному антигену печени типа 1	Формиминотрансфераза циклодеаминаза	АИГ 2 типа
LM — антитела к микросомам печени	Цитохром P450 1A2	Дигидралазин-индуцированный гепатит Аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия
АМА — антимитохондриальные аутоантитела	E2-субъединицы ферментов белкового пируватдегидрогеназного комплекса митохондрий	Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) Перекрестный (overlap) синдром (ПБЦ+АИГ) АИГ 1 типа

и помимо неопределенности относительно того, каких пациентов следует считать серонегативными (некоторые случаи серонегативного АИГ классифицируются как криптогенный гепатит), существует также вероятность ложного-отрицательных результатов при определении аутоантител [3]. Было

показано, что у детей на момент установления диагноза серонегативный АИГ идентифицируется в 27,7% случаев, при этом значительная часть (60%) случаев — это девочки, как и при АИГ 1 типа. Средний возраст на момент обращения составил 5,7 года у пациентов с серонегативным АИГ [4].

Патогенез

При АИГ клетки печени повреждаются в результате совместного патогенного действия клеточного и гуморального факторов иммунитета. Предполагается, что поражение органа-мишени развивается при потере иммунного контроля, провоцируемым вирусом или другими факторами у лиц с генетической предрасположенностью. Потеря иммунной толерантности к антигенам гепатоцитов (этими антигенами считаются асialogликопротеиновые рецепторы, цитозольные антигены печени и растворимые антигены печени) из-за нарушения функционирования регуляторных Т-клеток приводит к активации Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺, которые выделяют такие провоспалительные цитокины, как интерферон- γ и фактор некроза опухоли- α [5]. Показано снижение количества регуляторных Т-клеток в периферической крови пациентов с нелеченым серопозитивным АИГ вместе с увеличением соотношений Трег/Т-клеток и Трег/В-клеток, выявленных при морфологическом исследовании биоптатов печени, и этот результат был связан с миграцией этих клеток в очаг воспаления [6]. Провоспалительные цитокины инициируют повреждение гепатоцитов и приводят к иммунной активации и пролиферации макрофагов, В- и Т-клеток, а также естественных клеток-киллеров. В-клетки впоследствии трансформируются в плазматические клетки, которые производят антитела, служащие инструментами для диагностики при АИГ [5]. Антитела и антигены-мишени, описанные при серопозитивном аутоиммунном гепатите, перечислены в таблице 1.

Т-клетки служат триггерами инициации АИГ и опосредуют активацию гуморального иммунитета [7].

В связи с этим возникает вопрос: «Различен ли патогенез серонегативного АИГ и имеет ли он более легкое течение»? В нормальных условиях Т-клетки инициируют иммунный каскад при серопозитивном АИГ, в то время как воспалительные процессы продолжают с В-клетками. Активированные В-клетки, которые при стимуляции Т-клетками переключаются на плазматические клетки, высвобождают аутоантитела и цитокины/хемокины, вызывают опосредованную аутоантителами активацию комплемента

и макрофагов/дендритных клеток и продолжают способствовать воспалению, представляя антиген Т-клеткам, в то время как, с другой стороны, подавляют противовоспалительное действие Т регуляторных и В-клеток [1, 8, 9].

Полных данных о вкладе аутоантител в повреждение гепатоцитов при серонегативном АИГ недостаточно. Наличие плазматических клеток в биоптатах печени пациентов с серонегативным АИГ позволяет предположить, что в патогенезе серонегативного АИГ участвуют сходные физиопатологические механизмы. Возможно, дефект дифференцировки и созревания В-клеток может нарушать выработку антител, но его влияние на регуляцию Т-клеток сохраняется. Однако доказательств, подтверждающих эту теорию у серонегативных пациентов, недостаточно.

Возможными причинами ложной серонегативности могут быть:

1. Тесты на аутоантитела проведены не в соответствии с рекомендациями:
 - пороговые уровни аутоантител у детей ниже, чем у взрослых.
 - тестирования сыворотки детей необходимо производить в низких разведениях.
2. Используемые методы определения аутоантител могут изначально давать ложноотрицательные результаты из-за интенсивной реакции антиген-антитело у пациентов с острой печеночной недостаточностью и острым гепатитом.
 - В течение заболевания у некоторых пациентов, которые изначально были серонегативными, может наблюдаться сероконверсия.
 - Иммунодепрессанты (кортикостероиды и азатиоприн) могут привести к переходу из серонегативного состояния в серопозитивное.
3. Исследование только стандартных антител ANA, ASMA и анти-LKM, тогда как анти-SLA, анти-LC-1 и других, протестированные методами ELISA или иммуноблоттинга не подлежат изучению во многих центрах.
 - Исследование этих аутоантител и новых антител, которые еще предстоит обнаружить, может снизить количество случаев серонегативного АИГ, когда обычные антитела отрицательны.

Особенности клинических проявлений серонегативного АИГ

Данные, полученные от взрослых пациентов, позволяют предположить, что острые проявления серонегативного АИГ встречаются редко [10]. В то же время у детей острые проявления серонегативного АИГ наблюдались у трех четвертей пациентов [4, 11].

Показано, что при серонегативном АИГ в течение нескольких недель или месяцев, редко — через год после начала заболевания, развивается гепатит-ассоциированная апластическая анемия. У взрослых пациентов с апластической анемией

распространённость гепатит-ассоциированной апластической анемии составляет 5% [12]. Считается, что гепатит-ассоциированная апластическая анемия развивается в результате аутоиммунитета, вызванного неизвестным фактором, хотя подозревается наличие вируса. Хотя гепатит-ассоциированная апластическая анемия может быть диагностирована в любом возрасте, однако

сообщения в основном посвящены педиатрическим случаям [13].

Затруднительной ситуацией для диагностики серонегативного АИГ является спонтанная нормализация трансаминаз без какого-либо лечения. Показано, что повышение уровня трансаминаз не наблюдается после развития гепатит-ассоциированной апластической анемии [14].

Диагностика

Как и в случае с серопозитивным АИГ, патогномичных признаков серонегативного АИГ не существует, поэтому важно исключить другие заболевания, такие как вирусный гепатит, дефицит альфа-1-антитрипсина, метаболические заболевания, такие как болезнь Вильсона, и лекарственно-индуцированные поражения печени.

Одним из важнейших критериев диагностики серопозитивного АИГ является гипергаммаглобулинемия [3]. Помимо отсутствия аутоантител, диагноз еще больше усложняет невысокий уровень гаммаглобулинов в крови, которая нередко встречается при серонегативном АИГ. Хотя при серонегативном АИГ уровень IgG в сыворотке может находиться в пределах возрастной нормы, на фоне лечения может наблюдаться его снижение по сравнению с исходным уровнем [9, 15].

Если у больного обнаружена изолированная стойкая лимфопения без признаков вирусной инфекции, то, скорее всего, в будущем у него разовьётся апластическая анемия. У пациентов с серонегативным АИГ, у которых впоследствии

развивается апластическая анемия, часто обнаруживается лимфопения до развития апластической анемии. Показано, что у этих пациентов снижается количество Т-клеток CD4+ [16].

Для подтверждения диагноза серонегативного АИГ в биоптатах печени важно выявить любые гистопатологические особенности, специфичные для АИГ, хотя некоторые гистопатологические данные можно наблюдать и при других заболеваниях печени. В случаях, когда возникают трудности с диагностикой, а также в исследовательских целях используются упрощенные диагностические критерии, разработанные для АИГ [3]. Эта система оценки имеет чувствительность 77% и частоту ложноотрицательных результатов 17%, и эти ложноотрицательные случаи действительно являются серонегативным АИГ [17].

В случаях, когда при иммунофлуоресцентном анализе обычные антитела дают отрицательный результат, повторные тесты с использованием таких методов, как ELISA или иммуноблоттинг, и исследование других аутоантител могут помочь в диагностике АИГ.

Морфологические особенности серонегативного аутоиммунного гепатита

У взрослых гистопатологические данные, специфичные для серонегативного АИГ, отсутствуют. Однако цирроз печени на поздней гистологической стадии чаще встречается у серонегативных пациентов, чем у серопозитивных [18]. Несмотря на ограниченность данных морфологического исследования биоптатов печени у детей с серонегативным АИГ, часто определяется центрилобулярный некроз, объясняемый острыми проявлениями заболевания [4, 14]. У некоторых детей с серонегативным АИГ и апластической анемией в биоптатах печени может выявляться инфильтрация с доминированием CD8+ Т-клеток. [16]. У детей с «острой печёночной недостаточностью неизвестной этиологии», у которых в 25% случаев была

гепатит-ассоциированная апластическая анемия, в биоптатах печени в большинстве случаев выявляется инфильтрация CD8+ Т-клетками. При этом пациенты с диагнозом «острая печеночная недостаточность неизвестной этиологии» фактически полностью соответствовали определению серонегативного АИГ. Однако утверждается, что инфильтрация CD8+ Т-клетками проявляется в различной степени у небольшого числа пациентов с серопозитивным АИГ, хотя в этом отношении необходимы дальнейшие исследования [19].

Мониторинг ответа на лечение представляется лучшим вариантом, позволяющим избежать последствий поздней диагностики АИГ (рисунок 1) [14].

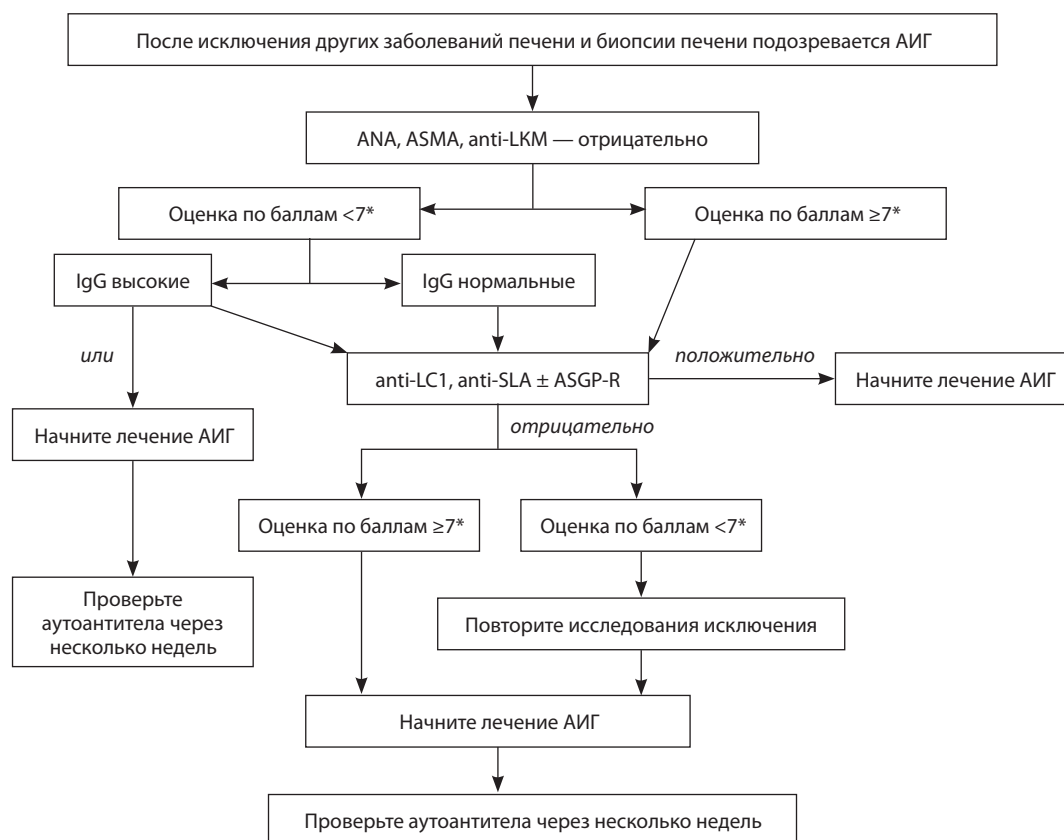
Лечение

Своевременное лечение АИГ позволяет предотвратить такое тяжелое осложнение, как цирроз печени.

Лечение серонегативного АИГ включает иммуносупрессивную терапию, как и при серопозитивном АИГ.

Цель лечения серонегативного АИГ — полное и стойкое биохимическое (нормализация уровня трансаминаз и IgG) и гистологическое разрешение патологического процесса для предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания печени. Клиническое и биохимическое улучшение

Рисунок 1.
Алгоритм
диагностики
серонегативного
аутоиммунного
гепатита
у детей [14].



Примечание.

* — предлагаемые критерии оценки для диагностики ювенильного аутоиммунного заболевания печени, предложенные ESPGHAN 2018 [1]. Сокращения: АИГ — аутоиммунный гепатит; ANA — антинуклеарные антитела; ASMA — антитела к гладкой мускулатуре; LKM — антитела к микросомам печени и почек; IgG: иммуноглобулин G; LC1 — антитела к цитозольному антигену печени типа 1; SLA — антитела к растворимому антигену печени/печечно-панкреатическому антигену; ASGP-R — рецептор азиалогликопротеина.

ождается сразу после начала лечения [3]. Даже если уровень IgG невысокий, на фоне лечения часто ожидается его снижение до пределов возрастной нормы, и это можно рассматривать как маркер биохимического ответа. Следует провести повторные тесты на аутоантитела, чтобы наблюдать, станут ли они положительными во время лечения.

Пациенты, у которых развивается апластическая анемия, часто изначально имеют лимфопению, но у пациентов без лимфопении следует оценить, развивается ли лимфопения во время лечения, даже если уровни трансаминаз снижаются при приеме иммунодепрессантов [4, 11, 15].

Апластическая анемия может развиваться даже в раннем периоде индукционной терапии кортикостероидами. При этом можно начать лечение кортикостероидами и продолжить лечение низкими дозами кортикостероидов или кортикостероидами в сочетании с азатиоприном или монотерапией азатиоприном.

Основной проблемой при лечении пациентов с серонегативным АИГ является выбор времени перехода на такие препараты второй линии, как микофенолата мофетил или ингибиторы кальциневрина, когда пациент не отвечает на терапию первой линии. В таких случаях рекомендуется провести повторную дифференциальную диагностику, включая метаболические нарушения, и повторно

проверить статус аутоантител перед началом терапии второй линии.

Ответ на лечение серонегативного АИГ у детей не отличается от ответа на лечение серопозитивных пациентов [4, 11, 15, 16].

Преимущества терапии кортикостероидами спорны даже у пациентов с серопозитивным АИГ с острой печеночной недостаточностью. Выживание без трансплантации печени возможно у пациентов, получающих кортикостероиды, хотя сообщалось о повышенном риске сепсиса и смертности [20, 21].

Прекращение терапии может быть рассмотрено, если в течение не менее двух лет после начала терапии у пациентов с АИГ 1-го типа наблюдается стойкая биохимическая ремиссия и отсутствие прогрессирования фиброза по данным гистологического исследования или фиброэластографии. Из-за высокой частоты рецидивов полная отмена терапии пациентам с АИГ 2-го типа не рекомендуется. Неясно, можно ли прекратить лечение у пациентов с серонегативным АИГ.

Пациентам с острой печеночной недостаточностью и отсутствием ответа на терапию кортикостероидами (если была предпринята попытка стероидной терапии) и пациентам с декомпенсированным циррозом печени показана трансплантация печени.

Таблица 2.
Различия между серопозитивным и серонегативным аутоиммунным гепатитом [14]

Серопозитивные пациенты	Серонегативные пациенты
Высокий уровень IgG	Нормальный уровень IgG (может быть повышен)
Не обнаруживаются аномалии костного мозга	Может обнаруживаться лимфопения (как правило, в начале заболевания), и может развиваться недостаточность костного мозга
При обследовании в дебюте заболевания обнаруживаются аутоантитела	Положительный результат на аутоантитела может развиться после иммуносупрессивной терапии
Начало заболевания обычно приходится на второе десятилетие жизни при АИГ 1 типа и в любом возрасте в первом десятилетии жизни при АИГ 2 типа	Начало заболевания, аналогично АИГ 2 типа, может быть в любом возрасте
Ответ на лечение в целом хороший	Ответ на лечение в целом хороший
Возможна отмена иммунодепрессантов (частота рецидивов при АИГ 2 типа выше, чем при АИГ 1 типа)	Возможна отмена иммунодепрессантов (частота рецидивов неизвестна)

Прогноз при серонегативном аутоиммунном гепатите

Несмотря на ограниченность данных о педиатрических пациентах, у пациентов с серонегативным АИГ прогноз обычно благоприятный. Среднее время до прекращения иммуносупрессивной терапии в 20 из 38 случаев составило 4 года (1–6 лет), а у девяти из тех пациентов, которым иммуносупрессивная терапия была прекращена, диагностировалась апластическая анемия [15]. Пациентам с апластической

анемией возможно проведение трансплантации костного мозга.

У взрослых пациентов с серонегативным АИГ имеется высокий риск развития гепатита после трансплантации печени. Данные по длительному наблюдению детей с серонегативным АИГ отсутствуют [22].

Различия между серопозитивным и серонегативным аутоиммунным гепатитом суммированы в таблице 2.

Заключение

Хотя серонегативный аутоиммунный гепатит не является редкостью, мало что известно о его диагностике и лечении. Однако, основываясь на ограниченных данных, можно заключить следующее. Поскольку при постановке диагноза АИГ у детей достаточно положительного результата аутоантител, при их отсутствии необходимо проводить лабораторные исследования, позволяющие тестировать аутоантитела в низких разведениях или исследовать другие (нетрадиционные)

аутоантитела. Наличие лимфопении указывает на развитие в последующем недостаточности костного мозга и гепатит-ассоциированной апластической анемии. После исключения других причин заболевания печени для предотвращения развития осложнений не следует откладывать начало лечения. Лечение серонегативного АИГ аналогично лечению серопозитивного АИГ. Предполагается, и что прогноз при серонегативном АИГ благоприятный.

Литература | References

1. Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2): 345-360. doi: 10.1097/MPG.0000000000001801.
2. 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(2):671-722. doi: 10.1002/hep.3106.
3. Mieli-Vergani G., Vergani D., Czaja A.J. et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18017. doi: 10.1038/nrdp.2018.17.
4. Islek A., Keskin H. Seronegative autoimmune hepatitis in children: a single-center experience. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021;84(2):305-310. doi: 10.51821/84.2.305.
5. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol.* 2022; 19(2):158-176. doi: 10.1038/s41423-021-00768-8.
6. Diestelhorst J., Junge N., Schlue J., Falk C.S. et al. Pediatric autoimmune hepatitis shows a disproportionate decline of regulatory T cells in the liver and of IL-2 in the blood of patients undergoing therapy. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181107. doi: 10.1371/journal.pone.0181107.
7. Assis D.N. Immunopathogenesis of Autoimmune Hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;15(3):129-132. doi: 10.1002/cld.873.
8. Narkewicz M.R., Horslen S., Belle S.H., Rudnick D.A., Ng V.L., Rosenthal P.; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Prevalence and Significance of Autoantibodies in Children With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):210-217. doi: 10.1097/MPG.0000000000001363.
9. Taylor S.A., Assis D.N., Mack C.L. The Contribution of B Cells in Autoimmune Liver Diseases. *Semin Liver Dis.* 2019;39(4):422-431. doi: 10.1055/s-0039-1688751.
10. Donaghy L., Barry F.J., Hunter J.G. et al. Clinical and laboratory features and natural history of seronegative hepatitis in a nontransplant centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(10):1159-64. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283610484.
11. Czaja A.J. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(3):610-24. doi: 10.1007/s10620-011-2017-z

12. Locasciulli A., Bacigalupo A., Bruno B., Montante B., Marsh J., Tichelli A. et al.; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group (SAA-WP, EBMT). Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *Br J Haematol.* 2010;149(6): 890-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08194.x.
13. Gonnot M., Neumann F., Huet F., Maudinas R., Leblanc T., Lacaille F. Hepatitis-associated Aplastic Anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(5): 553-555. doi: 10.1097/MPG.0000000000003603.
14. Islek A., Tumgor G. Seronegative autoimmune hepatitis in childhood. *World J Clin Pediatr.* 2023;12(3):77-85. doi: 10.5409/wjcp.v12.i3.77.
15. Maggiore G., Socie G., Sciveres M. et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):785-91. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.015.
16. Kemme S., Stahl M., Brigham D. et al. Outcomes of Severe Seronegative Hepatitis-associated Aplastic Anemia: A Pediatric Case Series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(2):194-201. doi: 10.1097/MPG.0000000000002940.
17. Arcos-Machancoses J.V., Molera Busoms C., Julio Tatis E., Bovo M.V., Martín de Carpi J. Accuracy of the Simplified Criteria for Autoimmune Hepatitis in Children: Systematic Review and Decision Analysis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(2):147-155. doi: 10.1016/j.jceh.2018.10.006.
18. Kumari N., Kathuria R., Srivastav A., Krishnani N., Poddar 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(3):333-7. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835a68a1.
19. Chapin C.A., Burn T., Meijome T. et al. Indeterminate pediatric acute liver failure is uniquely characterized by a CD103+ CD8+ T-cell infiltrate. *Hepatology.* 2018;68(3):1087-1100. doi: 10.1002/hep.29901.
20. Kerkar N., Mack C.L. Autoimmune hepatitis in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Bezerra JA, Mack CL, Shneider BL. *Liver Disease in Children*, 5th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2021: 321-332.
21. Vierling J.M., Kerkar N., Czaja A.J. et al. Immunosuppressive Treatment Regimens in Autoimmune Hepatitis: Systematic Reviews and Meta-Analyses Supporting American Association for the Study of Liver Diseases Guidelines. *Hepatology.* 2020;72(2):753-769. doi: 10.1002/hep.31407.
22. Donaghy L., Barry F.J., Hunter J.G. et al. Clinical and laboratory features and natural history of seronegative hepatitis in a nontransplant centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(10):1159-64. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283610484.