

Обзор литературы

DOI: 10.15690/pf.v12i6.1492

Е.В. Костырко, П.В. Шумилов

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Современные методы лечения детей с аутоиммунными заболеваниями печени

Контактная информация:

Костырко Елена Владимировна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (495) 936-93-74, e-mail: kostyrko.ev@mail.ru

Статья поступила: 09.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

В обзоре проанализированы современные схемы терапии и их эффективность у детей с аутоиммунными заболеваниями печени. Описаны особенности применения стандартного режима терапии у детей, рассмотрены альтернативные схемы лечения с использованием циклоспорина, такролимуса, будесонида и урсодезоксихолевой кислоты, а также необходимость применения препаратов второй линии для лечения больных с резистентными случаями аутоиммунных заболеваний печени. Освещены перспективные направления лечения этой категории больных.

Ключевые слова: дети, аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный склерозирующий холангит, лечение.

(Для цитирования: Костырко Е. В., Шумилов П. В. Современные методы лечения детей с аутоиммунными заболеваниями печени. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 679–685. doi: 10.15690/pf.v12i6.1492)

679

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания печени — группа болезней, которая характеризуется воспалительными изменениями печени неизвестной этиологии и включает такие состояния у детей, как аутоиммунный гепатит (АИГ) 1-го и 2-го типа и перекрестный синдром АИГ со склерозирующим холангитом, называемый аутоиммунным склерозирующим холангитом (АСХ) [1–3]. Заболевания характеризуются повышением активности aminotransferаз в сыворотке крови, появлением аутоантител и повышением концентрации иммуноглобулинов класса G (IgG). При гистологическом исследовании обнаруживаются признаки так называемого интерфейсного гепатита¹ [4]. Поскольку перечисленные особенности наблюдаются при разных вариантах аутоиммунных заболеваний печени, а активность щелочной фосфатазы или γ -глутамилтранспептидазы зачастую не повы-

шена в дебюте заболевания, диагноз АСХ основывается на холангиографическом исследовании.

Причина аутоиммунной атаки остается неизвестной. Вместе с тем полагают, что аутоиммунные поражения печени возникают в результате дисрегуляции иммунной системы под действием триггеров окружающей среды у генетически предрасположенных индивидуумов [6].

Заболеваемость АИГ в Европе и Северной Америке составляет 0,1–1,9 случаев на 100 тыс. населения в год, распространенность — 15–25 случаев на 100 тыс. населения [3, 6, 7]. По данным G. Mieli-Vergani и соавт., в течение последних 2 десятилетий наблюдается заметное увеличение числа ювенильных аутоиммунных заболеваний печени [4]. При этом следует отметить, что у детей болезни этой группы отличаются агрессивным течением и быстро прогрессируют при отсутствии незамедлительного иммуносупрессивного лечения. На момент поста-

E.V. Kostyrko, P.V. Shumilov

Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Contemporary Methods of Treating Children with Autoimmune Nephric Diseases

The review is dedicated to the analysis of contemporary therapies and efficacy thereof for treating children autoimmune nephric diseases. The authors describe peculiarities of using the conventional therapy in children and discuss alternative treatments using cyclosporine, tacrolimus, budesonide and ursodeoxycholic acid, as well as the need in using the second-line drugs for treating patients with resistant autoimmune nephric diseases. The review touches upon the promising approaches to the treatment of this category of patients.

Key words: children, autoimmune nephric diseases, autoimmune hepatitis, autoimmune sclerosing cholangitis, treatment.

(For citation: Kostyrko E.V., Shumilov P.V. Contemporary Methods of Treating Children with Autoimmune Nephric Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 679–685. doi: 10.15690/pf.v12i6.1492)

¹ Интерфейсный гепатит (ступенчатые некрозы, или перипортальный гепатит) характеризуется проникновением воспалительных лимфоплазмозитарных инфильтратов в паренхиму печени с отделением («отшнуровкой») и разрушением изолированных гепатоцитов или их небольших групп [5].

новки диагноза от 36 до 78% детей уже имеют цирроз печени [8–10]. Легкие формы аутоиммунных заболеваний печени, описанные у взрослых, редко встречаются у молодых пациентов [11].

В связи с относительной редкостью аутоиммунных заболеваний печени в детском возрасте и их гетерогенностью имеющиеся исследования эффективности различных схем терапии противоречивы, а их результаты неоднозначны. Часто в педиатрической практике используют схемы и протоколы лечения, применяемые у взрослых пациентов, что не всегда оправдано с учетом особенностей течения этих заболеваний у детей и более неблагоприятного прогноза при ранней их манифестации.

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

Во избежание прогрессирования процесса после постановки диагноза лечение должно быть начато незамедлительно. До широкого использования иммуносупрессивной терапии до 40% пациентов умирали в течение 6 мес после постановки диагноза [12, 13]. Скорость и степень полноты ответа на терапию зависят от степени тяжести заболевания при манифестации. Если исключить случаи фульминантной печеночной недостаточности с энцефалопатией, при которой, как правило, требуется трансплантация печени, то эффективность традиционной иммуносупрессивной терапии АИГ (т.е. преднизолон и азатиоприн) у детей с достижением ремиссии составляет около 80% [14].

Критерии ремиссии у детей включают в себя полное купирование клинической симптоматики, нормализацию активности аминотрансфераз и сывороточного IgG, отрицательный или очень низкий титр аутоантител ($\leq 1:20$ для антинуклеарных антител, ANA, и антигладкомышечных антител, ASMA; $\leq 1:10$ для антител к почечно-печеночным микросомам 1-го типа, анти-LKM-1) и гистологическое разрешение воспаления [14, 15]. Следует учитывать, что гистологический ответ отстает от биохимического, и клинико-биохимическая ремиссия не всегда отражает гистологическое разрешение болезни. Однако в среднем через 4 года эффективного лечения у 95% больных отмечается заметное снижение интенсивности порталого воспаления и выраженности фибротических изменений [16].

Признаки эффективности проводимого лечения по данным ультразвукового исследования проявляются со значительной задержкой в виде большей однородности эхоструктуры и уменьшения размеров печени. В случае диагностики заболевания на стадии цирроза отмечаются уменьшение размеров и печени, и селезенки, а также признаки нормализации кровотока в системе печеночных вен [17].

На фоне терапии примерно у 40% пациентов происходят рецидивы, которые характеризуются повышением активности аминотрансфераз в сыворотке крови, что требует временного увеличения дозы глюкокортикоидов (ГК). Важным предиктором развития рецидива является низкая комплаентность (приверженность к выполнению врачебных рекомендаций), в особенности у подростков [18].

Известно, что корректное назначение иммуносупрессивной терапии является ключом к успеху, однако до сих пор режимы лечения АИГ у детей имеют спорные моменты, т.к. отражают опыт отдельных центров, а рандомизированные контролируемые исследования с участием больных детей не проводились [3]. В стандартных начальных схемах лечения АИГ используют монотерапию пред-

низолоном или его комбинацию с азатиоприном. По данным гастроэнтерологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва), назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии в дебюте заболевания позволяет значимо снизить частоту рецидивов АИГ. Так, среди детей, получающих только преднизолон, частота рецидивов АИГ составила 60%, а при комбинированной терапии преднизолоном и азатиоприном — 19%. Таким образом, назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии у детей с АИГ более оправданно [5].

С целью быстрого подавления тканевого воспаления у детей используют более высокие, чем у взрослых пациентов, дозы ГК. Традиционная терапия АИГ в детском возрасте включает преднизолон (или преднизон) в дозе 2 мг/кг в сут (максимум 60 мг/сут) с постепенным снижением дозы в течение 4–8 нед, параллельно со снижением активности аминотрансфераз, до поддерживающей дозы 2,5–5 мг/сут в зависимости от возраста и веса. При поддерживающей терапии преднизолон эффективнее применять ежедневно, поскольку частота возникновения рецидивов на альтернирующей терапии выше [4]. Существуют разные точки зрения по поводу времени назначения азатиоприна: в некоторых центрах азатиоприн добавляют только в случаях, если активность аминотрансфераз перестает убывать на монотерапии преднизолоном, или возникают серьезные стероидные побочные эффекты [1, 19]; в других азатиоприн назначают после нескольких недель лечения ГК, когда активность аминотрансфераз в сыворотке начинает снижаться [20]; некоторые используют азатиоприн с самого начала, в дополнение к ГК [5, 15]. Вне зависимости от выбранного протокола 85% пациентов в конечном итоге получают комбинированное лечение [21]. Азатиоприн используется в начальной дозе 0,5 мг/кг в сут, при отсутствии признаков токсичности дозу увеличивают до максимальной — 2,0–2,5 мг/кг в сут.

При назначении азатиоприна пациентам с аутоиммунными заболеваниями печени рекомендуется соблюдать осторожность. Особенно это касается детей с тяжелой желтухой, учитывая гепатотоксические свойства препарата. Другой возможный побочный эффект азатиоприна (дозозависимый) — обычно обратимое угнетение функции костного мозга, наиболее часто проявляющееся лейкопенией, иногда анемией и тромбоцитопенией, редко агранулоцитозом, панцитопенией и апластической анемией. Наиболее часто эти осложнения возникают у пациентов, предрасположенных к миелотоксичности, например у имеющих дефицит тиопуринометилтрансферазы (ТПМТ), почечную или печеночную недостаточность [4]. Измерение активности ТПМТ помогает предсказать метаболизм азатиоприна и его токсичность до начала лечения [22], хотя только пациенты с практически нулевой эритроцитарной концентрацией ТПМТ имеют риск миелосупрессии во время терапии азатиоприном [22, 23]. Таким образом, определение активности фермента является оправданным только при наличии предшествующей или возникшей во время терапии цитопении, а также при необходимости назначения очень высоких доз азатиоприна [23].

В течение первых 2 мес лечения у 80% пациентов отмечается снижение активности аминотрансфераз, а полная нормализация значений этих показателей может занять несколько месяцев [1]. На протяжении первых 6–8 нед лечения функциональные печеночные пробы должны проводиться еженедельно с целью коррекции дозы и предотвращения серьезных нежелательных явлений стероидной терапии.

В проспективном исследовании с участием 72 пациентов в возрасте от 14 лет до 71 года P.J. Johnson и соавт. показали, что после индукции ремиссии комбинацией преднизолона с азатиоприном и ее поддержания по крайней мере в течение 1 года ГК были отменены, а ремиссия сохранялась на азатиоприне у 83% наблюдаемых [24]. В педиатрической практике также существуют сообщения об успешном поддержании долгосрочной ремиссии на монотерапии азатиоприном [25]. S. Vanejее и соавт. описали опыт лечения 5 пациентов с АИГ, у которых прием ГК был прекращен в среднем через 378 (125–630) сут после начала терапии, а поддерживающая монотерапия азатиоприном продолжалась от 28 до 82 мес. Только у 1 пациента наблюдали рецидив через 75 мес после прекращения терапии ГК. У него был получен быстрый ответ на преднизолон, который был повторно отменен уже через 6 нед с отсутствием рецидивов болезни на монотерапии азатиоприном в течение последующих 7 мес лечения [26]. Возможность поддержания ремиссии АИГ у детей без применения ГК подтвердили также C. van de Nadort и соавт. Они описали опыт лечения 7 пациентов, 3 из которых имели цирроз печени. В среднем через 70 (38–102) мес у детей были полностью отменены ГК, применялась поддерживающая терапия азатиоприном и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) [27]. Однако до сих пор остается неясным, имеет ли такое поддерживающее лечение какие-либо преимущества перед применением низких доз преднизолона и азатиоприна.

АЛЬТЕРНАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Стандартные режимы терапии АИГ у детей, особенно у девочек, имеют более серьезные и долгосрочные побочные эффекты, чем у взрослых. Кроме того, показано, что длительное лечение преднизолоном даже в низких дозах (< 0,5 мг/кг в сут) может иметь серьезные последствия [28–30], поэтому весьма актуальной остается разработка альтернативных схем лечения АИГ у детей с использованием различных иммуносупрессивных препаратов.

Циклоспорин

С целью определения возможности применения циклоспорина для индукции ремиссии и определения эффективности данного протокола было проведено пилотное многоцентровое исследование с участием 32 ранее не леченных детей с АИГ [31]. В качестве монотерапии циклоспорин назначали на 6 мес (в течение первых 3 мес концентрация препарата в крови в среднем составляла 250 ± 50 нг/мл, в последующие 3 мес — 200 ± 50 нг/мл). В дальнейшем к схеме терапии добавляли низкие дозы преднизона (0,3–0,5 мг/кг в сут) и азатиоприн (1,5 мг/кг в сут); циклоспорин через 1 мес отменяли, и дети оставались на поддерживающей терапии преднизолоном и азатиоприном. При использовании данного режима через 6 мес у 17% пациентов сохранялась повышенная активность аминотрансфераз, а у 47% — высокая концентрация γ -глобулинов. Через 12 мес лечения у всех пациентов наблюдалась полная биохимическая ремиссия. Полученные данные свидетельствуют о том, что применяемые при стандартном лечении высокие дозы ГК быстрее подавляют производство иммуноглобулинов [31].

В дальнейшем разработанный протокол был применен для лечения более обширной группы пациентов. На этот раз в исследование были включены 84 ребенка: 80 с АИГ 1-го и 4 с АИГ 2-го типа, у всех пациентов иммуносупрессивная терапия также применялась

впервые. Нормализация активности аминотрансфераз наблюдалась у 94% пациентов, при этом у 72% — в первые 6 мес лечения. Различий в ответе на лечение у пациентов с АИГ 1-го и 2-го типа не было, что еще раз подтвердило данные D. Debray и соавт. о возможности применения циклоспорина для лечения детей с АИГ 2-го типа [32]. Значительная задержка наступления ремиссии отмечалась у пациентов, имеющих уровень общего билирубина > 1,2 мг/дл и портальную гипертензию на момент постановки диагноза. Исследователи особо отметили отсутствие рецидивов во время лечения, однако период наблюдения за пациентами был непродолжительным (среднее время наблюдения составило 29 мес) [33]. И только данные O. Z. Franulovic и соавт. демонстрируют хороший отдаленный прогноз после применения схемы терапии с циклоспорином. Так, из 9 детей с АИГ, у которых удалось достичь ремиссии и избежать стероидных побочных эффектов, при длительном последующем наблюдении (от 1,5 до 9 лет) рецидив произошел только у 1 пациента по причине прекращения приема поддерживающей дозы преднизолона [34]. Однако для подтверждения преимуществ данного протокола по побочным эффектам и долгосрочному прогнозу у детей необходимо проводить контролируемые исследования.

Такролимус

Для изучения эффективности лечения по протоколу, включающему такролимус, было проведено открытое пилотное проспективное исследование с участием 20 детей с АИГ 1-го типа [35]: 17 пациентов получали лечение впервые, у 3 стандартные схемы терапии, проводимой до включения в исследование, были неэффективными. Цирроз печени был диагностирован у 6 детей. Пациенты находились под наблюдением в течение года, целевая концентрация такролимуса в крови составляла 2,5–5 нг/мл. В 3 случаях монотерапия такролимусом привела к полной ремиссии, в 14 случаях для достижения ремиссии были добавлены низкие дозы преднизолона или азатиоприна (11 пациентов получали преднизолон; 4 — азатиоприн; 1 пациент получал и преднизолон, и азатиоприн в разные периоды времени), в 2 случаях лечение было прекращено. Полученные результаты демонстрируют, что такролимус может быть использован как альтернативный метод лечения, но в качестве монотерапии его, как правило, недостаточно для индукции полной биохимической ремиссии. С другой стороны, его применение позволяло значительно снизить дозы преднизолона и азатиоприна, а, соответственно, уменьшить выраженность побочных эффектов данных препаратов [35]. В дальнейших исследованиях необходимо выяснить, подходит ли такролимус для долгосрочной поддерживающей терапии.

Будесонид

Еще одной возможной альтернативой для индукции и поддержания ремиссии при аутоиммунных заболеваниях печени является топический ГК будесонид, обладающий минимальным числом системных нежелательных явлений. При первичном прохождении через печень 90% будесонида подвергается метаболизму и дезактивируется, что обуславливает низкую системную биодоступность и способствует уменьшению числа и степени выраженности нежелательных побочных реакций. Однако данный препарат не может быть использован при наличии цирроза печени, который имеется у большого числа пациентов с АИГ.

Для изучения эффективности и безопасности терапии будесонидом в сравнении с применением преднизона у больных АИГ было предпринято рандомизированное многоцентровое исследование с участием 208 пациентов в возрасте от 10 до 70 лет [36]. Исследование проводилось в 2 этапа, каждый длительностью по 6 мес. На первом этапе пациенты были рандомизированы для приема будесонида (3 мг 3 или 2 раза/сут после достижения биохимической ремиссии) либо преднизона (стартовая доза 40 мг/сут с постепенным снижением до 10 мг/сут). В последующем все пациенты получали только будесонид (3 мг 3 или 2 раза/сут). На протяжении всего исследования все больные получали азатиоприн (1–2 мг/кг в сут). При совместном анализе детских и взрослых когорт после 6 мес лечения полная биохимическая ремиссия без специфических побочных воздействий ГК была зарегистрирована у 47% пациентов из группы будесонида и только у 18% из группы преднизона. Частота достижения полной биохимической ремиссии в группе будесонида составила 60%, а в группе преднизона — 39%. Если же биохимический ответ определяли как снижение активности АЛТ < 2 норм, то на терапию ответили 89% больных, принимавших будесонид, и 81%, получавших преднизон. Значимых различий между пациентами, первоначально рандомизированными для приема будесонида или преднизона, в достижении полного ответа к окончанию второго этапа зафиксировано не было. Эти данные позволили авторам заключить, что у больных АИГ без гистологических признаков цирроза печени комбинация будесонида с азатиоприном позволяет достичь и поддерживать ремиссию. При этом эффективность лечения будесонидом сопоставима с таковой преднизона при условии одновременного приема азатиоприна. Однако терапия будесонидом превосходит лечение преднизонам в отношении риска развития специфических нежелательных явлений от применения ГК (лунообразное лицо, акне, гирсутизм, стрии, диабет, глаукома) [36].

Впоследствии М. Woynarowski и соавт. опубликовали результаты лечения 46 детей, принимавших участие в вышеописанном исследовании. После 6 мес лечения полная биохимическая ремиссия без специфических побочных воздействий ГК была достигнута у 16% пациентов из группы будесонида и у 15% из группы преднизона. Частота достижения полной биохимической ремиссии в группе будесонида составила 32%, а в группе преднизона — 33%. После 12 мес лечения полная биохимическая ремиссия зарегистрирована у 50% пациентов из группы будесонида и у 42% из группы преднизона. Зафиксированная частота случаев ремиссии болезни значительно ниже, чем достигаемая при использовании стандартной схемы лечения. Кроме того, у детей 2 групп стероидные побочные эффекты имели статистически незначимые отличия, кроме большей прибавки массы тела у пациентов, принимавших преднизон (5,1 по сравнению с 1,2 кг в группе будесонида) [37].

По мнению G. Mieli-Vergani, результаты исследования М. Woynarowski и соавт. не могут свидетельствовать о возможности использования будесонида в качестве терапии первой линии АИГ у детей. Во-первых, оригинальное исследование было разработано для взрослых, а не для педиатрических пациентов, в связи с чем начальная доза преднизона была слишком низкой для оптимального ответа у детей. Кроме того, всем пациентам с начала заболевания, независимо от наличия желтухи, был назначен азатиоприн, поэтому плохой ответ на лечение мог быть связан с его токсичностью. Во-вторых, исследу-

емая когорта состояла не только из пациентов, получавших лечение впервые, но также включала больных после рецидива заболевания, которые, вероятно, представляли подгруппу с плохим ответом на терапию. Поскольку включенным в исследование детям не выполняли холангиографию, то вполне возможно, что некоторые пациенты имели АСХ. Таким образом, пациенты, склонные к рецидиву, а также дети с АСХ могли случайным образом быть включены в группу будесонида, влияя на частоту ответов. В-третьих, по дизайну исследования дозу будесонида снижали в зависимости от ответа, а дозу преднизона — в соответствии с протоколом, что затрудняет сравнение результатов. Будесонид, следовательно, может быть предложен в качестве альтернативы у пациентов без цирроза, которые находятся в группе риска по развитию стероидных побочных эффектов, однако его роль в качестве терапии первой линии АИГ у детей еще предстоит доказать. Также необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной дозы будесонида, которая позволит добиться быстрой нормализации активности аминотрансфераз, сопоставимой с действием преднизона в дозе 2 мг/кг в сут с постепенным ее снижением в зависимости от ответа [38].

Урсодезоксихолевая кислота

А. Р. Рейзис и соавт. описали опыт лечения 9 детей с применением монотерапии УДХК в дозе 15–20 мг/кг в сут. Авторы сделали вывод о возможности использования УДХК в качестве альтернативы классическим методам лечения при раннем распознавании АИГ и наличии противопоказаний к лечению преднизолоном и другими иммуносупрессантами. Однако в описываемом клиническом примере для нормализации активности аминотрансфераз потребовалось 7, щелочной фосфатазы — 8, а γ -глутамилтранспептидазы — 10 лет, что вызывает некоторое сомнение по поводу эффективности лечения [39]. Кроме того, после обнаружения вредного воздействия высоких доз УДХК на долгосрочный прогноз у больных с первичным склерозирующим холангитом к применению УДХК стали относиться с осторожностью даже у пациентов с признаками холангита [19, 40]. Сообщений о применении УДХК в монотерапии АИГ у детей в доступных зарубежных источниках найти не удалось.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ СЛУЧАЕВ

В большинстве случаев АИГ отвечает на лечение ГК, что даже включено в диагностическую балльную систему, разработанную Международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIHG) [41]. Однако некоторые пациенты остаются резистентными к стандартным схемам терапии, им показано назначение других иммуносупрессивных лекарственных средств.

После появления данных об успешном применении микофенолата мофетила (ММФ) у взрослых пациентов в качестве терапии второй линии М. М. Aw и соавт. опубликовали результаты лечения 26 детей с аутоиммунными заболеваниями печени (18 человек с АИГ, 8 — с АСХ). Всем пациентам первоначально назначали стандартную комбинированную терапию (преднизолон в дозе 2 мг/кг в сут и азатиоприн в максимальной дозе 2 мг/кг в сут). Показанием к назначению ММФ служил 1 из следующих 2 критериев: невозможность достижения/поддержания ремиссии при использовании преднизолона и азатиоприна или развитие серьезных побочных эффектов. Начальная доза ММФ составляла 20 мг/кг в сут, и за 2 нед ее увеличивали до максималь-

ной (40 мг/кг в сут). При назначении ММФ азатиоприн отменяли. В результате 18 детей ответили на ММФ, активность АСТ нормализовалась у 14 человек. В течение последующего периода наблюдения продолжительностью в среднем 61,5 (19,5–96,3) мес активность АСТ оставалась нормальной у 12 пациентов. На проводимую терапию не ответили 8 детей (6 из них с АСХ): активность АСТ оставалась повышенной у 7 человек, 1 пациенту потребовалась трансплантация печени в связи с декомпенсацией процесса, и у 1 ребенка были зафиксированы клинические признаки портальной гипертензии. Таким образом, исследование продемонстрировало возможность применения ММФ у «трудных для лечения» детей с АИГ, но не с АСХ [42].

В качестве резервных препаратов для лечения пациентов с резистентными случаями аутоиммунных заболеваний печени также могут быть использованы ингибиторы кальциневрина циклоsporин и такролимус, описанные выше [32, 43].

Существуют единичные сообщения об успешном лечении резистентных случаев с применением у детей ритуксимаба — моноклональных антител к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности В лимфоцитов [44], и инфликсимаба — моноклональных антител к фактору некроза опухоли α [45].

АУТОИММУННЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

При раннем начале лечения АСХ отвечает на иммуносупрессивную терапию, используемую при АИГ [43]. Измененные функциональные пробы печени в большинстве случаев нормализуются в течение нескольких месяцев лечения, хотя долгосрочный прогноз хуже, чем при АИГ, поскольку заболевание желчных протоков, несмотря на лечение, продолжает прогрессировать приблизительно у 50% пациентов [2]. При АСХ к обычному режиму лечения АИГ, как правило, добавляют УДХК в дозе 15–20 мг/кг в сут, но задерживает ли такая терапия прогрессирование заболевания желчных протоков, еще необходимо установить. АСХ часто ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника, которые должны быть исключены даже при отсутствии симптомов, а при выявлении — надлежащим образом пролечены, поскольку установлена связь между прогрессированием заболевания желчных протоков и персистирующим кишечным воспалением. Так, ухудшение состояния печени, по имеющимся в литературе данным, часто следуют за обострением кишечных проявлений [4].

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Оптимальная продолжительность иммуносупрессивной терапии при аутоиммунных заболеваниях печени неизвестна, но прекращение лечения возможно только при наличии гистологического разрешения воспаления. Ответ на лечение можно контролировать, оценивая концентрацию IgG и титры аутоантител, колебания которых коррелируют с активностью заболевания [46]. Важно отметить, что отсутствие сывороточных аутоантител не исключает риск развития рецидива, однако при увеличении их титра нужно с осторожностью относиться к снижению дозы иммуносупрессантов [15]. Установлено, что отмена лечения в первые 2 года обычно сопровождается рецидивами [47]. Следовательно, о прекращении лечения можно думать только после 1–2 лет нормальных функциональных проб печени, нормальных уровней IgG и отрицательных или низких титров аутоантител при отсутствии воспалительной активности по данным биопсии печени. D. Vergani и G. Mieli-Vergani сообщают, что отмена лечения

никогда не обсуждается в течение 3 лет после постановки диагноза или во время/непосредственно перед пубертатом, когда чаще регистрируются рецидивы [21]. Отмечено, что около 20% детей с АИГ 1-го, но не 2-го типа могут успешно и навсегда прекратить лечение [1].

W.S. Lee и соавт. проанализировали прогностические параметры при аутоиммунных заболеваниях печени у детей и определили, что задержка между первыми симптомами и началом лечения является основным фактором, связанным с неблагоприятным исходом. Их данные также показывают, что прогноз ухудшался при отказе от лечения или низкой комплаентности, поэтому важным фактором для улучшения прогноза остается информированность пациентов и родителей о необходимости длительного лечения. Кроме того, исследование однозначно демонстрирует, что прогноз у детей с АСХ хуже, чем у детей с АИГ: 5 из 9 пациентов с АСХ потребовали трансплантации печени или погибли в течение тринадцатилетнего периода наблюдения по сравнению с 3 из 23 детей с АИГ [19, 48]. Несколько исследователей продемонстрировали зависимость прогноза от содержания общего билирубина на момент постановки диагноза [1, 33]. В отличие от взрослых пациентов, наличие цирроза при первичной биопсии печени не влияет на долгосрочный прогноз у детей с АИГ [8, 49, 50].

Дети с АИГ, ответившие на иммуносупрессивную терапию, имеют благоприятный прогноз с хорошим качеством жизни на низких дозах препаратов: десятилетняя выживаемость составляет 80% [43, 49]. Тем не менее сообщается, что у 3–18% пациентов, несмотря на лечение, через 8–14 лет после постановки диагноза наблюдается прогресс до терминальной стадии заболевания, что требует проведения трансплантации печени [1, 8, 51].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Около 10% детей с АИГ и 20% пациентов с АСХ нуждаются в трансплантации печени. Она показана пациентам с заболеванием, манифестирующим по типу fulminантной печеночной недостаточности (с энцефалопатией), и тем, у кого, несмотря на лечение, развивается терминальная стадия заболевания печени. Пятилетняя посттрансплантационная выживаемость детей с АИГ составляет 86% [52]. После трансплантации рецидив АИГ описывается в 12–46% случаев, а рецидив АСХ — приблизительно в 70% и чаще при наличии активного воспалительного заболевания кишечника. Диагностика рецидива основывается на изменении биохимических показателей, серопозитивности аутоантител, интерфейсном гепатите по данным гистологии, зависимости от ГК и наличии холангиопатии при АСХ. Рецидив может возникнуть даже через годы после трансплантации, а его успешное лечение в значительной мере зависит от ранней диагностики [53].

В конце 1990-х гг. было отмечено, что АИГ может возникнуть *de novo* после трансплантации печени у детей, которым операция проводилась не по поводу аутоиммунного заболевания печени. Характеризовалось это состояние гистологической картиной интерфейсного гепатита в ассоциации с повышенным содержанием IgG и обнаружением аутоантител, в частности ANA, ASMA, классических анти-LKM-1, а также атипичных анти-LKM-1, окрашивающих канальцы почек, но не печень [54]. В дальнейшем *de novo* АИГ после трансплантации печени был подтвержден несколькими исследованиями у взрослых и педиатрических больных, однако еще необходимо установить, является ли повреждение печени у этих пациентов формой отторжения трансплантата или же

следствием аутоиммунного повреждения, запущенного, возможно, лекарственными препаратами или вирусной инфекцией. Доказано, что преднизолон в виде монотерапии или в сочетании с азатиоприном или ММФ по той же схеме, что и для классического АИГ, эффективен при *de novo* АИГ. В качестве препарата второй линии у детей ($n = 6$) с *de novo* или рецидивом АИГ после трансплантации, не отвечавших на увеличение дозы преднизолона в дополнение к азатиоприну или ММФ, был использован рапамацин. Все пациенты продемонстрировали положительный ответ [55].

ПЕРСПЕКТИВЫ

Существует несколько направлений дальнейшего развития терапии аутоиммунных заболеваний печени. Во-первых, это разработка и использование новых иммуносупрессивных агентов. Так, для лечения резистентных случаев АИГ у взрослых пациентов уже существует практика успешного применения эверолимуса [56] и сиролимуса [57], а далее планируется использование белатацепта, лефлуномида, финголимода и ингибиторов хемокиновых рецепторов [58]. Во-вторых, привлекательной перспективой является разработка антифибротических агентов, которые в будущем, возможно, могут быть использованы в дополнение к иммуносупрессивной терапии. В настоящее время в качестве антифибротического агента в клинических испытаниях для первичного склерозирующего холангита и неалкогольной жировой болезни печени изучается симтузумаб — гуманизированные моноклональные антитела к LOXL2 (гомолог 2 лизилоксидазы), предотвращающие сшивки коллагена [59–61]. В-третьих, выделение и использование терапевтического потенциала антигенспецифических Т-регуляторных клеток, которые в настоящее время представляются наиболее перспективными кандидатами для ингибирования аутореактивных CD4 и CD8 Т кле-

ток. В-четвертых, некоторые исследователи считают возможным проведение в будущем иммунизации маленьких детей с помощью аутоантигенов, ассоциированных с АИГ, с целью предотвращения у них в дальнейшем потери ауто толерантности [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые сообщения об аутоиммунных заболеваниях печени у детей появились чуть более 50 лет назад. За это время сделан колоссальный прорыв в изучении генетической природы, патогенеза и диагностики аутоиммунных заболеваний печени в целом и в педиатрической практике в частности. Однако до сих пор ряд вопросов лечения детей остается нерешенным, поскольку отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности различных схем лечения. Зачастую в педиатрической практике используют протоколы лечения, применяемые у взрослых пациентов. Это не всегда оправдано в связи с возрастными особенностями течения этих заболеваний, а также неблагоприятным прогнозом при ранней их манифестации. В свете вышеизложенного важным и актуальным является знакомство с опытом лечения в отдельных клиниках. В представленном обзоре принята попытка анализа состояния вопроса на данный момент, представлены основные схемы терапии, разработанные и применяемые в различных центрах, а также освещены перспективные направления лечения детей с аутоиммунными заболеваниями печени.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, Mowat AP, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 year experience. *Hepatology*. 1997;25:541–547.
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16 year prospective study. *Hepatology*. 2001;33:544–553.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child*. 2013;98(12):1012–1017.
- Аутоиммунный гепатит у детей. Под ред. НЛ Пахомовской. М.: Форте принт. 2013. 36 с.
- Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Prac Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:653–664.
- Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2002;6:635–647.
- Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Outcome of autoimmune hepatitis in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:1297–1302.
- Chong VH, Jalihal A, Telisinghe PU. Autoimmune hepatitis in adult and pediatric patients: is there any difference? *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(3):264–265.
- Баранов АА, Каганов БС, Гундобина ОС, Чистова АВ, Тюрина АС, Сичинава ИВ, Ратникова МА, Готье СВ, Цирульникова ОМ, Зайнудинов ЗМ, Потапов АС, Дубченко ОВ. Клиническая картина и течение аутоиммунного гепатита 1-го и 2-го типов у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2003;82(1):42–49.
- Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36:479–497.
- Mistilis SP, Skyring AP, Blackburn CR. Natural history of active chronic hepatitis: I. Clinical features, course, diagnostic criteria, morbidity, mortality and survival. *Australas Ann Med*. 1968;17:214–223.
- Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a control study of treatment and early prognosis. *Gastroenterology*. 1972;63:820–833.
- Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, Gonzalez-Peralta RP, Kelly D, Mohan N, Shah U, Murray KF. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:158–164.
- Maggiore G, Nastasio S, Sciveres M. Juvenile autoimmune hepatitis: Spectrum of the disease. *World J Hepatol*. 2014;6(7):464–476.
- Ferreira AR, Roquete ML, Toppa NH, de Castro LP, Fagundes ED, Penna FJ. Effect of treatment of hepatic histopathology in children and adolescents with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:65–70.
- Дворяковская ГМ, Гундобина ОС, Дворяковский ИВ, Каганов БС. Ультразвуковая оценка эффективности терапии при аутоиммунном гепатите у детей. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2005;4:44–51.
- Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, Shneider B, Shemesh E. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:629–34.
- Lee WS, Lum SH, Lim CB, Chong SY, Khoh KM, Ng RT, Teo KM, Boey CC, Pailoor J. Characteristics and outcome of autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatol Int*. 2015;9(2):292–302.

20. Low AS, Tan M, Garcia A, Aw M, Quak SH. Childhood autoimmune hepatitis in a paediatric unit of a tertiary care hospital. *Singapore Med J*. 2014;55(12):648–651.
21. Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:607–613.
22. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46:149–154.
23. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Exp Opin Drug Saf*. 2008;7:319–33.
24. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 1995;333:958–963.
25. Dumortier J, Arita CT, Rivet C, LeGall C, Bouvier R, Fabien N, Guillaud O, Collardeau-Frachon S, Scoazec JY, Lachaux A. Long term treatment reduction and steroids withdrawal in children with autoimmune hepatitis: a single centre experience on 55 children. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(12):1413–1418.
26. Banerjee S, Rahhal R, Bishop WP. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(3):353–356.
27. Nadort C, Houwen RH, Stapelbroek JM. Re: Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):490.
28. Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, Martini A. Glucocorticoids in paediatric rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:148–152.
29. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1145–1153.
30. Kauh E, Mixson L, Malice MP, Mesens S, Ramael S, Burke J, Reynders T, Van Dyck K, Beals C, Rosenberg E, Ruddy M. Prednisone affects inflammation, glucose tolerance, and bone turnover within hours of treatment in healthy individuals. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:459–467.
31. Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, Gonzalez T, Jara-Vega P, Camarena C, Brochu P, Drut R, Alvarez E. Short term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol*. 1999;30:222–227.
32. Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr*. 1999;135:111–114.
33. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, Ramonet M, Gonzalez T, Lopez S, Garsd A, Alvarez F. Follow up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:635–639.
34. Franulovic OZ, Rajacic N, Lesar T, Kuna AT, Moric BV. Cyclosporine induced biochemical remission in childhood autoimmune hepatitis. *Coll Antropol*. 2012;36(3):973–979.
35. Marlaka JR, Papadogiannakis N, Fischler B, Casswall TH, Beijer E, Nemeth A. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatr*. 2012;101(9):993–999.
36. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Gunther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Farkkila M, Prols M, Strassburg CP. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:1198–1206.
37. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, Strassburg CP, Prols M, Wozniak M, Manns MP. Budesonide vs prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr*. 2013;163:1347–53.
38. Mieli-Vergani G., Vergani D. Budesonide for juvenile autoimmune hepatitis? Not yet. *J Pediatr*. 2013;163(5):1246–1248.
39. Рейзис AP, Хохлова ОН, Дрондина АК. Новые аспекты проблемы аутоиммунного гепатита: раннее распознавание и альтернативное лечение. *Доктор.Ру*. 2011;2(61):57–63.
40. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J, Keach J, Mooney J, Sargeant C, Braaten J, Bernard T, King D, Miceli E, Schmolli J, Hoskin T, Thapa P, Enders F. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50:808–814.
41. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–938.
42. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5 year follow up. *J Hepatol*. 2009;51:156–160.
43. Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune Hepatitis in Childhood. *Clinical Liver Disease*. 2014;3(1):6–8.
44. D'Agostino D, Costaguta A, Alvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics*. 2013;132:526–530.
45. Rajanayagam J, Lewindon PJ. Infliximab as rescue therapy in paediatric autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;59(4):908–909.
46. Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity*. 2002;35:515–19.
47. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr*. 1984;104:839–844.
48. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatol Int*. 2015;9(2):157–160.
49. Radhakrishnan KR, Alkhouri N, Wolrley S, Arrigain S, Hupertz V, Kay M, Yerian L, Wyllie R, Feldstein AE. Autoimmune hepatitis in children — impact of cirrhosis at presentation on natural history and long term outcome. *Dig Liver Dis*. 2010;42:724–728.
50. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, Vogel A. Prediction of short and long term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2015;62(5):1524–1535.
51. Chai PF, Lee WS, Brown RM, McPartland JL, Foster K, McKiernan PJ, Kelly DA. Childhood autoimmune liver disease: indications and outcome of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:295–302.
52. Martin SR, Alvarez F, Anand R, Song C, Yin W. Outcomes in children who underwent transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*. 2011;17:393–401.
53. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl*. 2013;19:1065–1077.
54. Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, Heaton ND, Vergani D, Mieli-Vergani G. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet*. 1998;351:409–413.
55. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C., Morotti RA, Gondolesi G, Shneider BL, Emre S. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant*. 2005;5(5):1085–1089.
56. Ytting H, Larsen FS. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):1025–1031.
57. Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med*. 2014;127(11):1128–1131.
58. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med*. 2015;9(2):187–219.
59. Simtuzumab (GS-6624) in the Prevention of Progression of Liver Fibrosis in Subjects With Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01672853> (Available: 21.09.2015).
60. Simtuzumab (GS-6624) in the Treatment of Cirrhosis Due to NASH. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01672879> (Available: 21.10.2015).
61. Safety and Efficacy of Simtuzumab (GS-6624) in Adults With Advanced Liver Fibrosis But Not Cirrhosis Secondary to Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01672866> (Available: 21.10.2015).