

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	5
КОД МКБ-10.....	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	5
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.....	6
СКРИНИНГ.....	6
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	6
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ АИГ.....	7
КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ АИГ.....	7
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АИГ.....	8
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ.....	11
ЛЕЧЕНИЕ АИГ.....	11
Базисная терапия.....	11
Альтернативная терапия.....	13
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ.....	14
ПРОФИЛАКТИКА.....	15
ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ.....	15
ПРОГНОЗ.....	15
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	16
ЛИТЕРАТУРА.....	17

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, рассмотрены, утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., член-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., к.м.н Гундобина О.С., проф., д.м.н. Горелов А.В.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций на основании соответствующих уровней доказательств приводятся при изложении текста рекомендаций (табл. 1,2).

Таблица 1.

Описание системы градации, использованной для присвоения степени силы рекомендации.

Степень	Описание
I	Имеются доказательства, что использование данного диагностического вмешательства или процедуры, медицинской технологии выгодно, полезно и эффективно
II	Имеются противоречивые данные (расхождения во мнениях) о полезности / эффективности использования диагностического вмешательства или иной

	медицинской технологии
<i>IIa</i>	<i>Доказательства / мнения в пользу эффективности / полезности</i>
<i>IIb</i>	<i>Полезность / эффективность слабо подкреплена доказательствами / мнениями</i>
III	Имеются доказательства, что использование данного диагностического вмешательства или процедуры, медицинской технологии не является полезным / эффективным и в некоторых случаях может нанести вред

Таблица 2. Градация доказательности данных

Уровень	Описание имеющихся доказательств
A	Данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях или метаанализов
B	Данные получены в рандомизированном клиническом исследовании (одном) или в нерандомизированных клинических исследованиях
C	Данные, основанные на мнении эксперта, исследованиях случай-контроль или результатах стандартного клинического подхода

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – прогрессирующее гепатоцеллюлярное воспаление неясной этиологии, характеризующееся наличием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию.

КОД МКБ-10

K73.2 – Хронический активный гепатит, не классифицированный в других рубриках.

K73.8 – Другие хронические гепатиты, не классифицированные в других рубриках.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АИГ рассматривается как относительно редкая болезнь: его распространенность в Европе и США составляет 3-17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – 0,1-1,9 случаев на 100 000.

В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ составляет 2,0%. Девочки и женщины составляют 75 % больных.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время приходится констатировать, что этиология АИГ неизвестна, а патогенез изучен недостаточно. В качестве основного фактора патогенеза АИГ рассматривается генетическое предрасположение, то есть иммунореактивность к аутоантигенам. Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС, HLA у человека), участвующих в иммунорегуляторных процессах. В литературе обсуждается роль вирусов Эпштейн-Барр, кори, гепатитов А и С, а также лекарств (интерферон) в качестве возможных пусковых (триггерных) факторов в возникновении заболевания. Однако не исключается возможность возникновения АИГ вследствие первично обусловленного нарушения иммунного ответа, когда появление «запрещенных клонов» аутореактивных клеток происходит и без воздействия триггерных факторов. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих некрвоспалительных и фибротических изменений в ткани печени.

СКРИНИНГ

Скрининговое обследование на АИГ не проводится ввиду относительной редкости заболевания и отсутствия надежных скрининговых маркеров. Вместе с тем АИГ следует включать в круг дифференциального диагноза в случаях любого (острого или хронического) гепатита неуточненной этиологии, а также известной этиологии при атипичном течении, принимая во внимание возможность развития перекрестных синдромов (I, C).

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время выделяют **АИГ 1-го и 2-го типов.**

Роль основного аутоантигена при АИГ 1-го типа принадлежит печеночно-специфическому протеину (liver specific protein, LSP). В 1984 году McFarlane и соавт. выделили главный компонент LSP – асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R), который и является мишенью аутоиммунных реакций.

При АИГ 2-го типа мишенью является антиген микросом печени и почек 1 типа (liver kidney microsomes, LKM-1), основу которого составляет микросомальный фермент цитохром P-450 IID6, принимающий участие в метаболизме лекарств в организме.

АИГ 1-го типа характеризуется наличием в сыворотке антиядерных (antinuclear antibodies, ANA) и/или антигладкомышечных антител (smooth muscle antibody, SMA) в титре $\geq 1:80$ у взрослых и $\geq 1:20$ у детей. На долю этого типа, представляющего собой классический вариант болезни, приходится более 90% всех случаев АИГ. АИГ 1-го типа встречается в любом возрасте, но чаще от 10 до 20 лет или от 45 до 70 лет.

При АИГ 2-го типа в сыворотке определяются антитела к микросомам клеток печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек типа 1 (anti-LKM 1). АИГ 2-го типа составляет около 3-4% всех случаев АИГ, большую часть больных составляют дети от 2 до 14 лет. Заболевание может протекать тяжело, вплоть до развития фульминантного гепатита и быстрым прогрессированием до стадии цирроза. Возможно сочетание АИГ 2-го типа с инсулинзависимым диабетом, витилиго и тиреоидитом. АИГ 2-го типа более резистентен к иммуносупрессивной терапии; отмена препаратов обычно ведет к рецидиву.

Пациентов с клинической картиной АИГ серонегативных по ANA, SMA, anti-LKM 1 необходимо протестировать на наличие других аутоантител: anti-SLA, anti-LC1, pANCA и др. (I, B).

Выделение АИГ 3-го типа большинством специалистов не поддерживается, так как его серологический маркер антитела к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ АИГ

Гистологическая картина при АИГ характеризуется наличием перипортального или перисептального гепатита: лимфоплазмочитарная инфильтрация в сочетании или без лобулярного компонента и порто-портальных или порто-центральных ступенчатых некрозов, часто с образованием розеток печеночных клеток и узловой регенерации. Необходимо отметить, что специфических гистологических признаков АИГ не существует, и отсутствие плазмочитарной инфильтрации не исключает диагноз. Портальные повреждения обычно не затрагивают желчные протоки, гранулемы встречаются редко. Иногда встречаются централобулярные (в 3-й зоне ацинуса) повреждения. При всех формах заболевания присутствует выраженный в той или иной степени фиброз.

КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ АИГ

АИГ характеризуется широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного до тяжелого, с наличием или без внепеченочных проявлений, которые

могут касаться почти всех органов и систем. В ряде случаев заболевание развивается незаметно с астеновегетативных проявлений, болей в области правого подреберья, незначительной желтухи. Иной вариант начала болезни – появление лихорадки с внепеченочными проявлениями (аутоиммунный тиреоидит, язвенный колит, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, сахарный диабет, целиакия, гломерулонефрит и др.). Желтуха при этом варианте течения появляется позже. Заболевание непрерывно прогрессирует и не имеет самопроизвольных ремиссий. Улучшения самочувствия бывают кратковременными, нормализации биохимических показателей не происходит. АИГ у детей в 50-65% характеризуется внезапным началом и проявлением клинических симптомов, сходных с симптомами острого вирусного гепатита.

Типичным для АИГ является 5-10 и более кратное повышение трансаминаз сыворотки крови, признаки нарушения обмена билирубина и гиперпротеинемия за счет гипергаммаглобулинемии, обусловленной повышением IgG сыворотки, уровень щелочной фосфатазы обычно нормальный или слегка повышен, может быть повышена активность гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ).

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АИГ

В 1992 г. международная группа по изучению АИГ опубликовала критерии диагностики этого заболевания, выделив *определенный* и *вероятный* АИГ.

Диагноз *определенного АИГ* подразумевает наличие ряда показателей (перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, аутоантител в сыворотке крови, повышенной активности сывороточных трансаминаз), при нормальной концентрации церулоплазмينا, меди и альфа1-антитрипсина. Уровень сывороточных гаммаглобулинов должен превышать более, чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы, а титры ANA, SMA и anti-LKM 1 должны быть больше или равны, по крайней мере, 1:80 у взрослых и 1:20 у детей. Должны отсутствовать такие признаки, как вирусные маркеры в сыворотке крови, поражение желчных протоков, отложение меди в ткани печени и другие гистологические изменения, предполагающие иную этиологию процесса, а также сведения о чрезмерном потреблении алкоголя, гемотрансфузиях в анамнезе и данные о применении гепатотоксичных лекарственных препаратов (**I, B**).

Диагноз *вероятного АИГ* является оправданным, когда имеющиеся симптомы позволяют думать об АИГ, но недостаточны для постановки диагноза *определенного АИГ*. Обычно эти больные имеют в анамнезе воздействие каких-либо гепатотоксичных веществ,

алкоголя, у них выявляют более низкие уровни гаммаглобулинов или титров аутоантител, чем требуется для постановки диагноза *определенного АИГ*. Больные, у которых не выявляются ANA, SMA и anti-LKM 1, но имеются такие маркеры, как антитела к асиалогликопротеиновому рецептору, растворимому печеночному антигену, печеночно-панкреатическому антигену или печеночному цитозоллю тип 1, также классифицируются как имеющие *вероятный АИГ*. Гистологические требования для постановки диагноза *вероятного АИГ* такие же, как и для *определенного АИГ*. Критерии диагностики АИГ суммированы в табл. 3.

Таблица 3. Диагностические критерии АИГ.

Критерии	Определенный АИГ	Вероятный АИГ
Гистологическая картина печени	Перипортальный гепатит с умеренной и выраженной активностью с лобулярным гепатитом или без него, либо с наличием центропортальных мостовидных некрозов, но без поражения желчных протоков, четко определяемых гранулам или других заметных изменений, предполагающих другую этиологию	То же что для определенного АИГ
Биохимические сдвиги	Повышение активности аминотрансфераз сыворотки, особенно (но не исключительно) при незначительном повышении ЩФ. Нормальное содержание в сыворотке α 1-антитрипсина, меди и церулоплазмينا	То же что и для определенного АИГ, но могут быть включены больные с измененным содержанием меди или церулоплазмينا если соответствующими исследованиями исключена болезнь Вильсона
Сывороточные иммуноглобулины	Содержание γ -глобулинов или IgG более чем в 1,5 раза выше нормального уровня	Любое повышение уровня общих глобулинов, или γ -глобулинов, или IgG
Сывороточные аутоантитела	Серопозитивность по ANA, SMA или анти-LKM-1 в титре более 1:80. Низкие титры (особенно по анти-LKM-1) могут быть у детей. Серонегативность по AMA	То же самое что для определенного АИГ, но при титрах 1:40 или ниже. Могут быть включены пациенты серонегативные по этим антителам, но позитивные по другим специфическим антителам
Вирусные маркеры	Серонегативность по маркерам вирусов гепатитов А, В и С	То же самое, что для определенного АИГ
Другие этиологические факторы	Потребление алкоголя менее 25 г/сут. В анамнезе нет недавнего приема гепатотоксичных препаратов	Потребление алкоголя менее 50 г/сут, нет сведений о недавнем применении гепатотоксических лекарств.

		Могут быть включены пациенты, которые употребляли большее количество алкоголя и потенциально гепатотоксические препараты, если доказано повреждение печени после отказа от алкоголя и отмены лекарств.
--	--	--

Трудные диагностические случаи при небольшом количестве типичных клинических признаков, лабораторных и серологических маркеров, гистологических изменений должны быть расшифрованы с помощью балльной системы оценки признаков АИГ (**Па, В**).

Балльная система диагностики АИГ, предложенная Международной группой по изучению АИГ в 1993 г. претерпела со временем некоторые изменения. Новый вариант международной системы оценки АИГ был принят на 49-й ежегодной конференции Американской ассоциации по изучению болезней печени в 1999 г.

В оценочную систему включен ответ на иммуносупрессивную терапию, и этот показатель можно интерпретировать как до, так и после лечения. Если сумма баллов до лечения составила 10 баллов и выше, после лечения – от 12 до 17 баллов, то можно говорить о *вероятном АИГ*. Суммарный показатель до лечения выше 15 баллов, после лечения – более 17 баллов свидетельствует об *определенном АИГ* (табл. 4).

Таблица 4. Балльная система диагностики АИГ

Параметры	Результат	Баллы
Пол	Женский	+2
Соотношение ЩФ:АСТ (или АЛТ)	>3	-2
	<1,5	+2
Уровень γ -глобулинов или IgG	>2,0	+3
	1,5-2,0	+2
	>1,0 (до 1,5)	+1
	норма	0
Титр ANA, SMA или анти-LKM-1*	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
АМА	Положительные	-4

Маркеры вирусных гепатитов	Положительные	-3
	Отрицательные	+3
Прием гепатотоксических препаратов	Да	-4
	Нет	+1
Употребление алкоголя	< 25 г/день	+2
	> 50 г/день	-2
HLA	DR3 или DR4	+1
Другие аутоиммунные заболевания	Тиреодит, язвенный колит и др.	+2
Другие маркеры	Anti-SLA, anti-LC1, pANCA и др.	+2
Гистологическая картина	Перипортальный гепатит	+3
	Лимфоплазматическая инфильтрация	+1
	Образование розеток печеночных клеток	+1
	Ничего из перечисленного	-5
	Повреждение желчных протоков	-3
	Другие признаки	-3
Ответ на лечение	Полный	+2
	Рецидив	+3
Сумма баллов, определяющая диагноз		
<u>До лечения</u>		
Определенный		>15
Вероятный		10-15
<u>После лечения</u>		
Определенный		>17
Вероятный		12-17

*Более низкие титры аутоантител (1:20), особенно anti-LKM 1, значимы у детей и должны быть оценены, по крайней мере, в 1 балл.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- Аутоиммунный гепатит 1-го типа, высокой степени активности. Цирроз печени, класс В.
- Аутоиммунный гепатит 1-го типа, высокой степени активности с внепеченочными проявлениями (аутоиммунный тиреоидит).
- Аутоиммунный гепатит 2-го типа, низкая степень активности.
- Аутоиммунный гепатит 1-го типа, клинико-биохимическая ремиссия.

ЛЕЧЕНИЕ АИГ

Базисная терапия

Отсутствие возможности проведения этиотропного лечения выводит на первый план патогенетическую иммуносупрессивную терапию, основой которой в настоящее время

являются глюкокортикостероиды (ГКС). Механизм их действия при АИГ заключается в нарушении выработки цитокинов, участвующих во взаимодействии иммунокомпетентных клеток. Препаратами выбора служат *преднизолон* или *метилпреднизолон*; применение последнего может быть сопряжено с меньшими побочными эффектами ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности. С целью повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения дозы и, соответственно, побочного действия кортикостероидов, к терапии нередко добавляется *азатиоприн*, представляющий собой производное 6-меркаптопурина и обладающий антипролиферативной активностью.

Иммуносупрессивная терапия у детей должна быть начата сразу после постановки диагноза АИГ, вне зависимости от клинической симптоматики (I, C).

В настоящее время предложены различные схемы лечения АИГ:

- *монотерапия* преднизолоном в высокой начальной дозе 60 мг/сут с быстрым снижением в течение 1 месяца до 20 мг/сут.

- *комбинированная терапия* включает назначение преднизолона в дозе 30 мг/сут и азатиоприна в дозе 50 мг/сут с быстрым снижением дозы преднизолона на 10 мг/сут после первой недели и на 5 мг/сут после второй недели терапии до поддерживающей дозы 10 мг/сут (I, A).

Целью лечения является достижение полной ремиссии не только на биохимическом, но и на морфологическом уровне. При этом уменьшение выраженности морфологических признаков активности запаздывает по сравнению с клиническими данными и лабораторными показателями. По данным литературы, полное исчезновение биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания, позволяющее ставить вопрос об отмене препаратов, наблюдается лишь у 30% пациентов.

Возможность отмены иммуносупрессоров рассматривается у пациентов не ранее, чем через 24 мес после достижения биохимической ремиссии (IIa, C). Перед отменой терапии целесообразно выполнение биопсии печени для констатации отсутствия некрвоспалительных изменений. Учитывая высокую частоту рецидива заболевания, обязательно динамическое наблюдение за пациентом с исследованием биохимических показателей (АЛТ, АСТ) 1 раз в 3 мес, иммунологических (γ -глобулинов, IgG) – 1 раз в 6 мес.

Рецидив констатируется по повышению активности aminотрансфераз, с клинической симптоматикой либо без нее, во время лечения, в период снижения доз иммуносупрессоров или на фоне полной отмены препаратов. По обобщенным

литературным данным, рецидив наблюдается у 50% пациентов в течение 6 мес после прекращения терапии и у 80% через 3 года. Рецидив АИГ требует возвращения к иницилирующим дозам преднизолона и азатиоприна, с последующим снижением доз до поддерживающих (**Па, С**).

Первичная резистентность к иммуносупрессивной терапии, встречается у 5-14% больных с подтвержденным диагнозом АИГ. Эту небольшую группу пациентов можно четко выделить уже через 2 недели после начала лечения: показатели печеночных проб у них не улучшаются, а субъективное самочувствие остается прежним или даже ухудшается, что требует тщательного пересмотра первоначального диагноза для исключения других причин острого или хронического гепатита. Если диагноз АИГ подтверждается, такой пациент рассматривается в качестве кандидата на альтернативные методы терапии, либо, в случае неуклонного прогрессирования, на трансплантацию печени.

Альтернативная терапия

Отсутствие достаточного эффекта или плохая переносимость *преднизолона* и *азатиоприна* дает основание попытаться назначить другие иммуносупрессоры. В литературе описана терапия с применением *циклоспорина*, *будесонида*, *такролимуса*, *циклофосамида* при АИГ, в том числе и у детей.

Циклоспорин А является селективным блокатором Т-клеточного звена иммунного ответа посредством репрессии гена, кодирующего интерлейкин 2. Применялся у пациентов с АИГ в дозировке 2,5-5 мг/кг/сут. Была продемонстрирована индукция стойкой ремиссии АИГ на фоне лечения циклоспорином как у детей, так и взрослых (**Па, С**). В некоторых случаях комбинировался с *преднизолоном* и *азатиоприном*. Применение представляет собой возможную терапевтическую альтернативу при АИГ, резистентном к другим препаратам. Назначение *циклоспорина* может рассматриваться и в тех случаях, когда речь идет о предупреждении задержки роста у детей и подростков.

Синтетический глюкокортикостероид *будесонид* характеризуется активным печеночным метаболизмом, высокой аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам и низкой частотой системных побочных эффектов. При пероральном приеме препарат на 90% задерживается печенью, где в высоких концентрациях воздействует на патогенные лимфоциты. Исследования продемонстрировали неоднозначные результаты относительно частоты достижения ремиссии АИГ. По-видимому, основное преимущество *будесонида* перед *преднизолоном* заключается в возможности длительной поддерживающей терапии у

больных на доцирротической стадии с рано проявляющимся побочным действием системных стероидов.

Такролимус - макролидное лактоновое соединение, имеющее аналогичный *циклоспорину* механизм действия, но более выраженный и опосредованный связыванием с другим иммунофиллином. Пилотные исследования продемонстрировали возможность достижения биохимической ремиссии на фоне длительного применения такролимуса, в том числе у стероидорезистентных больных АИГ. Дозировка – 0,05-0,1 мг/кг/сут. Из нежелательных явлений чаще всего отмечается умеренное повышение креатинина и азота мочевины.

Циклофосфамид назначается вместе с *преднизолоном* в дозе 1–1,5 мг/кг/сут, как правило, у пациентов с непереносимостью *азатиоприна*. У некоторых больных возможен альтернирующий прием (50 мг через день). Длительное лечение нежелательно ввиду риска гематологических побочных эффектов.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

В связи с наличием в настоящее время реальной возможности проведения трансплантации печени у детей необходимо стремиться к наиболее ранней диагностике АИГ и своевременному выявлению показаний к проведению трансплантации печени у детей с признаками ЦП, печеночно-клеточной декомпенсацией и развитием гепатоцеллюлярной карциномы (I, C).

Обычно основанием для включения в лист ожидания служит появление признаков декомпенсации цирроза или кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Однако явная резистентность к проводимой терапии и неуклонное прогрессирование заболевания позволяют рассматривать в качестве кандидатов на пересадку печени больных на доцирротической стадии (IIa, C). В этих случаях показания определяются как множественными рецидивами на фоне применения стандартных и альтернативных схем медикаментозной иммуносупрессии, так и выраженными побочными эффектами стероидной и цитостатической терапии: остеопорозом, артериальной гипертензией, изъязвлениями пищеварительного тракта, диабетом, лейкопенией. В качестве признаков угрожающей печеночной недостаточности рассматриваются нарастающая гипербилирубинемия и мультилобулярные некрозы в биоптате.

Прогноз трансплантации благоприятный: 5-летняя выживаемость превышает 90%. Вместе с тем следует учитывать возможность рецидива, частота которого составляет в

среднем 10-35%. В то же время посттрансплантационная иммуносупрессия, в первую очередь ГКС, не только предотвращают отторжение, но и позволяют купировать рецидив.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, вторичная заключается в ранней диагностике, диспансерном наблюдении больных и длительной иммуносупрессивной терапии.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ

Диагностика и подбор иммуносупрессивной терапии осуществляется в специализированном стационаре, в котором имеются специалисты (гастроэнтеролог, гепатолог) с опытом ведения данной категории пациентов.

Дальнейшее наблюдение ребенка с АИГ включает: регулярное контрольное обследование с оценкой эффективности проводимой терапии в стационаре / дневном стационаре не менее 2 раз в год (средняя длительность пребывания в зависимости от тяжести состояния может составить от 14 до 28 дней).

При достижении ремиссии больной АИГ подлежит наблюдению педиатром, гастроэнтерологом (гепатологом) не реже 1 раза в три месяца на протяжении 2 лет с обязательным определением лабораторных и серологических маркеров активности процесса; в дальнейшем – наблюдение специалистами и лабораторный контроль с частотой в 6-12 месяцев (по показаниям).

В период обострения врачебное наблюдение и лабораторное обследование проводится не реже 1 раза в 10 дней; по показаниям ребенка госпитализируют для коррекции терапии и стабилизации состояния.

ПРОГНОЗ

АИГ без проведения необходимого лечения имеет плохой прогноз: 5-летняя выживаемость у таких больных составляет 50%, 10-летняя - 10%. В то же время, своевременное применение современных схем иммуносупрессии позволяет контролировать течение заболевания.

Факторами риска неблагоприятного течения являются: поздняя диагностика, высокая активность воспаления, позднее начало лечения, детский возраст, а также генотип HLA

DR3. Менее благоприятен прогноз у пациентов с АИГ 2-го типа. У них заболевание характеризуется более быстрым прогрессированием с исходом в цирроз печени, а эффективность иммуносупрессивной терапии значительно ниже.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИГ – аутоиммунный гепатит

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспаргатаминотрансфераза

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

ANA – антинуклеарные антитела

SMA – антигладкомышечные антитела

AMA – антимитохондриальные антитела

Anti-LKM 1 – антитела к микросомам печени и почек типа 1

Anti-SLA - антитела к растворимому печеночному антигену

anti-LC1 - антитела к цитозольному антигену печени типа 1

pANCA - антитела к цитоплазме нейтрофилов

ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза

IgG – иммуноглобулин G

HLA - система генов тканевой совместимости человека (англ. HLA - Human Leucocyte Antigens)

ЛИТЕРАТУРА

1. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010. Vol. 51. P. 2193–2213.
2. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. *М-Вести*. 2011: 112 с.
3. Гундобина О.С. Диагностика и течение аутоиммунного гепатита у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2001, №6, с. 36-37.
4. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: новый взгляд и новые возможности лечения. Пособие для врачей. М., 2014. 34с.
5. Тюрина Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В., Ратникова М.А., Полотнянко Е.Ю. Особенности клинического течения и терапии аутоиммунного гепатита у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2008, (3) 4, с.16-20.
6. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: 20-Year Experience *Hepatology*, 1997, V. 25, p. 541-7.
7. Saadah O.I., Smith A.L., Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. *J. Pediatric Gastroentology and Nutrition*. 2000. Vol. 31. P. 273-274.
8. Debray D., Maggiore G., Giradet J.P., Mallet E., Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J. Pediatr*. 1999. Vol. 135. P. 111-114.
9. Celli A., Harmsen S., Therneau T., Perrault J. et al. Autoimmune hepatitis (AIH) in childhood – 14 years review. *J. Pediatric Gastroentology and Nutrition*. 2000. Vol. 31. P. 203.
10. Cullu F., Kutlu T., Erkan T., Ozbay G., Tumay G. Autoimmune hepatitis in children: long term follow up. *J. Pediatric Gastroentology and Nutrition*. 2000. Vol. 31. P. 204
11. Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J. Gastroenterol*. 2008. Vol. 14. P. 3374–3387.
12. Czaja A.J. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. *Drugs Aging*. 2008. Vol. 25. P. 219–239.
13. Czaja A.J. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008. Vol. 48. P. 1540–1548.
14. Feld J.J., Dinh H., Arenovich T. et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005. Vol. 42. P. 53–62.

15. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008. Vol. 48. P. 169–176.
16. Iwai M., Jo M., Ishii M. et al. Comparison of clinical features and liver histology in acute and chronic autoimmune hepatitis. *Hepatology Res.* 2008. Vol. 38. P. 784–789.
17. Johnson P.J., McFarlane I.G. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology*. 1993. Vol.18. P. 998–1005.
18. Kochar R., Fallon M. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis: what is the gold standard? *Hepatology*. 2010. Vol. 51. P. 350–351.
19. Mackay I.R. Autoimmune hepatitis: what must be said. *Exp. Mol. Pathol.* 2012. Vol. 93. P. 350– 353.
20. Badia I., Ferro A., Galoppo C., Carabajal P., De Matteo E, Marco I. Autoimmune hepatitis type 1: experience with 107 pediatric patients. *J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000. Vol. 31. P. 203.