



Дебют аутоиммунного гепатита после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у ребенка 11 месяцев

Лебедева Т.Н.^{1,2}, Марчукова А.Ю.^{1,2}, Бондарь К.Г.²

¹ Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», (Бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, 294006, Россия)

² ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Крым, (г. Симферополь, Россия)

Для цитирования: Лебедева Т.Н., Марчукова А.Ю., Бондарь К.Г. Дебют аутоиммунного гепатита после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у ребенка 11 месяцев. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 191–196. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-191-196

✉ Для переписки:

Лебедева

Татьяна

Николаевна

giletan@mail.ru

Лебедева Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, врач-гастроэнтеролог соматического отделения

Марчукова Анастасия Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, врач-гастроэнтеролог соматического отделения

Бондарь Кристина Геннадьевна, врач-гастроэнтеролог

Резюме

Во многих странах фиксируют случаи тяжелого поражения печени у детей.

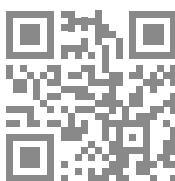
Ранее перенесенная или существующая коронавирусная инфекция приводит к нарушению иммунного ответа организма на инфекции, что может приводить к тяжелому воспалению, вызвавшему поражение печени.

В данной статье описан клинический случай аутоиммунного гепатита 2-го типа, высокой степени биохимической активности, дебютировавшего у ребенка 11 месяцев, после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Представленный клинический пример демонстрирует необходимость тщательного и всестороннего обследования детей с первыми клиническими проявлениями поражения печени и своевременного назначения терапии.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, дети, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), кортикостероиды

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ZFLJUR



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-191-196>

The debut of autoimmune hepatitis after a new coronavirus infection (COVID-19) in an 11-month-old child

T. N. Lebedeva^{1,2}, A. U. Marchukova^{1,2}, K. G. Bondar²¹ Institution "Medical Academy named after S. I. Georgievsky" of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia² SBI RC "Republican children's clinical hospital" of the Ministry of Health of the Republic of Crimea, Simferopol, Russia

For citation: Lebedeva T.N., Marchukova A.U., Bondar K.G. The debut of autoimmune hepatitis after a new coronavirus infection (COVID-19) in an 11-month-old child. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 191–196. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-191-196

✉ *Corresponding author:*

T. N. Lebedeva
giletan@mail.ru

Tatyana N. Lebedeva, docent of the department of pediatrics with a course of pediatric infectious diseases; gastroenterologist of the somatic department; ORCID: 0000-0003-3879-7716

Anastasiya U. Marchukova, docent of the department of pediatrics with a course of pediatric infectious diseases; gastroenterologist of the somatic department; ORCID: 0000-0001-5623-3696

Kristina G. Bondar, gastroenterologist

Summary

In many countries few cases of severe liver damage in children are recorded.

A previous or existing coronavirus infection leads to a disruption in the body's immune response to infections, which can lead to severe inflammation that caused liver damage. This article describes a clinical case of type 2 autoimmune hepatitis, a high degree of biochemical activity, that debuted in an 11-month-old child after a new coronavirus infection (COVID-19). The presented clinical example demonstrates the need for a thorough and comprehensive examination of children with the first clinical manifestations of liver damage and timely prescription of therapy

Keywords: autoimmune hepatitis, children, new coronavirus infection (COVID-19), corticosteroids

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest

Актуальность

По данным отечественной и зарубежной литературы, в последнее время отмечается тенденция к росту количества пациентов с аутоиммунным поражением печени не только у взрослого населения, но и среди детей [1]. Аутоиммунный гепатит (АИГ) – прогрессирующее аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся гипергаммаглобулинемией (даже в отсутствие цирроза), наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, положительным ответом на иммуносупрессивную терапию, при этом при исследовании биоптатов печени определяется перипортальный гепатит. Отсутствие своевременного лечения очень часто ведет к формированию цирроза, печеночной недостаточности и даже летальному исходу. Редкая встречаемость, сложности при постановке диагноза, тяжелое течение АИГ обуславливают необходимость совершенствования ранней диагностики заболевания.

Распространенность АИГ в Европейских странах и США составляет 3–17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – 0,1–1,9 случаев на 100 000 [2].

В Российской Федерации среди хронических гепатитов у детей на долю аутоиммунных гепатитов приходится около 2,0%. Женский пол составляет около 75% больных [2].

Клинические проявления АИГ многообразны, начиная от стертой клинической картины, заканчивая тяжелыми поражениями печени и летальным исходом.

Выделяют три типа АИГ: АИГ-1 типа наиболее распространенный тип АИГ (примерно 90% случаев); в крови определяются ANA, SMA или анти-SLA/LP; ассоциирован с HLA DR3, DR4 и DR13; встречается в любом возрасте; обычно хорошо отвечает на иммуносупрессивную терапию, большая вариабельность частоты рецидивов после отмены иммуносупрессивной терапии и потребность в длительной поддерживающей терапии [3, 4, 5, 6, 7, 8].

АИГ-2 типа составляет около 10% случаев АИГ; в крови определяются анти-LKM1, анти-LC1, редко анти-LKM3; ассоциирован с HLA DR3 и DR7; начало приходится на детский и молодой возраст; клинически и гистологически характеризуется острым тяжелым течением; ответ на иммуносупрессивную терапию в большинстве случаев оказывается

неэффективным; при этом нередко возникают рецидивы после отмены или снижения дозы препаратов; при этом типу АИГ требуется более длительная поддерживающая терапия [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

АИГ-3 типа встречается не во всех источниках, так как сходен с АИГ-1, в крови выявляются анти-SLA/LP и антитела Ro52. Может протекать более тяжело, чем АИГ-1 [10].

На сегодняшний день этиология АИГ неизвестна, но представлены различные триггерные факторы, участвующие в появлении АИГ.

В литературе описаны развитие АИГ после вирусных инфекций (например, гепатит А, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса 6-го типа, корь). Так, АИГ стоит рассматривать в качестве диагноза и в тех случаях, когда неуточненный персистирующий гепатит развивается после перенесенной вирусной инфекции [11, 12, 13].

Развитие АИГ на фоне приема лекарственных препаратов, БАДов (лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит) бывает трудно дифференцировать с лекарственным поражением печени [14, 15].

Нередко АИГ сочетается с другими аутоиммунными или иммуноопосредованными заболеваниями

как у самих пациентов, так и у родственников по первой линии (наиболее часто – тиреоидит Хашимото, тиреотоксикоз, витилиго, алопеция, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, системная красная волчанка, синдром Шегрена, целиакия, панникулит, мононеврит, пигментная крапивница, синдром Свита, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, полимиозит, гемолитическая анемия, увеит) [3, 16, 17].

Выделяют еще одну форму АИГ, которая встречается примерно у 10–18% пациентов с APECED, известным как АПС-1 (аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа) [3, 16, 17, 18].

Диагноз АИГ обычно основан на типичных проявлениях заболевания и исключении других причин хронического поражения печени, т.е. он является диагнозом исключения.

Выявление аутоантител является важнейшей частью диагностики АИГ. У детей титры аутоантител служат не только маркером активности процесса, но и являются показателем ответа на лечение. Одним из основных условий для постановки диагноза АИГ является проведение биопсии печени.

Клинический случай

В качестве клинического примера приводим историю болезни:

Девочка М., 11 месяцев поступила в соматическое отделение ГБУЗ РК «РДКБ» в январе 2023 г. в связи со стойким повышением уровней трансаминаз.

Anamnesis vitae: ребенок от пятой беременности, пятых родов. Пренатально выявлен ВПР МВС. Родился в срок с массой 3500 г, длина при рождении 50 см. оценка по шкале Апгар –9–10 баллов. На грудном вскармливании находилась до 1 месяца. Наследственный анамнез – у отца – гидронефроз. Вакцинация – БЦЖ и Гепатит В – в роддоме.

После рождения, по данным УЗИ документирована каликопиелоектазия справа (лоханка 19*12 мм. ПЗР 11.5 мм; чашечки до 7.5 мм), пиелоектазия слева, (лоханка 14*8.5 мм; ПЗР 8.5 мм). За первые 6 месяцев жизни дважды девочка перенесла острый пиелонефрит, получала антибактериальную терапию. При обследовании по месту жительства выставлен следующий диагноз: ВПР МВС: двусторонняя пиелоектазия, левосторонний активный ПМР III степени, хронический пиелонефрит, кандидозный вагинит, ацетонурия.

Anamnesis morbi: В 11 месяцев у ребенка отмечалось повышение температуры тела до 39.0 С, лихорадка сохранялась на протяжении 6 дней, получала антипиретики: нурофен, цефекон и парацетамол ежедневно. В семье отмечался контакт с больным COVID-19, у матери и отца отмечались подъемы температуры тела, слабость, головная боль, но при проведении экспресс тестов на ковид- результат был отрицательный. На 6 сутки самочувствие ребенка улучшилось, температура нормализовалась, однако через 10 дней отмечалось повторное повышение температуры тела до фебрильных цифр,

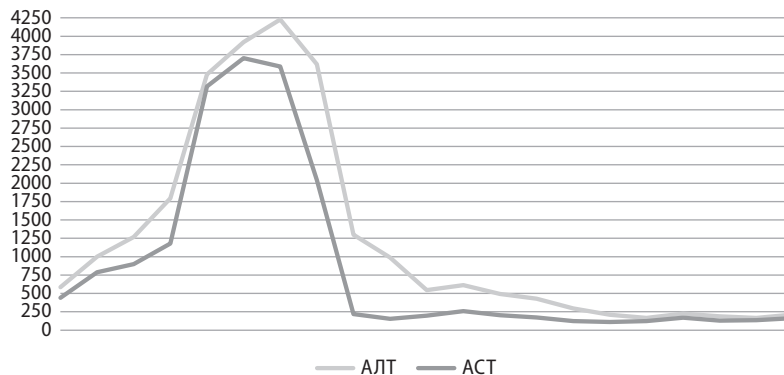
сохранявшееся на протяжении 5 дней, получала «Супракс». Данная ситуация была расценена участковым педиатром, как обострение хронического пиелонефрита. Госпитализирована в нефрологическое отделение, где при обследовании выявлено повышение уровней трансаминаз – АЛТ до 586,2 Ед/л, АСТ до 440,6 Ед/л, ребенок продолжал лечение основного заболевания. При контрольном исследовании крови через 3 дня отмечалось стремительное нарастание уровней печеночных ферментов – до 1794,2 Ед/л и 1177,3 Ед/л (АЛТ и АСТ соответственно), в связи с чем ребенок был переведен в гастроэнтерологическое отделение.

Status praesens: Общий осмотр: Рост –94 см, вес 13 кг. Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Реакция на окружающее адекватная. Положение активное. В контакт вступает охотно. Телосложение астеническое. Кожные покровы бледные, чистые. Видимые слизистые бледные, чистые. Тургор тканей сохранен. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно, распределен равномерно. Периферические лимфатические узлы пальпируются подчелюстные – не увеличены, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями и между собой. Костная система без патологии.

Дыхание через нос свободное, отделяемого нет. Тип дыхания смешанный. Дыхательные движения симметричны, вспомогательная мускулатура не задействована. Число дыханий – 27 в минуту в покое. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, громкие.

Пищеварительная система: Аппетит снижен. При осмотре: язык влажный, чистый. Живот несколько вздут, правильной формы, симметричный, активно участвует в акте дыхания. Грыж белой линии и пупочного кольца на передней брюшной

Рисунок 1. Динамика уровней печеночных ферментов (ед/л)



стенке нет. Пупок втянут. Над всей поверхностью живота определяется тимпанический перкуторный звук, свободной жидкости в брюшной полости не определяется. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Расхождения прямых мышц живота, грыж белой линии, пупочной грыжи не определяется. Печень +2 см из-под края реберной дуги, мягко-эластичной консистенции. Стул 1 раз в день, со склонностью к тугому, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Поясничная область при поколачивании безболезненна справа и слева.

Нервно-психическое состояние и органы чувств: Сознание ясное, поведение адекватное. Активная, на осмотр реагирует плачем. Сон беспокойный. Нарушений двигательных функций нет. Вкус, обоняние, слух не нарушены. Чувствительность сохранена. Сухожильные рефлексы живые. Грубой неврологической симптоматики, менингеальных симптомов нет.

Эндокринная система: Нарушений роста, телосложения и пропорциональности отдельных частей тела нет. Жажда, чувства голода, постоянного ощущения жара, ознобов, судорог нет. Щитовидная железа не увеличена.

Как видно из описания, общее самочувствие ребенка не страдало.

Проведено клиничко- лабораторное обследование, по результатам которого:

В ОАК – СОЭ не превышала 21 мм в час, Нв не снижался ниже 120 г/л, лейкоциты отмечались в диапазоне от 10,8 до 21,9 $10^9/L$, тромбоциты не снижались ниже $195 \cdot 10^9/L$.

Коагулограмма (протромбиновый индекс) – в диапазоне 88,7–130,8%, фибриноген А, АЧТВ и МНО не изменены.

Общий билирубин всегда был в пределах нормы, также как холестерин, креатинин и мочевины.

Как видно на рисунке 1, показатели трансаминаз увеличивались, более чем в 100 раз.

При этом уровни ГГТ и ЩФ оставались в пределах нормы.

Обследование на гепатиты В и С – отрицательный результат (HBsAg и Anti-HCV(сум.)). Гепатотропные вирусы (цитомегаловирус (Cytomegalovirus), вирус Эпштейна-Барр (Epstein – Barr virus), вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус герпеса 6 типа) определяли ДНК вирусов качественным методом ПЦР в периферической крови, моче, слюне) не обнаружены.

Альфа-антитрипсин и онкомаркеры- показатели в пределах нормы. Альфа-1-антитрипсин – 1.850 г/л. Альфафетопротеин (АФП) – 23.7 нг/мл. Нейронспецифическая энолаза (NSE) от 21.01.2023г. – 22.9 нг/мл.

В анализе крови – отмечалось повышение уровня гамма глобулинов. Альфа – 1-глобулины- 3,9%, альфа 2 глобулины- 12,4% бета глобулины- 9,1%, гамма глобулины 24,4%.

При определении антител к коронавирусу обнаружены антитела АТ к коронавирусу SARS-CoV-2S белок Ig M (количественно)- 479.84 ВАУ/мл (<0.79 – не обнаружено).

АТ к коронавирусу SARS-CoV-2S белок IgG (количественно)-466.40 Е/мл (<0.79 – не обнаружено).

При проведении скрининга на АИГ обнаружены антитела к микросомам печени-почек 1 типа LKM в титре 1:10240, при отрицательном значении ANA, AMA.

Положительный результат определения содержания аутоантител к микросомам печени-почек (liver-kidney microsomal autoantibodies, LKM), согласно клиническим рекомендациям Американской и Европейских ассоциаций по изучению заболеваний печени, служит диагностическим критерием АИГ 2 типа (EASL, 2015; AASLD, 2010) [4, 5, 6, 7].

Редко антитела к микросомам печени-почек отмечаются при первичном билиарном холангите, первичном склерозирующем холангите. Антитела к микросомам печени-почек направлены против ферментов перекисного окисления липидов (цитохрома P450 2D6 (CYP 2B6) и 2C9 (CYP 2C9)) и различных изоформ уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT).

Положительный результат теста у пациентов с АИГ 2 типа ассоциирован с быстропрогрессирующим, тяжелым течением заболевания.

По данным УЗИ органов брюшной полости отмечались эхографические признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, лимфоаденопатии брюшных лимфоузлов.

Ребенку проведено МРТ органов брюшной полости- На серии МР- томограмм брюшной полости и забрюшинного пространства, выполненных в Т1, Т2, TIRM последовательностях в 3-х проекциях определяется: печень расположена обычно, не увеличена, размеры: правая доля 9.1х6.5х8.7 см, левая 6.5х4.2х4.0см. Структура печени однородная, интенсивность МР-сигнала равномерно понижена в Т2 ВИ. Внутривенные желчные протоки не

расширены. Определяется незначительное утолщение капсулы печени до 2 мм и повышение МР-сигнала от нее на T2, DWI/BI. Так же значительно повышен сигнал в перипортальных пространствах за счет отека, в виде неравномерной толщины тяжей (до 1.5 мм) гиперинтенсивных в T2.

«Золотым стандартом» диагностики АИГ является проведение пункционной биопсии печени, от проведения которой родители отказались.

Заключение

Описанный нами клинический случай, показывает, что у нашего пациента имел место массивный синдром цитолиза (АСТ – 3702,1 Ед/л, АЛТ- 4229,2 Ед/л), подтверждающий высокую активность процесса. Однако, синдром холестаза не наблюдался – уровни билирубина и ЩФ находились в пределах нормы. Обнаруженные антитела к микросомам печени-почек 1 типа LKM в титре 1:10240 указывали на наличие компонентов иммуновоспалительного синдрома у данного ребенка. Согласно критериям диагностики АИГ был установлен диагноз АИГ 2 типа высокой степени активности.

Данный клинический пример показывает, что главной трудностью при диагностике АИГ является отсутствие специфических маркеров заболевания. Наличие синдрома цитолиза и циркуляции органоспецифических и неспецифических аутоантител, гипергаммаглобулинемии дает возможность рассматривать диагноз АИГ, как вероятный. Следует отметить, что немало важную роль в диагностике АИГ играет исключение других

На основании анамнеза заболевания, клинических проявления, данных дополнительных методов обследования, наличия антител к микросомам печени-почек 1 типа LKM, был выставлен диагноз АИГ 2 типа. Начата терапия глюкокортикостероидами, затем иммунодепрессантами (преднизолон 1 мг/кг массы, азатиоприн 1 мг/кг массы тела), на фоне которой отмечено снижение уровней трансаминаз.

поражений печени и наличие положительной динамики на фоне глюкокортикостероидной терапии.

Как известно, проведение этиотропного лечения при АИГ невозможно ввиду отсутствия этиологического фактора данного заболевания. Основной терапией является использование глюкокортикостероидов и цитостатиков. Согласно литературным данным полная нормализация уровней печеночных ферментов и серологической активности наступает лишь не более чем, у 30% пациентов. При этом, частота рецидивов после окончания терапии достигает 50% [2,4,10].

Следует отметить, что особенностью течения АИГ у детей, при отсутствии своевременной диагностики и терапии, является быстрое прогрессирование заболевания с формированием цирроза печени или развитием фульминантного гепатита с летальным исходом. Таким образом, даже умеренное повышение уровней печеночных ферментов у детей на фоне или после перенесенных вирусных инфекций, требует более тщательного анализа и дальнейшего контроля.

Литература | References

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 354:54–66. doi: 10.1056/NEJMra050408.
2. Union of Pediatricians of Russia. Clinical guidelines. Autoimmune hepatitis in children. 2016: 6 P. (in Russ.)
Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Аутоиммунный гепатит у детей. 2016: 6 с
3. Gronbæk L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014;60:612–617. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.020.
4. Lohse A. W., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011;55:171–182. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.012.
5. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G. K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A. et al. Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:887–913. doi: 10.1111/apt.12470.
6. Alvarez F., Berg P. A., Bianchi F. B. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929–938. doi: 10.1016/s0168–8278(99)80297–9.
7. Hennes E. M., Zeniya M., Czaja A. J. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169–176. doi: 10.1002/hep.22322.
8. Manns M. P., Czaja A. J., Gorham J. D. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193–2213. doi: 10.1002/hep.23584.
9. Gleeson D., Heneghan M. A. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011;60:1611–1629. doi: 10.1136/gut.2010.235259.
10. Manns M., Gerken G., Kyriatsoulis A., Staritz M., Meyer zum Buschenfelde K. H. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet*. 1987;1:292–294. doi: 10.1016/s0140–6736(87)92024–1.
11. Boberg K. M., Chapman R. W., Hirschfield G. M. et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011;54:374–385. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.002.
12. Mieli-Vergani G., Heller S., Jara P. et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:158–164. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a1c265.
13. Gregorio G. V., Portmann B., Karani J., Harrison P., Donaldson P. T., Vergani D. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33:544–553. doi: 10.1053/jhep.2001.22131.
14. Beaune P., Dansette P. M., Mansuy D. et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:551–555. doi: 10.1073/pnas.84.2.551.

15. Bourdi M., Larrey D., Nataf J. et al. Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. *J Clin Invest.* 1990;85:1967–1973. doi: 10.1172/JCI114660.
16. Muratori P., Granito A., Quarneti C. et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol.* 2009;50:1210–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2009.01.020.
17. Zachou K., Gatselis N., Papadamou G., Rigopoulou E. I., Dalekos G. N. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naive patients. *J Hepatol.* 2011;55:636–646. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.032.
18. Obermayer-Straub P., Perheentupa J., Braun S. et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology.* 2001;121:668–677. doi: 10.1053/gast.2001.27103.