DOI: 10.56871/UTJ.2024.28.81.015
УДК 616.36-002.2+612.017.1]-007.1-07-08-092-053.2+616.3-008.6

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ 1-ГО ТИПА У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Екатерина Васильевна Каприор, Татьяна Владимировна Мишкина, Ирина Михайловна Гайдук, Мария Олеговна Ревнова, Светлана Вадимовна Баирова, Инна Викторовна Колтунцева, Лариса Викторовна Сахно

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Ирина Михайловна Гайдук — д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура. E-mail: sheveluk@inbox.ru ORCID: 0000-0003-3633-4662 SPIN: 5207-5355

Для цитирования: Каприор Е.В., Мишкина Т.В., Гайдук И.М., Ревнова М.О., Баирова С.В., Колтунцева И.В., Сахно Л.В. Аутоиммунный гепатит 1-го типа у ребенка: клинический случай // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 176–183. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.28.81.015

Поступила: 14.09.2023 ***Одобрена: 25.11.2023*** ***Принята к печати: 01.12.2023***

РЕЗЮМЕ. Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой прогрессирующее гепатоцеллюлярное воспаление неясной этиологии. В качестве основного фактора патогенеза АИГ рассматривается генетическая предрасположенность, то есть иммунореактивность к аутоантигенам. АИГ рассматривается как относительно редкая болезнь. В настоящее время выделяют АИГ 1-го и 2-го типов. Аутоиммунный гепатит характеризуется широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного до тяжелого течения, с наличием или без внепеченочных проявлений, которые могут касаться почти всех органов и систем. У детей АИГ имеет более агрессивное течение, и раннее начало лечения является ключом к ремиссии и профилактике развития цирроза или печеночной недостаточности. Важно помнить, что любой тип АИГ будет прогрессировать естественным образом к циррозу печени, если его не лечить, а иногда может прогрессировать даже на фоне терапии. Диагноз АИГ ставится при сочетании клинических проявлений, лабораторной оценки, гистопатологии и исключения других распространенных заболеваний печени. АИГ 1-го типа встречается в любом возрасте, но чаще от 10 до 20 лет или от 45 до 70 лет. АИГ 2-го типа составляет около 3–4% всех случаев АИГ, большую часть больных составляют дети от 2 до 14 лет. Возможно сочетание АИГ 2-го типа с инсулинзависимым диабетом, витилиго и тиреоидитом. Выделение АИГ 3-го типа большинством специалистов не поддерживается. Рассматриваемый клинический случай служит ярким примером для привлечения внимания педиатров, гастроэнтерологов и врачей других специальностей к проблеме аутоиммунного гепатита у детей, а также к проблеме диагностики малосимптомных и скрытых форм целиакии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; аутоиммунный гепатит; дети; симптомы; диагностические критерии.

AUTOIMMUNE HEPATITIS TYPE 1 IN A CHILD: CLINICAL CASE

© Ekaterina V. Kaprior, Tatiana V. Mishkina, Irina M. Gaiduk, Maria O. Revnova, Svetlana V. Bairova, Inna V. Koltuntseva, Larisa V. Sakhno

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Irina M. Gaiduk — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics named after academician A.F. Tur. E-mail: sheveluk@inbox.ru ORCID: 0000-0003-3633-4662 SPIN: 5207-5355

For citation: Kaprior EV, Mishkina TV, Gaiduk IM, Revnova MO, Bairova SV, Koltuntseva IV, Sakhno LV. Autoimmune hepatitis type 1 in a child: clinical case. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):176-183. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.28.81.015

Received: 14.09.2023 ***Revised: 25.11.2023*** ***Accepted: 01.12.2023***

ABSTRACT. Autoimmune hepatitis (AIH) is a progressive hepatocellular inflammation of unknown etiology. As the main factor in the pathogenesis of AIH, a genetic predisposition, that is, immunoreactivity to self-antigens, is considered. AIH is considered to be a relatively rare disease. Currently, AIH types 1 and 2 are isolated. Autoimmune hepatitis is characterized by a wide range of clinical manifestations, from asymptomatic to severe, with or without extrahepatic manifestations, which can affect almost all organs and systems. In children, AIH has a more aggressive course, and early treatment is key to remission and prevention of cirrhosis or liver failure. It is important to remember that any type of AIH will naturally progress to cirrhosis if left untreated, and can sometimes progress even with therapy. Diagnosis of AIH is based on a combination of clinical features, laboratory evaluation, histopathology, and exclusion of other common liver disease. AIH type 1 occurs at any age, but is more common between 10 and 20 years of age or between 45 and 70 years of age. AIH type 2 accounts for about 3–4% of all cases of AIH, most of the patients are children from 2 to 14 years old. A combination of type 2 AIH with insulin-dependent diabetes, vitiligo and thyroiditis is possible. Isolation of AIH type 3 is not supported by most experts. The considered clinical case serves as a vivid example for attracting the attention of pediatricians, gastroenterologists and doctors of other specialties to the problem of autoimmune hepatitis in children, as well as to the problem of diagnosing asymptomatic and latent forms of celiac disease.

KEY WORDS: clinical case; autoimmune hepatitis; children; symptoms; diagnostic criteria.

ВВЕДЕНИЕ

В педиатрической практике существует целый ряд заболеваний печени, ассоциированных с целиакией: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) характеризуется наличием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию.

В настоящее время приходится констатировать, что этиология АИГ неизвестна, а патогенез изучен недостаточно. Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (MHC, HLA у человека), участвующих в иммунорегуляторных процессах (HLA DR3, HLA DR4 и др.). В литературе обсуждается роль вирусов Эпштейна–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 некровоспалительных и фибротических изменений в ткани печени [8, 9, 23].

Распространенность АИГ в Европе и США составляет 3–17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость — 0,1–1,9 случаев на 100 000 населения. В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ составляет 2,0%. Девочки и женщины составляют 75% больных.

АИГ 1-го типа характеризуется наличием в сыворотке антинуклеарных (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.

При АИГ 2-го типа в сыворотке определяются антитела к микросомам клеток печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек типа 1 (anti-LKM 1). Заболевание может протекать тяжело, вплоть до развития фульминантного гепатита и быстрого прогрессирования до стадии цирроза. АИГ 2-го типа более резистентен к иммуносупрессивной терапии; отмена препаратов обычно ведет к рецидиву.

При развитии АИГ 3-го типа серологический маркер — антитела к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа [2, 9–11, 14, 21, 23].

Клиническая картина заболевания в педиатрической популяции в 50–65% случаев характеризуется внезапным началом и проявлением клинических симптомов, сходных с симптомами острого вирусного гепатита (резкая слабость, тошнота, анорексия, выраженная желтуха, иногда лихорадка). В ряде случаев заболевание развивается незаметно с астеновегетативных проявлений, артралгий, миалгий, болей в области правого подреберья, незначительной желтухи. Есть еще одна форма проявления АИГ, когда он диагностируется в «пресимптомной» стадии. Здесь повышенный уровень трансаминаз обнаруживают при рутинной лабораторной оценке, но у больного отсутствуют клинические симптомы заболевания. 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 [1, 11, 16, 19, 20].

Диагноз АИГ должен быть заподозрен и исключен у всех детей с клиническими проявлениями острого, затяжного или тяжелого течения болезни печени [3, 24].

Данный клинический случай служит ярким примером для привлечения внимания педиатров, гастроэнтерологов и врачей других специальностей к проблеме аутоиммунного гепатита у детей, а также к проблеме диагностики малосимптомных и скрытых форм целиакии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 6 лет, обратилась в стационар с жалобами на периодические боли в животе, тошноту, недостаточные весо-ростовые прибавки, обильный стул до 3 раз в сутки, избирательный аппетит, бледность кожных покровов, увеличение в размерах живота, лабораторные изменения в виде повышения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Данная гиперферментемия, со слов матери девочки, была обнаружена впервые во время экстренной госпитализации в инфекционное отделение № 1 клиники СПбГПМУ в феврале 2022 г. с жалобами на озноб, тошноту, боли в животе; ранее не обследована. По результатам обследования при поступлении в инфекционный стационар: данных за острую хирургическую патологию не выявлено; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря — УЗ-признаки диффузных изменений печени; в биохимическом анализе крови — гиперферментемия АЛТ 381,1 ЕД/л, АСТ 283,7 ЕД/л, креатинин 28,3 ммоль/л, СРБ отрицательно. Девочка обследована, данных за инфекционную патологию, в том числе вирусный гепатит, не получено. Для дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в гастроэнтерологическое отделение клиники СПбГПМУ.

Из анамнеза известно, что девочка рождена от 2-й беременности, протекавшей на фоне отеков в III триместре, многоводия. Роды 2-е в срок, путем планового кесарева сечения (крупный плод — масса тела при рождении 4100 г, длина тела 55 см). Развитие до 1 года без особенностей, вскармливалась грудью до 11 месяцев, после года отмечались недостаточные прибавки веса и роста. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, ОРВИ периодически, COVID-19 (с 27.01.22 г. по 07.02.22 г.). Наследственный анамнез, со слов матери девочки, не отягощен.

При настоящей госпитализации состояние девочки расценено как средней степени тяжести, отмечена вялость; длина тела — 106 см (–1,8 SD), масса тела — 15 кг (дефицит 13%), ИМТ 13,6 кг/м^2 (SDS –1,3); кожные покровы чистые, бледные, язык географический, тоны сердца ясные, ритмичные, живот умеренно вздут, урчание по ходу кишки, печень не выходит из-под края реберной дуги, селезенка+1 см; стул ежедневный, обильный, до 3 раз в сутки. В лабораторных исследованиях выявлены признаки нормохромной микроцитарной анемии легкой степени тяжести, дислипидемии, гиперферментемии (повышение уровня АСТ в 6 раз выше верхней границы нормы, повышение уровня АЛТ в 4 раза выше верхней границы нормы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы в 2 раза больше верхней границы нормы, нарушение соотношения белковых фракций). антитела (АТ) аутоиммунной патологии печени не обнаружены. Антинуклеарный фактор увеличен в десятки раз. Антитела IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе значительно повышены. Наиболее значимые с точки зрения аутоиммунного гепатита и целиакии лабораторные исследования представлены в таблице 1. Кальпротектин в кале (иммуноферментный анализ, ИФА) увеличен более чем в 10 раз. Выявлено значимое повы-

Таблица 1

Результаты лабораторных исследований пациентки до и после начала соблюдения безглютеновой диеты

Table 1

Results of laboratory studies of the patient before and after the start of the gluten-free diet

Показатель / Indicator	При поступлении / Upon admission	Через 6 недель после начала соблюдения безглютеновой диеты / 6 weeks after the start of the gluten-free diet	Референсные значения / Reference values
Аспартатаминотрансфераза / Aspartate Aminotransferase	352,00 ед/л / units/l	46,00 ед/л / units/l	(5,00–34,00)
Аланинаминотрансфераза / Alanine Aminotransferase	378,00 ед/л / units/l	45,00 ед/л / units/l	(0,00–55,00)
Гамма-глутамилтрансфераза / Gamma-glutamyltransferase	82,00 ед/л / units/l	26,0 ед/л / units/l	(9,00–36,00)
Холестерин общий / Total cholesterol	2,54 ммоль/л / mmol/l	4,67 ммоль/л / mmol/l	(3,10–4,40)
Антинуклеарный фактор / Antinuclear factor	1:1280 титр / title		< 1:160
АТ аутоиммунной патологии печени, блот / Antibodies autoimmune liver pathology, blot	Антитела к SLA/LP, LC-1, LKM-1, M2-3E, Sp-100, PML, gp210, PDC-AMA-M2, SSA/Ro-52 не обнаружены / Antibodies to SLA/LP, LC-1, LKM-1, M2-3E, Sp-100, PML, gp210, PDC-AMA-M2, SSA/Ro-52 not detected		
Иммуноглобулин А / Immunoglobulin A	2,84 г/л / g/l	–	(0,27–1,95)
Антитела IgA к тканевой трансглутаминазе (Количественный (ед/мл))/ IgA antibodies to tissue transglutaminase (Quantitative (units/ml))	> 200,00 ед/мл / units/ml	–	(0,00–10,00)
Антитела IgG к тканевой трансглутаминазе (количественный (ед/мл)) / IgG antibodies to tissue transglutaminase (Quantitative (units/ml))	15,85 ед/мл / units/ml	–	(0,00–10,00)
Кальпротектин в кале (ИФА) / Calprotectin in feces (ELISA)	950,8 мкг/г / mcg/g	71,1 мкг/г / mcg/g	(0,0–50,0)
Альфа-1-антитрипсин, концентрация / Alpha-1-antitrypsin, concentration	1405,00 мг/л / mg/l	–	900–2000 мг/л / mg/l
Церулоплазмин / Ceruloplasmin	28,3 мг/дл / mg/dl	–	20–60 мг/дл / mg/dl
Медь (кровь) / Copper (blood)	1,21 мкг/мл / mcg/ml	–	0,80–1,50 мкг/мл / mcg/ml

шение IgA к тканевой трансглутаминазе (более 200), что свидетельствует о наличии у девочки целиакии и требует соблюдения строгой безглютеновой пожизненной диеты. Наблюдается синдром цитолиза с тенденцией к снижению. В ходе обследования исключены вирусные гепатиты, дефицит альфа-1-антитрипсина, нарушение меди, патология щитовидной железы.

Эзофагогастродуоденоскопия при поступлении: поверхностный дуоденит. Гистологическое исследование: в исследованном материале — фрагмент слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с мелким участком подслизистой основы, в котором наблюдаются проявления хронического умеренно активного дуоденита. Строма ворсин с диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, с примесью тучных клеток (3–5 в поле зрения), эозинофильных лейкоцитов (3–5 в поле зрения). Кроме этого в ворсинах отмечаются умеренные расстройства кровообращения (полнокровие микроциркуляторного русла, очаговые кровоизлияния). Большая часть ворсин сглажены, дистрофически измененные, преимущественно отечные, крипты неглубокие. Бокаловидные клетки слизистой оболочки немногочисленные, распределены неравномерно. Щеточная каемка эпителиоци-

тов не везде хорошо различима, невысокая. Межэпителиальные лимфоциты ворсинок многочисленные, более 10 в поле зрения. В подслизистой основе очаговый склероз.

Лапароскопическая биопсия печени: макроскопически печень не изменена. Гистологическое исследование: в присланном материале ткань печени с умеренно нарушенной структурой. Капсула печени несколько утолщена. Отмечается умеренно выраженный перицентральный склероз, склероз портальных трактов с образованием тонких перипортальных и перицентральных септ и умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью единичных нейтрофильных лейкоцитов (1–2 в поле зрения). Часть гепатоцитов с мелкой и более крупной вакуолизацией и зернистостью цитоплазмы, некоторые безъядерные с оптически пустой цитоплазмой. Ядра отдельных гепатоцитов с маргинацией хроматина. Часть ядер гиперхромные, другие светлые, матовые. Определяется повреждение терминационных пластинок, мелкие очажки мелкоглыбчатого распада. В составе портальных трактов единичные, обычного вида желчевыводящие протоки. Протоковый и внутриклеточный холестаз не определяется. Заключение: Хронический слабоактивный гепатит с фиброзом ткани печени. Стадия гистологической активности по классификации METAVIR (meta-analysis of histological data in vir al hepatitis) может соответствовать 0–I стадии, стадия фиброза — II.

Пересмотр биопсии печени, заключение: хронический гепатит с высокой гистологической активностью (индекс гистологической активности (ИГА) по Knobdell — 13 баллов, по METAVIR F3). Имеющиеся морфологические изменения («интерфейс-гепатит», плазмоклеточный характер патологической клеточной инфильтрации паренхимы печени) характерны для аутоиммунного гепатита. Морфологические проявления нетяжелого холестатического лекарственного поражения печени. Очаговый мелко- и среднекапельный стеатоз печени.

Учитывая данные проведенного обследования в скрининге на аутоиммунный гепатит (АИГ), выявлено повышение АНФ до 1/1280 (при норме 1/40), учитывая наличие выявленной целиакии с высоким титром антител, по данным эластометрии фиброз 3 по МЕТАВИР, данные пересмотра гистологического заключения печени у ребенка выставлен диагноз «АИГ 1-го типа», показана базисная терапия. Решено начать прием топических стероидов (буденофальк стартово 6 мг/сут)+введение иммунодепрессанта (азатиоприн 25 мг/сут).

На фоне проводимого лечения и начала соблюдения безглютеновой диеты наблюдалось снижение синдрома цитолиза, самочувствие девочки улучшилось, и она была выписана из стационара.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина часто является первым признаком, который заставляет врача рассматривать АИГ как возможный диагноз. Однако, как обсуждалось ранее, клинические проявления АИГ сильно различаются, поэтому диагностика у детей может быть затруднена и обычно задерживается. Из-за редкости АИГ в первую очередь следует исключить более распространенные причины гепатита. Некоторые из этих распространенных состояний включают вирусный гепатит (включая гепатиты A, B и C), лекарственный гепатит, алкогольный гепатит (редко и зависит от возрастной группы), неалкогольную жироваю дистрофию печени и более редкие состояния — болезнь Вильсона, аутоиммунный склерозирующий холангит, дефицит альфа-1-антитрипсина. Как правило, эти вирусные, наследственные, метаболические, холестатические или лекарственные состояния могут приводить к острым или хроническим гепатитам у детей [17, 18].

Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG, International Autoimmune Hepatitis Group) обновила данные по основным параметрам АИГ в детской популяции: 1) наличие аутоантител; 2) высокий уровень трансаминаз и IgG; 3) наличие признаков гепатита («интерфейс-гепатит») по гистологии; 4) отсутствие вирусного гепатита [16, 22].

В нашем случае пациентка была сначала обследована на инфекционном отделении, где исключили хирургическую патологию и вирусную этиологию гиперферментемии. Далее на гастроэнтерологическом отделении были исключены болезнь Вильсона–Коновалова, аутоиммунный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, дефицит альфа-1-антитрипсина и неалкогольная жировая дистрофия печени и выявлены диагностические критерии целиакии (значимое повышение IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе, эндоскопическая картина тонкой кишки, повышенный уровень кальпротектина в кале). После чего проведена дифференциальная диагностика гиперферментемии: выявлены аутоантитела — значительное повышение титра антинуклеарного фактора, большое количество антител IgA и IgG к тканевой трансглутамина-

зе, получена гистологическая картина хронического гепатита с высокой гистологической активностью и морфологическими изменениями, характерными для аутоиммунного гепатита [4, 5, 7, 12, 13, 15].

Таким образом, у пациентки имели место как классические желудочно-кишечные симптомы целиакии, такие как периодические боли в животе, вздутие живота, полифекалия, так и внекишечные симптомы, которые представлены задержкой физического развития в виде задержки роста и белково-энергетической недостаточности легкой степени, нормохромной микроцитарной анемией, избирательным аппетитом, эпизодами вялости, слабости. Однако родители пациентки не обращали внимание педиатра первичного звена на данные симптомы, и девочка не была диагностирована.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показано в представленном клиническом случае, основная причина несвоевременного выявления целиакии и возникновения на фоне целиакии аутоиммунного гепатита заключается в чрезвычайном многообразии и малой выраженности клинических симптомов. Трудности в диагностике целиакии возникают не только у гастроэнтерологов, но и у специалистов самых разных специальностей, так как может поражаться любая система организма. В патогенезе целиакии на фоне повреждения слизистой оболочки тонкой кишки и развития мальабсорбции формируются нарушения внутрикишечного и внекишечного метаболизма, которые определяют клиническую картину заболевания [6]. Сочетание нарушений у нашей пациентки может служить наглядным примером комплексного поражения систем при атипичной целиакии: желудочно-кишечные расстройства, снижение и избирательность аппетита, замедление темпов физического развития, микроцитарная анемия, слабость, неустойчивое настроение. В связи с этим следует проявлять настороженность к пациентам с необъяснимыми симптомами, не поддающимися лечению стандартными схемами, и включать в диагностический поиск глютеновую энтеропатию, так как несвоевременный диагноз целиакии может приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений.

Задача педиатра состоит в том, чтобы, зная клинические признаки и/или лабораторные маркеры, заподозрить целиакию и АИГ у ребенка и быстро направить к специалисту. Специалистом должен эффективно поставлен правильный диагноз и незамедлительно начата терапия, что позволит уменьшить вероятность развития цирроза печени или печеночной недостаточности. В такой ситуации становится очевидной потребность в информировании клиницистов о необходимости ранней клинической диагностики у детей, страдающих целиакией, что в значительной мере улучшит течение и прогноз заболевания. Знание особенностей клинических проявлений целиакии, а также ассоциированных с целиакией патологий позволит врачам более активно использовать достижения современной гастроэнтерологии и обеспечить более высокое качество жизни пациентов с этим сложным заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Педиатрия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

2. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. СПб.: СпецЛит; 2014.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Горелов А.В. Клинические рекомендации по аутоиммунному гепатиту у детей. 2016.
5. Бельмер С.В., Ревнова М.О. Целиакия у детей. Медпрактика-М; 2010.
6. Бельмер С.В., Ревнова М.О. Клинические проявления целиакии: на пути к ранней диагностике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 188(4): 104–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-104-113.
7. Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потапов А.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. М.; 2015.
8. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности. Педиатр. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64.
9. Гундобина О.С. Диагностика и течение аутоиммунного гепатита у детей. Российский педиатрический журнал. 2001; 6: 36–7.
10. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М-Вести; 2011.
11. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его вариантные формы: новый взгляд и новые возможности лечения. Пособие для врачей. М.; 2014.
12. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Терапевтический архив. 2017; 89(3): 94–107.
13. Ревнова М.О. Целиакия у детей — новый взгляд на старую проблему. РМЖ. 2008;18: 1209.
14. Тюрина Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В. и др. Особенности клинического течения и терапии аутоиммунного гепатита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2008; 3(4): 16–20.
15. Andreia Albuquerque, Susana Rodrigues, Guilherme Macedo. High levels of immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibodies at diagnosis are a predictive factor for celiac hepatitis. 2016; 51: 1316–20. DOI: 10.1080/00365521.2016.1203017.
16. Badia I., Ferro A., Galoppo C. et al. Autoimmune hepatitis type 1: experience with 107 pediatric patients. J. Pediatric Gastroentrology and Nutrition. 2000; 31: 203.
17. Celli A., Harmsen S., Therneau T. et al. Autoimmune hepatitis (AIH) in childhood — 14 years review. J. Pediatric Gastroentrology and Nutrition. 2000; 31: 203.
18. Clemente M.G., Schwarz K. Hepatitis: general principles. Pediatr Rev. 2011; 32(8): 333–40. DOI: 10.1542/pir.32-8-333.
19. Cullu F., Kutlu T., Erkan T. et al. Autoimmune hepatitis in children: long term follow up. J. Pediatric Gastroentrology and Nutrition. 2000; 31: 204.
20. Czaja A.J. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. Drugs Aging. 2008; 25: 219–39.
21. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: 20-Year Experience Hepatology. 1997; 25: 541–7.
22. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008; 48: 169–76. DOI: 10.1002/hep.22322.
23. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010; 51: 2193–2213.
24. Pathak S. & Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. Pediatric Annals. 2018; 47(2): 81–6. DOI: 10.3928/19382359-20180126-01.

REFERENCES

1. Avdeeva T.G., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. i dr. Pediatriya: Nacional'noe rukovodstvo. [Pediatrics: National Guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014. (in Russian).
2. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
3. Aleshina E.I., Andriyanov A.I., Bogdanova N.M. i dr. Metody issledovaniya nutritivnogo statusa u detej i podrostkov. [Methods for the study of nutritional status in children and adolescents]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2014. (in Russian).
4. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Gorelov A.V. Klinicheskie rekomendatsii po autoimmunnomu gepatitu u detey. [Clinical guidelines for autoimmune hepatitis in children]. 2016. (in Russian).
5. Bel'mer S.V., Revnova M.O. Tseliakiya u detey. [Celiac disease in children]. Medpraktika-M Publ.; 2010. (in Russian).
6. Bel'mer S.V., Revnova M.O. Klinicheskie proyavleniya tseliakii: na puti k ranney diagnostike. [Clinical manifestations of celiac disease: towards early diagnosis]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 188(4): 104–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-104-113. (in Russian).
7. Borovik T.E., Zakharova I.N., Potapov A.S. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s tseliakiey. Moskva; 2015. (in Russian).
8. Brus T.V., Evgrafov V.A. Patofiziologiya pechenochnoj nedostatochnosti. [Pathophysiology of liver failure]. Pediatr. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64 (in Russian).
9. Gundobina O.S. Diagnostika i techenie autoimmunnogo gepatita u detey. [Diagnosis and course of autoimmune hepatitis in children]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2001; 96): 36–7. (in Russian).

10. Ivashkin V.T., Bueverov A.O. Autoimmunnye zabolevaniya pecheni v praktike klinitsista. [Autoimmune liver diseases in clinical practice]. M-Vesti Publ.; 2011. (in Russian).
11. Lopatkina T.N. Autoimmunnyy gepatit i ego variantnye formy: novyy vzglyad i novye vozmozhnosti lecheniya. [Autoimmune hepatitis and its variant forms: a new look and new treatment options]. Posobie dlya vrachey. Moskva; 2014. (in Russian).
12. Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabel'nikova E.A. i dr. Vserossiyskiy konsensus po diagnostike i lecheniyu tseliakii u detey i vzroslykh. [All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults]. Terapevticheskiy arkhiv. 2017; 89(3): 94–107. (in Russian).
13. Revnova M.O. Tseliakiya u detey — novyy vzglyad na staruyu problemu. [Celiac disease in children — a new look at an old problem]. RMZh. 2008; 18: 1209. (in Russian).
14. Tyurina E.A., Gorelov A.V., Sichinava I.V. i dr. Osobennosti klinicheskogo techeniya i terapii autoimmunnogo gepatita u detey. [Features of the clinical course and therapy of autoimmune hepatitis in children]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2008; 3(4): 16–20. (in Russian).
15. Andreia Albuquerque, Susana Rodrigues, Guilherme Macedo. High levels of immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibodies at diagnosis are a predictive factor for celiac hepatitis. 2016; 51: 1316–20. DOI: 10.1080/00365521.2016.1203017.
16. Badia I., Ferro A., Galoppo C. et al. Autoimmune hepatitis type 1: experience with 107 pediatric patients. J. Pediatric Gastroentrology and Nutrition. 2000; 31: 203.
17. Celli A., Harmsen S., Therneau T. et al. Autoimmune hepatitis (AIH) in childhood — 14 years review. J. Pediatric Gastroentrology and Nutrition. 2000; 31: 203.
18. Clemente M.G., Schwarz K. Hepatitis: general principles. Pediatr Rev. 2011; 32(8): 333–40. DOI: 10.1542/pir.32-8-333.
19. Cullu F., Kutlu T., Erkan T. et al. Autoimmune hepatitis in children: long term follow up. J. Pediatric Gastroentrology and Nutrition. 2000; 31: 204.
20. Czaja A.J. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. Drugs Aging. 2008; 25: 219–39.
21. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: 20-Year Experience Hepatology. 1997; 25: 541–7.
22. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008; 48: 169–76. DOI: 10.1002/hep.22322.
23. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010; 51: 2193–2213.
24. Pathak S. & Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. Pediatric Annals. 2018; 47(2): 81–6. DOI: 10.3928/19382359-20180126-01.