



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Аутоиммунный гепатит у детей

МКБ 10: **K73.2/ K 73.8**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
1.1 Определение	6
1.2 Этиология и патогенез	6
1.3 Эпидемиология.....	6
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	6
1.5 Примеры диагнозов.....	6
1.6 Классификация	7
2. Диагностика.....	7
2.1 Жалобы и анамнез	7
2.2 Физикальное обследование.....	88
2.3 Лабораторная диагностика.....	88
2.4 Инструментальная диагностика.....	99
2.5 Скрининг.....	1010
3. Лечение.....	1010
3.1 Консервативное лечение	1010
3.2 Альтернативная терапия	Ошибка! Закладка не определена.11
3.3 Хирургическое лечение.....	1212
4. Реабилитация.....	1313
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	1313
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома	1414
6.1 Исходы и прогноз.....	1414
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	1414
Список литературы	1616
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	1818
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	1919
Приложение А3. Связанные документы	2323
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента	2424
Приложение В. Информация для пациентов	2525
Приложение Г1. Расшифровка примечаний.....	2626

Ключевые слова

- Аутоантигены,
- Антинуклеарные антитела,
- Антигладкомышечные антитела,
- Антитела к микросомам печени и почек,
- Аутоиммунный тиреоидит,
- Гепатомегалия,
- Гипергаммаглобулинемия,
- Желтуха,
- Иммуносупрессивная терапия,
- Лимфоплазмоцитарная инфильтрация,
- Перипортальный гепатит,
- Синдром цитолиза,
- Фиброз печени,
- Фульминантный гепатит,
- Цирроз печени.

Список сокращений

АИГ – аутоиммунный гепатит

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АМА – антимитохондриальные антитела

АСТ - аспаргатаминотрансфераза

ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

ANA – антинуклеарные антитела

anti-LC1 - антитела к цитозольному антигену печени типа 1

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

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

IgG – иммуноглобулин G

pANCA - антитела к цитоплазме нейтрофилов

SMA – антигладкомышечные антитела

Anti-SLA - антитела к растворимому печеночному антигену

Термины и определения

Аутоантитела — антитела, способные взаимодействовать аутоантигенами, то есть с антигенами собственного организма.

Система генов тканевой совместимости человека - представляет собой комплекс генов, выполняющих различные биологические функции, и в первую очередь обеспечивающих генетический контроль иммунного ответа и взаимодействие между собой клеток, которые реализуют этот ответ.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

1.2 Этиология и патогенез

В настоящее время приходится констатировать, что этиология АИГ неизвестна, а патогенез изучен недостаточно. В качестве основного фактора патогенеза АИГ рассматривается генетическое предрасположение, то есть иммунореактивность к аутоантигенам. Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС, HLA у человека), участвующих в иммунорегуляторных процессах (HLA DR3, HLA DR4 и др.). В литературе обсуждается роль вирусов Эпштейн-Барр, кори, гепатитов А и С, а также лекарств (интерферон) в качестве возможных пусковых (триггерных) факторов в возникновении заболевания. Однако не исключается возможность возникновения АИГ вследствие первично обусловленного нарушения иммунного ответа, когда появление «запрещенных клонов» аутореактивных клеток происходит и без воздействия триггерных факторов. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих некровоспалительных и фибротических изменений в ткани печени [1,2,3,6].

1.3 Эпидемиология

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

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

1.4 Кодирование по МКБ-10

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

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

1.5 Примеры диагнозов

- *Аутоиммунный гепатит I-го типа, высокой степени активности. Цирроз печени, класс B.*
- *Аутоиммунный гепатит I-го типа, высокой степени активности с внепеченочными*

проявлениями (аутоиммунный тиреоидит).

- Аутоиммунный гепатит 2-го типа, низкая степень активности.
- Аутоиммунный гепатит 1-го типа, клинико-биохимическая ремиссия.

1.6 Классификация

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

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

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

Выделение АИГ 3-го типа большинством специалистов не поддерживается, так как его серологический маркер антитела к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа [1, 2,3,4,5,6].

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- гепатомегалии или спленомегалии (при развитии цирроза печени);
- лихорадки;
- слабости, повышенной утомляемости;
- болей в правом подреберье;
- признаков желтухи, асциты, варикозного расширения вен пищевода (при развитии цирроза печени);
- аменореи
- на коже телеангиэктазий («сосудистых звездочек»)
- внепеченочных проявлений (аутоиммунный тиреоидит, язвенный колит, сахарный диабет и др.)

- *отсутствие в анамнезе недавнего приема гепатотоксичных препаратов [1,2,3,4,9,10, 12].*

2.2 Физикальное обследование

- При проведении клинического осмотра рекомендуется включать: измерение роста и массы тела, температуры тела; состояния сердечно-сосудистой системы; выявление иктеричности кожи и склер, телеангиэктазий; гепато- или спленомегалии [1,2,3,6]. У ряда больных определяется пальпаторная болезненность в правом подреберье

Комментарии: *Аутоиммунный гепатит характеризуется широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного до тяжелого, с наличием или без внепеченочных проявлений, которые могут касаться почти всех органов и систем.*

АИГ у детей в 50-65% характеризуется внезапным началом и проявлением клинических симптомов, сходных с симптомами острого вирусного гепатита (резкая слабость, тошнота, анорексия, выраженная желтуха, иногда лихорадка).

В ряде случаев заболевание развивается незаметно с астеновегетативных проявлений, артралгий, миалгий, болей в области правого подреберья, незначительной желтухи.

Иной вариант начала болезни – появление лихорадки с внепеченочными проявлениями (аутоиммунный тиреоидит, язвенный колит, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, сахарный диабет, целиакия, гломерулонефрит и др.). Желтуха при этом варианте течения появляется позже. Заболевание непрерывно прогрессирует и не имеет самопроизвольных ремиссий. Улучшения самочувствия бывают кратковременными, нормализации биохимических показателей не происходит. [4,9,10, 12, 20].

2.3 Лабораторная диагностика

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови [1,2,3,4,6].

Комментарии:

- *Типичным для АИГ является 5-10 и более кратное повышение трансаминаз сыворотки крови.*
- *Билирубин обычно повышен в 2 и более раз преимущественно за счет прямой фракции.*
- *Содержание γ -глобулинов или IgG более чем в 2 раза выше нормального уровня.*
- *Уровень щелочной фосфатазы обычно нормальный или слегка повышен, может быть повышена активность гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ).*
- *В сыворотке нормальное содержание α 1-антитрипсина, меди и церулоплазмينا.*

- Рекомендуется определение аутоантител [1,2,3,4,6].

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – В)

Комментарии: у большинства больных с АИГ в сыворотке крови обнаруживают антинуклеарные (ANA) и/или антигладкомышечные антитела (SMA) - при АИГ 1-го типа или антитела к микросомам клеток печени и почек (anti-LKM 1) - при АИГ 2-го типа. Серонегативность по антимитохондриальным антителам (AMA).

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

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови [16, 17, 18, 19, 20].

Комментарии: Клинический анализ крови больных с АИГ может выявить повышение СОЭ (часто значительное), умеренно выраженную тромбоцитопению, реже – лейкопению; анемию.

- Рекомендуется определение маркеров вирусных гепатитов

Комментарии: серонегативность по маркерам вирусов гепатитов А, В и С.

2.4 Инструментальная диагностика

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) печени и селезенки [1,2,3,4,6].

Комментарии: УЗИ печени и селезенки позволяют выявить увеличение печени и реже селезенки, признаки портальной гипертензии и цирроза печени.

- Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии [3,5,6].

- Рекомендуется проведение биопсии печени, дающей возможность определения степени активности воспалительного процесса и стадии заболевания, а также исключения других нозологических форм.

Комментарии: Гистологическая картина при АИГ характеризуется наличием перипортального или перисептального гепатита: лимфоплазмоцитарная инфильтрация в сочетании или без лобулярного компонента и порто-портальных или порто-центральных ступенчатых некрозов, часто с образованием розеток печеночных клеток и узловой регенерации.

Необходимо отметить, что специфических гистологических признаков АИГ не существует, и отсутствие плазмоцитарной инфильтрации не исключает диагноз.

Портальные повреждения обычно не затрагивают желчные протоки, гранулемы встречаются редко. Иногда встречаются центрлобулярные (в 3-й зоне ацинуса) повреждения. При всех формах заболевания присутствует выраженный в той или иной степени фиброз.

2.5 Скрининг

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

(Сила рекомендаций – I; достоверность доказательств – C).

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- В связи с отсутствием возможности проведения этиотропного лечения рекомендуется проводить патогенетическую иммуносупрессивную терапию, основой которой в настоящее время являются глюкокортикостероиды (ГКС). [2,3,5,6, 10, 12].

(Сила рекомендаций – I; достоверность доказательств – B)

Комментарии: *Препаратами выбора служат преднизолон^{жс,вк} или метилпреднизолон^{жс,вк}; применение последнего может быть сопряжено с меньшими побочными эффектами ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности. С целью повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения дозы и, соответственно, побочного действия кортикостероидов, к терапии нередко добавляется азатиоприн^{жс,вк}, представляющий собой производное б-меркаптопурина и обладающий антипролиферативной активностью.*

- Рекомендуется иммуносупрессивную терапию у детей начинать сразу после постановки диагноза АИГ, вне зависимости от клинической симптоматики

(Сила рекомендаций – I; достоверность доказательств – B)

- В настоящее время рекомендуются различные схемы лечения АИГ:
 - монотерапия преднизолоном^{жс,вк} в высокой начальной дозе 60 мг/сут с быстрым снижением в течение 1 месяца до 20 мг/сут.

- комбинированная терапия включает назначение преднизолона в дозе 30 мг/сут и азатиоприна^{ж,вк} в дозе 50 мг/сут с быстрым снижением дозы преднизолона на 10 мг/сут после первой недели и на 5 мг/сут после второй недели терапии до поддерживающей дозы 10 мг/сут

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – А).

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

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

Рецидив констатируется по повышению активности aminотрансфераз, с клинической симптоматикой либо без нее, во время лечения, в период снижения доз иммуносупрессоров или на фоне полной отмены препаратов. По обобщенным литературным данным, рецидив наблюдается у 50% пациентов в течение 6 мес после прекращения терапии и у 80% через 3 года. Рецидив АИГ требует возвращения к иницилирующим дозам преднизолона и азатиоприна, с последующим снижением доз до поддерживающих.

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

- Отсутствие достаточного эффекта или плохая переносимость преднизолона и азатиоприна дает основание попытаться назначить другие иммуносупрессоры. Рекомендуется терапия с применением циклоспорина^ж, будесонида^{ж,вк}, такролимуса^ж, циклофосфамида^{ж,вк} при АИГ, в том числе и у детей.

Комментарии: Циклоспорин А является селективным блокатором Т-клеточного звена иммунного ответа посредством репрессии гена, кодирующего интерлейкин 2. Применялся у пациентов с АИГ в дозировке 2,5-5 мг/кг/сут. Была продемонстрирована индукция стойкой ремиссии АИГ на фоне лечения циклоспорином как у детей, так и взрослых. В некоторых случаях комбинировался с преднизолоном и азатиоприном. Применение представляет собой возможную терапевтическую альтернативу при АИГ, резистентном к другим препаратам. Назначение циклоспорина может рассматриваться и в тех случаях, когда речь идет о предупреждении задержки роста у детей и подростков [8].

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

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

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

3.2 Хирургическое лечение

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

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

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

Прогноз трансплантации благоприятный: 5-летняя выживаемость превышает 90%. Вместе с тем следует учитывать возможность рецидива, частота которого составляет в среднем 10-35%. В то же время посттрансплантационная иммуносупрессия, в первую очередь ГКС, не только предотвращают отторжение, но и позволяют купировать рецидив.

4. Реабилитация

Не требуется

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

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

5.2 Ведение пациентов

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

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

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

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

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 Исходы и прогноз

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

Факторами риска неблагоприятного течения являются: поздняя диагностика, высокая активность воспаления, позднее начало лечения, детский возраст, а также генотип HLA DR3. Менее благоприятен прогноз у пациентов с АИГ 2-го типа. У них заболевание характеризуется более быстрым прогрессированием с исходом в цирроз печени, а эффективность иммуносупрессивной терапии значительно ниже.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 2 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 3 - Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Уровень	Уровень
---	----------	---------	---------

		достоверности доказательств	убедительности рекомендаций
1.	Выполнено определение аутоантител: <i>ANA, SMA, anti-LKM 1</i>	С	1
2.	Выполнен биохимический общетерапевтический анализ крови	С	1
3.	Выполнено назначение иммуносупрессивной терапии у детей сразу после постановки диагноза АИГ, вне зависимости от клинической симптоматики.	В	1

Список литературы

1. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010. Vol. 51. P. 2193–2213.
2. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. *М-Вести*. 2011: 112 с.
3. Гундобина О.С. Диагностика и течение аутоиммунного гепатита у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2001, №6, с. 36-37.
4. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: новый взгляд и новые возможности лечения. Пособие для врачей. М., 2014. 34с.
5. Тюрина Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В., Ратникова М.А., Полотнянко Е.Ю. Особенности клинического течения и терапии аутоиммунного гепатита у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2008, (3) 4, с.16-20.
6. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: 20-Year Experience *Hepatology*, 1997, V. 25, p. 541-7.
7. Saadah O.I., Smith A.L., Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. *J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000. Vol. 31. P. 273-274.
8. Debray D., Maggiore G., Giradet J.P., Mallet E., Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J. Pediatr*. 1999. Vol. 135. P. 111-114.
9. Celli A., Harmsen S., Therneau T., Perrault J. et al. Autoimmune hepatitis (AIH) in childhood – 14 years review. *J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000. Vol. 31. P. 203.
10. Cullu F., Kutlu T., Erkan T., Ozbay G., Tumay G. Autoimmune hepatitis in children: long term follow up. *J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000. Vol. 31. P. 204
11. Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J. Gastroenterol*. 2008. Vol. 14. P. 3374–3387.
12. Czaja A.J. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. *Drugs Aging*. 2008. Vol. 25. P. 219–239.
13. Czaja A.J. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008. Vol. 48. P. 1540–1548.
14. Feld J.J., Dinh H., Arenovich T. et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005. Vol. 42. P. 53–62.
15. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008. Vol. 48. P. 169–176.

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

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

Гундобина О.С., к.м.н., член Союза педиатров России

Горелов А.В., проф., д.м.н.

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры, врачи гастроэнтерологи;
2. Детские хирурги;
3. Врачи общей практики (семейные врачи);
4. Студенты медицинских ВУЗов;
5. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

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

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

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Описание методов, использованных для анализа доказательств

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

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

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

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

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

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

Консультация и экспертная оценка

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

Рабочая группа

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

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица III - Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
---	---------------------------------	---	--------------------------------------

<p>1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений</p>
<p>1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев</p>
<p>1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p>
<p>2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p>2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>

2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.
---	--	---	---

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

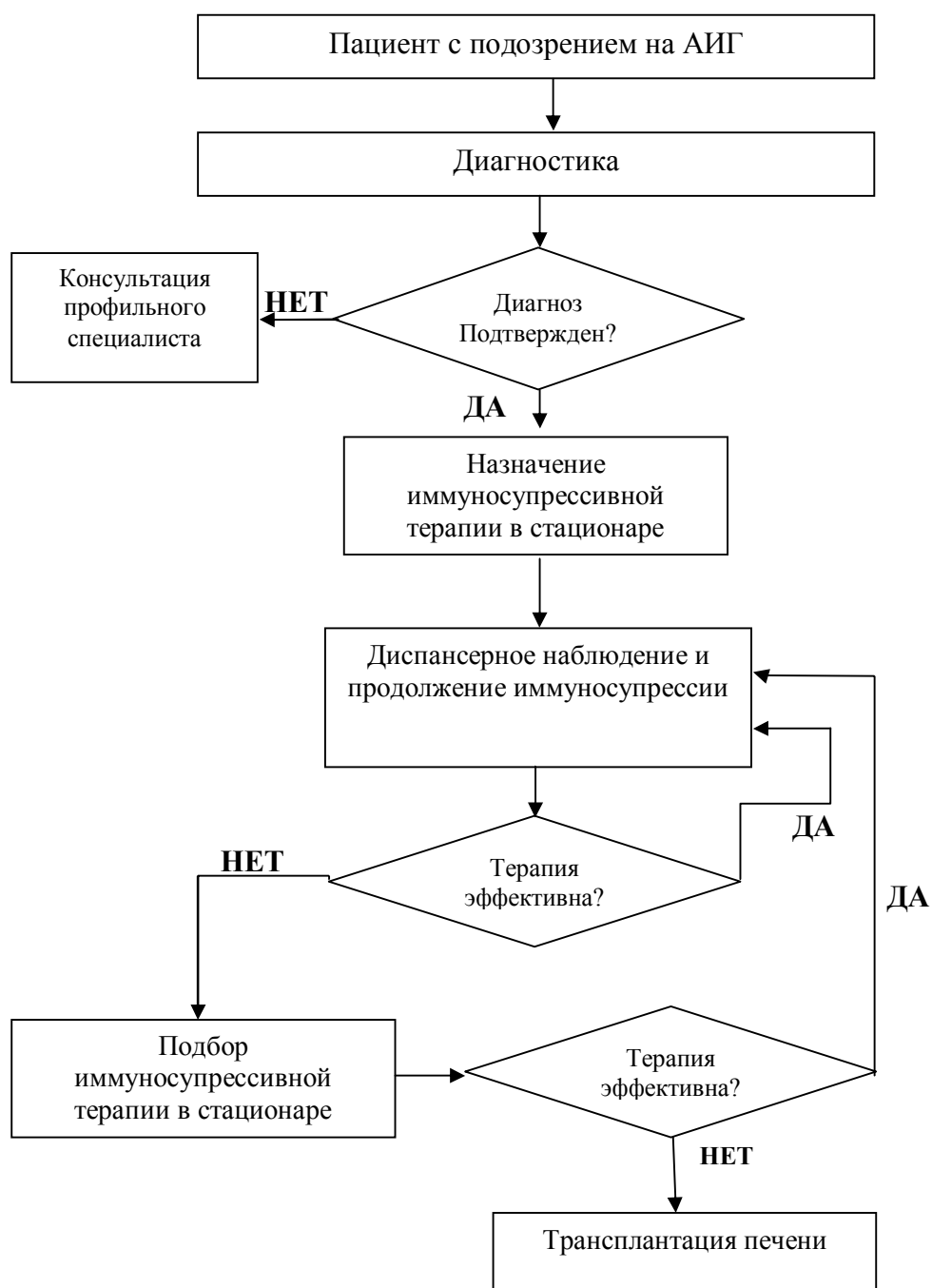
Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Стандарты оказания медицинской помощи: нет

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – это заболевание печени, при котором происходит ее разрушение собственной иммунной системой организма.

Этиология заболевания до конца не выяснена. Предполагается, что определенную роль играет наследственная предрасположенность. Возможно, подобная реакция организма представляет собой ответ на воздействие какого-либо агента из внешней среды (некоторые вирусы, лекарственные препараты), которые играют роль «пускового фактора» в развитии аутоиммунного процесса. АИГ чаще поражает лиц женского пола.

У детей в большинстве случаев АИГ характеризуется внезапным началом и проявлением клинических симптомов, сходных с симптомами острого вирусного гепатита.

Однако, в ряде случаев, заболевание начинается с неспецифических симптомов: слабости, тошноты, желтухи, болей в животе, болей в суставах.

К числу необходимых диагностических мероприятий относится биопсия печени, дающая возможность определить степень активности воспалительного процесса и стадию заболевания.

Без лечения АИГ быстро прогрессирует и может привести к циррозу печени, при котором происходит гибель нормальной ткани печени и постепенная замена ее на грубую фиброзную ткань.

В основе терапии лежит применение глюкокортикостероидов – препаратов-иммуносупрессоров (подавляющих иммунитет). Это позволяет понизить активность аутоиммунных реакций, которые разрушают клетки печени.

Приложение Г1. Расшифровка примечаний

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)