

УДК 616.36-002-053.2:616-078.73

*В.С. Березенко, Х.З. Михайлюк*

## Особенности манифестации автоиммунного гепатита у детей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.6(86):80-86; doi 10.15574/SP.2017.86.80

**Мета:** вивчити клініко-морфологічні особливості манифестації автоімунного гепатиту (АГ) у дітей.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано анамнез захворювання та життя, спадковий анамнез, клінічну картину, а також оцінено стадію фіброзу (за METAVIR) та гістологічний індекс активності (за Knodell) за результатами морфологічного дослідження біоптату печінки, показники маркерів цитолізу (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гаммаглутамілтрансфераза), холестази (загальний білірубін, лужна фосфатаза), мезенхімально-запальний синдром (загальний білок, тимолова проба, ШОЕ,  $\gamma$ -глобуліни, IgG, ЦИК), порушення білково-синтетичної функції печінки (альбумін, протромбіновий індекс), гіпокоагуляційний синдром (МНО, АЧТЧ) у 26 дітей з дебютом АГ до призначення імуносупресивного лікування.

**Результати.** Автоімунний гепатит у дітей характеризується неспецифічною клінічною картиною, агресивним і високоактивним запальним процесом у печінці, швидким прогресуванням захворювання (стадія фіброзу  $\geq F2$ ). У 50% обстежених дітей діагноз встановлено на стадії цирозу печінки. Тривалість захворювання та висока активність є предикторами прогресування фіброзу печінки.

**Висновки.** Клініка дебюту АГ визначається активністю гепатиту та ступенем порушення функціонального стану печінки. Манифестація АГ найчастіше відбувається у дівчаток пре- та пубертатного віку. Наявність автоімунних захворювань у родині за умов підвищення функціональних проб печінки потребує детального обстеження цих дітей з метою ранньої діагностики АГ.

**Ключові слова:** автоімунний гепатит, манифестація, діти, фіброз, клініка, діагностика.

### Features of the autoimmune hepatitis manifestation in children

*V. S. Berezenko, K.Z. Mykhayluk*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Objective.** To study clinical and morphological features of autoimmune hepatitis manifestation in children.

**Materials and methods.** The studying included anamnesis of disease and life, hereditary anamnesis, clinical presentation, estimated stage of fibrosis (measured on the scale METAVIR) and histological index of activity (Knodell), which based on the results of morphological study of liver biopsy, cytolysis markers (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase), cholestasis (common bilirubin, alkaline phosphatase), mesenchymal-inflammatory syndrome (total protein, thymol test, ESR,  $\gamma$ -globulin, IgG, CIC), violation of protein-synthetic liver function (albumin, prothrombin index) hypocoagulation syndrome (INR, APTT) in 26 children with debut of autoimmune hepatitis before the prescription of immunosuppressive treatment.

**Results:** Autoimmune hepatitis in children is characterized by a nonspecific clinical picture, an aggressive and high-level inflammatory process in the liver, with a rapid progression of the disease (the stage of fibrosis  $\geq F2$ ). The diagnosis was established at the stage of liver cirrhosis in 50% of the examined children. The duration of the disease and high activity of process are predictors of the progression of liver fibrosis.

**Conclusions:** The clinical picture of debut of autoimmune hepatitis determined by the severity of functional state violation of the liver and the activity of process in children. The manifestation of autoimmune hepatitis most often occurs in girls of pre-pubertal age. The presence of autoimmune diseases in the family in conditions of increased functional liver tests requires a detailed examination of these children for the purpose of early diagnosis of autoimmune hepatitis.

**Key words:** autoimmune hepatitis, manifestation, children, fibrosis, clinic, diagnostics.

### Особенности манифестации аутоиммунного гепатита у детей

*В.С. Березенко, Х.З. Михайлюк*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

**Цель:** изучить клинико-морфологические особенности манифестации аутоиммунного гепатита (АГ) у детей.

**Материалы и методы.** Проанализированы анамнез заболевания и жизни, наследственный анамнез, клиническая картина, а также оценены стадия фиброза (METAVIR) и гистологический индекс активности (Knodell) по результатам морфологического исследования биоптата печени, показатели маркеров цитолиза (АлАТ, АсАТ, гаммаглутамилтрансферазы), холестаза (общий билирубин, ЩФ), мезенхимально-воспалительного синдрома (общий белок, тимоловая проба, СОЭ,  $\gamma$ -глобулины, IgG, ЦИК), нарушение белково-синтетической функции печени (альбумин, протромбиновый индекс), гипокоегуляционный синдром (МНО, АЧТВ) у 26 детей с дебютом АГ до иммуносупрессивного лечения.

**Результаты.** Аутоиммунный гепатит у детей характеризуется неспецифической клинической картиной, агрессивным и высокоактивным воспалительным процессом в печени, быстрым прогрессированием заболевания (стадия фиброза  $\geq F2$ ). У 50% обследованных детей диагноз установлен на стадии цирроза печени. Длительность заболевания и высокая активность являются предикторами прогрессирования фиброза печени.

**Выводы.** Клиническая картина дебюта АГ определяется активностью гепатита и выраженностью нарушения функционального состояния печени. Манифестация АГ чаще всего происходит у девочек пре- и пубертатного возраста. Наличие аутоиммунных заболеваний в семье в условиях повышения функциональных проб печени требует детального обследования этих детей с целью ранней диагностики АГ.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, манифестация, дети, фиброз, клиника, диагностика.

### Вступ

Автоімунний гепатит (АГ) — рідкісне про-агресуюче захворювання печінки невідомої етіології, що розвивається в осіб, які втратили імунологічну толерантність до антигенів печінки, на тлі генетично детермінованої схильності, в основі якої лежить зчепність з певними антигенами головного комплексу гістосумісності людини (HLA) — алелями 1-B8-DR3, DR4,

DR7, DR17. Клінічно захворювання перебігає із гіперпродукцією гуморальної ланки імунітету, наявністю гіпергаммаглобулінемії і печінково-воасоційованих сироваткових антитіл та має позитивну реакцію на імуносупресивну терапію [4,10,11]. Морфологічно АГ характеризується наявністю перипортального або більш виразного запалення в печінці [14,19].

Автоімунний гепатит належить до орфанних захворювань, однак у всьому світі спостерігається тенденція до збільшення його поширеності. Ця хвороба зустрічається у всіх вікових та етнічних групах та з найбільшою частотою в пубертатному віці. У 30–40% хворих АГ дебютує до 20 років [11,16,21]. У дітей середній вік початку захворювання — 10–14 років, однак можливий розвиток і на першому році життя. Серед хворих на АГ 80% становлять жінки [8,11].

Сьогодні виділяють три типи захворювання: найбільш поширений (80%) — 1 тип, який характеризується наявністю в крові антинуклеарних антитіл (ANA — у 80% випадків) або антитіл до гладкої мускулатури (SMA — у 63% хворих), а також антитіл до розчинного печінкового антигена (анти-SLA/P) та асоційований з HLA DR3, DR4 і DR1. Цей тип АГ зустрічається переважно в підлітковому віці та має варіабельну клінічну і гістологічну картину, добре піддається лікуванню кортикостероїдами, однак часто після відміни лікування рецидивує. У 14–38% хворих дітей має місце АГ 2-го типу. Він діагностується переважно в дитячому віці, у тому числі у немовлят, та характеризується наявністю антитіл до мікросом печінки і нирок 1 типу (anti-LKM1—14–38%) або цитозольних антитіл 1 типу (anti-LC1—24–32%), а також антитіл до мікросомів печінки та нирок 3 типу (anti-LKM-3), асоціюється із HLA DR3 и DR7. Клінічно і гістологічно цей тип гепатиту характеризується важким і прогресуючим перебігом, погано піддається лікуванню, дає часті рецидиви і вимагає довготривалої підтримуючої терапії. Для 3 типу АГ характерна наявність антитіл до розчинного печінкового антигену (anti-SLA-7—22%), а також антитіл до розчинного панкреатичного антигену (anti-LP) та антитіла до білка Ro 52. Автоімунний гепатит 3 типу має більш важкий перебіг і погано відповідає на кортикостероїдну терапію. Окремо виділяють серонегативний АГ, при якому у 67–88% можуть визначатись антитіла до асіалоглікопротеїнових рецепторів (anti-ASGPR) [1,3,8,11,18].

На відміну від дорослих, у понад 50% дітей АГ діагностується на стадії цирозу та має більш агресивний перебіг, що вимагає швидкого призначення патогенетичної терапії, без якої стає причиною швидкої інвалідизації та високої летальності [2,11,12]. Прогноз у таких хворих визначається своєчасним початком імуносупресивного лікування [3,5,19].

Спектр клінічних проявів АГ є варіабельним, хвороба може перебігати у вигляді гострого гепатиту, хронічного гепатиту, а також цирозу печінки. За спектром клінічних проявів може нагадувати гострий вірусний, медикаментозний, токсичний гепатит. Набагато рідше, у 3–6% випадків, зустрічається фульмінантний АГ, який дебютує із печінкової недостатності. Безсимптомний перебіг захворювання має місце у 25–34% хворих. Симптоми розвиваються у 26–70% пацієнтів у віці від 2 до 120 місяців (середній інтервал 32 місяці). Серонегативний варіант, за якого можливий початок із гострої печінкової недостатності, зустрічається у 19–22% [3].

Гострий початок захворювання може мати два різні прояви. Це загострення недиагностованого чи неправильно діагностованого АГ або справжній гострий АГ без хронічних гістологічних змін [1]. Своєчасна діагностика гострого АГ або фульмінантної печінкової недостатності дуже важлива, оскільки затримка в постановці діагнозу і несвоєчасне лікування призводять до несприятливого прогнозу, в той час як використання імуносупресивних препаратів і стероїдів може виключити необхідність у трансплантації печінки [12,15].

Для діагностики АГ у дорослих Міжнародною групою з вивчення АІГ (IAIHG) у 1993 р. запропонована, а у 1999 р. переглянута бальна система оцінки АГ, яка не застосовується у дітей. У 2008 р. система була переглянута і валідизована для дитячого населення. У дитячій гепатології використовується спрощена діагностична шкала, яка включає чотири категорії: наявність автоантитіл у нижчих діагностичних титрах, ніж у дорослих, підвищення рівня IgG, гістологічні критерії АГ, а також відсутність вірусного гепатиту [5,7,9,14,17,20,21].

Основним способом лікування АГ є імуносупресивна терапія, метою якої є зменшення або ліквідація запалення в печінці, досягнення ремісії і попередження подальшого прогресування захворювання [15].

Враховуючи розмаїття клінічних варіантів АГ, високу частоту безсимптомного перебігу, ми дослідили особливості початку захворювання у дітей, які спостерігалися в центрі дитячої гепатології Інституту.

**Мета** дослідження: вивчити клініко-морфологічні особливості маніфестації АГ у дітей.

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено в Центрі дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і

гінекології НАМН України». У період з 2015 р. по 2016 р. обстежено 26 дітей віком від 1 до 18 років, з яких 8 (30,0%) хлопчиків та 18 (70,0%) дівчаток. Середній вік хворих на момент дослідження становив 10,5 року, найбільша кількість хворих — 58,0% (n=15) — була у віковій групі від 10 до 18 років. Усі хворі мали дебют АГ та не отримували імуносупресивної терапії.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Діагноз АГ встановлено відповідно до міжнародних рекомендацій з вивчення захворювань печінки (European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, 2015). Усім дітям, окрім загальноклінічних досліджень (загальний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові, імунологічне дослідження) проведене визначення в сироватці крові автоантитіл (ANA, Anti-LKM-1, Anti-SMA, anti-LC1), вірусологічне дослідження, для виключення вірусної природи захворювання (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBc IgG, ПЛР DNAHBV, анти-HCV IgG та ПЛР RNA HCV), у всіх дітей були виключені метаболічні захворювання, недостатність альфа-1 анти-трипсину, хворобу Вільсона. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, щитоподібної залози проведені на ультразвуковому апараті MyLab (Esaote S.p.A, Іспанія). З метою діагностики варикозно розширених вен стравоходу всім хворим проведено фіброезофагогастродуоденоскопію на апараті OLYMPUS (SV-150). Для верифікації діагнозу усім пацієнтам виконано пункційну біопсію печінки із морфологічним та імуногістохімічним дослідженням біоптату печінки (з визначенням у тканині печінки експресії CD138 (кластер диференціації 138: мембранний білок, який використовують у якості імунологічного маркера плазматичних клітин). Оцінку цих методів проводили з використанням мікроскопа OLYMPUS BN-2 зі збільшенням від 100 до 400 разів. При виконанні загальногістологічного методу отриманий матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізон. Стадію фіброзу оцінювали за METAVIR, активність — за гістологічним індексом активності (ІГА) за Knodell. За референтними значеннями локальної

лабораторії підвищеними вважали рівень аланінамінотрансферази (АЛТ)  $\geq 40$  ОД/л, аспартатамінотрансферази (АСТ)  $\geq 41$  ОД/л.

Отримані дані опрацьовані статистично з використанням пакету програм Statistica 6.1. Загальностатистичний аналіз включав обчислення медіани (Me) та інтерквартильних інтервалів (UQ-LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона ( $\chi^2$ ) та критерію Фішера (двосторонній); для оцінки різниці між двома незалежними вибірками використовували U-критерій Манна-Вітні. Відмінності вважались статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено, що у більшості (58,0%, n=15) хворих АГ вперше діагностовано у віці 10–18 років, у 35,0% (n=9) — у 5–10-річному віці і лише у 7,0% (n=2) — до 5 років. Автоімунний гепатит II типу був діагностований у однієї дитини 6-місячного віку. Серед обстежених дітей з АГ більшість (69%, n=18) становили дівчатка, а хлопчиків було всього 31% ( $\chi^2=7,69$ ;  $p=0,005$ ). Середній вік дівчаток становив 10 (6–12) років, хлопчиків — 11,5 (8,5–14) років ( $p > 0,05$ ).

У більшості (65,3%, n=17) пацієнтів захворювання маніфестувало у весняно-літній період ( $\chi^2=4,92$ ;  $p=0,02$ ), що може свідчити про роль надмірної інсоляції як тригерного фактору запуску автоімунних реакцій. За даними анамнезу, у 46,2% хворих діагностичний пошук з моменту появи перших скарг до встановлення діагнозу становив 1–1,5 року. У 53,8% (n=14) пацієнтів тривалість хвороби не вдалося встановити у зв'язку зі стертою клінічною симптоматикою. Батьки вважали цих дітей здоровими і не звертались по медичну допомогу. Про труд-

Таблиця 1

**Характеристика обстежених дітей з автоімунним гепатитом (n=26), абс. (%)**

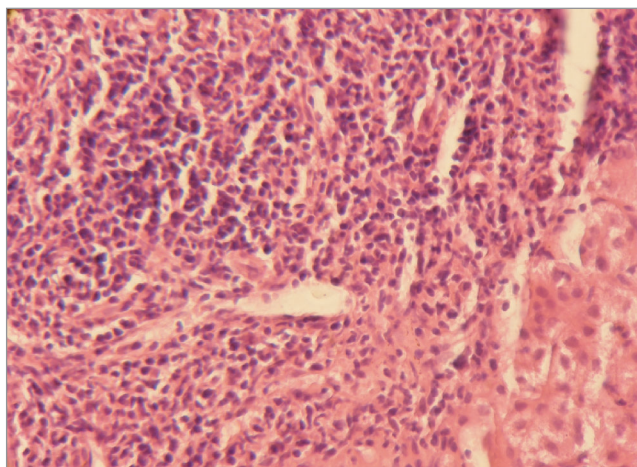
Характеристика	Кількість дітей, абс. (%)
Стать:	
– хлопчики	8 (31,0%)
– дівчатка	18 (69,0%)*
Вік, роки:	
– 0–5	2 (7,8%)
– 6–10	9 (35,0%)
– 10–18	15 (57,2%)
Цироз печінки, стадія за Чайлд-П'ю	
Стадія А	12 (46,2%)
Стадія В	1 (3,8%)
Стадія С	

Примітка: \* — відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ).

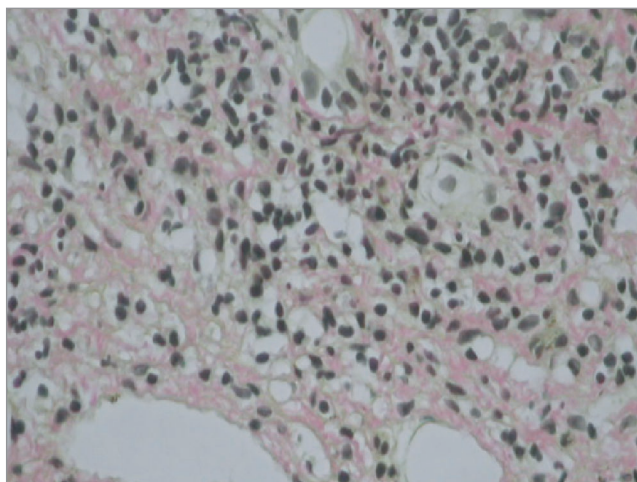
Таблиця 2

**Особливості морфологічного дослідження біоптату печінки у дітей з аутоімунним гепатитом (n=26), абс. (%)**

Ознака	АГ (n=26)
Індекс гістологічної активності (ІГА Knodell)	
1–3 бали (мінімальна)	1 (3,8%)
4–8 бали (низька)	3 (11,5%)
9–12 бали (помірна)	6 (23,0%)
13–18 бали (висока)	16 (61,7%)
Гістологічний індекс склерозу (METAVIR)	
F1	—
F2	9 (34,7%)
F3	4 (15,3%)
F4	13 (50,0%)



**Рис. 1.** Хворий 12 років. Морфологічне дослідження біоптату печінки. Виразна, розповсюджена лімфо-плазмочитарна інфільтрація портального тракту і перипортальної зони. Позитивна імуногістохімічна реакція CD 138. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізеном. Збільшення 200



**Рис. 2.** Хворий 12 років. Балонна дистрофія гепатоцитів різної форми, активація синусоїдальних клітин, порто-центрального септа (F3 METAVIR), ІГА (Knodell) — 9–12 балів. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксилином-еозином. Збільшення 200

нощі в постановці діагнозу свідчить той факт, що лише у 27,0% (n=7) дітей діагноз був запідозрений або встановлений за місцем проживання, у 73,0% (n=19) хворих діагноз встановлено під час обстеження в нашій клініці, з них у 50,0% (n=13) — на стадії цирозу печінки (табл. 1). Пізня діагностика АГ у таких хворих, найімовірніше, пов'язана з малосимптомним перебігом хвороби.

З анамнезу відомо, що в родинах дітей з АГ достатньо високою була частота аутоімунної патології, що свідчить про генетичну схильність до аутоімунних захворювань. Так, у 38,5% (n=10) дітей родичі першого порядку мали різноманітні аутоімунні захворювання, серед яких аутоімунний тиреоїдит — у 11,5% (n=3), ревматоїдний артрит — у 19,0% (n=5), бронхіальна астма — у 3,6% (n=1), цукровий діабет I типу — у 3,6% (n=1).

Усім дітям для встановлення діагнозу була проведена пункційна біопсія печінки із морфологічним дослідженням біоптату.

Гістологічно АГ характеризувався наявністю «інтерфейс гепатиту», із ступінчастими і мостовидними некрозами, лімфо-плазмочитарною інфільтрацією в портальній і перипортальній зонах, емперіоплезом — розеткоподібною регенерацією гепатоцитів та балонною дистрофією. Цироз печінки, індукований АГ, мав риси макронодулярного і формувався на фоні негаснучої активності запального процесу (рис. 1,2).

Встановлено, що у переважної більшості хворих (65,0%, n=17) мав місце прогресуючий характер захворювання (стадія фіброзу F3-4 METAVIR), а також помірний та високий ступінь гістологічної активності, ІГА $\geq$ 9 балів у 84,6% (n=22) хворих. У 50,0% (n=13) хворих виявлені гістологічні ознаки ЦП.

Клінічна картина АГ визначалась ступенем порушення функціонального стану печінки і була максимально представленою у хворих з високо- та помірно активним перебігом АГ. По мірі стихання запального процесу в печінці виразність клінічних проявів зменшувалась та набувала неспецифічного характеру. У 92,3% (n=24) дітей захворювання мало гострий початок, клінічна картина якого була подібна до гострого вірусного гепатиту. У 45,8% з них захворювання мало безсимптомний перебіг і було діагностоване вже на стадії цирозу печінки. У всіх обстежених були прояви астено-вегетативного синдрому (підвищена втомлюваність, емоційна лабільність тощо), в основі якого лежить хронічна неспецифічна інтоксикація, зумовлена ендотоксикозом та вегетативними розладами. Пароксизмальні порушення нічного сну мали 7,8% (n=2), тривожний розлад — 7,8% (n=2). Диспептичний синдром у вигляді зниження апетиту, нудоти, блювоти, метеоризму, порушення випорожнень діагно-

стовано у 76,9% (n=20) хворих. Помірний больовий абдомінальний синдром, який проявлявся ниючими болями в правому підребір'ї чи епігастрії, мав місце у 57,7% (n=15) дітей та, з найбільшою ймовірністю, пов'язаний із супутньою патологією шлунково-кишкового тракту, яка була діагностована у цих хворих. У 92,3% (n=24) хворих виявлені малі печінкові знаки різного ступеня: пальмарна еритема, телеангіектазії, переважно на кистях рук, обличчі та верхньому плечовому поясі. Найбільш повно цей синдром представлений у хворих з високою і помірною активністю АГ (100%) та у 50,0% дітей з низькою та мінімальною активністю запального процесу в печінці. Жовтяницю на шкірі мали 73,0%, з найбільшою частотою в групі з високою та помірною активністю незалежно від стадії фіброзу. Слід зазначити, що незначний свербіж шкіри відмічався лише у двох хворих із високою активністю гепатиту. У 61,5% хворих мали місце прояви геморагічного синдрому у вигляді носових кровотеч. У більшості (75,0%) хворих періодичні носові кровотечі були ще до маніфестації розгорнутої клінічної картини АГ. Гепатомегалію за рахунок збільшення обох часток печінки виявлено у 76,9% дітей. З найбільшою частотою цей симптом зустрічався у хворих з високою та помірною активністю АГ та стадією фіброзу F3 – 4 METAVIR (86,7%). Спленомегалія різного ступеня мала місце у 65,3% обстежених дітей, при цьому у 93,3% дітей зі стадією фіброзу F3-4 та високою і помірною активністю.

Супутні захворювання органів травлення мали 53,8% (n=14) дітей: езофагіт – 26,9%

(n=7); хронічний гастрит – 19,2% (n=5), виразку шлунка – 7,8% (n=2), хронічний коліт – 3,8% (n=1).

У 46,1% (n=12) хворих виявлено різноманітні позапечінкові прояви АГ: автоімунний тиреоїдит – у 19,2% (n=5), автоімунна гемолітична анемія – у 7,6% (n=2), коліт – у 3,8% (n=1), вітиліго – у 3,8% (n=1). Артралгії різного ступеня були у 30,1% (n=8) дітей та мали транзиторний характер. У 23,0% (n=6) дівчаток пубертатного віку спостерігались порушення оваріально-менструального циклу: дисменорея – у 66,7% (n=4), аменорея – у 33,3% (n=2) хворих.

За результатами лабораторного дослідження провідними біохімічними синдромами у дітей з АГ були цитолітичний, мезенхімально-запальний та холестатичний синдроми.

Для характеристики частоти біохімічних проявів усіх дітей ми розділили на дві групи. До першої групи належали діти з високим та помірним індексом гістологічної активності (9–18 балів за Knodell), до другої – діти з низькою та мінімальною активністю (1–8 балів за Knodell).

У дітей з мінімальною та низькою гістологічною активністю в печінці (n=4) за результатами біохімічного дослідження крові: підвищення рівня трансаміназ у межах 3–5 норм (низька біохімічна активність) спостерігалось у 50,0% (n=2), у 50,0% дітей мала місце висока активність (підвищення рівня трансаміназ більше 10 норм). У дітей з помірною та високою гістологічною активністю (n=22) виявлено: у 13,6% (n=3) підвищення рівня трансаміназ

Таблиця 3

**Частота виявлення біохімічних синдромів у дітей з автоімунним гепатитом залежно від індексу гістологічної активності (ІГА) Knodell, Me [UQ-LQ]**

Показник	Частота виявлення	
	Висока та помірна активність, 9–18 балів за Knodell (n=22)	Низька і мінімальна активність, 1–8 балів за Knodell (n=4)
Синдром цитолізу: – АЛТ, Од/л – АСТ, Од/л – ГГТ, Од/л	876 [162–3231] 595,5 [266–860] 80,5 [49–258]*	447 [152–757] 304,5 [87,5–576,5] 46 [41–55]
Імунозапальний: – загальний білок, г/л – $\gamma$ -глобулінів, % – тимолова проба, Од – IgG, г/л	85,9 [83,8–91,1] 24,7 [21,0–39,7] 11,2 [6,9–18,0] 15,2 [12,2–19,9]	75,3 [69,0–82,5] 20,0 [18–22,35] 7,2 [5,0–9,3] 10,1 [7,9–12,3]
Синдром холестази: – гіпербілірубінемія, мкмоль/л – ЛФ, О/л	80,5 [49–258] 282 [220–387]	46 [41–55] 219 [216–251]
Наявність автоантитіл: – ANA – Anti-SMA – Anti-LKM-1 – серонегативний АГ	1:320 [1:160–1:1000] – – –	1:200 [1:80–1:320] – – –

у межах 3–5 норм (низька активність), у 13,6% (n=3) у межах 5–10 норм та у 72,8% (n=16) спостерігалась висока біохімічна активність (>10 норм). Ступінь гістологічної активності і біохімічна активність запального процесу в печінці не мають прямої залежності, про що свідчить той факт, що у 50,0% дітей з мінімальною біохімічною активністю мали високу гістологічну активність (ІГА за Knodell >9 балів), а 13,6% дітей з високою активністю мали підвищення рівнів трансаміназ у межах 3–5 норм (низька активність), за результатами проведеного аналізу.

Як видно з таблиці 3, більшість дітей з АГ мали високу та помірну активність 84,6% (n=22) запального процесу в печінці, лише у 15,4% (n=4) дітей діагностовано мінімальну та низьку активність за результатами гістологічного дослідження. Частота характерних біохімічних синдромів яскравіше представлена в групі дітей із високою та помірною активністю АГ. Так, синдром цитолізу із підвищенням рівня АЛТ більше 10 норм частіше реєструвався в групі дітей з високою та помірною активністю порівняно з дітьми з мінімальною та низькою активністю. Синдром холестазу (підвищення рівня загального білірубіну, ГГТ) та імунозапальний (підвищення загального білка,  $\gamma$ -глобулінів, IgG) у більш високих концентраціях представлені в групі дітей з ІГА Knodell 9–18 балів порівняно з дітьми з ІГА 1–8 бали. Діагностично вищі титри специфічних аутоантитіл у сироватці крові діагностовано в групі дітей з високим та помірним ІГА Knodell. Проведений статистичний аналіз (U-критерій Манна–Вітні) не виявив статистично достовірної різниці між порівнюваними групами у зв'язку з невеликою кількістю дітей у групі з мінімальною і низькою активністю запального процесу в печінці.

Дослідження ЦІК у сироватці крові показало, що їх рівень у 5–10 разів (при нормі <0,025 г/л) підвищений майже у всіх хворих 92,3% (n=24), що є свідченням важливої ролі імунокомплексного механізму в розвитку імунного запалення у дітей з АГ.

У 50,0% (n=13) дітей із цирозом печінки внаслідок АГ виявлено: порушення білково-синтетичної функції печінки, що проявлялось зниженням рівня загального білка (<60 г/л) у 38,4% (n=5), зниженням концентрації альбуміну в сироватці крові (<30 г/л) у 38,4% (n=5), зниженням ПТІ (<70%) у 30,7% (n=4), а також наявністю гіпокоагуляційного синдрому, що



**Рис.3.** Ехоструктурні зміни в паренхімі печінки хворої 12 років (неоднорідність і підвищення ехогенності паренхіми, наявність дрібних тубулярних структур, ущільнення глісонової капсули та міжсегментарних перегородок)

характеризувався подовженням МНО (>1,2) у 84,6% (n=11) хворих та зростанням АЧТХ (>31 с) у 92,3% (n=12).

Як прояв гіперспленізму у дітей із цирозом печінки внаслідок АГ у загальному аналізі крові мали місце: анемія — у 30,8% (n=8), лейкопенія — у 15,3% (n=4), тромбоцитопенія — у 30,8% (n=8) хворих.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини із доплерографією судинної системи печінки показало різну сонографічну картину залежно від активності та ступеня прогресування захворювання. Для АГ були притаманні значні ехоструктурні зміни в печінці, паренхіма якої мала вигляд «зоряного поля», за рахунок неоднорідності і підвищення ехогенності печінки, наявності дрібних тубулярних структур, а також ущільнення глісонової капсули та міжсегментарних перегородок, зміни показників кровотоку в судинах системи портальної вени.

У дітей із прогресуючим перебігом захворювання та розвитком цирозу печінки мали місце: дифузна неоднорідність ехогенності паренхіми печінки з точковими гіперехогенними структурами, дрібновогнищевий характер дифузних змін, звивистість та бугристість контурів печінки при ВЧ-скануванні, надлишок сполучної тканини в міждольовій борозні. Ущільненість і нерівність глісонової капсули, ущільнення стінок судин печінки. Розширення портальної вени, фіброзні зміни по ходу судин системи портальної вени. При доплерометрії зміни кровотоку в печінкових венах та підвищення швидкісних показників у портальній вені (рис. 3,4). Ехографічні прояви портальної



**Рис.4.** Диффузная неоднородность эхогенности паренхимы печени с точечными гиперэхогенными структурами, дрібновогнищцевий характер дифузних змін, звивистість і бугристість контурів печінки

гіпертензії у вигляді розширення портальної вени мало місце у 38,4% (n=10) дітей, селезінкової — у 23,0% (n=6), звивистість селезінкової вени діагностовано у 11,5% (n=3), варикоз стінок жовчного міхура — у 3,8% (n=1). Асцит мав місце у 11,5% (n=3) дітей. Слід зазначити, що ехографічні ознаки цирозу печінки були

у 42,3% (n=11) дітей, в той час як морфологічні критерії цирозу печінки — у 50,0% (n=13), а його клініко-лабораторні прояви — лише у 34,6% (n=9) хворих.

У 26,9% (n=7) дітей з ПГ під час проведення фіброезофагогастроскопії виявлено флектазії стравоходу 1–3 ступеня.

### Висновки

Маніфестація АГ найчастіше відбувається у дівчаток пре- та пубертатного віку. Клінічна картина дебюту визначається активністю гепатиту та ступенем порушення функціонального стану печінки. У половини обстежених дітей діагноз встановлено на стадії цирозу печінки, що є свідченням малосимптомного перебігу АГ.

Оцінка активності патологічного процесу в печінці у дітей з АГ біохімічним та гістологічним методами не є тотожною.

Наявність аутоімунних захворювань у родині, за умов підвищення показників трансаміназ, потребує детального обстеження цих дітей для ранньої діагностики АГ.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Цироз печінки / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова. — Київ, 2011. — С.363–373.
2. Березенко В.С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції: дис. ... д-ра мед. наук / В.С. Березенко. — Київ, 2007.
3. Albert J. Czaja Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions / Albert J. Czaja // *Gut and Liver*. — 2016. — Vol.10, №2. — P. 177–203.
4. Autoimmune hepatitis / Ansgar W. Lohse, Giordina Mieli-Vergani // *Journal of Hepatology*. — 2011. — Vol.55. — P.171–182.
5. Autoimmune hepatitis in childhood: The role of genetic and immune factors / Priscila Menezes Ferri Liu, Debora Marques de Miranda [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol.19(28). — P. 4455–4463.
6. Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases / Henryk Danczygier. — Vol.1, 2010.
7. Czaja A.J. Autoimmune liver disease / A.J. Czaja // *Curr Opin Gastroenterol.* — 2006. — Vol.22(3). — P.234–40.
8. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis / Michael P. Manns, Albert J. Czaja [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol.51, №6. — P.1–21.
9. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children: A challenge for pediatric hepatologists / Priscila Menezes Ferri, Alexandre Rodrigues Ferreira [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol.18(33). — P.4470–4473.
10. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis / Rodrigo Liberal, Charlotte R. Grant, Maria Serena Longhi [et al.] // *Autoimmun Rev.* — 2014.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 63. — P.971–1004.
12. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease WJG 20th Anniversary Special Issues (11): Cirrhosis / Albert J. Czaja // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20(10). — P. 2515–2532.
13. Krawitt E.L. Autoimmune hepatitis / E.L. Krawitt // *Engl. J. Med.* — 2006. — Vol.354(1). — P.54–66.
14. Liver biopsy interpretation in the differential diagnosis of autoimmune liver disease in children / Clara Gerosa, Vassilios Fanos, Daniela [et al.] // *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* — 2013. — Vol.2(2).
15. Manns Michael P. Treatment of Autoimmune Hepatitis / Michael P. Manns, Richard Taubert // *Clinical Liver Disease*. — 2014. — Vol.3, №1.
16. Mieli-Vergani Giordina Autoimmune Hepatitis in Childhood / Giordina Mieli-Vergani, Diego Vergani // *Clinical Liver Disease*. — 2014. — Vol.3, №1.
17. Mileti Elizabeth Validation and Modification of Simplified Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis in Children / Elizabeth Mileti, Philip Rosenthal, Marion G. Peters // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2012. — Vol. 1. — P.417–421.
18. Pathogenesis of autoimmune hepatitis / Liberal R., Longhi M.S., Mieli-Vergani G. [et al.] // *Best Pract Res. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol.25. — P.653–664.
19. Rodrigo Liberal Update on Autoimmune Hepatitis / Rodrigo Liberal, Diego Vergani, Giordina Mieli-Vergani // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. — 2015. — Vol.3. — P.42–52.
20. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis / Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J.[et al.] // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P.169–176.
21. Vergani Diego Autoimmune Hepatitis: Diagnostic Criteria and Serological Testing / Diego Vergani, Giordina Mieli-Vergani // *Clinical Liver Disease*. — 2014. — Vol. 3, №2. — P. 38–41.

### Сведения об авторах:

**Березенко Валентина Сергеевна** — д.мед.н., руководитель отделения деской гепатологии, ученый секретарь ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-26.

**Михайлюк Кристина Зеновьевна** — врач-ординатор отделения детской гепатологии, заочный аспирант ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Статья поступила в редакцию 08.06.2017 г.