

На правах рукописи

УСОЛЬЦЕВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**АУТОИММУННЫЕ ФОРМЫ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ
У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный

доктор медицинских наук, профессор

руководитель:

Потапов Александр Сергеевич

**Официальные
оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Камалова Аэлиа Асхатовна

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая отделом гастроэнтерологии Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Волынец Галина Васильевна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Винярская Ирина Валериевна

доктор медицинских наук, профессор РАН

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Иммуноопосредованные поражения желудочно–кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой гетерогенную группу хронических рецидивирующих заболеваний, характеризующихся воспалительными изменениями пищеварительного тракта различной глубины и локализации. Среди воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) наиболее хорошо изучены болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Заболеваемость иммуновоспалительными поражениями ЖКТ неуклонно растет – в 20–30% случаев их диагностируют в детском или подростковом возрасте, при этом в педиатрической популяции отмечается более агрессивное течение и протяженное поражение кишечника с развитием различных, в том числе, внекишечных осложнений и сочетанных заболеваний, среди которых одно из ведущих мест занимает гепатобилиарная патология (ГБП) (Graham et al., 2020; Mak W et al., 2020). У детей с ВЗК иммуноопосредованная ГБП может быть представлена следующими формами: первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (АИГ), синдромы перекреста (overlap–синдромы) (Gaspar R et al., 2021). Не имеется сведений о возможности применения различных биомаркеров для диагностики фиброза печени у детей, страдающих ВЗК, а также отсутствуют единые алгоритмы ведения таких пациентов. Дальнейшее изучение этих аспектов позволило бы разработать новые способы диагностики и мониторинга течения сочетанных иммуновоспалительных заболеваний ЖКТ.

Степень разработанности темы исследования

На современном этапе существуют общепринятые маркеры определения воспалительной активности, которые могут быть применены как в случае ВЗК, так и при аутоиммунном поражении гепатобилиарной системы (ГБС): концентрация гемоглобина, количество лейкоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С–реактивного белка (СРБ) (Oliveira S et al., 2017). К рутинным биохимическим показателям, позволяющим оценить функциональное состояние печени относят: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), гамма–глутамилтрансферазу (ГГТ), общий и прямой билирубин, альбумин и международное нормализованное отношение (МНО) (van Rheenen P et al., 2021).

Наиболее информативным неинвазивным маркером определения активности воспаления в кишечнике является уровень фекального кальпротектина, а среди инструментальных методов диагностики заболеваний печени, широкое применение получили ультразвуковое исследование (УЗИ), транзиентная эластометрия печени (ТЭП), которые, однако, не позволяют достоверно выявить причину поражения (Chazouillères O et al., 2022). На современном этапе диагностики особое внимание уделяют магнитно–резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости в сочетании с холангиопанкреатографией (МРХПГ), с помощью которой возможно провести неинвазивную оценку структурных изменений паренхимы печени (в частности, фибротические изменения, наличие узлов регенерации при циррозе печени (ЦП), наличие объемных образований), оценить структуру билиарного дерева (расширение/сужение внутри и внепеченочных желчных протоков). Стоит отметить, что интерпретация изменений, выявленных при помощи данного метода исследования, требует высокой квалификации врача (Zenouzi R et al., 2019). Золотым стандартом диагностики фиброза печени и дифференцировки различных форм аутоиммунной гепатобилиарной патологии при отсутствии характерных лабораторно–инструментальных изменений является биопсия печени с последующим морфологическим исследованием (Rabbani T et al., 2020; Sripongpun P et al., 2021). Таким образом, ввиду отсутствия четких критериев дифференциальной диагностики, причины

синдромов цитолиза и холестаза зачастую остаются невыясненными. Этот факт особенно важен, когда речь идет об аутоиммунных формах ГБП, при которых часто формируется ЦП, приводящий в итоге к развитию жизнеугрожающих осложнений, требующих в ряде случаев проведения трансплантации печени (ТП). Своевременный поиск причин структурно–функциональных изменений состояния печени позволит, как можно раньше начать терапию, уменьшить активность заболевания и снизить риск формирования ЦП. Четкий алгоритм ведения данной группы пациентов позволит определить новые подходы к своевременной верификации диагноза, предотвратить тяжелые осложнения и отследить назначение адекватной терапии.

Цель исследования

Определение клинико–лабораторных, инструментальных и морфологических особенностей различных форм аутоиммунной гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Задачи исследования

1. Установить частоту и формы аутоиммунной гепатобилиарной патологии при сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника у детей.
2. Определить клинико–лабораторные и инструментальные особенности аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника в сравнении с изолированными формами язвенного колита и болезни Крона у детей.
3. Выявить клинико–лабораторные особенности аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника у детей в сравнении с изолированными аутоиммунными формами поражения печени и желчевыводящих путей.
4. Определить инструментальные и гистопатологические изменения печени при аутоиммунных формах гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника с применением магнитно–резонансной холангиопанкреатографии и определения сывороточной концентрации коллагена IV типа.
5. Разработать алгоритмы диагностики аутоиммунного поражения печени и желчевыводящих путей в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации у детей:

Установлена распространенность аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Проведено исследование концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови у детей с сочетанием аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии и воспалительных заболеваний кишечника. Установлено, что данный маркер может быть применим для диагностики фиброза печени у детей с сочетанным аутоиммунным поражением печени, желчевыводящих путей и кишечника.

Выявлены группы риска формирования аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии при воспалительных заболеваниях кишечника.

Проведена клинико–лабораторная, инструментальная, гистологическая характеристика изменений при аутоиммунных формах гепатобилиарной патологии в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника в сравнении с изолированным аутоиммунным поражением печени, желчевыводящих путей и кишечника. Установлено, что пациенты с сочетанным аутоиммунным поражением имеют более низкую активность, чем при изолированных формах заболеваний.

Предложенные алгоритмы диагностики сочетания аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии и воспалительных заболеваний кишечника позволяют проводить своевременную верификацию диагноза в педиатрической практике.

Впервые разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие аутоиммунной гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, что является значимым в определении тактики лечения больных.

Теоретическая и практическая значимость

В результате исследования установлены различия в течении аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника и изолированных аутоиммунных форм поражения печени, желчевыводящих путей и кишечника.

Установлено, что пациентам с холестазом при отсутствии изменений протоков по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии показано проведение биопсии печени с целью оценки вовлеченности желчевыводящих путей в патологический процесс.

Разработанные на основании проведенного исследования алгоритмы диагностики сочетания аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии и воспалительных заболеваний кишечника важны для клинической практики, так как их использование обеспечивает своевременную верификацию диагноза.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России), гастроэнтерологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница департамента здравоохранения города Москвы», отделения гастроэнтерологии Обособленного структурного подразделения Российская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, методические материалы кафедры педиатрии и детской ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Для решения задач диссертационного исследования проведено ретроспективное одномоментное исследование. Проанализированы данные историй болезней 823 пациентов, поступивших в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с направляющим диагнозом воспалительное заболевание кишечника или гепатобилиарная патология в период с 2015 – 2022 гг., в возрасте от 6 мес до 17 лет 11 мес. Из выборки были исключены пациенты с аллергическим, функциональным и постинфекционным поражением кишечника, поражением в рамках аутоиммунной энтеропатии и иммунодефицитных состояний, пациенты с обменным, постинфекционным и токсическим поражением печени, а также синдромальной патологией с вовлечением печени, пациенты с поражением печени в рамках ревматологических заболеваний.

Окончательную выборку составили 84 ребенка с установленным диагнозом язвенный колит или болезнь Крона в сочетании с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии

(основная группа). В первую группу сравнения–I было включено 79 детей с воспалительными заболеваниями кишечника без сопутствующей аутоиммунной гепатобилиарной патологии. Во вторую группу сравнения–II было включено 50 пациентов с изолированными аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии.

Исследование проведено с применением современного оборудования для лабораторного, инструментального, а также морфологического обследования пациентов.

Анализ полученных данных осуществляли в соответствии с современными методиками, включающими описательные статистики, оценку статистической значимости, корреляционный и дискриминантный анализ, бинарную логистическую регрессию.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее распространенной формой аутоиммунной гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, является первичный склерозирующий холангит, который преимущественно выявляется при язвенном колите у лиц мужского пола.
2. Пациенты с сочетанными формами поражения имеют более низкую клиническую и лабораторную активность болезни Крона, язвенного колита и заболевания печени.
3. Эндоскопические изменения слизистой оболочки кишечника при язвенном колите в сочетании с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии преимущественно представлены панколитом с наибольшей выраженностью поражения в правых отделах кишки в отличие от изолированного язвенного колита, при котором превалирует поражение левых отделов или дистальный колит.
4. Эндоскопические изменения у детей с болезнью Крона и аутоиммунной гепатобилиарной патологией характеризуются более редким вовлечением в патологический процесс верхних отделов желудочно–кишечного тракта и отсутствием осложненных (стриктурирующая и пенетрирующая) форм поражения кишечника.
5. Сывороточная концентрация коллагена IV типа и площади его распределения в гепатобиоптатах не имеет различий у детей как с изолированными аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии, так и в сочетании воспалительными заболеваниями кишечника, что доказывает отсутствие влияния кишечного воспаления на процессы фиброобразования в печени.

Степень достоверности результатов

Исследование основывается на современных представлениях о диагностике и ведении пациентов с аутоиммунной гепатобилиарной патологией и воспалительными заболеваниями кишечника, которые обсуждаются в отечественной и иностранной литературе и клинических рекомендациях.

Результаты проведенного диссертационного исследования соответствуют поставленным целям и задачам, что подтверждается оптимальным количеством пациентов в выборке.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации, подкреплены убедительными фактическими данными.

Анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация результатов

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Научно–практических конференциях студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения» (2 декабря 2019 г., 2 декабря 2020 г., 2 декабря 2021 г., Москва); XXVIII и XXIX Конгрессах детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (23–25 марта 2021 г., 22–24 марта 2022 г., Москва); Школе Здоровья детей (08–09 декабря 2021 г., Самара); 48–й научной сессии Центрального научно–исследовательского института гастроэнтерологии «Детские корни взрослых проблем»

(3–4 марта 2022 г., Москва); III конгрессе с международным участием «5П детская медицина» (24–26 марта 2022 г., Москва); IV Всероссийской научно–практической конференции «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья» (8–9 сентября 2022 г., г. Смоленск); 28–й Российской гастроэнтерологической неделе (26–28 сентября 2022 г., г. Москва); XXX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (14–16 марта 2023 г., г. Москва), XXIX Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (26–28 сентября 2023 г., г. Москва).

Публикации

По теме диссертации всего опубликовано 9 научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований – 4 (из них статей в журналах, индексируемых в Scopus – 1, обзорная статья – 1), тезисов – 5.

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном активном участии на протяжении всех этапов исследовательской работы: в анализе литературы, постановке цели и задач исследования, разработке методических подходов и их выполнении, обработке медицинской документации, формировании базы данных, статистической обработке, анализе полученных результатов, ведении пациентов в условиях стационара, выполнении транзитной эластометрии печени, а также в участии в научно–практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Общий объем работы составляет 174 страницы машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3 глав собственных наблюдений, главы с клиническими примерами, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 43 таблицами, 29 рисунками и включает описание 2 клинических примеров. Список использованной литературы состоит из 192 источников из них 9 отечественных и 183 зарубежных.

Этическая экспертиза

Исследования, соответствующие цели и задачам диссертационной работы, были одобрены на совместном заседании ученого совета и локального этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 10 от 19.11.2019 г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Проведено ретроспективное одномоментное исследование. Проанализированы результаты клинического, лабораторного, инструментального и морфологического обследования детей, находившихся на госпитализации в гастроэнтерологическом отделении (заведующий – д.м.н., профессор А.С. Потапов) Научно–исследовательского института педиатрии им. Г.Н. Сперанского (НИИ Педиатрии им. Г.Н. Сперанского) Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, директор – д.м.н., профессор, А.П. Фисенко) в период с 2015 – 2022 гг. Данные были получены в ходе анализа медицинской документации (выписные эпикризы из медицинских организаций, находящихся по месту жительства пациентов, результаты первичного обследования больных при госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России).

Согласно дизайну исследования (Рисунок 1) всего обследовано 823 пациента в возрасте от 6 мес до 17 лет 11 мес., поступивших с направляющим диагнозом ВЗК или аутоиммунная ГБП среди которых проводили поиск детей, имеющих сочетание данных патологий.

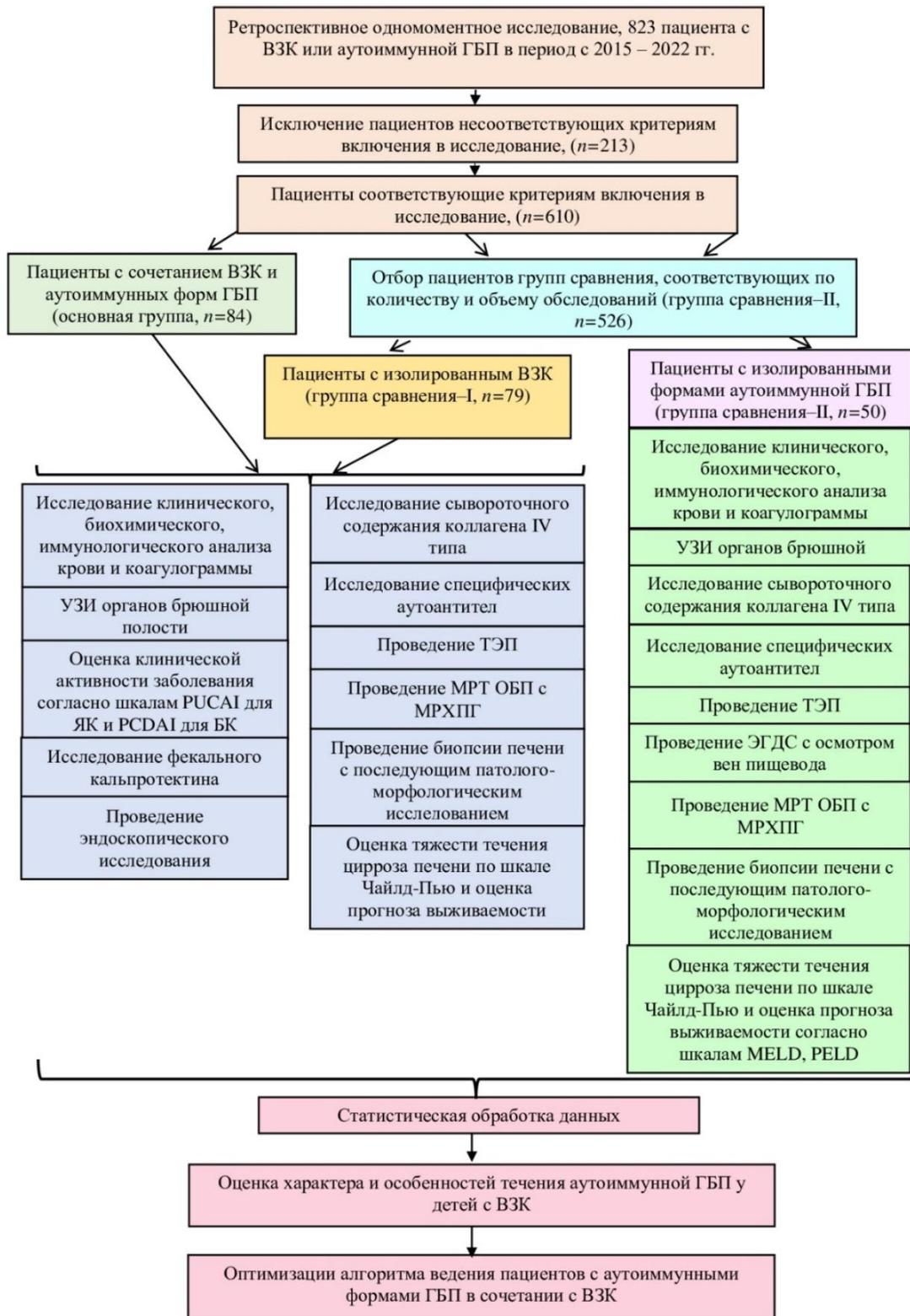


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Из выборки были исключены 213 пациентов с аллергическим поражением кишечника, постинфекционным поражением кишечника, аутоиммунной энтеропатией и поражением кишечника в рамках иммунодефицитных состояний, функциональными нарушениями ЖКТ,

обменной и синдромальной патологией с поражением печени, постинфекционным и токсическим поражением печени, поражением печени в рамках ревматологических заболеваний.

В конечном итоге критериям включения соответствовали 610 пациентов из которых было сформировано 3 группы пациентов: основная – 84 ребенка с установленным диагнозом ЯК или БК в сочетании с аутоиммунными формами ГБП и две группы сравнения, соответствующие основной по количеству пациентов и объему обследования. В группу сравнения–I было включено 79 детей с ВЗК без сопутствующей аутоиммунной ГБП, из них 44 пациента с установленным диагнозом ЯК и 35 – с диагнозом БК. Во группу сравнения–II было включено 50 пациентов с изолированными аутоиммунными формами ГБП.

Исследование крови проводили на аппаратах «Sysmex XN 1000» (Sysmex Corporation, Япония), «Roller Alifax» (Alifax, Италия), «BC UniCel 800» (Beckman Coulter, США), аутоантитела исследовали при помощи анализатора Bluediver (D-tek, Бельгия), концентрацию коллагена IV типа на микропланшетном ридере Sunrise (TECAN, Австрия). Для ультразвукового исследования применяли аппарат «Toshiba Aplio XG V4» (Toshiba, Япония), а эндоскопические исследования проводили на современных аппаратах «Olympus» (Olympus Corporation, Япония), Fujifilm (Fuji Photo Optical Co, Япония) и «Pentax» (Pentax Corporation, Япония). Для проведения транзитной эластометрии печени использовали аппарат FibroScan®502 (Echosens, Франция). Магнитно-резонансную томографию проводили на аппаратах 1,5T Optima 450w (General Electric, США) и 1,5T Signa Explorer (General Electric, США). Для морфологического исследования применяли метод световой микроскопии с помощью микроскопа Nikon (Nikon Corporation, Япония) с цветной цифровой CMOS-камерой DS-Ri используя программное обеспечение Nikon Elements BR.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Software, США) и программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова (число исследуемых $n > 50$), а также показатели асимметрии и эксцесса. Поскольку распределение уровня исследованных показателей было отличное от нормального данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего (Q1) и верхнего квартилей (Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (распределение показателей отличное от нормального). Коэффициент корреляции по шкале Чеддока 0,1-0,3 расценивался как слабый; 0,3-0,5 – умеренный; 0,5-0,7 – заметный; более 0,7 – высокий. Для оценки диагностической точности методик применяли ROC-анализ с вычислением операционных характеристик

диагностического теста: чувствительность (%) и специфичность (%). Информативность показателя оценивали по величине площади под кривой (AUC). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов

В исследование вошло 213 пациентов: основная группа ($n=84$), из них мальчики 48 (57,1%), девочки 36 (42,9%) в возрасте 13 лет 1 мес [7 лет 6 мес; 15 лет]; группа сравнения–I ($n=79$), из них мальчики 55 (69,6%), девочки 24 (30,4%) в возрасте 11 лет 9 мес [8 лет 3 мес; 13 лет 7 мес] и группа сравнения–II ($n=50$), из них мальчики 21 (42%), девочки 29 (58%) в возрасте 11 лет 0 мес [7 лет 9 мес; 13 лет 8 мес].

Сравнительная характеристика течения воспалительных заболеваний кишечника в сочетании с аутоиммунной гепатобилиарной патологией по сравнению с изолированными формами поражения кишечника.

Среди аутоиммунных форм ГБП у детей с ВЗК преобладал ПСХ (64,3%), вторым по распространенности являлся overlap-синдром (27,4%), изолированный АИГ отмечался с частотой 8,3% (Таблица 1). Возрастные характеристики пациентов представлены в Таблице 2.

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов по нозологическим формам аутоиммунной ГБП в основной группе ($n=84$)

| Нозологическая форма аутоиммунной ГБП | Количество пациентов, абс., отн. (%) | Нозологическая форма ВЗК |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| ПСХ | 54 (64,3%) | ЯК: 48 (88,9%); БК: 6 (11,1%) |
| ПСХ+АИГ | 13 (15,5%) | ЯК: 11 (84,6%); БК: 2 (15,4%) |
| АИГ | 7 (8,3%) | ЯК: 6 (85,7%); БК: 1 (14,3%) |
| АИГ+АИХ | 10 (11,9%) | ЯК: 7 (70%); БК: 3 (30%) |

Таблица 2. Возрастная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения–I на момент верификации диагноза ($n=163$)

| Диагноз | Me, [Q1–Q3] возраста дебюта | Me, [Q1–Q3] возраста верификации диагноза | Me, [Q1–Q3] возраста от первичных проявлений до установки диагноза |
|---------------------------|---|---|--|
| Основная группа | | | |
| ВЗК | 10 лет [4 лет 9 мес; 13 лет 6 мес] | 11 лет 7 мес [6 лет 4 мес; 4лет 9 мес] | 8 мес [2 мес; 1 лет 8 мес] |
| ГБП | 10 лет 3 мес [5 лет 2 мес; 13 лет 2 мес] | 12 лет 8 мес [7 лет 4 мес; 15 лет 0 мес] | 9,5 мес [3 мес; 2 лет 9 мес] |
| Группа сравнения–I | | | |
| ВЗК | 10 лет [3 года; 12 лет 6 мес] | 11 лет 3 мес [7 лет; 13 лет] | 1 год 2 мес [7 мес; 3 года 2 мес] |

Примечание. Me – медиана значений; Q1–Q3 – интерквартильный размах.

ВЗК в обеих группах были представлены преимущественно ЯК, а вот доля больных с БК была выше в группе с изолированным. Клиническая активность ВЗК распределилась следующим образом (Таблица 3).

Таблица 3. Клиническая активность ЯК и БК у пациентов основной группы и группы сравнения-I (n=163)

| Группа | Клиническая активность ЯК по шкале PUCAI | | | | p |
|------------------|--|-------------------------------------|---------------------------------|---|---|
| | Низкая (10–34 балла) | Умеренная (35–64 балла) | Ремиссия (0–10 баллов) | Тяжелая (более 65 баллов) | |
| Основная (n=72) | 59 | 9 | 4 | 0 | p=0,007 Румеренная-низкая=0,026 |
| Сравнения (n=44) | 26 | 15 | 1 | 2 | |
| Группа | Клиническая активность БК по шкале PCDAI | | | p | |
| | Ремиссия (менее 10 баллов) | Легкая/среднетяжелая (11–30 баллов) | Тяжелая атака (более 30 баллов) | | |
| Основная (n=12) | 8 | 3 | 1 | p=0,002 Рремиссия-легкая=0,011 Рремиссия-тяжелая=0,008 | |
| Сравнения (n=35) | 4 | 12 | 19 | | |

Несмотря на более высокую активность ВЗК в группе с изолированным поражением кишечника, верификация диагноза заняла более длительный период времени, что вероятно обусловлено превалированием пациентов с БК, диагностика которой представляет больше трудности, чем при ЯК.

Наиболее часто у пациентов обеих групп на момент манифестации заболевания отмечались диарейный и абдоминальный болевой синдромы, а также гемоколит. В основной группе также наблюдался синдром цитолиза, а в группе с изолированным ВЗК в 11,4% случаев отмечались перианальные изменения и более часто фиксировалась потеря массы тела (13,9%) против 4,8% (Рисунок 2).



Рисунок 2. Клинико-лабораторные проявления при манифестации заболевания у пациентов основной группы и группы сравнения-I (n=163)

Пациенты с сочетанным поражением имели меньшую активность ВЗК ($p=0,001$), однако при этом, в рамках хронически текущей аутоиммунной ГБП у них отмечалось (Таблица 4): более выраженное повышение IgG ($p<0,001$) в сыворотке крови, как проявление мезенхимально-воспалительного синдрома при поражении печени; наличие синдромов цитолиза ($p<0,001$) и холестаза ($p<0,001$), свидетельствующих об активности гепатита; снижение уровня ферритина ($p=0,005$) в крови в рамках двух хронически прогрессирующих процессов, затрагивающих слизистую кишечника и гепатобилиарную систему. Напротив, дети с изолированным поражением кишечника имели более низкое содержание общего белка ($p<0,001$) и альбумина ($p=0,011$) в сыворотке крови, что очевидно, связано с большей частотой БК и более выраженной воспалительной активностью, сопровождающейся повышенными белковыми потерями через слизистую оболочку кишечника, а также более выраженным повышением фекального кальпротектина.

Таблица 4. Характеристика лабораторных показателей у детей основной группы и группы сравнения-I ($n=163$)

| Показатель | Основная группа ($n=84$) Me, [Q1-Q3] | Группа сравнения-I ($n=79$) Me, [Q1-Q3] | p_{M-Y} |
|-------------------------------------|--|---|-----------|
| Активность ЯК по шкале PUCAI, баллы | 15,0 [10,0; 20,0] | 26,25 [13,75; 40,62] | <0,001 |
| Активность БК по шкале PCDAI, баллы | 10,0 [10,0; 16,25] | 30,0 [15,0; 40,0] | <0,001 |
| Гемоглобин, г/л | 122,30 [117,76; 26,84] | 115,58 [111,77; 119,39] | 0,026 |
| Ig G, г/л | 16,27 [13,29; 20,61] | 10,23 [8,16; 13,57] | <0,001 |
| АЛТ, Ед/л | 41,79 [23,87; 119,12] | 10,20 [8,0; 15,4] | <0,001 |
| АСТ, Ед/л | 43,70 [32,67; 87,05] | 20,71 [16,20; 25,55] | <0,001 |
| Общий белок, г/л | 76,0 [73,05; 81,05] | 69,71 [65,37; 72,95] | <0,001 |
| Альбумин, г/л | 39,3 [36,0; 42,73] | 37,1 [31,29; 41,0] | 0,011 |
| ГГТ, Ед/л | 57,0 [21,8; 151,92] | 12,28 [9,95; 15,35] | <0,001 |
| ЩФ, Ед/л | 209, 50 [140,50; 343,85] | 103,0 [82,01; 133,00] | <0,001 |
| Ферритин, мкг/л | 15,82 [8,26; 33,09] | 30,13 [11,916 72,16] | 0,005 |
| Кальпротектин, мкг/г | 361,50 [82,75; 946,5] | 712,0 [289; 1470] | <0,001 |

При анализе лабораторных изменений по мере нарастания клинической активности при изолированном ЯК отмечается повышение количества тромбоцитов, нейтрофилов, концентрации СРБ и фибриногена, а также фекального кальпротектина, как маркеров воспалительной активности. В свою очередь, рамках белковых потерь на фоне хронического кишечного воспаления отмечено снижение альбумина (Таблица 5). При этом у пациентов с сочетанным поражением по мере нарастания клинической активности заболевания отмечено повышение только количества тромбоцитов $p=0,046$ (p легкая – средняя = 0,048) и фекального кальпротектина $p=0,044$. При аналогичном анализе пациентов с изолированной формой БК получены повышение количества нейтрофилов $p=0,010$ (p средняя – легкая = 0,040) и СОЭ ($p=0,047$), а при сочетанной патологии изменений не отмечалось, что вероятно обусловлено малой выборкой больных с БК. Полученный результат свидетельствует о том, что по мере нарастания клинической активности ЯК и БК в обеих группах, отмечается повышение различных воспалительных маркеров, однако, у пациентов с сочетанной патологией это не приводит к нарастанию активности синдромов цитолиза и холестаза.

Таблица 5 – Особенности лабораторных показателей у пациентов с ЯК группы сравнения–I в зависимости от баллов педиатрического индекса активности ЯК (PUCAI), (n=44)

| Показатель | Ремиссия (n=1) Me, Q1 – Q3 | Легкая атака (n=26) Me, Q1 – Q3 | Средняя атака (n=15) Me, Q1 – Q3 | Тяжелая атака (n=2) Me, Q1 – Q3 | р к-у |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|--|---|---|
| Тромбоциты, 10х9/л | 341 [341,0; 341,0] | 345,50 [240,50; 436,0] | 499,00 [433,50; 581,0] | 877,50 [715,25; 1039,75] | 0,013* |
| Нейтрофилы, 10х9/л | 6,22 [6,22; 6,22] | 3,58 [2,33; 5,02] | 6,49 [4,71; 8,21] | 15,19 [10,63; 19,75] | 0,014* Р средняя – легкая= 0,043 |
| Альбумин, г/л | 40,00 [40,00; 40,00] | 40,37 [35,02; 42,10] | 34 [29,30; 38,75] | 25,25 [24,57; 25,93] | 0,010* Р средняя –легкая = 0,050 |
| С –реактивный белок, мг/дл | 29,45 [29,45; 29,45] | 1,47 [1,00; 3,44] | 18,0 [4,04; 50,13] | 42,93 [40,23; 45,63] | 0,003* Р средняя –легкая = 0,008 |
| Фибриноген, г/л | 5,30 [5,30; 5,30] | 3,22 [2,72; 3,69] | 4,63 [3,65; 5,24] | 4,37 [3,67; 5,06] | 0,006* Р средняя – легкая = 0,007 |
| Фекальный кальпротектин, мкг/г | 150,00 [150,00; 150,00] | 449,00 [124,50; 947,50] | 1245,00 [545,50; 2345,00] | 3830,00 [3495,00; 4165,00] | 0,004* |

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

$p_{к-у}$ – критерий Краскела–Уоллеса

При анализе взаимосвязи лабораторных маркеров в зависимости от степени клинической активности ЯК отмечено нарастание маркеров воспалительной (тромбоциты $p_c=0,239$, $p=0,043$, СОЭ $p_c=0,232$, $p=0,050$, фекальный кальпротектин $p_c=0,399$, $p=0,003$ и иммунологической активности (IgG $p_c=0,233$, $p=0,003$). При аналогичном анализе пациентов с БК выявлена заметная отрицательная взаимосвязь с показателем IgG ($p_c=-0,578$, $p=0,049$), что свидетельствует о том, что по мере нарастания активности БК может отмечаться вторичный дефицит молекул IgG в рамках белковых потерь. В группе с изолированным поражением кишечника, как и при сочетанной патологии отмечается пропорциональное нарастание маркеров воспалительной (тромбоциты $p_c=0,487$, $p=0,001$, лейкоциты $p_c=0,350$, $p=0,020$, нейтрофилы $p_c=0,423$, $p=0,004$, СОЭ $p_c=0,334$, $p=0,027$, СРБ $p_c=0,487$, $p=0,001$, кальпротектин $p_c=0,455$, $p=0,002$) и иммунной активности (IgM $p_c=0,352$, $p=0,352$). При этом при изолированной форме БК в рамках более агрессивно текущего процесса отмечается отрицательная взаимосвязь умеренной силы с показателями тромбоцитов ($p_c=-0,344$, $p=0,043$) и альбумина ($p_c=-0,385$, $p=0,022$), на фоне положительной взаимосвязи умеренной силы с показателем СОЭ ($p_c=0,425$, $p=0,011$) и слабой силы с показателем фекального кальпротектина ($p_c=0,373$, $p=0,027$).

Эндоскопические особенности поражения желудочно–кишечного тракта

У пациентов с ЯК в обеих группах эндоскопическая картина преимущественно была представлена панколитом, однако, при сочетании с аутоиммунной ГБП, отмечалось преимущественное поражение правых отделов, в отличие от изолированного ЯК, где превалировал панколит с большей активностью процесса в левых отделах, либо был диагностирован дистальный колит в виде изолированного проктита (Таблица 6). У детей основной группы с БК эндоскопическая картина была представлена в основном илеоколитом и крайне редким вовлечением в патологический процесс верхних отделов ЖКТ. При сочетанном поражении печени и кишечника ни у одного из пациентов не было зафиксировано стриктур и

пенетраций, в то время как в группе сравнения–I данные осложнения были у 12 (15,1%) детей – ($p < 0,05$).

Таблица 6. Характеристика эндоскопической картины поражения ЖКТ у детей основной группы и группы сравнения–I в соответствии с Монреальской классификацией ЯК и БК ($n=163$)

| Классификация ЯК по протяженности поражения | Основная группа (дети с ЯК), $n=72$ | Группа сравнения–I (дети с ЯК), $n=44$ |
|---|-------------------------------------|---|
| Проктит | 12 (16,7%) | 1 (2,3%) |
| Левосторонний колит | 12 (16,7%) | 8 (18,2%) |
| Распространенный колит | 6 (8,3%) | 7 (15,9%) |
| Панколит/Правосторонний колит | 42 (58,3%)/12 (28,5%) | 28 (63,6 %)/2 (7,1%) |
| Классификация БК по протяженности поражения | Основная группа (дети с БК), $n=12$ | Группа сравнения –I (дети с БК), $n=35$ |
| Терминальный илеит | 2 (16,7%) | 2 (5,7%) |
| Колит | – | 7 (20,0%) |
| Илеоколит | 10 (83,3%) | 26 (74,3%) |
| +Верхние отделы ЖКТ | 1 (8,3%) | 12 (34,3%) |

Сравнительная характеристика пациентов с аутоиммунной гепатобилиарной патологией в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника и пациентов с изолированными формами аутоиммунного поражения печени

Нами проведена оценка нозологических форм заболеваний печени при сочетанных и изолированных формах ее поражения (Таблица 7).

Таблица 7. Распределение обследованных пациентов по нозологическим формам аутоиммунной ГБП в основной группе и группе сравнения–II ($n=134$)

| Нозологическая форма | Основная группа ($n=84$) Количество пациентов, абс. | Группа сравнения–II ($n=50$) Количество пациентов, отн. (%) | p |
|----------------------|---|---|----------|
| ПСХ | 54 (64,3%) | 7 (15,9%) | $<0,001$ |
| ПСХ+АИГ | 13 (15,5%) | 10 (22,7%) | 0,506 |
| АИГ+АИХ | 10 (11,9%) | 5 (11,4%) | 0,734 |
| АИГ | 7 (8,3%) | 25 (56,8%) | $<0,001$ |
| ПБХ | 0 | 2 (4,5%) | $>0,05$ |
| АИГ+ПБХ | 0 | 1 (2,3%) | $>0,05$ |

p – достоверность различий

В дебюте заболевания у пациентов основной группы отмечались специфичные для поражения печени и желчевыводящих путей симптомы, такие как синдромы цитолиза и холестаза, ахолия стула и потемнение мочи, иктеричность кожных покровов и слизистых (Рисунок 3). У пациентов основной группы по сравнению с изолированным поражением печени установлены следующие особенности (Таблица 8).

Таблица 8. Особенности лабораторных показателей у детей основной группы и группы сравнения–II

| Показатель | Основная группа ($n=84$) Me, [Q1–Q3] | Группа сравнения–II ($n=50$) Me, [Q1–Q3] | p_{M-U} |
|---------------------------|---|---|-----------|
| Тромбоциты, $\times 10^9$ | 318,0 [230,0; 415,0] | 211 [149,25; 285,25] | $<0,001$ |
| СОЭ, мм/ч | 12,5 [5,0; 32,25] | 7,0 [4,0; 20,0] | 0,026 |
| АЛТ, Ед/л | 41,79 [23,69; 120,17] | 95,82 [36,83; 234,05] | 0,006 |
| АСТ, Ед/л | 43,70 [32,22; 95,15] | 72,15 [36,90; 149,0] | 0,009 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 11,40 [7,77; 16,4] | 14,30 [8,78; 21,83] | 0,035 |
| ГГТ, Ед/л | 57,0 [21,6; 153,8] | 26,73 [19,0; 57,22] | 0,008 |
| ЩФ, Ед/л | 209, 50 [139,5; 344,62] | 183,17 [115,75; 267,25] | 0,039 |

Примечание p_{M-U} – критерий Манна–Уитни.

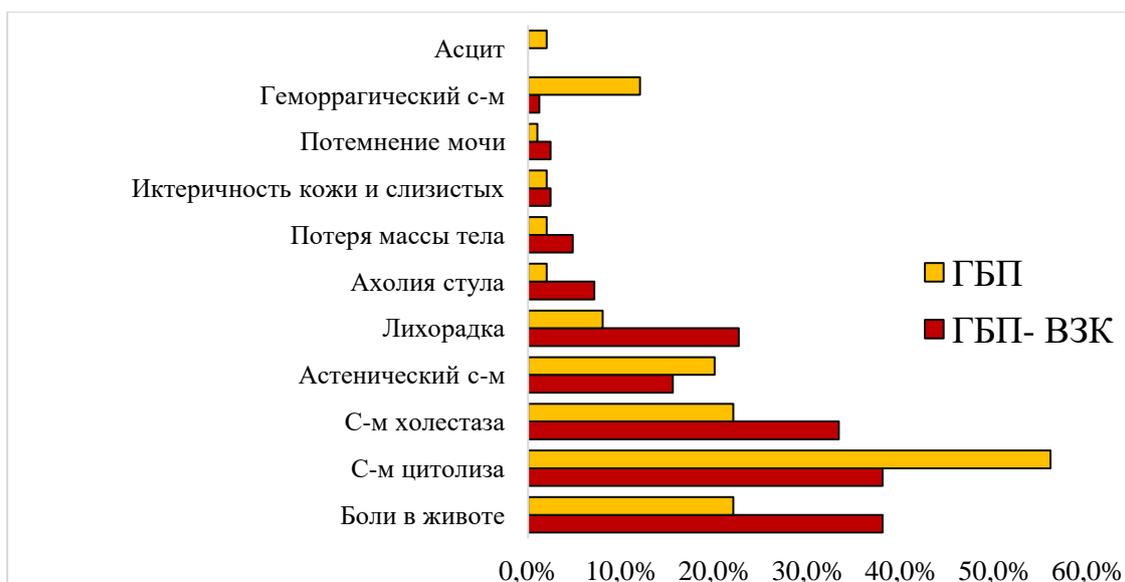


Рисунок 3. Клинико–лабораторные проявления в дебюте заболевания печени у пациентов основной группы и группы сравнения–II ($n=134$)

У пациентов основной группы был менее выраженный синдром цитолиза (АЛТ $p=0,006$, АСТ $p=0,009$), что вероятно обусловлено более редкой частотой АИГ; более выраженный синдром холестаза (ГГТ $p=0,008$ и ЩФ $p=0,039$, билирубин общий $p=0,035$), что обусловлено большим числом пациентов с ПСХ. Дети с сочетанным поражением имеют более высокое количество тромбоцитов ($p<0,001$) и ускоренную СОЭ ($p=0,026$), что вероятно обусловлено сопутствующим ВЗК.

Согласно анализу данных ТЭП и биопсии печени прогрессирование заболевания с развитием ЦП выявлено у 50 (30,7%) из 163 пациентов. По нозологической структуре причины ЦП в основной группе ($n=23$) пациентов распределились следующим образом: 12 (52,2%) ПСХ, 7 (30,4%) overlap-синдром (5 – АИГ+ПСХ, 2 АИГ+АИХ), 4 (17,4%) АИГ, а в группе сравнения–II ($n=27$): 14 (51,9%) АИГ, 9 (33,3%) overlap-синдром (6 – АИГ+ПСХ, 2 – АИГ+АИХ, 1 – АИГ+ПБХ), ПСХ и ПБХ по 2 (7,4%) случая.

При анализе тяжести течения ЦП и прогноза выживаемости было установлено, что тяжесть течения ЦП согласно шкале Чайлд–Пью была выше в группе с изолированным поражением печени и желчевыводящих путей ($p<0,001$), что вероятно обусловлено более превалированием АИГ и более агрессивным течением заболевания печени. При оценке прогноза выживаемости у пациентов с ЦП ни один из пациентов обеих групп не имел повышения баллов по шкале PELD – Pediatric End–stage Liver Disease ($n=25$). При оценке по шкале MELD – Model for End–stage Liver Disease ($n=25$) не было получено разницы между двумя группами, что свидетельствует о том, что сопутствующее ВЗК не влияет прогноз выживаемости у пациентов с ЦП ($p=0,375$).

Важным диагностическим этапом в скрининге на аутоиммунную ГБП у детей с ВЗК является обнаружение аутоантител (Таблица 9).

Anti-LKM–1 обнаружены в небольшом проценте случаев преимущественно при изолированной поражении печени, ввиду низкой частоты АИГ 2 типа у детей. рANCA антитела обнаружены преимущественно в группе с сочетанным поражением, что можно объяснить высокой частотой ПСХ, который в 88,8% случаев сочетался с ЯК.

Таблица 9. Спектр выявленных аутоантител у пациентов основной группы и группы сравнения–II

| Результат | Аутоантитела, абс./% | | | | | |
|---------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|
| | Основная группа (n=84) | | | | | |
| | <i>pANCA</i> (n=78) | <i>ASMA</i> (n=64) | <i>ASCA</i> (n=20) | <i>ANA</i> (n=84) | <i>Anti-LKM-1</i> (n=28) | <i>AMA</i> (n=22) |
| Положительные | 72 / 92,8 | 28 / 43,7 | 12/60,0 | 30/ 35,7 | 2 / 7,1 | 0/0 |
| | Группа сравнения–II (n=50) | | | | | |
| | <i>pANCA</i> (n=25) | <i>ASMA</i> (n=50) | <i>ASCA</i> (n=17) | <i>ANA</i> (n=50) | <i>Anti-LKM-1</i> (n=50) | <i>AMA</i> (n=7) |
| Положительные | 10/40,0 | 30/60,0 | 0/0 | 40/80 | 4/8,0 | 3/42,8 |

Результаты транзитной эластометрии печени

У пациентов с подтвержденным заболеванием печени или подозрением на него с целью неинвазивной диагностики фибротических изменений и их степени проводилась ТЭП.

В основной группе в равной степени отмечены умеренный фиброз 28,6% и цирроз 28,6%, отсутствие фиброза выявлено у 20,6%, выраженный фиброз 15,9% и слабый фиброз 6,3%.

В группе сравнения–II преобладали пациенты с циррозом 48%, частота выраженного и умеренного фиброза была примерно равной 18% и 16% соответственно, слабый фиброз выявлен в 10% случаев, а его отсутствие в 8%.

Наиболее часто в основной группе ЦП был исходом течения ПСХ 10 (55,6%) и АИГ 3 (16,7%). Такое процентное соотношение связано с тем, что 5 (27,7%) из 18 пациентов с ЦП имели overlap–синдром: ПСХ+АИГ – 4 (22,2%), АИГ+АИХ –1 (5,5%).

В группе с изолированным поражением в отличие от пациентов с сочетанным поражением, ЦП в преобладающем большинстве случаев был исходом АИГ 13 (54,2%), а также overlap–синдрома 8 (33,3%), причем в 5 (20,8%) он был представлен АИГ+ПСХ, 2 (8,3%) АИГ+АИХ, 1 (4,2%) АИХ+ПБХ. В 2 (8,3%) случаях ЦП был исходом ПБХ и в 1 (4,2%) ПСХ.

В основной группе ввиду того, что количество пациентов со стадиями фиброза печени F1 и F3 оказалось слишком малым, для проведения дальнейшей адекватной статистической обработки больные были распределены следующим образом: пациенты с отсутствием фиброза – F0 (n=13), со слабой и умеренной степенью фиброза – F1–2 (n=22), с выраженным фиброзом и циррозом – F3–4 (n=28). Показатели ТЭП у этих детей статистически значимо различались между собой ($p < 0,001$) и составили: 5,0 [4,5; 5,2] кПа, 7,9 [6,9; 8,5] кПа и 15,3 [10,9; 22,8] кПа, соответственно.

По мере прогрессирования фиброза печени у детей основной группы отмечалось повышение сывороточных концентраций: АЛТ ($p=0,003$), АСТ ($p=0,029$), свидетельствующее о нарастании активности гепатита; ГГТ ($p=0,031$) и прямого билирубина ($p=0,031$) – о выраженности синдрома холестаза. В группе сравнения–II отмечалась тенденция к снижению количества тромбоцитов ($p=0,003$), нарастанию иммунологической активности (IgG $p=0,006$), нарушение белково–синтетической функции в виде снижения альбумина ($p=0,003$) и различных коагуляционных нарушений (удлинения АЧТВ ($p=0,021$) и ПТВ ($p=0,021$), снижение ПТИ ($p=0,005$)).

На основании ROC–анализа было выявлено, что пороговое значение показателя ГГТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило ≥ 43 Ед/л. Наличие фиброза прогнозировалось при значении показателя ГГТ выше данной величины или равном ей. Площадь под ROC–кривой составила $0,738 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,602 – 0,875. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,008$), чувствительность и специфичность

полученной модели составили 70% и 76,9% соответственно (Рисунок 4). При анализе показателя ЩФ таких корреляций не выявлено.

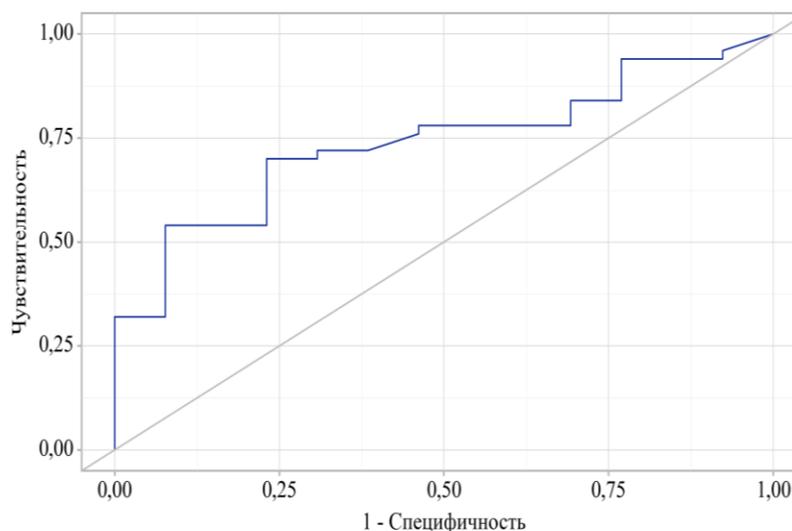


Рисунок 4. ROC–кривая, характеризующая зависимость фибротических изменений печени от сывороточной концентрации ГГТ

Особенности изменений печени и желчевыводящих путей у детей с первичным склерозирующим холангитом в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника по данным магнитно–резонансной томографии с холангиопанкреатографией

С целью оценки состояния желчевыводящей системы и ее вовлеченности в патологический воспалительный процесс пациентам обеих групп было проведено МРТ ОБП с МРХПГ (Таблица 10).

Таблица 10. Особенности изменений гепатобилиарной системы основной группы и группы сравнения–II по данным МРТ ОБП и МРХПГ ($n=134$)

| Параметры | Основная группа ($n=84$) Абс. (%) | Группа сравнения–II ($n=50$) Абс. (%) | p |
|--|---|---|--------|
| Контур печени: бугристый | 23 (27,3%) | 27 (54,0%) | 0,003 |
| Паренхима печени: неоднородная | 71 (84,5%) | 46 (92,0%) | 0,196 |
| Контуры внутрипеченочных протоков: – неровные | 60 (71,4%) | 15 (30,0%) | <0,001 |
| Контуры внепеченочных протоков: – неровные | 64 (76,2%) | 17 (34,0%) | <0,001 |

Изменения были более выражены в группе с изолированным поражением печени, что вероятно обусловлено большей частотой цирроза в данной группе. У 6 (7,1%) пациентов основной группы отсутствовали изменения протоков по данным МРХПГ, что свидетельствует о том, что не всегда данный метод диагностики позволяет верифицировать диагноз, а также о возможном течении ПСХ мелких протоков, для подтверждения которого необходимо морфологическое исследование. Медиана возраста появления паренхиматозных изменений печени составила 9 лет 5 мес [0 лет; 15 лет 1 мес], а изменений протоков 13 лет 1 мес [7 лет 7 мес; 15 лет 6 мес]. Медиана времени от дебюта гепатита до появления изменений паренхимы печени составила 1 год 9 мес [5 мес; 4 года], а изменений желчных протоков 8 мес [0 лет; 2 года 4 мес].

Изменения лабораторных и инструментальных показателей в зависимости от выраженности поражения печени

Одним из важных вопросов является возможность использования сывороточной концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови для диагностики фибротических изменений как у пациентов с изолированным поражением, так и с сочетанной патологией (Таблица 11). Всем параметрам включения в анализ соответствовали 23 пациента основной группы и 33 пациента группы сравнения–II. По данным ТЭП, распределение случаев фиброза в сравниваемых группах не имело достоверных различий. Не обнаружено и различий концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови, что определяет возможность его применения для диагностики фиброза печени не только при изолированном ее поражении, но и при сочетании с ВЗК.

Таблица 11. Выраженность поражения печени у пациентов основной группы и группы сравнения–II по результатам неинвазивных исследований

| Показатели | Основная группа (n=23) | Группа сравнения–II (n=33) | $p_{к-у}$ |
|---|---------------------------|-------------------------------|-----------|
| Выраженность фиброза печени (данные ТЭП), абс. (%) | | | |
| • F0 | 2 (8,7%) | 0 | 0,287 |
| • F1 | 3 (13,1%) | 6 (18,2%) | |
| • F2 | 7 (30,4%) | 7 (21,2%) | |
| • F3 | 4 (17,4%) | 12 (36,4%) | |
| • F4 | 7 (30,4%) | 8 (24,2%) | |
| Сывороточная концентрация коллагена IV типа, нг/мл, n пациентов | 19,7 [11,7; 30,8] | 19,9 [7,6; 31,4] | 0,987 |
| • F0, значение | 11,8 (2) | 0 | 0,625 |
| • F1, значение | 21,8 (3) | 20,4 (6) | |
| • F2, значение | 19,7 (7) | 30,2 (7) | |
| • F3, значение | 16,4 (4,0) | 18,3 (12) | |
| • F4, значение | 30,8 (7) | 17,9 (8) | |

Примечание. $p_{к-у}$ – достоверность различий по критерию Краскела–Уоллиса.

Гистопатологические изменения печени при ее сочетанном и изолированном поражении

В основной группе биопсия печени была проведена 31 пациенту, возраст которых на момент исследования биопсии составил 12 лет 7 мес [7 лет 5 мес; 15 лет 2 мес]. По половому признаку дети распределились поровну: девочек было 15 (48,4%), мальчиков – 16 (51,6%). В группе сравнения–II биопсия печени проведена 33 пациентам. Медиана возраста проведения биопсии составила 11 лет [8 лет 1 мес; 14 лет]. По половому признаку преобладали девочки 20 (60,6%), мальчиков – 13 (39,4%), в отличие от основной группы, где мальчики и девочки были распределены поровну. Статистически значимых различий по возрасту и полу в группах не было обнаружено ($p=0,493$ и $p=0,220$). У пациентов с сочетанной патологией, включающей поражение кишечника и печени, чаще выявлялся склероз желчных протоков – 17 (54,8%) в основной группе и 9 (27,3%) в группе сравнения–II, свидетельствующий о длительно текущем воспалительном процессе и как следствие поражении внутри- и внепеченочных желчных протоков. Также отмечалась пролиферация желчных протоков – 27 (87,1%) в основной группе и 14 (42,4%) в группе сравнения–II, как их компенсаторная реакция на деструкцию, направленная на восстановление функции желчевыведения. Вероятно, выявление этих изменений связано с иным механизмом поражения печени, что приводит к повреждению желчных протоков и развитию ПСХ у данной группы пациентов, включая случаи overlap-синдрома. Концентрический фиброз по типу «луковой шелухи» в основной группе был выявлен у 13 (41,9%) и 6 (18,2%) в группе сравнения–II, а розетки гепатоцитов у 4 (12,9%) в основной и 11 (33,3%) в группе сравнения–II.

Особенности патоморфологических изменений ткани печени и световой микроскопии

При анализе выраженности гистологической активности нами было установлено следующее (Таблица 12).

Таблица 12 – Выраженность поражения печени (активности воспаления и фиброза) у пациентов основной группы и группы сравнения–II по результатам гистологического исследования

| Показатели | Основная группа (n=31) | Группа сравнения–II (n=33) | $p_{к-у}$ |
|---|------------------------|----------------------------|-----------|
| Выраженность активности воспаления печени | | | |
| A0 | 11 (35,5%) | 7 (21,2%) | 0,330 |
| A1 | 12 (38,7%) | 16 (48,5%) | |
| A2 | 7 (22,6%) | 9 (27,3%) | |
| A3 | 1 (2,3%) | 1 (3,0%) | |
| Выраженность фиброза печени (по шкале METAVIR) | | | |
| F0 | 0 | 1 (3,0%) | 0,437 |
| F1 | 0 | 7 (21,2%) | |
| F2 | 12 (38,7%) | 4 (12,1%) | |
| F3 | 9 (29,0%) | 12 (36,4%) | |
| F4 | 10 (32,3%) | 9 (27,3%) | |

Примечание. $p_{к-у}$ – достоверность различий по критерию Краскелла–Уоллиса.

Особенности отложения коллагена IV типа в ткани печени

Площадь отложения коллагена IV типа в биоптатах печени была определена у 15 пациентов основной группы и 14 пациентов группы сравнения–II. В основной группе медиана площади составила 1246333,08 [728641,74; 1756276,65], а в группе сравнения–II 1186111,843 [777329,38; 1491003,86]. Значимых различий между группами получено не было $p=0,880$, что свидетельствует о том, что сопутствующее ВЗК не влияет на отложение коллагена IV типа в печени. Пропорциональная площадь отложения коллагена IV типа увеличивалась от стадии умеренного фиброза 728641,7473 [554845,3711; 1714720,4773] до цирроза 1756276,6523 [1431927,1843; 1839741,1734] в основной группе и от 987135,2429 [475959,0727; 1329797,6016] до 1431927,1844 [914940,1931; 1816850,0600] в группе сравнения–II. Увеличение площади отложения коллагена IV типа в основной группе было более значимым, чем в группе сравнения–II, что вероятно позволяет предположить, что при ПСХ фиброзирование ткани печени происходит активнее, нежели чем при АИГ, вероятно ввиду холестаза на фоне поражения протоков.

Особенности лабораторных изменений

По мере усиления воспалительной активности прослеживается тенденция к снижению клеточного состава крови (количества тромбоцитов и лейкоцитов) и концентрации гемоглобина. Показатели белково-синтетической функции печени, иммунологической активности и маркеры цитолиза значимо не менялись, что вероятно обусловлено компенсацией на фоне проводимой системной ГКС и иммуносупрессивной терапии. Кроме того, прослеживалась тенденция к коагулопатии (снижение ПТИ), что также могло быть обусловлено активностью ВЗК. В тоже время, отсутствие четких связей лабораторных показателей и морфологической активности в печени еще раз доказывает необходимость морфологических исследований при хронических заболеваниях печени, особенно в спорных случаях. Согласно анализу полученных данных в группе сравнения–II, как и в группе с сочетанной патологией, по мере увеличения гистологической активности отмечается тенденция к анемии и снижению количества лейкоцитов и нейтрофилов, иммунологическая активность снижается, что вероятно обусловлено

как отсутствием второго аутоиммунного заболевания, так и проводимой терапией. Вышеописанное подтверждает отсутствие прямой связи между морфологической и лабораторной активностью.

Особенности экспрессии цитокератинов и антигенов лейкоцитов в ткани печени

Методом иммуногистохимии проведена оценка экспрессии цитокератинов и антигенов лейкоцитов в ткани печени у детей с аутоиммунной ГБП как при изолированных формах, так и при сочетании с ВЗК (Таблица 13). По результату проведенного иммуногистохимического анализа было обнаружено, что экспрессия всех вышеописанных маркеров была обнаружена преимущественно у пациентов со степенью гистологической активности А1, А2-А3 по шкале METAVIR в обеих группах.

Таблица 13 – Иммуногистохимическая оценка экспрессии цитокератинов и антигенов лейкоцитов в биоптатах печени пациентов основной группы и группы сравнения–II (n=64)

| Показатель, n,% | Основная группа (n=31) | Показатель, n,% | Группа сравнения (n=33) | p к-у |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---|---------|
| CD138 (n=9, 29,0%) | ПСХ – 4, АИГ – 3 АИГ+ПСХ – 2 | CD138 (n=11, 33,3%) | АИГ – 6, ПСХ – 3 ПБХ – 1, АИГ+АИХ – 1 | p=0,791 |
| CD3 (n=6, 19,3%) | АИГ – 3, ПСХ – 2 АИГ+ПСХ – 1 | CD3 (n=10, 30,3%) | АИГ – 5, ПСХ – 3 ПБХ – 1, АИГ+АИХ – 1 | p=0,392 |
| CD20 (n=6, 19,3%) | АИГ – 3, ПСХ – 2 АИГ+ПСХ – 1 | CD20 (n=9, 27,3%) | АИГ – 5, АИГ+АИХ – 1 ПСХ – 3 | p=0,560 |
| CD68 (n=6, 19,3%) | ПСХ – 2 | CD68 (n=8, 24,2%) | АИГ – 4, ПСХ – 3 АИГ+АИХ – 1 | p=0,083 |
| IgG (n=7, 22,6%) | АИГ – 3, ПСХ – 2 АИГ+ПСХ – 1 | IgG (n=6, 18,2%) | ПСХ – 3, АИГ – 3 | p=0,761 |

p к-у – достоверность различий по критерию Краскелла–Уоллиса

В группе с сочетанным поражением CD138 клетки встречались преимущественно у пациентов с ПСХ, в том числе в составе overlap-синдрома, CD3 клетки преобладали при АИГ, как в изолированной форме, так и при сочетании с ПСХ. Выраженная экспрессия IgG клеток встречалась в равной степени при АИГ, ПСХ и их сочетании. Однако, частота выявления CD маркеров не зависела от того сочеталось ли аутоиммунное поражение печени и желчевыводящих путей с аутоиммунным поражением кишечника или нет. При оценке экспрессии СК7 и СК19 было обнаружено, что данные маркеры в 19 из 22 (86,4%) случаев экспрессировались в равной степени у пациентов как с изолированными формами ПСХ, так и в сочетании с АИГ. В группе с изолированным поражением печени CD138 клетки встречались в малом количестве при АИГ, CD3 клетки, как и в группе сочетанным поражением, преобладали при АИГ, остальные маркеры встречались примерно с равной частотой при обеих патологиях.

Равная степень экспрессии СК7 и СК19 обнаружена в 12 (80%) из 15 случаев при таких заболеваниях как АИГ и ПСХ, а также их сочетании.

Алгоритм диагностики

На основании проведенного исследования, предложены алгоритмы диагностики и ведения пациентов с сочетанными формами ГБП+ВЗК. Благодаря предложенному алгоритму будет возможна своевременная верификация диагноза и максимально раннее назначение специфической терапии, что обеспечит улучшение качества жизни пациента, а также уменьшит

риски формирования осложнений, в том числе жизнеугрожающих. Таким образом, всем пациентам при первичной госпитализации рекомендованы: сбор анамнеза, с прицельным вниманием на следующие клинические проявления: лихорадка, потеря массы тела, боли в животе, увеличение размеров живота, перианальные изменения, геморрагический синдром, боли в суставах, кожные высыпания, диарея, гемоколит, иктеричность кожи и слизистых, изменение цвета кала на ахоличный и цвета мочи на темный. Проведение следующих лабораторных исследований: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой; биохимический анализ крови (активность АЛТ, АСТ, ГГТ, концентрация общего белка, альбумина, СРБ, ферритина, железа, оценка иммунологической активности IgA, IgM, IgG, исследование электролитного состава крови (калий, натрий); гемостаз. Проведение следующих инструментальных исследований: УЗИ ОБП с определением размеров печени и селезенки, осмотром желчных протоков и состоянием кишечника.

На основании проведенного исследования методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель вероятности развития аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$, $z = -6,961 + 0,178 \times \text{Ig}_G + 0,078 \times \text{АСТ} + 0,107 \times \text{ГГТ}$, где P – вероятность. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 75,3% наблюдаемой дисперсии. Площадь под ROC-кривой составила $0,944 \pm 0,019$ с 95% ДИ: 0,907 – 0,981. Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,718, патология прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,7% и 98,7%, соответственно. При подозрении на диагноз ВЗК у пациента с аутоиммунной формой ГБП мы предлагаем действовать по следующему алгоритму (Рисунок 5).

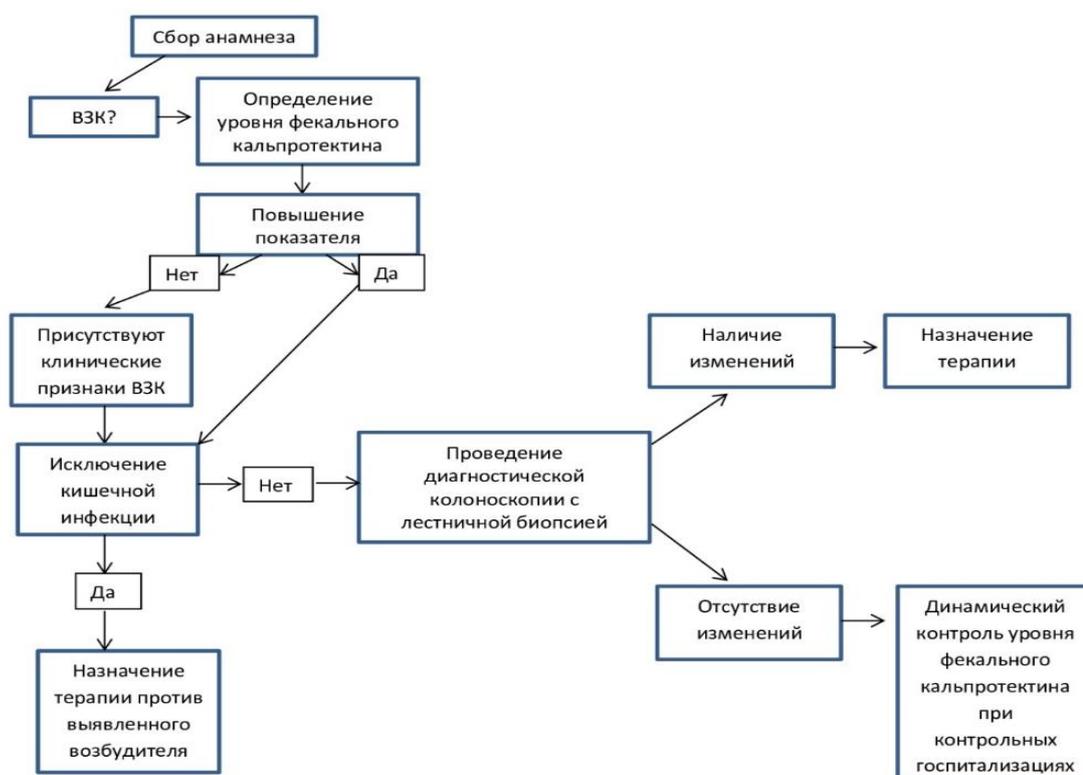


Рисунок 5. Алгоритм обследования пациента с ГБП при подозрении на ВЗК

При подозрении на диагноз аутоиммунной ГБП у пациента с ВЗК мы предлагаем действовать по следующему алгоритму (Рисунок 6):

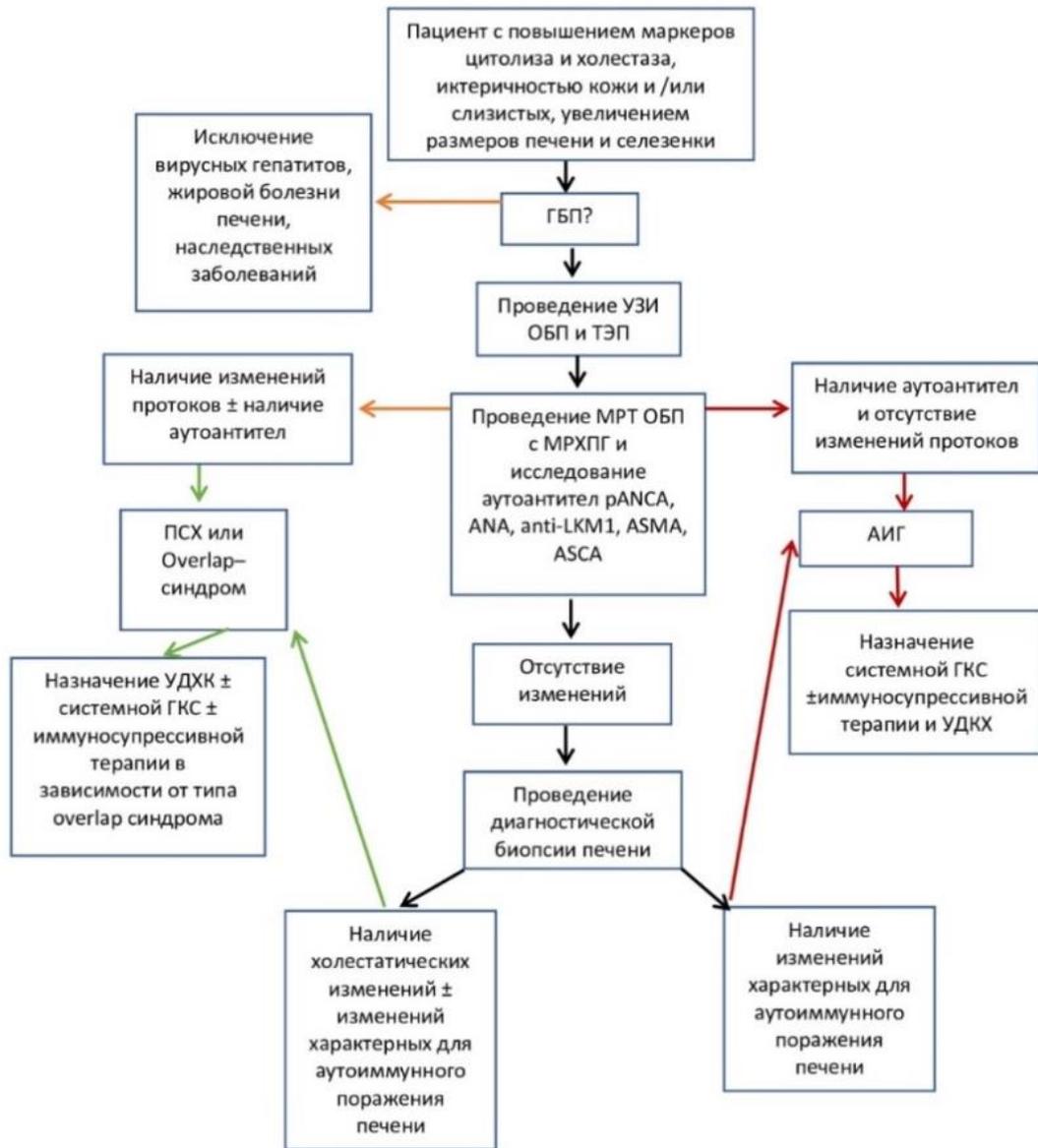


Рисунок 6. Алгоритм обследования пациента с ВЗК при подозрении на ГБП

ВЫВОДЫ

1. Аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии при воспалительных заболеваниях кишечника в исследуемой когорте детей встречались в 13,8% случаев с превалированием первичного склерозирующего холангита (64,3%), который выявлялся преимущественно при язвенном колите у лиц мужского пола.

2. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии ниже клиническая активность кишечного процесса ($p < 0,001$), уровень фекального кальпротектина ($p = 0,023$), концентрация ферритина ($p = 0,005$), выше высокие показатели IgG ($p = 0,006$), а также более редкое поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта и отсутствие стриктурирующих и пенетрирующих формы заболевания ($p < 0,05$) в сравнении с изолированным поражением кишечника.

3. У пациентов с сочетанием аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии и воспалительных заболеваний кишечника в отличие от изолированных форм поражения печени более выражен синдром холестаза ($p = 0,008$) и менее – синдром цитолиза (АЛТ – $p = 0,006$, АСТ – $p = 0,009$) за счет превалирования первичного склерозирующего

холангита. Выявлена низкая информативность щелочной фосфатазы для диагностики аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии у детей с язвенным колитом и болезнью Крона. Сопутствующее воспалительное заболевание кишечника не влияет на прогноз выживаемости при формировании цирроза печени у детей при оценке по шкале MELD.

4. Характерные изменения желчевыводящих путей при проведении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии были отмечены в среднем через 8 месяцев от момента верификации диагноза первичного склерозирующего холангита по данным морфологической картины. Частота выявления первичного склерозирующего холангита мелких протоков по данным биопсии печени, составила 7,1%. Сывороточная концентрация коллагена IV типа и площадь его отложения в гепатобиоптатах у детей с сочетанным и изолированным аутоиммунным поражением печени не различалась ($p=0,987$, $p=0,880$, соответственно), что исключает влияние язвенного колита и болезни Крона на формирование фиброза печени.

5. Разработанные алгоритмы отражают ключевые этапы диагностики сочетанных аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии и воспалительных заболеваний кишечника, что позволяет сформировать четкую тактику, направленную на своевременную верификацию диагноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с воспалительными заболеваниями кишечника показано определение в сыворотке крови концентраций АЛТ, АСТ и ГГТ с целью скрининга вовлечения печени и желчевыводящих путей в патологический процесс. Использование ЩФ в качестве маркера холестаза в педиатрической практике менее информативно.
2. Пациенты с язвенным колитом при эндоскопической картине панколита с преобладанием поражения в правых отделах требуют настороженности в отношении развития аутоиммунной гепатобилиарной патологии, в частности первичного склерозирующего холангита.
3. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника и маркерами цитолиза и холестаза в качестве неинвазивного скринингового исследования фибротических изменений ткани печени рекомендуется проведение транзиентной эластометрии. При наличии синдрома цитолиза и холестаза показано проведение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с режимом магнитно-резонансной холангиопанкреатографии для исключения поражения желчных протоков.
4. У больных с синдромом холестаза и отсутствием изменений по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии показано проведение биопсии печени с целью исключения склерозирующего холангита мелких желчных протоков.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Усольцева О.В. Неинвазивная диагностика фиброза печени: возможности инструментальных методик на современном этапе. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2020; 4(5): 297-301.
2. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б., Кулебина Е.А., Симерзина С.А., Потапов А.С., Лохматов М.М. Первичный склерозирующий холангит у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский педиатрический журнал. 2021; 24(6):395–404.

3. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Потапов А.С., Мовсисян Г.Б., Черников В.В. Сочетание аутоиммунной гепатобилиарной патологии с воспалительными заболеваниями кишечника у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(2):106–115.

4. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Кулебина Е.А., Куликов К.А., Черников В.В. Связь воспалительных заболеваний кишечника с выраженностью поражения печени при аутоиммунной гепатобилиарной патологии: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21(2):105-112.

5. Усольцева О. В. Гепатобилиарная патология у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский педиатрический журнал*, 2019; 22 (5):306.

6. Усольцева О.В., Мовсисян Г.Б. Первичный склерозирующий холангит у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский педиатрический журнал*, 2020;23(6):415

7. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б. Клинико-диагностические особенности фенотипа первичного склерозирующего холангита при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2021;24(5):60-61

8. Усольцева О.В., Сурков А.Н. Особенности течения первичного склерозирующего холангита у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский педиатрический журнал*, 2021;24(4):282-283

9. Усольцева О.В., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С. Аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский педиатрический журнал* 2023; 26 (S4):80

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ANA (antinuclear antibodies) – антиядерные антитела

ANCA (anti–neutrophil cytoplasmic antibodies) – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

anti–LKM (anti–liver–kidney microsomal antibody) – антитела к микросомам печени и почек

anti–SLA (anti–soluble–liver–antigen autoantibodies) – антитела к растворимому антигену печени

ASCA (anti–Saccharomyces cerevisiae antibodies) – антитела к сахаромицетам

ASMA (anti–smooth muscle antibodies) – антитела к гладкой мускулатуре

MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – модель терминальной стадии заболевания печени для пациентов старше 12 лет

pANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic) – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела

PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) – система оценки терминальной стадии заболевания печени у детей младше 12 лет

АИГ – аутоиммунный гепатит

АИХ – аутоиммунный холангит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГБП – гепатобилиарная патология

ГБС – гептаобилиарная система

ГГТ – гамма–глутамилтранспептидаза

ЖКТ – желудочно–кишечный тракт

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно–резонансная томография

МРХПГ – холангиопанкреатография

ПБХ – первичный билиарный холангит

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – с–реактивный белок

ТП – трансплантация печени

ТЭП – транзиентная эластометрия печени

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЯК – язвенный колит