

Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома

Е. Н. Тюрина¹, А. В. Горелов^{1,2}, И. В. Сичинава¹, А. Я. Шишов¹, Е. В. Борисова¹, М. И. Грамматопуло¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

² Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: проведение оценки дебюта аутоиммунного гепатита (АИГ), являющегося одним из проявлений аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС), и дебюта АИГ, протекающего как самостоятельное заболевание.

Дизайн: исследовательская работа.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 25 детей (17 девочек и 8 мальчиков в возрасте от 4 до 15 лет). Среди них были 22 ребенка с АИГ в качестве самостоятельного заболевания (группа 1) и трое детей с АПС, одним из ранних проявлений которого являлся АИГ (группа 2).

В группах проводили клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, в том числе общий, биохимический и иммунологический анализы крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастроуденоскопию, пункционную биопсию печени. Диагноз АПС был подтвержден при генетическом исследовании крови.

Результаты. АИГ как одно из ведущих проявлений в дебюте АПС не уступал по тяжести АИГ, протекающему как самостоятельное заболевание. Независимо от наличия или отсутствия аутоиммунного поражения других органов и систем, АИГ у большинства больных имел прогрессирующее течение с формированием цирроза печени в относительно короткие сроки от начала заболевания.

Заключение. Редкая встречаемость, сложность в постановке диагноза и тяжесть течения АПС, а также высокая частота перехода АИГ в цирроз печени, в том числе у больных с АПС, обуславливают необходимость совершенствования ранней диагностики аутоиммунных заболеваний. Практическим врачам необходимо учитывать возможность дебюта АПС с проявлений АИГ.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, аутоиммунный полигландулярный синдром, дети, клиника, диагностика.

Juvenile Autoimmune Hepatitis as Part of Polyglandular Autoimmune Syndrome

Е. N. Tyurina¹, A. V. Gorelov^{1,2}, I. V. Sichinava¹, A. Ya. Shishov¹, E. V. Borisova¹, M. I. Grammatopulo¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health

² Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervisory Service for Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow

Study Objective: To study the onset of autoimmune hepatitis (AIH) as part of polyglandular autoimmune syndrome (PAS) and as a separate disorder.

Design: This was a research project.

Materials and Methods: Twenty-five children (17 girls and eight boys, aged 4 to 15) were observed. Twenty-two of these children (Group 1) had only AIH, and three children (Group 2) had PAS with AIH as an early manifestation.

Study participants underwent physical examination, laboratory tests, and instrumental investigations, including complete blood count, blood chemistry, immunological blood tests, urinalysis, abdominal ultrasonography, esophagogastroduodenoscopy, and core liver biopsy. PAS was confirmed by genetic testing of blood samples.

Results: The severity of AIH was similar in patients who had it as a major early manifestation of PAS and those who had no other abnormalities. In most of the cases, AIH was progressive and resulted in liver cirrhosis relatively soon after onset, whether or not it was associated with autoimmune involvement of other organs and systems.

Conclusion: The infrequency of occurrence, challenging diagnosis, and severity of PAS, as well as high rates of AIH conversion to liver cirrhosis, including in PAS patients, underpin the necessity of improving the early diagnosis of autoimmune diseases. Practitioners should remember that the onset of PAS may manifest as AIH.

Keywords: autoimmune hepatitis, polyglandular autoimmune syndrome, children, clinical manifestations, diagnosis.

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

Частота встречаемости АИГ варьирует среди разных слоев населения [18]. В Европе и США его распространенность составляет от 3 до 17 случаев, а ежегодная заболеваемость — от 0,1 до 1,9 случая на 100 000 населения [2]. В Канаде среди детей ежегодная заболеваемость равна 0,23 на 100 000 [16].

Борисова Елена Васильевна — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: Bor-len@yandex.ru

Горелов Александр Васильевич — чл.-корр. РАН, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИЗ Роспотребнадзора. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: crte@mail.ru

Грамматопуло Мария Ивановна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: 89168770446@mail.ru

Сичинава Ира Вениевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: sichinava@mail.ru

Тюрина Елена Николаевна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: 89168770446@mail.ru

Шишов Алексей Яковлевич — доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, к. м. н., доцент. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: shishov.mta@mail.ru

В России в структуре хронических гепатитов у детей АИГ составляет 2% [2, 3]. Среди детей чаще болеют девочки [9, 15] и дебют заболевания приходится на 6–10 лет [8].

В качестве факторов, способствующих возникновению заболевания, могут выступать вирусные и бактериальные возбудители, которые при наличии иммунологической предрасположенности (HLA) приводят к нарушению иммунологической толерантности и развитию аутоиммунного процесса [4, 5].

При исследовании сыворотки крови у больных выявляют антинуклеарные антитела (англ. antinuclear antibody — ANA), антигладкомышечные антитела (англ. smooth muscle antibody — SMA), антитела к микросомам клеток печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек типа 1 (англ. liver kidney microsomal type 1 antibody), антитела к растворимому печеночному антигену (англ. anti-soluble liver antigen) [13, 17].

При отсутствии лечения заболевание приводит к развитию цирроза печени уже в первые годы от начала заболевания [1, 12].

Единственным фактором, сдерживающим прогрессирование аутоиммунного воспаления, является комбинированная иммуносупрессивная терапия [10, 20].

Учитывая, что при АИГ нередки внепеченочные признаки иммунных нарушений (аутоиммунный тиреодит, неспецифический язвенный колит, витилиго, сахарный диабет и др.) [2, 11], необходимо проводить их раннюю диагностику для оптимизации лечения. В частности, при аутоиммунном полигландулярном синдроме (АПС) частота поражения печени составляет 13–20% [6, 7].

Выделяют несколько типов АПС. Признаком АПС 1-го и 2-го типов (АПС-1, -2) является надпочечниковая недостаточность. АПС-1 — это моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [19], которое начинает проявлять себя уже в детском возрасте. В России у лиц с АПС-1 наиболее часто встречается мутация R257X в 6-м экзоне гена, кодирующего белок — аутоиммунный регулятор (AIRE) [6].

АПС-1 диагностируют при наличии двух из трех основных симптомов: хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая первичная надпочечниковая недостаточность. Если имеются родственники первого ряда с установленным диагнозом или с симптомами АПС-1, достаточно одного из трех основных признаков [7].

Кроме того, частыми проявлениями АПС-1 являются АИГ, алопеция, синдром мальабсорбции, пернициозная анемия, сахарный диабет, гипогонадизм, аутоиммунный тиреодит, витилиго, кератокоњунктивит. Среди ранних проявлений АПС могут быть также уртикарные высыпания, гипоплазия зубной эмали, дисфункция кишечника [14].

Цель исследования: проведение оценки дебюта АИГ, являющегося одним из проявлений АПС, и дебюта АИГ, протекающего как самостоятельное заболевание.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Университетской детской клинической больнице (УДКБ) ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) с 1993 по 2014 г. наблюдались 25 детей с диагнозом АИГ. Из них у 22 человек (16 девочек и 6 мальчиков) АИГ протекал как самостоятельное заболевание (*первая группа*), а у троих детей (одной девочки и двух мальчиков) — на фоне АПС (*вторая группа*). На момент первой госпитализации в УДКБ возраст детей в первой группе составлял от 5 до 15 лет, во второй — от 4 до 7 лет.

Всем детям обеих групп проводили клинико-лабораторное обследование, включавшее, в частности, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС).

Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини; ANA и SMA — методом иммунофлуоресценции. Маркеры вирусных гепатитов А, В и С (HAV, HBV, HCV), а именно анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc IgM и суммарные анти-HCV, определяли посредством иммуоферментного анализа; ДНК HBV и РНК HCV — методом полимеразной цепной реакции.

Детям второй группы выполнялись гормональное исследование крови (на кортизол, Т4св., ТТГ, интактный ПТГ, АКТГ, антитела к тиреоглобулину и к тиреоидной пероксидазе) и генетическое исследование крови. При проведении последнего в Медико-генетическом научном центре у всех троих были выявлены мутации R257X в гене AIRE. Пациенты были проконсультированы в Эндокринологическом научном центре Минздрава России, где им установили диагноз АПС-1.

Пункционная биопсия выполнена 20 детям (18 — из первой группы и двоим — из второй), в 12 случаях морфологическое исследование материала осуществлено в лаборатории патоморфологии Сеченовского Университета с использованием качественных характеристик. Биопсийный материал, взятый у 10 детей, исследован также с применением полуколичественного анализа — был определен индекс гистологической активности (индекс Кноделля). Одному ребенку проведена фиброэластография в Университетской клинической больнице № 2 Сеченовского Университета.

Статистическая обработка проводилась с учетом точного критерия Фишера (F). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Достоверных различий по возрасту дебюта патологического процесса у детей первой и второй групп не найдено (табл. 1).

У 9 пациентов обеих групп отмечали подострое начало АИГ, а у 16 детей дебют заболевания приближался к картине острого вирусного гепатита. На первый план выступали астенизация (у всех 25 детей), диспепсические явления (у половины больных), лихорадка от 37 до 39 °С (у трети пациентов). У подавляющего большинства больных обеих групп при первом обращении по месту жительства были выявлены желтушность кожи и склер, у всех — увеличение печени. У большинства детей первой группы отмечалась спленомегалия по данным пальпации, у детей второй группы увеличение селезенки пальпаторно не определялось.

За несколько месяцев до дебюта заболевания в обеих группах начинали проявляться суставной синдром (6 больных), мелкоочечная пятнисто-папулезная и геморрагическая сыпь, носовые кровотечения. У одной пациентки из первой группы были микрогематурия, артериальная гипертензия, отеки (параорбитальные и на ногах).

Среди детей второй группы у одного мальчика в раннем анамнезе обращали на себя внимание частые вирусные инфекции, аллергические высыпания, запоры. В двухлетнем возрасте у него появились рвота, иктеричность кожи и склер, увеличение печени. Гипокортицизм был выявлен почти через год от начала АИГ.

У другого мальчика второй группы с первых месяцев жизни наблюдались кандидоз, ангулит, он часто болел пневмониями (1–2 раза в год), повторными токсикоинфекциями,

Клинико-лабораторные признаки аутоиммунного гепатита, протекавшего как самостоятельное заболевание (группа I), и аутоиммунного гепатита, являвшегося проявлением аутоиммунного полигландулярного синдрома (группа II)

Признаки	Группа I (n = 22)		Группа II (n = 3)		P
	абс.	%	абс.	%	
Возраст дебюта заболевания:					
• 1–4 года	3	13,6	2	66,7	0,87
• 5–9 лет	5	22,7	1	33,3	0,446
• 10–14 лет	14	63,6	0	0	0,072
Начало гепатита:					
• острое	14	63,6	2	66,7	0,47
• подострое	8	36,4	1	33,3	0,47
Астенизация	22	100,0	3	100,0	1
Диспепсические явления	11	50,0	3	100,0	0,158
Повышение температуры тела: 37–39 °С	8	36,4	1	33,3	0,47
Суставной синдром	5	22,7	1	33,3	0,448
Иктеричность кожи и склер	22	100,0	2	66,7	0,12
Пятнисто-папулезные высыпания	1	4,5	2	66,7	0,029
Геморрагические высыпания	1	4,5	1	33,3	0,22
Частые носовые кровотечения	1	4,5	1	33,3	0,22
Кандидоз кожи, слизистых, ногтевых пластин	0	0	3	100,0	0,0004
Алопеция	0	0	1	33,3	0,12
Гепатомегалия	22	100,0	3	100,0	1
Спленомегалия	17	77,3	0	0	0,024
Гипербилирубинемия	22	100,0	3	100,0	1
Трансаминазная активность:					
• 2–5 норм	10	45,5	1	33,3	0,435
• 6–20 норм	12	54,5	2	66,7	0,435
Аутоантитела:					
• ANA	6	27,3	1	33,3	0,466
• SMA	14	63,6	1	33,3	0,294
• ANA + SMA	2	9,1	1	33,3	0,137

Примечание. ANA — антиядерные антитела; SMA — антигладкомышечные антитела.

позже присоединились частые носовые кровотечения. В возрасте 4 лет появились симптомы гепатита. В 5 лет у ребенка возник эпизод судорог с потерей сознания. Диагностирована надпочечниковая недостаточность.

Девочка из второй группы заболела в возрасте 5 лет, когда появились лихорадка, аллергические высыпания, артрит коленных и межфаланговых суставов кистей. При УЗИ коленных суставов выявляли утолщение кортикального слоя, узурации, гиперэхогенные включения. Большая наблюдалась по месту жительства с диагнозом «ювенильный ревматоидный артрит, аллергосептический вариант, активность III степени». Повышение уровня трансаминаз было обнаружено через 6 месяцев, а АПС диагностирован через 2 года от начала артрита.

При обследовании по месту жительства у больных обеих групп выявляли цитолитическую активность выше двух норм, причем у половины детей содержание трансаминаз составляло от 6 до 20 норм. Маркеры гепатитов В и С у всех больных были отрицательными.

Все госпитализированные по месту жительства дети получали инфузионную и симптоматическую терапию. К моменту госпитализации в УДКБ Сеченовского Университета 14 больных первой группы и двое — второй получали

преднизолон, один мальчик из второй группы — гидрокортизон и флудрокортизон.

У 9 детей обеих групп лечение было нерегулярным, что приводило к нарастанию выраженности клинико-лабораторных изменений. Продолжительность заболевания к моменту поступления в УДКБ составляла от 1 месяца до 4 лет (в среднем 1 год 3 месяца).

При поступлении у больных обеих групп отмечались слабость, снижение аппетита, тошнота.

В первой группе у половины девочек пубертатного возраста наблюдались дисменорея и аменорея, а у одного мальчика — гинекомастия, у 13 детей были телеангиэктазии на лице и кистях. У больных обеих групп обнаруживали иктеричность кожи и склер, гепатомегалию. У всех детей второй группы при осмотре были выявлены признаки кожного-слизистого кандидоза.

При обследовании у всех 25 детей констатировано повышение СОЭ. Снижение гемоглобина имело место у половины больных. В обеих группах сохранялись гипербилирубинемия, цитолитическая активность, диспротеинемия.

У всех больных были выявлены аутоантитела в диагностических титрах. В первой группе SMA обнаружены у 14 детей, ANA — у 6 пациентов, сочетание SMA и ANA было

у 2 больных. Во второй группе у одного мальчика определялись SMA, у другого было сочетание ANA и SMA, у девочки присутствовали ANA.

При УЗИ у детей обеих групп отмечались увеличение размеров печени от 1,5 до 5 см, диффузное уплотнение паренхимы разной степени выраженности. Увеличение размеров селезенки от 1 до 5 см обнаружено у 17 больных первой группы.

По данным пункционной биопсии печени, проведенной 18 детям первой группы, у всех обследованных выявлены признаки хронического гепатита разной степени активности. Морфологические признаки цирроза печени имелись у 16 больных: у 7 активность гепатита была высокой, у 4 — умеренной и у 5 — минимальной. У большинства детей морфологические признаки цирроза печени были обнаружены уже на первом или втором году заболевания.

Во второй группе биопсия печени была проведена у двух мальчиков. У одного из них результаты морфологического исследования свидетельствовали об АИГ умеренной степени активности, у другого были выявлены хронический гепатит высокой степени активности, монолобулярный цирроз печени со стромальной и паренхиматозной активностью. Взятие материала для морфологического исследования проводилось через 1,5 года от манифестации заболевания в первом наблюдении и через 6 месяцев — во втором.

Девочке из второй группы биопсия печени не проводилась. По данным фиброэластографии, выполненной через 4 года от дебюта заболевания, у нее выявлена стадия F1 фиброза печени по шкале METAVIR.

В результате проведенного обследования у всех детей обеих групп был диагностирован АИГ.

У больных второй группы АИГ протекал на фоне АПС (генетически подтвержденного). Помимо АИГ, наиболее частыми проявлениями АПС являлись хронический кожно-слизистый кандидоз, хроническая надпочечниковая недостаточность, энтеропатия (табл. 2).

Таблица 2

Проявления аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа

Проявления	Количество больных (n = 3)	
	абс.	%
Аутоиммунный гепатит	3	100,0
Хронический кожно-слизистый кандидоз	3	100,0
Гипопаратиреоз	1	33,3
Хроническая надпочечниковая недостаточность	2	66,7
Алопеция	1	33,3
Аутоиммунный тиреоидит	1	33,3
Энтеропатия	3	100,0
Гипоплазия зубной эмали	1	33,3
Анемия макроцитарная, гиперхромная	1	33,3
Генетическая мутация R257X:		
• в гомозиготном состоянии	2	66,7
• в гетерозиготном состоянии	1	33,3

Кроме того, обращали на себя внимание аллергические реакции, частые и тяжело протекавшие вирусные инфекции в анамнезе, у одной девочки — артрит. Алопеция и анемия были более поздними проявлениями заболевания.

Патогенетическая и заместительная терапия всем детям обеих групп проводилась в соответствии с возрастными дозировками с переходом на поддерживающие дозы после улучшения клинико-лабораторных показателей, которое обычно наступало через 1,5 месяца после начала терапии.

В первой группы всем больным назначали преднизолон. Азатиоприн получали 19 детей (трое больных не принимали этот препарат из-за индивидуальной непереносимости).

Девочка из второй группы в связи с диагнозом «аутоиммунный гепатит, фиброз печени I степени, аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа» получала преднизолон и азатиоприн. У одного из мальчиков второй группы по поводу диагноза «аутоиммунный гепатит, умеренная активность; аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа» применялись гидрокортизон и флудрокортизон. Другой мальчик получал флудрокортизон и преднизолон в связи с диагнозом «аутоиммунный гепатит с переходом в цирроз печени, минимальная активность; аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа».

ОБСУЖДЕНИЕ

По клиническому течению АИГ у детей обеих групп характеризовался внезапным началом и появлением симптомов, сходных с симптомами острого гепатита. Такие признаки, как астенизация, диспепсические явления, повышение температуры тела, иктеричность кожи и склер, гепатомегалия, гипербилирубинемия, повышенная трансаминазная активность, присутствовали у большинства больных, и достоверных различий в частоте их встречаемости у детей двух групп не было (p > 0,05).

Не обнаружено достоверных различий и в частоте встречаемости суставного синдрома, геморрагических высыпаний и носовых кровотечений (p > 0,05), которые отмечались у небольшого количества больных.

У всех детей обеих групп выявлены печеночно-ассоциированные аутоантитела на фоне отсутствия маркеров вирусных гепатитов, что подтверждало диагноз АИГ.

По тяжести течения дебют АИГ, являвшегося одним из проявлений АПС, был сопоставим с дебютом АИГ, протекавшего как самостоятельное заболевание.

В группе детей с АИГ в качестве одного из проявлений АПС у девочки был диагностирован фиброз стадии F1 и у одного мальчика выявлен цирроз печени, а среди больных с АИГ, протекавшим как самостоятельное заболевание, цирроз печени был обнаружен у 16 из 18 пациентов, которым проводилась биопсия печени (статистическая обработка не выполнена в связи с неоднородностью методов обследования).

У троих детей, вошедших в дальнейший во вторую группу, ранними признаками АИГ были проявления кожно-слизистого кандидоза, надпочечниковой недостаточности, гипоплазия зубной эмали, энтеропатия, в связи с чем детям было проведено эндокринологическое и генетическое обследование с подтверждением диагноза АПС-1.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) у большинства больных обеих исследованных групп имел прогрессирующее течение с формированием цирроза печени в относительно короткие сроки от начала заболевания. Во второй группе детей

АИГ был одним из ведущих проявлений в дебюте полигландулярного синдрома (АПС) и по тяжести не уступал АИГ в качестве самостоятельного заболевания у детей первой группы. Редкая встречаемость, сложность в постановке диагноза и тяжесть течения АПС, а также высокая частота

перехода АИГ в цирроз печени, в том числе у больных с АПС, обуславливают необходимость совершенствования ранней диагностики аутоиммунных заболеваний. Практическим врачам необходимо учитывать возможность дебюта АПС с проявлений АИГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Каганов Б. С., Тюрина Е. Н., Готье С. В. Клиническая характеристика и течение аутоиммунного гепатита 1 и 2 типа у детей // Педиатрия. 2003. № 1. С. 42–49. [Baranov A. A., Kaganov B. S., Tyurina E. N., Got'e S. V. Klinicheskaya kharakteristika i techenie autoimmunnogo gepatita 1 i 2 tipa u detei. *Pediatriya*. 2003; 1: 42–9. (in Russian)]
2. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Гундобина О. С., Горелов А. В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аутоиммунным гепатитом. М., 2015. 18 с. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Gundobina O. S., Gorelov A. V. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s autoimmunnym gepatitom*. М.; 2015. 18 s. (in Russian)]
3. Голованова Н. Ю., Полищук А. Р., Эрдес С. И., Ратникова М. А. Сочетание аутоиммунного гепатита с туберкулезом легких у ребенка пяти лет. Клиническое наблюдение // Доктор.Ру. 2012. № 3 (71). С. 5–9. [Golovanova N. Yu., Polishchuk A. R., Erdes S. I., Ratnikova M. A. Sochetanie autoimmunnogo gepatita s tuberkulezom legkikh u rebenka pyati let. *Klinicheskoe nablyudenie. Doktor.Ru*. 2012; 3(71): 5–9. (in Russian)]
4. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Вести, 2011. 112 с. [Ivashkin V. T., Bueverov A. O. *Autoimmunnye zabolevaniya pecheni v praktike klinitsista*. М.: М-Vesti; 2011. 112 s. (in Russian)]
5. Лопаткина Т. Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты: новые взгляды и новые возможности лечения. Пособие для врачей. М., 2014. 34 с. [Lopatkina T. N. *Autoimmunnyi gepatit i ego variantnye formy: novyi vzglyad i novye vozmozhnosti lecheniya. Posobie dlya vrachei*. М.; 2014. 34 s. (in Russian)]
6. Орлова Е. М., Карева М. А. Первичная надпочечниковая недостаточность у детей: клинические варианты, диагностика, лечение. Пособие для врачей. М., 2008. 51 с. [Orlova E. M., Kareva M. A. *Pervichnaya nadpochchnikovaya nedostatochnost' u detei: klinicheskie varianty, diagnostika, lechenie. Posobie dlya vrachei*. М.; 2008. 51 s. (in Russian)]
7. Орлова Е. М., Кузнецова Э. С., Петеркова В. А. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа. Пособие для врачей. М., 2007. 34 с. [Orlova E. M., Kuznetsova E. S., Peterkova V. A. *Autoimmunnyi poliglandulyarnyi sindrom 1 tipa. Posobie dlya vrachei*. М.; 2007. 34 s. (in Russian)]
8. Пахомовская Н. Л., Потанов А. С., Вольнец Г. В., Четкина Т. С. Особенности течения аутоиммунного гепатита у детей // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2010. Т. 19. № 4. С. 47–48. [Pakhomovskaya N. L., Potanov A. S., Volynets G. V., Chetkina T. S. *Osobennosti techeniya autoimmunnogo gepatita u detei. Med. vestn. Severnogo Kavkaza*. 2010; 19(4): 47–8. (in Russian)]
9. Тюрина Е. Н., Сичинава И. В., Горелов А. В., Борисова Е. В. К вопросу изучения аутоиммунного гепатита у детей // Сб. тезисов IX науч.-практ. конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». М., 2014. С. 54–55. [Tyurina E. N., Sichinava I. V., Gorelov A. V., Borisova E. V. *K voprosu izucheniya autoimmunnogo gepatita u detei. Sb. tezisov IX nauch.-prakt. konferentsii "Sovershenstvovanie pediatricheskoi praktiki. Ot prostogo k slozhnomu"*. М.; 2014: 54–5. (in Russian)]
10. Тюрина Е. Н., Сичинава И. В., Горелов А. В., Ратникова М. А. Особенности клинического течения и терапии аутоиммунного гепатита у детей // Вopr. практ. педиатрии. 2008. Т. 3. № 4. С. 16–20. [Tyurina E. N., Sichinava I. V., Gorelov A. V., Ratnikova M. A. *Osobennosti klinicheskogo techeniya i terapii autoimmunnogo gepatita u detei. Vopr. prakt. pediatrii*. 2008; 3(4): 16–20. (in Russian)]
11. Шварц В. Я., Ногаллер А. М. Аутоиммунный гепатит // Клин. медицина. 2013. № 1. С. 57–61. [Shvarts V. Ya., Nogaller A. M. *Autoimmunnyi gepatit. Klin. meditsina*. 2013; 1: 57–61. (in Russian)]
12. Cropley A., Weltman M. The use of immunosuppression in autoimmune hepatitis: A current literature review // *Clin. Mol. Hepatol*. 2017. Vol. 23. N 1. P. 22–26.
13. Czaja A. J. The variant forms of autoimmune hepatitis // *Ann. Intern. Med*. 1996. Vol. 125. P. 558–598.
14. Ferre E. M., Rose S. R., Rosenzweig S. D., Burbelo P. D. et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *JCI Insight*. 2016. Vol. 1. N 13: e88782. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004733/> (дата обращения — 05.02.2017).
15. Gregorio G. V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience // *Hepatology*. 1997. Vol. 25. P. 541–547.
16. Jimenez-Rivera C., Ling S., Ahmed N., Yap J. et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis // *Pediatrics*. 2015. Vol. 136. N 5. P. 1237–1248.
17. Krawitt E. L. Autoimmune hepatitis // *New Engl. J. Med*. 1996. Vol. 334. P. 897–902.
18. Luck N. H., Tasneem A. A. Autoimmune hepatitis in Pakistan // *J. Pak. Med. Assoc*. 2016. Vol. 66. N 12. P. 1512–1514.
19. Palma A., Giancchetti E., Palombi M., Luciano R. Analysis of the autoimmune regulator gene in patients with autoimmune non-APECED polyendocrinopathies // *Genomics*. 2013. Vol. 102. N 3. P. 163–168.
20. Pniewska A., Sobolewska-Pilarczyk M., Pawlowska M. Evaluation of the effectiveness of treatment with prednisone and azathioprine of autoimmune hepatitis in children // *Prz Gastroenterol*. 2016. Vol. 11. N 1. P. 18–23. 

Библиографическая ссылка:

Тюрина Е. Н., Горелов А. В., Сичинава И. В., Шишов А. Я., Борисова Е. В., Грамматопуло М. И. Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133). С. 49–53.

Citation format for this article:

Tyurina E. N., Gorelov A. V., Sichinava I. V., Shishov A. Ya., Borisova E. V., Grammatopulo M. I. Juvenile Autoimmune Hepatitis as Part of Polyglandular Autoimmune Syndrome. *Doctor.Ru*. 2017; 4(133): 49–53.