



Перекрёстный синдром при болезнях печени у детей: клинический случай и обзор литературы

Волынец Г. В.^{1,2}, Скворцова Т. А.^{1,3}, Никитин А. В.^{1,3}, Хавкин А. И.⁴, Хасанова К. А.^{3,5}, Корочкина Е. С.³, Скобеев Д. А.³

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова, 1, стр. 7, Москва, 117513, Россия)

³ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы (4-й Добрынинский пер., 1/9, Москва, 119049, Россия)

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

⁵ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия)

Для цитирования: Волынец Г. В., Скворцова Т. А., Никитин А. В., Хавкин А. И., Хасанова К. А., Корочкина Е. С., Скобеев Д. А. Перекрёстный синдром при болезнях печени у детей: клинический случай и обзор литературы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 155–162. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-155-162

✉ 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 факультета дополнительного профессионального образования

Скворцова Тамара Андреевна, к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела гастроэнтерологии; доцент кафедры гастроэнтерологии ФДПО; заведующая отделением гастроэнтерологии; главный внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы

Никитин Артём Вячеславович, к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела гастроэнтерологии; ассистент кафедры гастроэнтерологии ФДПО

Хавкин Анатолий Ильич, д. м. н., профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии

Хасанова Ксения Андреевна, к. м. н., заведующий отделением лучевой диагностики — врач-рентгенолог; доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии

Корочкина Евгения Сергеевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики

Скобеев Дмитрий Александрович, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения

* **Иллюстрации 1–8 — на цветной вклейке в журнал (стр. VII–VIII).**

Резюме

У детей аутоиммунные заболевания печени могут проявляться в самых разных формах, включая аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и одновременное присутствие АИГ и ПСХ — «перекрёстный синдром». Важно раннее распознавание перекрёстного синдрома. Диагностика склерозирующего холангита во многом зависит от холангиографической картины, показывающей одиночные или множественные стриктуры с расширением желчевыводящих путей.

Показаны проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения перекрёстного синдрома у детей.

Приводится клинический пример серонегативного аутоиммунного гепатита и склерозирующего холангита в составе перекрёстного синдрома у ребёнка.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный склерозирующий холангит, перекрёстный синдром, дети, диагностика, лечение

EDN: DIXSCU



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-155-162>

Overlap syndrome in liver diseases in children: case report and literature review

G. V. Volynets^{1,2}, T. A. Skvortsova^{1,3}, A. V. Nikitin^{1,3}, A. I. Khavkin⁴, K. A. Khasanova^{3,5}, E. S. Korochkina³, D. A. Skobeev³¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, (2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia)² Pirogov Russian National Research Medical University, (1, bld. 7, Ostrovitjanova str., Moscow, 117513, Russia)³ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation (1/9, 4th Dobryninskij alleyway, Moscow, 119049, Russia)⁴ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russia)⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (8/2 Trubetskaya str. Moscow, 119991, Russia)

For citation: Volynets G. V., Skvortsova T. A., Nikitin A. V., Khavkin A. I., Khasanova K. A., Korochkina E. S., Skobeev D. A. Overlap syndrome in liver diseases in children: case report and literature review. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 155–162. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-155-162

✉ *Corresponding author:*

Galina V. Volynets
volynec_g@mail.ru

Galina V. Volynets, MD, PhD, DSc (Med), Chief Researcher, Head of the Department of Gastroenterology; Professor of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Additional Professional Education; *ORCID: 0000-0002-5413-9599, Scopus Author ID: 8239679700*

Tamara A. Skvortsova, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Gastroenterology; Associate Professor of the Department of Gastroenterology Faculty of Additional Professional Education; head of the gastroenterology department; chief freelance pediatric gastroenterologist of the Moscow Department of Health; *ORCID: 0000-0002-6525-8665*

Artyom V. Nikitin, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Gastroenterology; assistant of the Department of Gastroenterology Faculty of Additional Professional Education; gastroenterologist of the gastroenterology department; *ORCID: 0000-0002-6525-8665*

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Gastroenterology and Hepatology; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Ksenia A. Khasanova, PhD in Medical sciences, Head of the Department of Radiology – Radiologist; Associate Professor of the Department Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy; *ORCID: 0000-0001-6926-3165*

Evgeniya S. Korochkina, doctor-radiologist of the department of radiation diagnostics; *ORCID: 0000-0003-3537-6262*

Dmitry A. Skobeev, pathologist of the pathological anatomy department; *ORCID: 0000-0001-6446-9201*

* **Illustrations 1–8 to the article are on the colored inset of the Journal (p. VII–VIII).**

Summary

In children, autoimmune liver diseases can manifest in a variety of forms, including autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis (PSC), and the co-occurrence of AIH and PSC — the “overlap syndrome.” Early recognition of overlap syndrome is important. Diagnosis of sclerosing cholangitis largely depends on the cholangiographic picture showing single or multiple strictures with dilatation of the biliary tract. The problems of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of overlap syndrome in children are shown.

A clinical example of seronegative autoimmune hepatitis and sclerosing cholangitis as part of a cross syndrome in a child is given.

Key words: autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune sclerosing cholangitis, crossover syndrome, children, diagnosis, treatment

Введение

Аутоиммунные заболевания печени сложно диагностировать, и также трудно выявить их причины. У детей они могут проявляться в самых разных формах, включая аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и одновременное присутствие АИГ и ПСХ — «перекрёстный (overlap) синдром», также часто называемый «аутоиммунный склерозирующий холангит» (АСХ) [1, 2], предполагая, что клинические профили перекрёстного синдрома ПСХ/АИГ и АСХ не отличаются друг от друга, а скорее

представляют собой «воспалительную» фазу ПСХ, которая проявляется на более ранних стадиях течения заболевания, а затем, в более старшем возрасте, переходит в более классический фенотип ПСХ [3]. Эти мнения основаны на отсутствии поддающейся определению этиологии заболевания.

В гепатологии термин «перекрёстный синдром» является клиническим описанием различных форм аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний, включающих АИГ, АСХ и ПСХ [4]. В педиатрии для обозначения перекрёстного синдрома часто

используется термин «аутоиммунный склерозирующий холангит» (АСХ), однако часто звучит мнение, что это отдельный патологический процесс. При АСХ у пациентов, как правило, наблюдается улучшение уровня сывороточных трансаминаз при проведении иммуносупрессивной терапии [5, 6].

Раннее распознавание перекрёстного синдрома важно как для ведения пациентов, так и для

прогноза. Из-за совпадающих клинических проявлений, сходного паттерна аутоантител и гистологических изменений, часто бывает трудно идентифицировать АИГ+ПСХ у детей. Диагностика склерозирующего холангита во многом зависит от холангиографической картины, показывающей одиночные или множественные стриктуры с расширением желчевыводящих путей [7].

Эпидемиология

В глобальных педиатрических исследованиях [8] сообщалось, что до трети детей с ПСХ имеют одновременно АИГ («вероятный» или «определенный» в соответствии с упрощенной балльной системой оценки АИГ), которое сопоставимо с данными обследований взрослых, о которых сообщалось в одноцентровом исследовании с использованием оригинальной балльной системы оценки IAING в Норвегии [9]. Однако более современные исследования, использующие пересмотренную балльную систему оценки, сообщают о признаках АИГ у 6–14% взрослых с ПСХ. С другой стороны, распространенность признаков ПСХ при АИГ варьирует от 2% до 10% у взрослых [10, 11] и до 50% у детей [7].

Сторонники представления о том, что перекрёстный синдром ПСХ/АИГ и АСХ отличаются от ПСХ, указывают на различия в фенотипических характеристиках и реакциях на иммуносупрессию, хотя клинические сравнения зависят от способа установления диагнозов. При сравнении проявлений перекрёстного синдрома АИГ/ПСХ с АИГ при перекрёстном синдроме АИГ/ПСХ были более распространены воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — 44% против 18% наряду с положительными антителами рANCA (74% против 36%), более повышенные показатели холестаза (соотношение ЩФ/АСТ 3,96 против 1,14) и более низкий уровень АСТ (102 МЕ/л против 333 МЕ/л) при первоначальном исследовании. По мере роста заболеваемости и распространенности ПСХ [12], фенотипические представления, по-видимому, эволюционировали, и ВЗК все чаще диагностируется и у взрослых, и у детей с перекрёстным синдромом ПСХ/АИГ, чем при АИГ (75% и > 60% соответственно) [13–15]. Изменения толстой кишки также, по-видимому, схожи при АСХ и ПСХ, с более выраженным поражением в правом отделе толстой кишки и сохранной или незначительно изменённой прямой кишкой [16]. Более того, одноцентровое

исследование у детей показало, что у 40% пациентов с АСХ имеются афтозные язвы тонкой кишки [17].

В другом крупном педиатрическом исследовании перекрёстный синдром ПСХ/АИГ по сравнению с ПСХ чаще встречался у пациентов женского пола (45% против 36% при $n = 781$), реже ассоциировался с ВЗК (63% против 82%), чаще — с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, не связанными с ВЗК, и проявлялся более высоким уровнем IgG (23 г/л против 17 г/л), серопозитивностью антител ANA и рANCA, а также более высоким уровнем АЛТ в сыворотке крови (299 ед/л против 161 ед/л) [13]. Данные итальянской серии исследований также подчеркивают, что гистологически очевидные поражения желчевыводящих путей чаще встречаются у детей с АИГ и ВЗК, чем у детей только с АИГ (8/12 против 6/38) [18]. В свою очередь, взрослые с перекрёстным синдромом ПСХ/АИГ, как правило, на момент установления диагноза моложе, чем те, у кого более типичные проявления ПСХ (средний возраст 32 против 39 лет соответственно) [15]. Однако данные Международной исследовательской группы ПСХ также показывают, что доля пациентов с перекрёстным синдромом ПСХ/АИГ, у которых развивается ВЗК, увеличивается с течением времени с 44% до 60% (при медиане наблюдения 14,4 года). Это подтверждает, что ПСХ является основным процессом заболевания и подчеркивает, что названия заболеваний не могут быть статичными и эволюционируют в соответствии с клиническими изменениями. Эта концепция принята и в других областях медицины, примером которых является ВЗК. Например, дети с ВЗК в раннем возрасте часто не могут быть классифицированы как болезнь Крона или язвенный колит до более позднего возраста [19, 20]. Кроме того, изменение названия заболевания в течение первых 5 лет после установления диагноза ВЗК отмечено у 9% взрослых [21].

Этиология

Несмотря на отсутствие определенных триггеров заболевания, мы по-прежнему полагаемся на достижения фундаментальной науки, клинические проявления заболевания, реакцию на лечение и долгосрочные последующие исследования.

Одним из надежных подходов к выявлению факторов риска опасных аутоиммунных заболеваний печени являются исследования ассоциаций в масштабах полногеномного исследования. Такие исследования остаются свободными от гипотез, и их стоит проводить не только на предмет выявления

специфических аллелей риска, но и, что не менее важно, на механистические темы. Риски, связанные с человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA), существуют для всех заболеваний. Интересно, что несмотря на то, что АИГ, по-видимому, наиболее чувствителен к иммуносупрессивной терапии, он связан с относительной малочисленностью идентифицируемых локусов риска, отличных от HLA, по сравнению с холангитом желчных протоков и ПСХ, которые в значительной степени генетически не пересекаются [3, 12].

В то время как возраст при дебюте заболевания может влиять на интенсивность и характер проявления ПСХ, для многих лучшим отражением его естественного течения является длительное наблюдение.

Патогенез

Патологические процессы при аутоиммунных заболеваниях печени происходят в непрерывном режиме, как пространственном, так и временном, и повреждение может варьировать от преимущественно острого гепатита, хронического гепатита, который может быть первичным или вторичным, и фиброзирующей холангиопатии. Проблема по-прежнему заключается в том, что ни АИГ, ни ПСХ не имеют абсолютного диагностического теста, при этом диагноз устанавливается на основе наличия (и относительного отсутствия) специфических для заболевания маркеров. С этой целью исторически совпадающие представления концептуализировались несколькими способами: либо как случайное возникновение двух заболеваний у одного и того же человека, либо как «золотая середина» в совокупности, связанной с двумя различными аутоиммунными заболеваниями печени, либо как уникальное заболевание, отдельное от АИГ и ПСХ (например, АСХ), или патологическое состояние, которое относится к спектру иммунопатологических, и которое может быть

Концепция о том, что АСХ или перекрёстный синдром ПСХ/АИГ имеют отличные от ПСХ характеристики, имеет практическое значение для ведения пациентов, лечения, и стратификации риска.

диагностировано как АИГ или ПСХ с преобладанием на основании его основных признаков — таких как АИГ с признаками билиарной недостаточности или ПСХ с воспалительным началом [3].

Другая актуальная концепция, бросающая вызов существующей догме, вытекает из наблюдений, связывающих передачу сигналов желчными кислотами и функцию иммунных клеток. Микробиом кишечника и желчные кислоты могут модулировать иммунорегуляторную функцию клеток [22–25] и, по аналогии, холестаза в результате повреждения желчных протоков может способствовать иммуноопосредованному повреждению печени, которое гистологически и биохимически проявляется как гепатит с некоторой начальной реакцией на кортикостероиды. Таким образом, хотя термин «первичный» при ПСХ вытекает из неопределенности, связанной с патогенезом, он не исключает важной иммунологической роли в заболевании, которое приводит к воспалению желчевыводящих путей и часто сопутствующему — ВЗК.

Клинические проявления

Клинически, биохимически и гистологически дети с АИГ+АСХ и без АСХ сложно дифференцируемы. Реакция на иммуносупрессивную терапию

также сходная, за исключением того, что пациентам с АИГ+АСХ для достижения ремиссии требуется более длительная терапия [184].

Диагностика

Многие исследования взрослых, в которых использовалась система оценки Международной группы по аутоиммунным гепатитам (International Autoimmune Hepatitis Group — IAHG), чтобы добавить диагноз АИГ пациентам с уже имеющимся ПСХ, у которых достаточно для этого баллов по балльной системе оценки АИГ, диагностируют «перекрёстный синдром». Однако балльная система, разработанная IAHG, не создавалась для этой цели. Её целью было обеспечение однородности в клинических исследованиях АИГ. Оригинальная балльная система показала, что среди взрослых пациентов с ПСХ, диагностированного с помощью ЭРХПГ, 33% получили положительные результаты по крайней мере в отношении «вероятного» АИГ. При этом наиболее распространёнными причинами установления диагноза АИГ были повышенные значения сывороточного IgG (61%), положительные антитела ANA и/или ASMA (22%) и гистологические признаки, характерные для АИГ.

Повышенный уровень АЛТ часто рассматривается как биохимический признак АИГ. Однако у большинства взрослых с ПСХ (без АИГ) уровень АЛТ может быть повышен более чем в 2–3 раза [26, 27].

А у молодых пациентов чаще наблюдается более низкое соотношение ЩФ/АСТ при диагностике заболевания, что может указывать на более «воспалительный» фенотип ПСХ [28].

Показатели, свидетельствующие в пользу АИГ у пациентов с ПСХ, побудили к разработке пересмотренных критериев балльной системы оценки заболевания [9], в которую были введены вычеты баллов за особенности желчевыводящих путей при гистопатологии. Упрощённая балльная система оценки была разработана с принципиально иной целью, чем предыдущая балльная система диагностики АИГ, а именно для выявления пациентов, которым может быть полезна пробная иммуносупрессивная терапия.

Упрощённые критерии IAHG привели к увеличению специфичности с 65% до 90%, а доля случаев, помеченных как «вероятный» АИГ, снизилась с 33% до 9% [29].

Распространённость АИГ при ПСХ зависит от метода, с помощью которого он диагностируется. С этой целью IAHG рекомендует не использовать свою балльную систему для создания в исследованиях подгрупп пациентов с перекрёстным синдромом [30, 31]. Пересмотренная балльная система

оценки IAING, предположительно разработанная для того, чтобы гарантировать, что пациенты с ПСХ не получают слишком высоких баллов, характерных для АИГ, применялась в большинстве исследований для взрослых. Это контрастирует с львиной долей педиатрических исследований с использованием упрощенной балльной системы оценки АИГ 2008 года, которая не учитывает баллы за особенности желчевыводящих путей (табл. 3, табл. 4). Хотя для отличия АСХ от АИГ был предложен специальный педиатрический балл [32]. Данный инструмент еще не прошел валидацию и не может отличить АСХ от ПСХ. Это связано с тем, что пороговая точка легко достижима только при наличии ANA и повышенных значениях IgG, которые наблюдаются у ≈80% и >60% взрослых с ПСХ соответственно [33]. ВЗК, которое развивается

у >70% пациентов с ПСХ, само по себе связано с повышенными значениями IgG [34]. Антитела ANA также обнаруживаются примерно у 40% пациентов с ВЗК [35], и у >65% лиц, проходящих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли [36, 37].

Несмотря на эти наблюдения, случаи ПСХ, которые проявляются одним или несколькими признаками АИГ, будь то биохимические, серологические или гистологические, продолжают классифицироваться как «перекрестный синдром».

Таким образом, название «перекрестный синдром» на протяжении десятилетий был источником беспокойства и ставил вопросы практического ведения пациентов в связи с сопоставлением двух состояний, которые различаются по эпидемиологии, лечению и прогнозу.

Подходы к лечению перекрестного синдрома

Учитывая динамичный характер аутоиммунных заболеваний печени с потенциальной (даже ожидаемой) возможностью того, что АИГ у молодого пациента со временем перерастет в преимущественно билиарное стриктурное заболевание, диагноз АСХ не следует неверно истолковывать как жесткое указание на продолжение иммуносупрессии на неопределенный срок. С другой стороны, при решении

вопроса о возможности отмены иммуносупрессии, целевые показатели ремиссии АИГ не следует применять к пациентам с перекрестным синдромом ПСХ/АИГ. Можно предположить, что, хотя иммуносупрессия уменьшает воспаление паренхимы, это не оказывает благоприятного влияния на повреждение желчных протоков или фиброз.

Исходы перекрестного синдрома

В отличие от рекомендаций по классическому ПСХ, некоторые руководства для детей и взрослых одобряют иммуносупрессивную терапию при перекрестном синдроме АИГ/ПСХ, учитывая, что несколько небольших неконтролируемых исследований указывают на высокие показатели (>70%) биохимического улучшения ± уменьшения воспаления паренхимы при проведении иммуносупрессивной терапии [3, 28, 38–41], несмотря на явное прогрессирование поражений желчевыводящих путей и/или фиброза, определяемых при гистологическом исследовании ткани печени [38, 40].

В исследовании взрослых с перекрестным синдромом АИГ/ПСХ у пациентов с поражением крупных желчных протоков наблюдались наибольшие улучшения биохимических показателей, однако у пациентов развивался онкологический процесс, что влекло за собой трансплантацию печени и/или смерть^[246], иллюстрируя несоответствие между положительной биохимической реакцией и конечным

исходом. В отдельных исследованиях сообщается о более высокой выживаемости пациентов с ПСХ после проведения иммуносупрессивной терапии по сравнению с пациентами, которые лечение не получали [3, 27, 42, 43]. Серии исследований в Европе и Северной Америке подтверждают тот факт, что, несмотря на биохимические улучшения, выживаемость без трансплантации печени аналогична у пациентов с перекрестным синдромом ПСХ/АИГ и классическим ПСХ, но ниже, чем ожидалось, при АИГ. По международным мультицентровым данным, 5-летняя выживаемость без трансплантации печени составляет от 71–85% до 61–92% с момента первого установления диагноза при классическом ПСХ и перекрестном синдроме ПСХ/АИГ соответственно [15, 27]. В свою очередь, в педиатрических исследованиях приводятся данные о 5-летней выживаемости без осложнений, равной 69% и 67% при перекрестном синдроме ПСХ/АИГ и ПСХ с поражением крупных протоков, соответственно [13, 27].

Клинический пример

Девочка, возраст 4,5 года. Ребенок от нормально протекавшей беременности (I беременность), роды срочные, без осложнений, оценка по Апгар 8/9 баллов. Масса тела при рождении 3260 г., длина 52 см. Период ранней адаптации без особенностей. Ранее развитие по возрасту. Наследственность не отягощена.

В возрасте 4-х лет перенесла острую респираторно вирусную инфекцию (ОРВИ) (проводилось

симптоматическое лечение). При лабораторном исследовании в момент заболевания отмечалось повышение уровня АЛТ до 341 ЕД/л, АСТ до 257 ЕД/л, которое было расценено как реактивное на фоне текущей инфекции. Через 2 месяца — повторно переносит ОРВИ с повышением температуры тела до 40°C в течение 7 дней, отмечается увеличение шейных лимфоузлов. При лабораторном исследовании сохранялось повышение уровня АЛТ

до 386 ЕД/л, АСТ до 290 ЕД/л, которое также было расценено как реактивное на фоне текущей инфекции. Ещё через месяц (после выздоровления) проведено контрольное лабораторное исследование, при котором выявлено повышение уровня АЛТ до 615 ЕД/л, АСТ до 662 ЕД/л. Отмечались боли в животе. Для дальнейшего обследования направлена в стационар по месту жительства. При обследовании в стационаре: повышение уровня АЛТ до 607 ЕД/л, АСТ до 701 ЕД/л, ГГТП до 111 ЕД/л, ЛДГ до 1466 ЕД/л, уровень ЩФ 815 ЕД/л. Показатели IgM составили 1,808 г/л, IgG 17,779 г/л. При УЗИ органов брюшной полости отмечены признаки гепатомегалии и диффузные изменения паренхимы печени. Были исключены вирусные гепатиты, активные инфекции. Печёчно-специфические аутоантитела — отрицательные. Выставлен диагноз «Криптогенный гепатит», назначена урсодезоксихолевая кислота 10 мг/кг в сутки.

В возрасте 4,5 лет самотёком обратились в приёмное отделение «Морозовской ДГКБ ДЗ г. Москвы». Для обследования была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение. При осмотре: вес 16 кг, рост 102 см, индекс массы тела 15,3 кг/м². Кожа, видимые слизистые чистые, физиологической окраски. На момент осмотра диспепсии нет, болевой абдоминальный синдром не беспокоит. Живот не увеличен в объеме, мягкий, безболезненный во всех отделах. Пальпаторно край печени ниже реберной дуги (+1 см), по срединной линии + 2–3 см, при пальпации печень плотная, безболезненная, край заострён, поверхность гладкая. Селезёнка не пальпируется. Стул физиологической окраски, без патологических примесей. Клинический анализ крови: Гемоглобин 112,0 г/л, Эритроциты $4,48 \times 10^{12}/л$, Лейкоциты $7,88 \times 10^9/л$, Нейтрофилы $3,23 \times 10^9/л$, Лимфоциты $3,90 \times 10^9/л$, СОЭ 12 мм/час. УЗИ органов брюшной полости: увеличение размеров печени, соотношение сегментов не изменено, передний размер: правая доля 100 мм, левая доля 57 мм, первый сегмент 17 мм. Паренхима печени средней эхогенности, неоднородная за счет порипортально повышенной эхогенности. В проекции IV сегмента определяется образование повышенной эхогенности с гипоехогенным ободком, с четкими ровными контурами размером 10 × 8 мм, кровоток в режиме ЦДК прослеживается. Сосудистый рисунок усилен. Воротная вена в проекции ворот до 5 мм. Желчные протоки не расширены, не деформированы. Холедох в проекции ворот не расширен. В проекции ворот печени определяются неизмененные лимфоузлы размером до 8–9 мм. Произведена непрямая фиброэластометрия печени на аппарате FibroScan Comract 530 ультразвуковым стандартным датчиком (M+). Средний показатель 13,1 kPa, межквартильный размах (IQR) 2,4. IQR/ср. 18%. CAP — 173 dB/m, IQR 44. Заключение: F3 по шкале Metavir — выраженный фиброз печени (показатель при отсутствии фиброза печени должен составлять не более 5,8 kPa).

Проведены дополнительные исследования: Альбумин 41,20 г/л (норма 38,00–47,00); общий белок 76,80 г/л (референсные значения 59,00–72,00); повышен уровень Ig класса G (IgG) до 1536,00 мг/дл. α-фетопротейн 6,18 МЕ/мл (норма 0,00–7,40 МЕ/мл).

ПТИ 84% (норма 70,0–120,0) Фибриноген 1,57 г/л (референсные значения 1,88–4,13 г/л). Церулоплазмин 0,28 г/л (норма 0,20–0,50). α1-антитрипсин 1,77 г/л (норма 0,90–2,0).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись антитела к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр (EBV) — 12,71 ИА, антитела к ядерному антигену EBV — 12,53 КП. Методом ПЦП проводилось определение специфических ДНК герпесвирусных инфекций: CMV, EBV, HHV-6, HSV1–2 — не обнаружены. Определение аутоантител в специализированной лаборатории: ANA, ASMA, AMA-M2, LKM-1, LC-1, SLA/LP, pANCA, cANCA — не обнаружены.

Степень нарушения функции печени — 48% (что соответствует умеренным нарушениям функции — от 25% до 49% согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья).

При проведении компьютерной томографии (КТ): размер печени не увеличен, вертикальный размер правой доли до 123 мм, с ровными, четкими контурами (рис. 1). КТ нативная фаза — образование с четкими контурами, пониженной плотностью, размер 6 × 8 × 8 мм (рис. 1А). КТ артериальная фаза — глобулярное накопление контраста по периферии образования (рис. 1Б). КТ венозная фаза — постепенное заполнение образования контрастным препаратом (рис. 1В). КТ отсроченная фаза — образование заполнено контрастным препаратом, изоденсивно с паренхимой печени (рис. 1Г). МРТ T2 — гиперинтенсивное образование с четкими контурами (рис. 1Д).

Желчный пузырь (красная звезда), холедох (белая стрелка), внутрипеченочные протоки (красные стрелки), рис. 9. КТ венозная фаза (аксиальная проекция), рис. 2 А, Б. КТ венозная фаза (коронарная проекция), рис. 2 В, Г. Желчный пузырь не увеличен, контуры его четкие, ровные, стенки не утолщены, содержимое гомогенно. Холедох расширен до 4,6 мм. Некоторое расширение перипортальных желчных протоков до 2,9 мм.

МРХПГ (рис. 3): Желчный пузырь (красная звезда), холедох (розовая стрелка), пузырный проток (желтая стрелка), внутрипеченочные протоки (красные стрелки). Рис. 3А — 3D MRCR THIN. Рис. 3Б — 3D MRCR RT. Желчный пузырь не увеличен, контуры его четкие, ровные, стенки не утолщены, содержимое гомогенно. Холедох расширен до 4,6 мм. Некоторое расширение перипортальных желчных протоков до 2,9 мм.

Проведено гистологическое исследование биоптатов печени (рис. 4–7). В соединительной ткани портальных трактов отмечается воспалительная инфильтрация, представленная преимущественно лимфоцитами и немногочисленными сегментоядерными лейкоцитами и плазматическими клетками (рис. 4). Гепатоциты с оптически «пустой» цитоплазмой. Интерфейсный гепатит, выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (рис. 5). Имеются ложные дольки (овалом выделена ложная долька; отличительный признак — отсутствие центральной вены). Стрелкой указано на портальное воспаление (рис. 6) в порто-портальных септах (инфильтрация плазматическими клетками). По ходу портальных трактов отмечается выраженная пролиферация

желчных протоков мелкого калибра, не имеющих просвет (рис. 7).

Результаты дополнительного обследования:

1. Тандемная масс-спектрометрия (ТМС): по результатам анализа крови методом ТМС данных за наличие наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и нарушений митохондриального β-окисления жирных кислот не выявлено.
2. Определение лизосомной кислой липазы: 0,25 (референсные значения 0,16–1,8).
3. Результаты молекулярно-генетического исследования: методом массового параллельного секвенирования на приборе Illumina проведён анализ 47 генов, патогенные варианты в которых вызывают наследственные заболевания с преимущественным поражением печени: *ABCB11, ABCB4, ABCD3, AGL, AKR1D1, ALAD, ALDOB, ATP7B, ATP8B1, BCS1L, CYP7B1, DGUOK, FAH, FBP1, G6PC, GAA, GALE, GALT, GBA, GBE1, GYS2, HADHA, JAG1, LARS1, LIPA, MPI, MPV17, NBAS, OTC, PFKM, PGAM2, PGM1, PHKA2, PHKB, PHKG2, POLG, PYGL, SCO1, SERAC1, SERPINA1, SLC25A13, SLC37A4, SMPD1, TALDO1, TJP2, TRMU, TWNK*. Патогенных, вероятно патогенных и вариантов неопределённого клинического

значения, соответствующая критериям поиска, не обнаружено.

На основании проведенного обследования у ребенка диагностировано: K73.2 Аутоиммунный гепатит, серонегативный, высокой степени активности с первичным склерозирующим холангитом в составе overlap-синдрома. Осложнения основного заболевания: K74.0 Фиброз печени, выраженный, F3 по шкале METAVIR. Сопутствующие заболевания: D18.0 Гемангиома в 4b сегменте печени.

С учетом возраста ребенка (4,5 года) назначена глюкокортикостероидная терапия (преднизолон) 1 мг/кг в сутки (с поступательным снижением до 5 мг/сутки, для каждого схема снижения индивидуальна) с подключением азатиоприна 1 мг/кг/сутки через 2 недели от начала терапии (постоянный прием). Препараты урсодезоксихолевой кислоты 15 мг/кг/сутки. Жирорастворимые витамины (А, Д, Е). Ингибиторы протонной помпы и/или антациды (на период приема преднизолона). Препараты кальция (на период приема преднизолона). Препараты калия и магния (на период приема преднизолона).

На фоне проводимой терапии через 2 месяца достигнута медикаментозная ремиссия (рис. 8).

Литература | References

1. Kumar N., Poddar U., Yadav R., Lal H., Pani K., Yachha S. K. et al. Autoimmune Sclerosing Cholangitis in Children: A Prospective Case-Control Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021;24(2):154–163. doi: 10.5223/pghn.2021.24.2.154.
2. Mieli-Vergani G., Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child.* 2013;98(12):1012–7. doi: 10.1136/archdischild-2013-303848.
3. Ricciuto A., Kamath B. M., Hirschfield G. M., Trivedi P. J. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? *J Hepatol.* 2023;79(2):567–575. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.030.
4. Homberg J.C., Abuaf N., Bernard O., Islam S., Alvarez F., Khalil S.H. et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of “autoimmune” hepatitis. *Hepatology.* 1987;7(6):1333–9. doi: 10.1002/hep.1840070626.
5. Kogan J., Safadi R., Ashur Y., Shouval D., Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:75–81. doi: 10.1097/00004836-200207000-00016.
6. Wong G.W., Yeong T., Lawrence D., Yeoman A. D., Verma S., Heneghan M. A. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver Int.* 2017;37(3):449–457. doi: 10.1111/liv.13236.
7. Gregorio G.V., Portmann B., Karani J. et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33(3):544–53. doi: 10.1053/jhep.2001.22131.
8. Deneau M.R., El-Matary W., Valentino P.L. et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology.* 2017;66(2):518–527. doi: 10.1002/hep.29204.
9. Boberg K.M., Fausa O., Haaland T., Holter E., Mellbye O. J., Spurkland A., Schrumph E. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1996;23(6):1369–76. doi: 10.1002/hep.510230612.
10. Abdalian R., Dhar P., Jhaveri K., Haider M., Guindi M., Heathcote E. J. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology.* 2008;47(3):949–57. doi: 10.1002/hep.22073.
11. Lewin M., Vilgrain V., Ozanne V. et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology.* 2009;50(2):528–37. doi: 10.1002/hep.23024.
12. Trivedi P.J., Hirschfield G. M. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut.* 2021;70(10):1989–2003. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322362.
13. Deneau M.R., El-Matary W., Valentino P.L. et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology.* 2017;66(2):518–527. doi: 10.1002/hep.29204.
14. Floreani A., Rizzotto E. R., Ferrara F., Carderi I., Caroli D., Blasone L., Baldo V. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(7):1516–22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41841.x.
15. Weismüller T.J., Trivedi P.J., Bergquist A. et al.; International PSC Study Group. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1975–1984.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.038.
16. Ricciuto A., Hansen B.E., Ngo B., Aloï M. et al. Primary Sclerosing Cholangitis in Children With Inflammatory Bowel Diseases Is Associated With Milder Clinical Activity

- But More Frequent Subclinical Inflammation and Growth Impairment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1509–1517.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.048.
17. Bjarnason I., Hayee B., Pavlidis P. et al. Contrasting Pattern of Chronic Inflammatory Bowel Disease in Primary and Autoimmune Sclerosing Cholangitis. *EBioMedicine*. 2015;2(10):1523–7. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.041.
 18. Maggiore G., Bernard O., Mosca A., Ballot E., Johanet C., Jacquemin E. Long-term outcomes of patients with type 1 or 2 autoimmune hepatitis presenting in childhood. *J Hepatol*. 2023;78(5):979–988. doi: 10.1016/j.jhep.2023.01.013.
 19. Kammermeier J., Dziubak R., Pescarin M. et al. Phenotypic and Genotypic Characterisation of Inflammatory Bowel Disease Presenting Before the Age of 2 years. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):60–69. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw118.
 20. Kumar N., Poddar U., Yadav R. et al. Autoimmune Sclerosing Cholangitis in Children: A Prospective Case-Control Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021;24(2):154–163. doi: 10.5223/pghn.2021.24.2.154.
 21. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I., Sauar J., Schulz T., Stray N. et al.; Ibsen Study Group. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSen Study). *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(9):1037–43. doi: 10.1080/00365520600554527.
 22. Bertolini A., Fiorotto R., Strazzabosco M. Bile acids and their receptors: modulators and therapeutic targets in liver inflammation. *Semin Immunopathol*. 2022;44(4):547–564. doi: 10.1007/s00281-022-00935-7.
 23. Campbell C., McKenney P. T., Konstantinovskiy D. et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells. *Nature*. 2020;581(7809):475–479. doi: 10.1038/s41586-020-2193-0.
 24. Hang S., Paik D., Yao L., Kim E., Trinath J., Lu J. et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature*. 2019;576(7785):143–148. doi: 10.1038/s41586-019-1785-z.
 25. Paik D., Yao L., Zhang Y., Bae S. et al. Human gut bacteria produce TH17-modulating bile acid metabolites. *Nature*. 2022;603(7903):907–912. doi: 10.1038/s41586-022-04480-z.
 26. Hirschfield G.M., Chazouillères O., Drenth J. P. et al. Effect of NGM282, an FGF19 analogue, in primary sclerosing cholangitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Hepatol*. 2019;70(3):483–493. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.035.
 27. Trauner M., Gulamhusein A., Hameed B. et al. The Nonsteroidal Farnesoid X Receptor Agonist Cilofexor (GS-9674) Improves Markers of Cholestasis and Liver Injury in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. 2019;70(3):788–801. doi: 10.1002/hep.30509.
 28. Trivedi P.J., Robinson J., Wright T., Bruns T., Li K., Shah H., et al. Biochemical patterns of presentation in primary sclerosing cholangitis: younger age at onset is associated with a lower ALP/AST ratio. *Gut* 2014;63 (Suppl 1): A93–A94. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307263.199.
 29. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–38. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80297-9.
 30. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A. J., Parés A., Dalekos G. N., Krawitt E.L.; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169–76. doi: 10.1002/hep.22322.
 31. Boberg K.M., Chapman R. W., Hirschfield G. M., Lohse A. W., Manns M. P., Schrupf E.; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011;54(2):374–85. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.002.
 32. Hensel K.O., Kyrana E., Hadzic N. et al. Sclerosing cholangitis in pediatric inflammatory bowel disease: early diagnosis and management affect clinical outcome. *J Pediatr*. 2021;238:50–56.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.07.047.
 33. Zeman M.V., Hirschfield G. M. Autoantibodies and liver disease: uses and abuses. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(4):225–31. doi: 10.1155/2010/431913.
 34. Gouni-Berthold I., Baumeister B., Berthold H. K., Schmidt C. Immunoglobulins and IgG subclasses in patients with inflammatory bowel disease. *Hepato gastroenterology*. 1999;46(27):1720–3.
 35. Folwaczny C., Noehl N., Endres S. P., Heldwein W., Loeschke K., Fricke H. Antinuclear autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease. High prevalence in first-degree relatives. *Dig Dis Sci*. 1997;42(8):1593–7. doi: 10.1023/a:1018832608899.
 36. Björnsson H.K., Gudbjörnsson B., Björnsson E. S. Infliximab-induced liver injury: clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment. *J Hepatol*. 2022;76(1):86–92. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.024.
 37. Vaz J.L., Fernandes V., Nogueira F., Arnóbio A., Levy R. A. Infliximab-induced autoantibodies: a multicenter study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):325–32. doi: 10.1007/s10067-015-3140-6.
 38. Gohlke F., Lohse A. W., Dienes H. P. et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 1996;24(6):699–705. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80266-2.
 39. Lüth S., Kanzler S., Frenzel C., Kasper H. U. et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(1):75–80. doi: 10.1097/MCG.0b013e318157c614.
 40. McNair A.N., Moloney M., Portmann B. C., Williams R., McFarlane I. G. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):777–84. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.224_a.x.
 41. Olsson R., Glaumann H., Almer S. et al. High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Intern Med*. 2009;20(2):190–6. doi: 10.1016/j.ejim.2008.06.004.
 42. Boonstra K., Weersma R. K., van Erpecum K. J. et al.; EpiPSC/PBC Study Group. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013;58(6):2045–55. doi: 10.1002/hep.26565.
 43. Creutzfeldt A.M., Piecha F., Schattenberg J. M., Schramm C., Lohse A. W. Long-term outcome in PSC patients receiving azathioprine: Does immunosuppression have a positive effect on survival? *J Hepatol*. 2020;73(5):1285–1287. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.027.

К статье

Перекрёстный синдром при болезнях печени у детей: клинический случай и обзор литературы (стр. 155–162)

To article

Overlap syndrome in liver diseases in children: case report and literature review (p. 155–162)

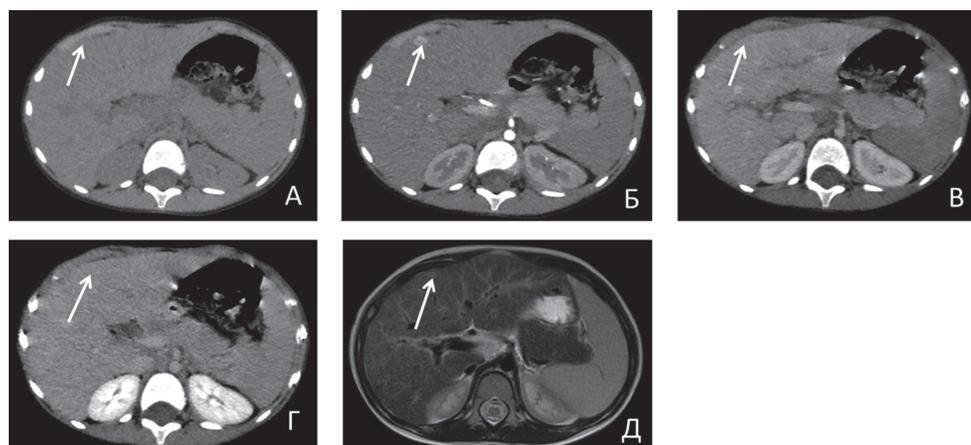


Рисунок 1. Компьютерная томография.

Figure 1. Computed tomography.

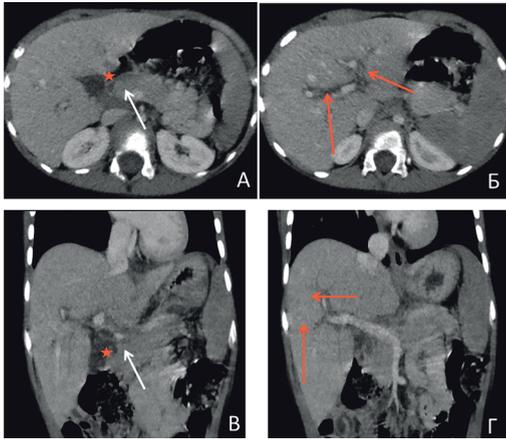


Рисунок 2. Компьютерная томография.

Figure 2. Computed tomography.

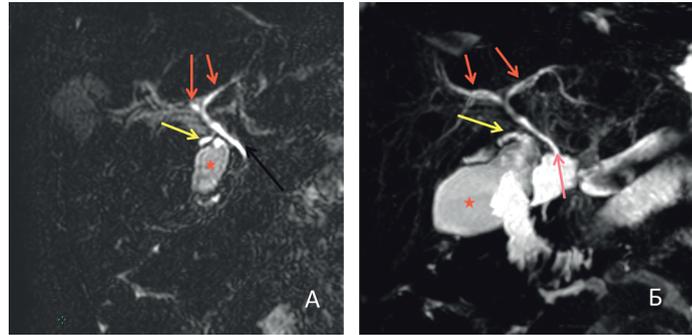


Рисунок 3. Магнитно-резонансная холцистопанкреатография.

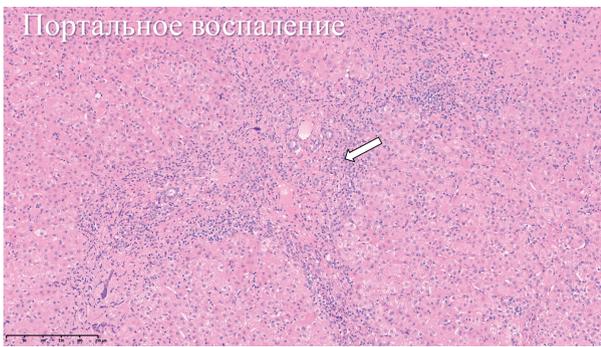


Рисунок 4. Гистологическое исследование биоптата печени.

Figure 4. Histological examination of liver biopsy.

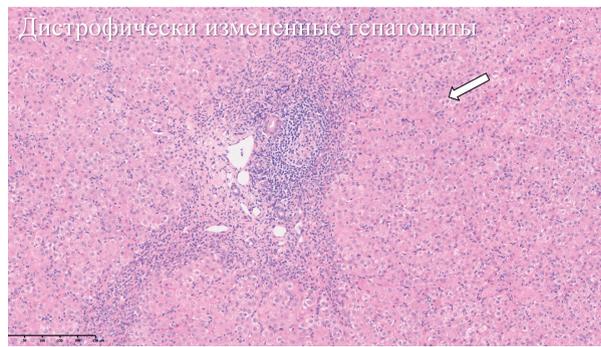


Рисунок 5. Гистологическое исследование биоптата печени.

Figure 5. Histological examination of liver biopsy.



Рисунок 6. Гистологическое исследование биоптата печени.

Figure 6. Histological examination of liver biopsy.

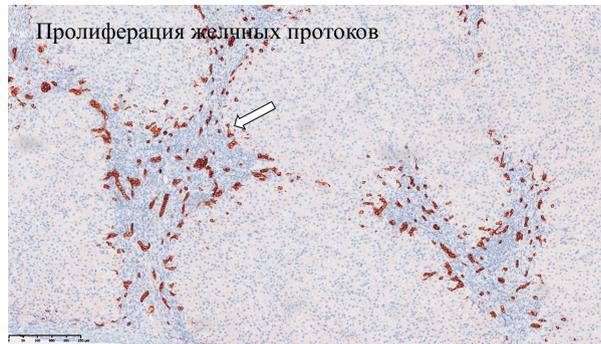


Рисунок 7. Гистологическое исследование биоптата печени.

Figure 7. Histological examination of liver biopsy.

Рисунок 8
Динамика изменений биохимических показателей на фоне проводимой терапии.

Figure 8
Dynamics of changes in biochemical parameters during therapy.

