

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Усольцева Ольга Владимировна

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Потапов Александр Сергеевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	16
АУТОИММУННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ	16
СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....	16
1.1. Общая характеристика воспалительных заболеваний кишечника.....	16
1.2.1. Нозологические формы.....	18
1.2.2. Обзор современных методов диагностики структурных изменений гепатобилиарной системы.....	21
1.3. Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника ..	25
1.3.1. Этиология, эпидемиология и патогенез	25
1.3.2. Особенности фенотипа «первичный склерозирующий холангит–воспалительные заболевания кишечника»	28
1.3.3. Особенности клинико–лабораторной картины и инструментально–морфологических изменений.....	30
1.3.4. Лечение.....	34
1.4. Аутоиммунный гепатит при воспалительных заболеваниях кишечника	35
1.4.1. Общая характеристика и патогенез аутоиммунного гепатита.....	35
1.4.2. Особенности фенотипа «аутоиммунный гепатит – воспалительные заболевания кишечника»	37
1.4.3. Особенности лабораторных проявлений и морфологических изменений.....	40
1.4.4. Лечение.....	42
1.5. Overlap–синдромы при воспалительных заболеваниях кишечника.....	44
1.5.1. Общая характеристика	44
1.5.2. Первичный склерозирующий холангит с признаками с аутоиммунного гепатита при воспалительных заболеваниях кишечника	47
1.5.3. Лечение.....	48
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1. Характеристика пациентов	50
2.2. Дизайн исследования	52
2.2. Методы исследования	54
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННОЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПО СРАВНЕНИЮ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА.	70
3.1. Нозологические формы.....	70

3.2. Возрастные характеристики и особенности дебюта	72
3.3. Особенности семейного анамнеза	74
3.4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей	76
3.5. Эндоскопические особенности поражения желудочно–кишечного тракта	81
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННОЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ АУТОИММУННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ.....	86
4.1. Нозологические формы.....	86
4.2. Возрастные характеристики и особенности дебюта	87
4.3. Особенности семейного анамнеза.....	89
4.4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей	89
4.5. Сравнительная характеристика тяжести цирроза печени, а также прогноза выживаемости пациентов с циррозом печени согласно шкалам MELD и PELD.....	90
4.6. Спектр аутоантител, выявленных у детей с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии при воспалительных заболеваниях кишечника.....	92
4.7. Особенности инструментальных изменений	93
4.7.1. Эхографические изменения органов брюшной полости.....	93
4.7.2. Результаты транзиентной эластометрии печени.....	98
4.7.3. Изменения лабораторных и инструментальных показателей в зависимости от выраженности поражения печени	104
4.7.4. 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	105
ГЛАВА 5. ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЕ СОЧЕТАННОМ И ИЗОЛИРОВАННОМ ПОРАЖЕНИИ	111
5.1. Возрастная, гендерная и нозологическая характеристика пациентов.....	111
5.2. Особенности патоморфологических изменений ткани печени и световой микроскопии	112
5.3. Особенности отложения коллагена IV типа в ткани печени.....	116
5.4. Особенности лабораторных изменений	118
5.5. Особенности экспрессии цитокератинов и антигенов лейкоцитов в ткани печени	122
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	125
Клинический пример №1	125
Клинический пример №2	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	136
ВЫВОДЫ.....	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	162

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
БК – болезнь Крона
ЯК – язвенный колит
ЖКТ – желудочно–кишечный тракт
ГБП – гепатобилиарная патология
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
АИГ – аутоиммунный гепатит
ГБС – гепатобилиарная система
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – с–реактивный белок
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – гамма–глутамилтрансфераза
МНО – международное нормализованное отношение
УЗИ – ультразвуковое исследование
ТЭП – транзиентная эластометрия печени
МРТ – магнитно–резонансная томография
МРХПГ – холангиопанкреатография
ЦП – цирроз печени
ТП – трансплантация печени
ФНО– α – фактор некроза опухоли альфа
PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) – педиатрический индекс активности язвенного колита
PCDAI (Pediatric Crohn’s Disease Activity Index) – педиатрический индекс активности болезни Крона
АИХ – аутоиммунный холангит
ПБХ – первичный билиарный холангит
ЩФ – щелочная фосфатаза
СК – цитокератин
CD – кластеры дифференциальных антигенов лейкоцитов
АМА (anti–mitochondrial antibodies) – антитела к митохондриям
HLA (Human Leukocyte Antigens) – человеческий лейкоцитарный антиген
ИЛ – интерлейкин
ГКС – глюкокортикостероиды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
ANCA (anti–neutrophil cytoplasmic antibodies) – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) – антитела к сахаромикетам
ANA (antinuclear antibodies) – антиядерные 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
ASMA (anti-smooth muscle antibodies) – антитела к гладкой мускулатуре
pANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic) – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода
ВРВЖ – варикозно-расширенные вены желудка
dsDNA (double strand anti-DNA antibody) – антитела к двуцепочечной ДНК
ММФ – микофенолата мофетил
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
IAIHG (International AutoImmune Hepatitis Group) – международная группа по изучению аутоиммунного гепатита
Ig – иммуноглобулин
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ПТВ – протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс
ТВ – тромбиновое время
MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – модель терминальной стадии заболевания печени для пациентов старше 12 лет
PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) – система оценки терминальной стадии заболевания печени у детей младше 12 лет
кПа – колипаскаль
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ВВЕДЕНИЕ

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). В основе их патогенеза лежит нарушение защитных механизмов интестинального барьера в результате сложного взаимодействия факторов окружающей среды, генетических факторов и дисрегуляции иммунного ответа. Заболеваемость иммуновоспалительными поражениями ЖКТ неуклонно растет – в 20–30% случаев их диагностируют в детском или подростковом возрасте, при этом в педиатрической популяции пациентов 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) [64, 108].

У детей с ВЗК иммуноопосредованная ГБП может быть представлена следующими формами: первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (АИГ), синдромы перекреста (overlap–синдромы) [57].

В связи с тем, что при этих состояниях возможны лишь изменения различных биохимических показателей, не сопровождающихся какими–либо специфическими клиническими признаками, течение аутоиммунной ГБП у пациентов с ВЗК нередко может оставаться незамеченным в течение длительного времени [144].

Кроме того, неизвестна истинная встречаемость и предикторы формирования аутоиммунной ГБП при ВЗК, отсутствуют систематизированные данные о клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических

особенностях патологического процесса, полученные на репрезентативной выборке пациентов детского возраста [124].

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) [126].

К рутинным биохимическим показателям, позволяющим оценить функциональное состояние печени относят: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ), общий и прямой билирубин, альбумин и международное нормализованное отношение (МНО) [144].

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 [27]. 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 [190].

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 [138, 166].

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 7 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 выполнения, обработке медицинской документации, формировании базы данных, статистической обработке, анализе полученных результатов, ведении пациентов в условиях стационара, выполнении транзистентной 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 источника из них 9 отечественных и 183 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

АУТОИММУННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1. Общая характеристика воспалительных заболеваний кишечника

Группа ВЗК, включающая в себя БК, ЯК и недифференцированный колит – это хронические поражения ЖКТ, характеризующиеся прогрессирующим, непрерывно–рецидивирующим течением, приводящим к инвалидизации больных [108]. Патология может дебютировать в любом возрасте, однако за последние десятилетия наблюдается значительный рост заболеваемости, в особенности среди детей (10–30%) [79, 88, 121].

Стоит отметить, что в детском возрасте отмечаются более тяжелые формы ВЗК, что ассоциировано с большей площадью поражения слизистой оболочки кишечника, более агрессивным течением заболевания и развитием различных осложнений [126, 127]. Этиология этих заболеваний до конца неизвестна. Предполагается, что они развиваются в результате сочетания нескольких факторов, которые включают генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушение состава кишечной микрофлоры и различные неблагоприятные факторы окружающей среды. При иммуннодефицитных состояниях нарушается распознавание бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками, что вызывает гиперактивацию сигнальных провоспалительных путей, затем происходит активация Т–хэлперов с последующей гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов (наиболее важные из них – фактор некроза опухоли альфа (ФНО– α) и молекулы клеточной адгезии). Неконтролируемая иммунная реакция приводит к неадекватным ответам на повреждение ткани и развитию местного воспаления. Результатом этих реакций становится лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки с развитием характерных макроскопических изменений и симптомов [173].

ЯК – хроническое рецидивирующее воспалительное поражение толстого кишечника, характеризующееся распространением патологического процесса непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении. Общие оценки заболеваемости 15,7 на 100 000 человек [135].

Основными клинико–лабораторными и инструментальными критериями ЯК являются: диарея, ректальное кровотечение или абдоминальная боль в анамнезе; характерные эндоскопические признаки – непрерывное изъязвление с эритемой, рыхлостью слизистой оболочки и потерей сосудистого рисунка; рентгенологические признаки – равномерное поражение толстой кишки при исследовании с барием; гистопатологические признаки – хроническое воспаление с абсцессами крипт, отсутствие идентифицируемых инфекционных агентов и гранулем [135].

БК – хроническое рецидивирующее заболевание ЖКТ, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с высоким риском развития местных и системных осложнений. Заболеваемость БК составляет примерно 10,2 на 100 000 человек [135].

Основными клинико–лабораторными и инструментальными критериями БК являются: абдоминальная боль, диарея в анамнезе, потеря массы тела или ректальное кровотечение; характерная эндоскопическая картина в виде прерывистых изъязвлений по типу «булыжной мостовой», свищей или тяжелое перианальное поражение; рентгенологические признаки стриктуры, свищей, «булыжной мостовой» или изъязвления слизистой оболочки; макроскопическая картина в виде уплотнения стенок кишечника, брыжеечной лимфаденопатии или серозного поражения с компонентами жировой ткани или воспаления, выявляемую при проведении лапаротомии; гистопатологические признаки – трансмуральное воспаление или эпителиальные гранулемы при отсутствии идентифицируемых инфекционных агентов [135].

Для оценки степени клинической активности ЯК у детей используют педиатрический индекс активности язвенного колита – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) [173]. С целью оценки клинической активности БК у детей

применяют педиатрический индекс активности болезни Крона (The Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI) [174]. При постановке диагноза с применением Парижской классификации БК и ЯК учитывают возраст верификации диагноза, локализацию и характер поражения кишечника при БК и протяженность поражения при ЯК [156].

При БК разделение пациентов по возрасту происходит следующим образом: возраст 0 до 10 лет – группа A1a, от 11 до 17 лет – группа A1b, от 17 до 40 лет – группа A2, старше 40 лет – группа A3. По локализации поражения: дистальная 1/3 подвздошной кишки ± слепая кишка (L1), колон (L2), илеит и колит (L3), поражение выше связки Трейца (L4a), поражение ниже связки Трейца, но выше дистальной 1/3 подвздошной кишки (L4b). Возможно сочетание L4a/L4b с L1, L2, L3. По форме: нестенозирующая и непенетрирующая (B1), стенозирующая (B2), пенетрирующая (B3), перианальные проявления (p). Возможно сочетание B2 и B3. По задержке физического развития: без задержки роста (G0), с задержкой роста (G1).

При ЯК учитывают распространенность процесса: язвенный проктит (E1), левосторонний колит (E2), распространенный колит (E3), панколит (E4). По тяжести поражения: отсутствие тяжелой атаки в анамнезе (S0), тяжелая атака в анамнезе (S1) [96].

Указанные индексы подробно рассмотрены в разделе «Материалы и методы» (Таблицы 7,8).

1.2. Гепатобилиарная патология при воспалительных заболеваниях кишечника

1.2.1. Нозологические формы

При ВЗК существует высокий риск развития различных внекишечных проявлений, которые чаще встречаются при БК, чем при ЯК, и могут оказывать глубокое влияние на качество жизни пациентов [69].

Некоторые чаще развиваются либо при БК, либо при ЯК, в то время как другие встречаются с одинаковой частотой при обеих формах патологии (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота встречаемости ГБП у пациентов с ВЗК [146].

Формы ГБП	ЯК	БК
ПСХ	++	+
АИГ	++	++
АИХ	++	+
IgG4–ассоциированный холангит	++	+
Холелитиаз	–	++
Тромбоз воротной вены и печеночный абсцесс	+	++
Лекарственный гепатит	++	++
Реактивация гепатита В (на фоне терапии инфликсимабом)	++	++
Гепатолиенальная Т–клеточная лимфома	+/-	+
Жировой гепатоз	++	++
Печеночный амилоидоз	–	++
Гранулематозный гепатит	–	++
Первичный билиарный холангит	++	–

По разным данным, частота внекишечных проявлений колеблется от 16 до 40%, причем их тяжесть зачастую не зависит от активности ВЗК [69]. Патогенез внекишечных проявлений, связанных с ВЗК, изучен недостаточно. Предполагается, что многие из них обусловлены патологическими иммунными реакциями, о чем свидетельствует повышенный риск развития других аутоиммунных заболеваний у пациентов с ВЗК. В нескольких зарубежных исследованиях сообщается о высокой доле сопутствующих аутоиммунных заболеваний (15%) и ВЗК (17%) у родственников больных субъектов [145].

К иммуноопосредованным гепатобилиарным расстройствам, связанным с ВЗК, относят: ПСХ, АИГ, аутоиммунный холангит (АИХ), первичный билиарный холангит (ПБХ), IgG4–ассоциированные заболевания и overlap–синдром, к не иммуноопосредованным: желчнокаменную болезнь, неалкогольную жировую болезнь печени, абсцесс печени, тромбоз воротной вены и др [61]. Также стоит отметить, что патогенетическая терапия аminosалицилатами, тиопуринами,

метотрексатом, ингибиторами ФНО- α , используемыми для лечения ВЗК, является фактором риска развития лекарственных поражений ГБС [145].

Среди пациентов с ВЗК детского и подросткового возраста аутоиммунные формы ГБП встречаются в 7,8–10% случаев [144].

Нередко у пациентов с ВЗК выявляют повышение сывороточных концентраций печеночных трансаминаз, которое может быть незначительным и носить транзиторный характер, однако в таких случаях требуется дополнительное дообследование с целью своевременной диагностики возможного хронического заболевания печени [145].

Повышение трансаминаз – основной лабораторный признак вовлечения ГБС в патологический процесс при ВЗК, который наблюдается примерно у 40% пациентов детского возраста. Именно поэтому скрининг на наличие ГБП, особенно в педиатрической когорте пациентов с ВЗК, имеет большое значение, поскольку клинически поражение печени и желчевыводящих путей может протекать бессимптомно в течение длительного времени [61, 77].

По разным данным, повышение биохимических маркеров цитолиза (любое значение, превышающее верхнюю границу нормы) может наблюдаться у 15–40% взрослых с ВЗК, а более выраженное повышение (>2 х норм) сывороточных концентраций АЛТ и АСТ выявляют примерно у 5% [114].

Что касается детской популяции, то согласно Daniluk U. с соавт. (2021), такие изменения отмечались у 52% больных. В других исследованиях сообщается о повышении хотя бы одного из печеночных ферментов у 40–60% детей с ВЗК [39].

Mendes F.D. с соавт. (2007) проводили скрининг хронических заболеваний печени у 544 пациентов с ВЗК различного возраста. Патология ГБС была выявлена у 5,8% больных и представлена, в основном, ПСХ и АИГ, а также единичными случаями хронического гепатита С, неалкогольной жировой болезни печени, тромбоза воротной вены и метастатического рака [114].

Согласно результатам когортного исследования, включавшего 1274 пациента с ВЗК, у 11% наблюдалось повышение содержания щелочной

фосфатазы (ЩФ) или АЛТ/АСТ в сыворотке крови >2 норм. Изменения носили транзиторный характер у 5 % больных и были зафиксированы, в основном, в период обострения ВЗК [142].

Напротив, данные другого исследования, включавшего 544 пациента с ВЗК, свидетельствовали об отсутствии корреляции между активностью кишечного воспаления и нарушением биохимического профиля крови. При этом, изменения биохимических печеночных тестов были обнаружены у 1/3 пациентов и в равной степени как при БК, так и при ЯК [26].

1.2.2. Обзор современных методов диагностики структурных изменений гепатобилиарной системы

В начале XXI столетия благодаря старту инновационных исследований, направленных на изучение дебюта, прогрессирования и развития фиброза печени, одним из направлений стало изучение структурных компонентов соединительной ткани, таких как коллагенов K-I, K-III, K-IV, гиалуроновой кислоты. Благодаря этому активно обсуждают информативность данных биомаркеров для идентификации стадий фиброза печени [21].

В частности, в работе Кулебиной Е.А. с соавт. (2019) было показано, что пропорциональная площадь отложения коллагена IV типа в ткани печени при морфологическом исследовании коррелирует с его сывороточной концентрацией, что делает его полезным для диагностики степени фиброза печени [3].

Однако стоит отметить, что данные методы диагностики описаны для применения преимущественно у пациентов с патологией печени. При этом в литературе не описано возможности оценки концентраций коллагенов у детей с сочетанным поражением печени и кишечника.

В последние годы активно разрабатываются различные иммуногистохимические методы оценки экспрессии некоторых цитокератинов (СК) и антигенов лейкоцитов, которые могут свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс гепатоцитов и билиарных эпителиоцитов. Обсуждается

роль белков–компонентов промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток, например, СК7, СК19, а также кластеров дифференциальных антигенов лейкоцитов (CD): комплекса Т–клеточного рецептора (CD3), мембранных ионных каналов (CD20), макросиалина (CD68), синдекана–1 (CD138) и др [170].

СК7 представляет собой белок промежуточного филамента (один из трех основных компонентов цитоскелета), который экспрессируется во многих эпителиальных клетках нормальных тканей, таких как ткани молочной железы и легких, и даже отличает доброкачественные эпителиальные опухоли от злокачественных. Кроме того, СК7 является специальным маркером эпителиальных клеток желчных протоков, распознающим злокачественные процессы, такие как холангиокарцинома и гепатоцеллюлярная карцинома. Различия в aberrантной экспрессии СК7 гепатоцитами также иногда можно использовать для оценки прогноза онкологических больных [104].

СК7 положительные гепатоциты являются отличительной чертой заболеваний, протекающих с синдромом холестаза и морфологической картиной дуктопении. Li Liu H. с соавт. (2022) изучили данные биопсии печени 89 пациентов с ПБХ (49 из них имели сочетание с АИГ), у которых лабораторно были признаки холестаза, положительная экспрессия антител к митохондриям (АМА) и различная степень интенсивности экспрессии СК7. Было обнаружено, что его экспрессия увеличивалась с увеличением степени дуктопении. Его экспрессия особенно полезна, когда протоки инфильтрированы большим количеством лимфоцитов, так как желчные протоки часто не видны в портальных трактах [104].

В исследовании Sakellariou S. с соавт. (2021) при оценке экспрессии СК7 у 92 пациентов с различными типами острых и хронических холестатических заболеваний, вызванных обструкцией/деструкцией желчных протоков или поражением паренхимы печени, выяснили, что гепатоцеллюлярная экспрессия СК7 была обнаружена в 87% (81/92) случаев и при всех типах холестатического заболевания с наименьшей частотой при чистом/смешанном холестазе и

максимальной при неполной обструкции желчных протоков, достигая 100% при ПСХ. Случаи ПСХ имели высокую гепатоцеллюлярную экспрессию даже при интактных желчных протоках, а среди сывороточных маркеров, наибольшую корреляцию показал уровень ГГТ [152].

Что касается СК19, то он представляет собой кератиновый белок типа I, который является частью каркаса цитоскелета внутри эпителиальных клеток и придает клеткам способность противостоять механическому воздействию. Он является маркером ранних гепатобластов, клеток–предшественников печени и холангиоцитов и его экспрессия обычно связана с билиарной дифференцировкой при опухолевой патологии печени [43].

Что касается экспрессии CD клеток, то, было обнаружено, что пациенты с АИГ имеют гиперактивный В–клеточный иммунитет, а исходные В–клетки могут дифференцироваться в CD138+ плазматические клетки, которые продуцируют аутоантитела, такие как антинуклеарные (ANA) [43].

В исследовании Zhu X.D. (2008) было обнаружено, что высокая экспрессия CD68 в перитуморальной паренхиме печени была связана с плохим прогнозом у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, перенесших резекцию печени [192].

CD3 позитивные клетки, были обнаружены у пациентов с хроническим гепатитом В, причем, по сравнению со здоровой печенью общее количество CD3 клеток было увеличено во всех хронических фазах гепатита В [118].

В исследовании Wang J. с соавт. (2020) экспрессия CD20 была обнаружена на Т–клетках печени мононуклеарах периферической крови младенцев с билиарной атрезией, причем, было обнаружено, что истощение В–клеток антителом против CD20 или, что более поразительно, блокирование презентации антигена, опосредованной главным комплексом гистосовместимости I или II класса, значительно улучшало прибавку в весе и уменьшало возникновение желтухи [184].

В последние несколько лет все чаще используется ТЭП для неинвазивной оценки стадии фиброза при различных заболеваниях печени. Данный метод

исследования позволяет оценить сниженную эластичность и повышенную плотность ткани печени при наличии фибротических изменений [192].

Многие исследования показали, что этот метод является высокочувствительным для диагностики стадийности фиброза, однако, он не является на 100% точным и имеет некоторые ограничения, например, у пациентов с избыточно развитым слоем подкожно-жировой клетчатки или асцитом, исследование фактически является трудновыполнимым [12].

Изначально ТЭП была апробирована для пациентов с хроническим гепатитом С и показала себя как надежный способ выявления выраженного фиброза и цирроза. Позже была проведена оценка данного метода и для других хронических болезней печени [81].

Для диагностики состояния билиарного тракта при ПСХ широкое применение получил такой метод как МРТ ОБП с МРХПГ, который имеет высокую чувствительность и специфичность. Международная группа по изучению ПСХ (The International PSC study group – IPSCSG) рекомендовала, МРТ с МРХПГ как первый метод диагностической визуализации у пациентов с подозрением на ПСХ, а также выявления и характеристики осложнений, включая тяжесть обструкции желчевыводящих путей [81].

Согласно одному из исследований, типичными холангиографическими особенностями ПСХ являются мультифокальные стриктуры и дилатации внутри и / или внепеченочных желчных протоков. Стриктуры могут затрагивать как всю длину протока, так и его часть, причем примерно в 20–30% случаев возможно изолированное поражение только внутрипеченочных желчных протоков и менее чем в 10% – только внепеченочных протоков. Более чем у 50 % больных с ПСХ по мере прогрессирования заболевания развиваются очаговые стриктуры. Такие пациенты могут иметь как бессимптомное течение болезни, так и клинические проявления в виде абдоминального болевого синдрома и изменения лабораторных показателей. МРТ с МРХПГ широко применяют для диагностики осложнений ПСХ, в первую очередь холангиокарциномы. Данное осложнение редко встречается среди детей. Помимо этого, МРТ позволяет определить размеры

органа (гепато и спленомегалия), портальной гипертензии и асцита, состояние паренхимы [180].

Изменения интенсивности паренхиматозного сигнала могут присутствовать при отсутствии типичных изменений на МРХПГ, особенно на ранних стадиях или при ПСХ мелких протоков [147].

Группа по изучению ПСХ предложила, что при последующих исследованиях в отчете должно быть упомянуто, что изменилось по сравнению с предыдущим в отношении стриктур желчных путей и паренхимы печени (следует обратить внимание на ухудшение или улучшение стриктур желчных путей, развитие новых стриктур, изменение толщины стенок протоков, признаки холангиокарциномы и портальной гипертензии), что может повысить качество медицинской помощи, помогая в ранней диагностике, быстром распознавании осложнений, связанных с ПСХ [180].

1.3. Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника

1.3.1. Этиология, эпидемиология и патогенез

ПСХ – поражение ГБС, ассоциированное с ВЗК и наиболее часто встречающееся при ЯК [108]. Патологию рассматривают как хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся воспалением и прогрессирующим фиброзом внутри и/или внепеченочных желчных протоков, приводящим к их мультифокальным стриктурам [91, 177].

Эпидемиология заболевания неоднородна во всем мире. Согласно литературным данным, мужчины более подвержены развитию ПСХ. Так, его частота и распространенность в Северной Европе и Северной Америке составляет 1,25–1,3 на 100 000 мужчин в год и 0,54 на 100 000 женщин. Напротив, в Азии распространенность примерно ниже и колеблется от 0,16 до 0,58, соответственно, где сопутствующие ВЗК, по-видимому, также встречается несколько реже (30–50%) [38].

Дебют ПСХ возможен в любом возрасте. Нередко симптомы ВЗК проявляются до первых признаков ПСХ, хотя могут возникать и через несколько лет после верификации последнего, в том числе и после ТП. С другой стороны, ПСХ может дебютировать или прогрессировать даже после тотальной колэктомии [107].

Тяжесть заболевания может варьировать, но чаще всего наблюдается прогрессирующий фиброз желчных протоков, приводящий в итоге к ЦП. При этом единственным методом коррекции данного состояния является ТП. Медиана выживаемости пациентов обычно колеблется в пределах 10–20 лет у взрослых, у детей же 10–летняя выживаемость с «родной» печенью составляет 70%. Рецидивы заболевания после ТП весьма частые и встречаются примерно в 10–25% случаев [103].

Сообщается, что примерно 70–80% взрослых пациентов с ПСХ имеют сопутствующее ВЗК (чаще ЯК) и, напротив, лишь у 1,4–7,5% пациентов с ВЗК развивается ПСХ (0,8–5,6% при ЯК, 0,4–6,4% при БК) [54].

Что касается детской популяции, то частота развития ВЗК у детей с ПСХ составляет примерно 76%, при этом ЯК выявляют в 83%, а БК – в 17% случаев [41]. Интересно, что пациенты с фенотипом ПСХ–ВЗК обычно развивают клиническую картину раньше, чем пациенты с ПСХ без ВЗК. У детей отмечаются случаи сочетания ПСХ с АИГ, и в таких случаях данное состояние рассматривают как overlap–синдром (ПСХ+АИГ) [49].

Патогенетические механизмы ПСХ остаются до конца неизвестными. Существует предположение, что развитие заболевания с большей вероятностью возможно у генетически восприимчивого индивидуума после воздействия какого–либо триггера. ПСХ рассматривают как результат сложного иммуноопосредованного ответа, а не истинного аутоиммунного заболевания, поскольку у него нет классических аутоиммунных признаков, а именно: превалирования женского пола, наличия специфических аутоантител и положительного эффекта от применения иммуносупрессивных препаратов. Известно, что существует 100–кратный риск развития ПСХ среди братьев и

сестер. В многочисленных исследованиях были предприняты попытки определить специфические гены, ассоциированные с ПСХ. Было выявлено более 20 человеческих лейкоцитарных антигенов (Human Leukocyte Antigens-HLA), локусы которых восприимчивы к ПСХ. Интересно, что аллели HLA B8 и DRw52 представляет наиболее высокий риск развития ПСХ, в то время как другие были ассоциированы с худшим прогнозом (DR2 и DR3) [60].

Какой-либо конкретный антиген, вызывающий ПСХ, до настоящего времени не был обнаружен, равно как остается неясным, является ли патология кишечника и печени при фенотипе ПСХ-ВЗК следствием воздействия одного антигенного стимула в обоих органах либо же результатом кишечно – печеночной циркуляции Т-клеток [145].

Генетические локусы восприимчивости к ПСХ в совокупности составляют <10%, что подчеркивает важность влияния факторов окружающей среды (например, нарушения микробиома кишечника) на развитие этой патологии [87]. В литературе описано, что кишечная микробиота при ПСХ отличается от таковой при ВЗК без ПСХ, а также от микрофлоры здоровых людей [169,151, 171].

Согласно одной из теорий, транслокация флоры из воспаленного ЖКТ в портальную венозную систему вызывает системную воспалительную реакцию, которая может нарушить плотные соединения в желчных эпителиальных клетках. Это подвергает холангиоциты повреждающему воздействию желчных кислот, в результате чего формируется фиброз по типу «луковой шелухи», характеризующийся образованием концентрических колец соединительной ткани вокруг желчных протоков [91].

Также было высказано предположение, что ФНО- α , трансформирующий фактор роста β 1, интерлейкин (ИЛ)- 1β и ИЛ-6, наряду с вовлечением CD8⁺ и CD4⁺, вызывают активацию миофибробластов и последующий фиброз. Кроме того, в одном из исследований установлено, что дефицит гена α рецептора ИЛ-2 у мышей вызывал воспаление желчевыводящих путей, напоминающее ПСХ [112].

Однако недостаточная эффективность терапии иммуносупрессантами, глюкокортикостероидами (ГКС) и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) ставит под сомнение вышеописанные теории [100].

1.3.2. Особенности фенотипа «первичный склерозирующий холангит– воспалительные заболевания кишечника»

В большинстве опубликованных исследований была показана высокая частота развития распространенного колита (как правило, панколита), колэктомии у взрослых пациентов с сопутствующим ПСХ, превышающую таковую при изолированном ВЗК [164]. Более того, панколит был идентифицирован как независимый предиктор ПСХ в когорте из 2744 пациентов с ВЗК [54].

Согласно данным систематического обзора, проведенного de Vries с соавт. (2015), средняя распространенность панколита составила 64,7% у пациентов с ПСХ–ВЗК по сравнению с 47,5% пациентов с изолированным ВЗК. Соответствующие значения для терминального илеита составили 30,9% против 9,9% и 16,7% против 12,3%, соответственно [183].

Cleveland N.K. с соавт. (2017) показали, что при фенотипе ПСХ–ВЗК отмечается склонность к более тяжелому воспалению в правых отделах толстой кишки, в то время как поражение при изолированном ЯК имеет преимущественно левосторонний характер [94].

В свою очередь, другие авторы наблюдали превалирование случаев изолированного поражения прямой кишки и ретроградного илеита у взрослых больных с ПСХ–ВЗК по сравнению с субъектами, имевшими изолированный ЯК [105]. Таким образом, три признака – панколит, изолированное поражение прямой кишки и ретроградный илеит – составляют основные элементы уникального фенотипа ПСХ–ВЗК у взрослых.

Sorensen J.O. с соавт. (2017) установили, что у пациентов с ПСХ, имеющих БК, доминирует поражение толстой кишки, как изолированное, так и в сочетании с поражением терминальных отделов подвздошной кишки. Изолированный илеит

или другие поражения тонкой кишки, напротив, редко встречаются параллельно с ПСХ у взрослых [164]. Что касается педиатрической популяции, то обобщающих данных о характере поражения кишечника у детей с аутоиммунной ГБП в доступной литературе не имеется.

Еще одной отличительной чертой фенотипа ПСХ–ВЗК является повышенный риск возникновения онкологической патологии. Так, по данным метаанализа, проведенного Zheng Н.Н. с соавт. (2016), было установлено, что вероятность развития колоректальной дисплазии и рака была более чем в 3 раза выше у лиц с ПСХ по сравнению с изолированным ВЗК. Однако риск был специфичен только для ЯК и отсутствовал при БК [191].

Кроме того, ВЗК с сопутствующим ПСХ также ассоциирован со значительно повышенным риском летального исхода по сравнению с изолированным ВЗК [90]. В популяционном исследовании, проведенном O’Toole А. с соавт. (2014), ПСХ был идентифицирован как единственный предиктор преждевременной (<65 лет) смерти при ЯК и БК с соотношением рисков 13 и 9, соответственно [130]. Аналогичные данные для педиатрической популяции фактически отсутствуют.

ПСХ у пациентов с ВЗК может быть также представлен особой формой в виде вовлечения только мелких желчных протоков и характеризующегося отсутствием изменений по данным МРХПГ на фоне типичной клинико–лабораторной и морфологической картины.

На современном этапе, ПСХ мелких протоков ряд авторов рассматривают в виде либо отдельного заболевания, либо начальной стадии или легкого течения классического варианта ПСХ. Ряд исследователей на основании молекулярно–генетического исследования выделяют ПСХ мелких протоков как отдельную нозологическую форму. ПСХ мелких протоков с ВЗК ассоциирована с геном HLA–В*08, а ПСХ без ВЗК – с HLA–DRB1*13:01 [122, 123].

В настоящее время в соответствии с положениями ряда гепатологических и гастроэнтерологических сообществ, несмотря на отсутствие единых критериев, ПСХ мелких протоков диагностируется при выявлении типичных признаков ПСХ

при гистологическом исследовании биоптатов печени в отсутствие изменений желчных протоков по данным МРХПГ. На данном этапе, работы по изучению ПСХ мелких протоков показывают необязательное его сочетание с ВЗК и вероятность изолированных форм [41].

Ежегодная заболеваемость ПСХ мелких протоков, по оценкам, составляет 0,15 на 100 000 пациентов, а средний возраст постановки диагноза составляет 35 и 9,5 лет у взрослых и детей соответственно. ВЗК поражает примерно 80% пациентов с ПСХ мелких протоков, причем у подавляющего большинства диагнозы ставятся при первоначальном проявлении. Среди пациентов с ПСХ мелких протоков и сопутствующим ВЗК примерно у 78% имеется ЯК, у 21% БК, и у 1% – недифференцированный колит. В одном из исследований описывали различия между пациентами с ПСХ мелких протоков в сочетании или без ВЗК и было показано, что смертность составляет 9% и 7% и проведение трансплантации было необходимо в 6% и 14% случаев соответственно [122].

1.3.3. Особенности клинико–лабораторной картины и инструментально–морфологических изменений

В дебюте ПСХ клинические проявления отсутствуют у половины пациентов. Реже у больных отмечаются неспецифические признаки, такие как общая слабость, утомляемость, боль (или дискомфорт) в правом подреберье, эпизоды лихорадки, потеря массы тела. При осмотре у пациентов с ПСХ можно выявить гепато и/или спленомегалию различной степени выраженности [101].

Согласно данным литературы, повышение сывороточных концентраций трансаминаз при ВЗК встречается примерно у 30% взрослых. Аналогичную частоту предполагают и у детей, однако точных данных до настоящего времени не получено [145]. Наиболее часто выявляют повышение сывороточной концентрации АЛТ, что, вероятно, обусловлено более высокой частотой определения данного показателя по сравнению, например, с ГГТ. Хотя установлено, что оценка содержания ГГТ в сыворотке крови у взрослых наиболее

информативна для выявления ПСХ и обладает чувствительностью 99% и специфичностью 77% [176]. Научные данные о диагностической значимости определения сывороточного содержания ГГТ у детей с аутоиммунной ГБП при ВЗК отсутствуют.

Имеются сведения о том, что повышение печеночных трансаминаз при гастроинтестинальных поражениях, может иметь прогностическое значение. Так, было обнаружено, что у пациентов с ВЗК, имеющих аномальные концентрации АЛТ и АСТ в сыворотке крови риск смерти был в 4,8 раза выше, чем у пациентов с нормальными показателями. Эквивалентных педиатрических данных не существует [114].

В настоящее время данные о возможности применения лабораторных маркеров активности ВЗК в случае сочетания с ГБП, особенно в педиатрической практике, также фактически отсутствуют. В этой связи фекальный кальпротектин, определяемый в кале, в качестве маркера кишечного воспаления представляется наиболее информативным показателем [78]. С другой стороны, повышенное содержание кальпротектина наблюдалось в желчи у пациентов с ПСХ, и неясно, как это может повлиять на уровни кальпротектина в кале [182].

Еще одним методом лабораторной диагностики является определение аутоантител в сыворотке крови, а именно: антинеитрофильных цитоплазматических антител (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA), антител к сахаромицетам (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, ASCA), антиядерных антител (antinuclear antibodies, ANA), антител к микросомам печени и почек (anti-liver-kidney microsomal antibody, anti-LKM), антител к растворимому антигену печени (anti-soluble-liver-antigen autoantibodies, anti-SLA), антител к митохондриям (anti-mitochondrial antibodies, AMA), антител к гладкой мускулатуре (anti-smooth muscle antibodies, ASMA).

В настоящее время, перинуклеарные антинеитрофильные цитоплазматические антитела (perinuclear antineutrophil cytoplasmic, pANCA) рассматривают как наиболее специфичный и чувствительный маркер для ПСХ [49].

УЗИ при ПСХ обычно неинформативно, хотя и позволяет оценить толщину стенок желчного пузыря, его деформацию и состояние крупных желчных протоков

Ранее верификация ПСХ была возможна при применении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, однако эта методика инвазивна и несет в себе ряд рисков, включая развитие холангита и панкреатита, поэтому в педиатрической практике применяется крайне редко [83].

В настоящий момент диагноз ПСХ устанавливают в основном с помощью МРХПГ, в тесной связи с клинической картиной и результатами лабораторного обследования. МРХПГ является современным передовым неинвазивным диагностическим инструментом, обеспечивающим качественную оценку состояния желчного дерева, что чрезвычайно актуально для педиатрической популяции.

Следует отметить, что визуализация ГБС при ПСХ различается на разных стадиях заболевания. Так, на ранних сроках типичными признаками являются мультифокальные кольцевые короткие сегментарные стриктуры внутри и/или внепеченочных желчных протоков, чередующиеся с неизмененными участками или очаговыми их расширениями (так называемые «нити жемчуга»). Важно отметить, что могут возникнуть трудности, связанные с визуализацией мелких периферических желчных протоков, поскольку они заполнены лишь небольшим количеством внутрипротоковой желчи. Стриктуры обычно располагаются в зоне бифуркации желчных протоков и непропорционального их расширения. Вероятно, это происходит из-за перидуктального воспаления и фиброза, которые препятствуют расширению желчных протоков. На более поздних стадиях периферические желчные протоки могут плохо визуализироваться и иметь вид «обрезанного дерева» из-за прогрессирующих стриктур, облитерирующих мелкие периферические протоки [92]. Для более точной интерпретации изменений, выявленных при МРХПГ, Arrive L. и соавт. (2013) предложили использовать специфическую оценку желчных протоков. В соответствии с этим стеноз является умеренным, когда он составляет $<75\%$, и тяжелым, когда $>75\%$;

непротяженным, когда он ≤ 2 мм, протяженным, когда >10 мм, средним при размере 2–10 мм; вовлечение желчных протоков локальное, когда вовлечено $<25\%$ внутривнутрипеченочных желчных протоков, и диффузным, когда поражено $>25\%$ [15].

Помимо изменений желчных протоков, по данным МРТ, при ПСХ могут наблюдаться и другие особенности: округлая/сферическая форма печени, вызванная гипертрофией хвостатой или левой доли органа, атрофия правой доли, увеличение портальных и/или портокавальных лимфатических узлов, перипортальный отек, фибротические изменения, ЦП с косвенными признаками портальной гипертензии (спленомегалия, асцит и коллатеральная сосудистая сеть) [92].

Также важно отметить, что в связи с частым сочетанием ГБП с ВЗК, пациентам с ПСХ, не имеющим в анамнезе указаний на патологию кишечника, рекомендуется проведение диагностической колоноскопии с взятием биопсии (не менее 2 фрагментов слизистой оболочки подвздошной и каждого отдела толстой кишки) [101].

Проведение биопсии печени показано при отсутствии изменений по данным МРХПГ и подозрении на ПСХ мелких протоков.

К типичным гистологическим признакам ПСХ относят перидуктальный фиброз внутривнутрипеченочных желчных протоков в сочетании с лимфоцитарной инфильтрацией и последующим развитием сегментарных стенозов желчных протоков. Патогномоничным признаком ПСХ считается концентрический перидуктальный фиброз междольковых желчных протоков, создающий картину по типу «луковой шелухи», который может наблюдаться даже при отсутствии воспалительных изменений. Другая характерная морфологическая особенность – уменьшение числа междольковых желчных протоков (дуктопения) [101].

Также морфологическое исследование позволяет, например, диагностировать overlap-синдром или IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит.

1.3.4. Лечение

В настоящее время, УДХК широко используется для лечения пациентов с ПСХ. В ряде публикаций показано, улучшение или нормализация лабораторных параметров цитолиза и холестаза (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ). Улучшение прогноза, протективный эффект относительно развития холангиоцеллюлярной карциномы и колоректального рака. Применение УДХК кислоты в низких дозах (13–15 мг/кг/сут), приводит к снижению маркеров холестаза (ЩФ) и значительно снижает риск колоректальной неоплазии, без выраженного влияния на клинический эффект. При применении УДХК в средних дозах (17–23 мг/кг/сут) отмечен не только биохимический ответ, но и положительная холангиографическая и гистологическая динамика, а также улучшение тенденции к выживаемости. Использование высоких доз УДХК (28–30 мг/кг/сут) не оправдано и приводит к ухудшению течения заболевания и выживаемости [73].

Применение иммуносупрессивной терапии не показало эффективности при лечении ПСХ и может быть использовано при наличии overlap-синдрома с АИГ [101].

Механизмы действия УДХК включают: 1) стимуляцию гепатоцеллюлярной секреции; 2) стимуляцию холангиоцеллюлярной секреции; 3) антиапоптотические эффекты; 4) снижение токсичности желчи. УДХК взаимодействует с ядерными рецепторами, т.е. рецептором ретиноида X, рецептором α , активируемым пролифератором пероксисом и рецептором прегнана X, которые модулируют образование желчи [16].

ПСХ сопровождается рядом осложнений, которые также нуждаются в коррекции. Так, например, для купирования кожного зуда применяют целый ряд препаратов, среди которых в основном используют холестирамин и рифампицин, реже – пероральные антагонисты опиатов (налтрексон) и сертралин [101].

Еще одним осложнением ПСХ является бактериальный холангит, хорошо поддающийся терапии такими антибактериальными препаратами, как ванкомицин, метронидазол или их комбинацией [101].

Стоит отметить, что при сочетании ПСХ с ВЗК, ванкомицин влияет не только на состояние желчных протоков, но и эффективно используется для терапии непосредственно ВЗК. Ванкомицин является бактерицидным гликопептидным антибиотиком широкого спектра действия. Он обладает мощной активностью в отношении грамположительных бактерий и при приеме внутрь и концентрируется в кишечнике. Сообщалось, что пероральный ванкомицин индуцирует и поддерживает ремиссию ЯК у пациентов с сопутствующим ПСХ, в том числе у тех, у кого стандартное лечение оказалось неэффективным. Кроме того, было показано, что ванкомицин значительно изменяет микробный состав у пациентов с ПСХ и ВЗК, что преимущественно связано с увеличением численности *Blautia* и уменьшением количества *Bacteroides* [168, 179].

1.4. Аутоиммунный гепатит при воспалительных заболеваниях кишечника

1.4.1. Общая характеристика и патогенез аутоиммунного гепатита

АИГ – хроническое заболевание печени, характеризующееся гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител, гистологическими признаками перипортального гепатита и благоприятным ответом на иммуносупрессивную терапию [45, 110, 115, 122].

К специфическим диагностическим критериям АИГ относят:

1. Положительные титры специфических аутоантител в сыворотке крови;
2. Повышение концентрации IgG в сыворотке крови;
3. Отсутствие маркеров вирусных гепатитов А, В, С, D;
4. Специфическая гистологическая картина печени.

Данные современных исследований достаточно разносторонни, одни исследователи считают, что заболеваемость АИГ среди педиатрических пациентов значительно выросла за последние два десятилетия, другие полагают, что улучшилась выявляемость АИГ ввиду большей осведомленности о данном

заболевании и снижении числа вирусных гепатитов после вакцинации от гепатита В и эффективности лечения гепатита С [44, 116, 146].

Среди детей годовая заболеваемость АИГ составляет 0,23 и 0,4 случая на 100 000 человек у канадских и американских детей соответственно, от 2,4 случая на 100 000 человек у детей в Канаде до 42,9 случая на 100 000 человек у коренных жителей Аляски. Аналогичные показатели были зафиксированы и в Азии. Так, в Сингапуре распространенность составила 4 на 100 000, тогда как в Японии 23,4 на 100 000. В Южной Корее заболеваемость и распространенность составляют 1,07 на 100 000 человек и 4,82 на 100 000 человек, соответственно [37, 87].

Было показано, что женщины подвержены развитию АИГ в 3 раза чаще, чем мужчины (соотношение 3,6:1), что в целом характерно для большинства аутоиммунных заболеваний [162].

АИГ I типа (АИГ-1), диагностируют в 80% случаев. Данный тип поражает людей всех возрастов с двумя пиками: 1-й-в детстве или подростковом возрасте от 10 до 18 лет, 2-й-в возрасте около 40 лет. Только у 20% пациентов диагноз верифицируют после 60 лет. АИГ 2 типа (АИГ-2) в основном отмечается у детей, в том числе младенцев (младше 1 года), подростков и людей молодого возраста (младше 25 лет), и весьма редко может дебютировать после 25 лет [50].

АИГ – мультисистемное заболевание, сочетающееся с другой иммуноопосредованной патологией (гипотиреоз, ВЗК, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, целиакия, гемолитическая анемия и др.). Также в исследованиях показано, что родственники пациентов с АИГ имеют повышенный риск его развития [67].

АИГ может протекать в различных формах, начиная от длительного бессимптомного течения или специфических признаков поражения ГБС в виде иктеричности кожных покровов и слизистых оболочек, темного цвета мочи, обесцвеченного стула вплоть до острой и терминальной стадии печеночной недостаточности с развитием энцефалопатии в ранние сроки после дебюта болезни (3% случаев при АИГ-1 и 25% случаев при АИГ-2) [46, 65].

Эпидемиологические данные показывают, что 40–50% случаев АИГ характеризуются острым началом, в основном у детей, в то время как у 25% пациентов уже имеется ЦП на момент верификации диагноза, а примерно 10% пациентов с обоими типами АИГ могут иметь терминальную стадию заболевания печени и осложнения в виде портальной гипертензии с развитием кровотечения из варикозно–расширенных вен пищевода (ВРВП) и варикозно–расширенных вен желудка (ВРВЖ), спленомегалию. Это свидетельствует о длительном бессимптомном течении заболевания, приводящем к хронической или острой печеночной недостаточности. У 40% пациентов с тяжелым течением АИГ наступает летальный исход в течение 6 месяцев с момента диагностики [117, 163].

Этиология АИГ раскрыта неполностью, но данные исследований подтверждают сложное взаимодействие генетических и экологических факторов, а также эпигенетических модификаций. Предполагают, что HLA является самым сильным генетическим фактором риска для развития АИГ [47, 163].

Существуют особенно сильные ассоциации внутри локуса HLA-DRB1 с молекулами HLA DR3 (DRB1 * 0301) и DR4 (DRB1 * 0401), придающими восприимчивость к АИГ-1 в Европе и Северной Америке. HLA DR7 (DRB1 * 0701) и DR3 (DRB1 * 0301) придают восприимчивость к АИГ-2. Пациенты, у которых обнаруживают DRB1 * 0701 имеют более агрессивную форму заболевания с худшим общим прогнозом [110].

С другой стороны, патогенез АИГ также связан с дисбалансом эффекторных и регуляторных клеток. В частности, было показано, что у пациентов с АИГ наблюдается нарушение функции Т–лимфоцитов, а также снижение их числа (CD4+) [53].

1.4.2. Особенности фенотипа «аутоиммунный гепатит – воспалительные заболевания кишечника»

Повышение уровня АЛТ и АСТ, гипергаммаглобулинемия и наличие печеночных аутоантител у пациентов с ВЗК повышает подозрение на сопутствующий АИГ. АИГ может также возникать как компонент перекрестного синдрома или на фоне приема лекарственных препаратов. В одном исследовании ЯК был представлен у 16 % больных с АИГ. Предполагается, что пациенты с АИГ–ВЗК по сравнению с пациентами с изолированным ВЗК более склонны к рецидивам, а при ЯК может потребоваться проктоколэктомия [91].

Ordóñez F. с соавт. (2012) сравнили клиническое течение 28 детей с ЯК, в сочетании с аутоиммунным заболеванием печени (ПСХ, АИГ) с 27 детьми с изолированным ЯК. Панколит наблюдался у 18/28 пациентов в группе ГБП–ВЗК по сравнению с 8/27 в группе с изолированным ЯК. В группе с сочетанной аутоиммунной патологией течение ЯК было менее агрессивное, локализация поражения носила преимущественно правосторонний характер, отмечался псевдворсинчатый вид слизистой оболочки, легкие зернистые поражения и различные воспалительные инфильтраты [128].

В литературе описаны случаи возникновения АИГ на фоне терапии ВЗК у ряда пациентов. Спектр лекарств, применяемых при ВЗК, включает аminosалицилаты, метотрексат и различные биопрепараты, в том числе, анти–ФНО. Зарегистрировано не менее 11 случаев возникновения АИГ у пациентов, получавших терапию инфликсимабом [40]. Для этанерцепта также была выявлена вероятность усугубления течения АИГ [74].

В одном случае Cravo M. с соавт. (2010) описали 38–летнюю женщину с БК у которой через 2 года терапии инфликсимабом была отмечена гипергаммаглобулинемия, синдром цитолиза, положительные ANA и антитела к двуцепочечной ДНК (double strand anti-DNA antibody, anti–dsDNA), а также наличие хронического гепатита с воспалительным плазмоцитарным инфильтратом в портальных трактах, умеренный перипортальный фиброз», что позволило выставить диагноз АИГ. В течение 3 месяцев после прекращения терапии инфликсимабом отмечено снижение титров ANA и нормализация функциональных проб печени [32, 48].

Хотя патогенез инфликсимаб–индуцированных АИГ остается неясным, считается, что инфликсимаб вызывает выработку аутоантител, обычно включающих ANA и anti–dsDNA. Исследования, проведенные в популяции пациентов с ревматоидным артритом, показали увеличение количества аутоантител в течение 30 дней у пациентов, получающих инфликсимаб [33, 49].

Блокада ФНО– α , препятствует нормальному подавлению продукции аутореактивных В–клеток и апоптоз Т–клеток CD8, увеличивая число лимфоцитов [132]. Другие гипотезы включают иммунную дезрегуляцию и дисфункцию восстановления печени через провоспалительные и иммунорегуляторные свойства ФНО– α [111]. В частности, в печени он может иметь двойное действие, способствуя повреждению печени после воздействия токсинов и стимулируя регенерацию печени после частичной гепатэктомии. ФНО– α опосредует увеличение активных форм кислорода, которые можно использовать для стимуляции парадоксальной пролиферативной реакции или увеличения гепатоцитов, подверженных некрозу. Поэтому соответствующее ингибирование ФНО– α может привести как к дальнейшему повреждению, так и к регенерации печени. Интересно, что инфликсимаб использовался для терапии АИГ, рефрактерного к традиционным методам лечения, таким как азатиоприн и преднизолон [178]. Генетический полиморфизм в гене ФНО– α уже был описан при АИГ 1 типа с заменой нуклеотидов. Этот полиморфизм связан с высоким уровнем ФНО– α и способствует цитокиновому ответу 1 типа. Молодые пациенты с этим полиморфизмом склонны хуже реагировать на кортикостероидную терапию, чем можно объяснить почему дети с рефрактерным заболеванием реагируют на инфликсимаб [42].

Согласно другим исследованиям, АИГ разрешился переходом на иной биологический агент, такой как адалимумаб [62]. Это явление можно объяснить тем, что инфликсимаб является химерным моноклональным антителом, тогда как адалимумаб является полностью человеческим антителом, что снижает риск развития иммуногенной реакции [134]. Однако имеется 1 случай индуцированного адалимумабом АИГ, зарегистрированный у пациента с БК и

псориазом. Диагноз АИГ поставили через три месяца от начала терапии, что потребовало прекращения введения адалимумаба и начало преднизолона с азатиоприном. Через 2 месяца гепатит разрешился [11].

В исследовании Weiler–Normann С. с соавт. (2013) 11 пациентов с рефрактерным к лечению течением АИГ получали терапию инфликсимабом [186]. У всех пациентов отмечалось значительное снижение активности трансаминаз и у 8 пациентов отмечена нормализация ферментов печени. 6 пациентов достигли полной ремиссии. Кроме того, Rajanayagam J. с соавт. (2013) описали случай 10–летней девочки с АИГ I типа, требующей постоянной ГКС терапии, ввиду отсутствия стойкого биохимического ответа на азатиоприне, микофенолата мофетиле (ММФ) и такролимусе. У нее не было никаких доказательств склерозирующего холангита по данным МРХПГ. В течение 3 недель от начала терапии инфликсимабом было выявлено биохимическое и клиническое улучшение при стероидсберегающей терапии. Пути апоптоза с участием ФНО– α и рецептора ФНО– α I могут быть вовлечены в разрушение гепатоцитов, что характеризует АИГ. Таким образом, влияние инфликсимаба на активированные лимфоциты может объяснить его полезные эффекты при АИГ [140].

1.4.3. Особенности лабораторных проявлений и морфологических изменений

Положительные титры аутоантител, таких как ANA, ASMA, anti–LKM–1, являются отличительной чертой АИГ и представляют собой важную часть диагностического обследования. Они позволяют не только верифицировать АИГ, но и установить его тип. ANA выявляют примерно у 80%, ASMA – у 63%, а anti–LKM1 – у 3% пациентов [126, 181]. При этом, 49% больных с АИГ имеют положительные титры указанных аутоантител как единственный серологический признак при поступлении и 51% имеют сочетание нескольких аутоантител. Специфичность ANA для АИГ недостаточно высока–65%, поскольку эти аутоантитела также могут встречаться при ПСХ (29%), хронических гепатитах В

(32%) и С (26%), неалкогольной жировой болезни (34%), а также при ревматологической патологии. Напротив, специфичность ASMA и anti-LKM-1 очень высока: 95,5% и 98,5%, соответственно. Однако следует помнить о том, что примерно в 6% случаев ASMA могут обнаруживаться при ПСХ и хроническом гепатите С [169, 181].

У взрослых диагностический титр – более 1: 40. У детей – более 1:20 для ANA и ASMA, 1:10 – для anti-LKM-1. Следует помнить о том, что у больных с АИГ в определенных случаях могут выявляться рANCA, характерные в большей степени для ПСХ и ВЗК. В 8–12% у больных с АИГ в сыворотке присутствуют АМА, часто определяемые при ПБХ. Интересно, что титры аутоантител часто не коррелируют с активностью АИГ [50].

Важно отметить, что в 20% случаев, несмотря на наличие других характерных признаков АИГ, указанные антитела могут быть не обнаружены. В таком случае речь идет о серонегативном АИГ [35, 36].

Увеличение концентраций СРБ или IgG в сыворотке крови выявляют примерно у 85% пациентов с АИГ. Содержание последнего сильно коррелирует с выраженностью гистологического воспаления, и оценка этого показателя применяется для мониторинга ответа на лечение и достижения ремиссии [50].

Гистологическое исследование гепатобиоптата считается обязательным условием для диагностики АИГ, поэтому биопсия печени должна быть проведена перед началом лечения при отсутствии противопоказаний к ее проведению [50, 138]. Так же, следует учитывать возможное развитие осложнений, таких как гемоперитонеум, гипотензия, развитие кровотечения [172].

Типичная гистологическая картина АИГ предполагает наличие следующих признаков: перипортальный гепатит, лимфоцитарные/лимфоплазмоцитарные инфильтраты в портальных трактах с распространением на дольки, эмпериполез (активное проникновение одной клетки в другую, более крупную, клетку без повреждения последней) и формирование гепатоцитарных «розеток». Следует отметить, что клинические проявления и биохимические показатели могут не отражать гистопатологические изменения в печени [50].

Плазматические клетки обычно скапливаются на границе между стромой и паренхимой, определяются по всей дольке и могут составлять до 34% клеточного состава воспалительного инфильтрата. Признаки выраженной воспалительной активности (панлобулярный гепатит, мостовидный некроз и массивный некроз) встречаются реже и могут наблюдаться при остром начале заболевания. У 1/3 пациентов при гистологическом исследовании обнаруживают ЦП с формированием классических «ложных долек». При макроскопической оценке (лапароскопическое ассистирование в момент биопсии) частота выявления ЦП повышается, поскольку крупноузловой характер процесса при АИГ может обусловить ложноотрицательный результат биопсийного исследования в связи с «ошибками попадания», когда пункционная игла проходит через участки печени с менее выраженными структурными изменениями [41].

1.4.4 Лечение

Целью лечения при АИГ является достижение полной биохимической и гистологической ремиссии, а также предотвращение дальнейшего прогрессирования фиброза печени. О полной биохимической ремиссии свидетельствует стойкая нормализация сывороточных концентраций АЛТ и IgG [20, 30, 50].

Лечение требуется всем детям с установленным диагнозом АИГ. ГКС и тиопурины являются стандартными препаратами первой линии для лечения АИГ. В качестве ГКС, как правило, используют преднизолон и будесонид. Было показано, что иммуносупрессивное лечение, включающее либо ГКС, либо их комбинацию с азатиоприном, улучшает течение АИГ и рекомендуется в качестве терапии первой линии, однако единого мнения на этот счет нет [106]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендует использовать либо монотерапию преднизолоном в стартовой дозе (60 мг/сут), а для повышения эффективности к препаратам первой линии рекомендуется добавлять иммуносупрессивную терапию азатиоприном (50

мг/сут) [106]. Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени (EASL) предложено применение 0,5–1 мг/кг/сут преднизолона в качестве начального этапа лечения, а добавление азатиоприна в дозе 50 мг/сут рекомендовано проводить через 2 недели от начала терапии ГКС [109].

Побочные эффекты ГКС включают изменения внешности (округление лица, гирсутизм), метаболические осложнения (увеличение массы тела, сахарный диабет, остеопороз) и эмоциональные нарушения (беспокойство, психоз) [31].

С целью избежания различных побочных эффектов преднизолона была предложена альтернативная терапия будесонидом, который имеет 90% –ю скорость прохождения печеночного клиренса и менее выраженные побочные действия. Также показано, что комбинация будесонида и азатиоприна у пациентов с АИГ без цирроза, была более эффективной в отношении достижения биохимической ремиссии [97]. В то же время имеются данные, что на фоне монотерапии будесонидом могут происходить обострения заболевания, которые вынужденно купируются преднизолоном. Кроме того, применение будесонида не рекомендуется пациентам с ЦП ввиду нарушенного печеночного метаболизма [47].

Лечение следует продолжать не менее 3 лет и не менее 2 лет после биохимической ремиссии. Пациентам, у которых дебют заболевания протекал с тяжелыми проявлениями и недостаточной эффективностью индукционной терапии, рекомендуется перед принятием решения об отмене терапии провести повторную биопсию печени. В случае наличия индекса гистологической активности >3 или нарастания степени фиброза вопрос отмены иммуносупрессивной терапии должен быть снят, ввиду высокой вероятности рецидива заболевания. Однако возможны попытки снижения дозы иммуносупрессивной терапии под контролем состояния пациента, а в случае обострения показан возврат к повышенным дозам препарата [75].

Основой терапии второй линии является ММФ в дозе 1,5–2 г в сутки, разделенный на несколько приемов. ММФ является ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, которая необходима для синтеза пуринов.

ММФ препятствует синтезу дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и особенно влияет на пролиферацию В и Т клеток. Показано, что ММФ более эффективен в когортах пациентов с АИГ, имевших непереносимость лечения по сравнению с пациентами с недостаточным ответом [31, 47]. С другой стороны, в исследовании Efe C. с соавт. (2017) было показано, что такролимус, применяемый в качестве терапии 2-й линии, приводил к полному ответу у большей доли ранее не отвечавших на терапию пациентов по сравнению с ММФ [47].

Однако при декомпенсированном аутоиммунном циррозе или при стероидрезистентной острой или подострой печеночной недостаточности единственным вариантом лечения может быть только ТП. По оценкам, около 10% пациентов с АИГ нуждаются в ТП, а 2–5% ТП у детей, выполненных в Европе и США, приходится на долю АИГ. Важно отметить, что рецидив АИГ в трансплантате встречается довольно часто и по разным данным колеблется в диапазоне от 7% до 42% [19].

1.5. Overlap–синдромы при воспалительных заболеваниях кишечника

1.5.1. Общая характеристика

Термин «overlap–синдром» или «синдром перекреста» используют для описания группы редких патологических состояний, характеризующихся биохимическими, иммунологическими, холангиографическими и гистологическими признаками более чем одного из аутоиммунных заболеваний печени, однако общепринятого определения для этой формы патологии нет [37].

У лиц с АИГ могут проявляться признаки других иммуноопосредованных заболеваний печени. В одном исследовании у 7–13% больных с АИГ также имелись признаки ПБХ, у 6–11%–признаки ПСХ, а у 5–11%–холестатический синдром без других диагностических признаков. Общие черты этих синдромов включают холестатический компонент и отсутствие стабильного ответа на

обычную ГКС терапию. Сочетание ЯК с ПСХ или АИГ–ПСХ – наиболее распространенный перекрестный синдром у пациентов с ВЗК. Наличие холангиографических изменений в виде очаговых стриктур и дилатаций желчевыводящих путей характеризует наличие ПСХ у пациента и гепатита, отвечающего критериям Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (International AutoImmune Hepatitis Group – IAIGH) для АИГ, подтверждает диагноз overlap–синдрома АИГ–ПСХ [34]. Аналогично, у пациентов с АИГ могут развиваться сопутствующие ВЗК, холестаза или резистентность к иммуносупрессивной терапии. Это должно подтолкнуть к исключению ПСХ. АИГ у больных с ПСХ встречается чаще у детей и подростков [149].

Как правило, ПСХ начинается с повышения трансаминаз, развития высоких титров ANA или ASMA и повышенного уровня IgG. Выраженная гистологическая активность, повышенный уровень IgG или аутоантитела предполагают сопутствующий АИГ [93].

Для постановки диагноза АИГ–ПБХ пациенты должны соответствовать двум из трех критериев АИГ (АЛТ в 5 раз выше верхней границы нормы, IgG более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы или SMA положительные антитела или признаки интерфейсного гепатита), а также два из трех критериев ПБХ (положительные AMA, извитые желчные протоки, повышение уровня ЩФ более чем в 2 раза или уровень ГГТ более чем в 5 пять раз) [37].

Пациентов, у которых отсутствуют признаки ПБХ или ПСХ, но есть гистологические признаки повреждения желчных протоков описываются как имеющих аутоиммунный холангит (АИХ) [37]. Этот термин охватывает AMA–отрицательный ПБХ, ПСХ мелких протоков, аутоиммунный склерозирующий холангит и IgG4–ассоциированный холангит.

Ведутся споры о том, являются ли перекрестные синдромы АИГ–ПСХ или АИГ–ПБХ уникальной патологией. Некоторые утверждают, что их следует рассматривать скорее, как клинические описания, а не отдельные патологические состояния [37].

Перекрестные синдромы могут быть вариантами классического АИГ, переходные этапы в эволюции ПБХ или ПСХ, или может быть два заболевания у одного и того же человека [37].

Четких рекомендаций по лечению перекрестных синдромов нет. Согласно рекомендациям АИГ, как правило, каждое заболевание лечится отдельно в соответствии с преобладающими чертами. Лечение overlap-синдрома в большинстве случаев включает использование УДХК в сочетании с ГКС или с комбинацией ГКС и препаратов второй линии терапии [136].

Клинические результаты, по-видимому, лучше при АИГ-ПБХ, чем при АИГ-ПСХ. Назначение стероидов при АИГ вызывает ремиссию у пациентов с ПБХ почти так же часто, как у пациентов только с АИГ (75% и 64 %), если холестатические признаки ПБХ выражены слабо. Для сравнения, только 22 % против 75 % пациентов с АИГ-ПСХ отвечают на терапию по сравнению с изолированным АИГ. Ответ на терапию во многом определяется преобладанием активности АИГ над выраженностью холестатического компонента. Общие результаты лечения при любом overlap-синдроме хуже по сравнению с пациентами только с изолированным АИГ. Взрослые реже достигают нормальных печеночных проб, чаще имеют неэффективное лечение, и имеют более низкую выживаемость.

У пациентов с overlap-синдромом АИГ-ПСХ долгосрочная выживаемость без трансплантации выше по сравнению с изолированным ПСХ. Floreani A. с соавт. (2005) рассмотрел результаты 7 пациентов с перекрестным синдромом АИГ/ПСХ по отношению к «классическим» пациентам с ПСХ. Лечение с преднизолоном и азатиоприном в комбинации с УДХК было связано с лучшей выживаемостью при overlap-синдроме, чем у взрослых с классическим ПСХ [53, 94].

Однако, в еще одном исследовании показано, что сопутствующее аутоиммунное заболевание, как АИГ, является независимым фактором риска снижения выживаемости у пациентов с ПСХ [27].

Выявление overlap–синдрома АИГ–ПСХ при ВЗК обычно возможно при течении хронического ЯК с холестатическими признаками или плохим ответом на лечение [34]. Пациенты, как правило, имеют лабораторные маркеры как холестаза, так и АИГ с гистологическими особенностями overlap–синдрома при биопсии. Синдромы перекреста описаны преимущественно при ЯК, однако он может встречаться и у пациентов с БК. Высокая частота overlap–синдрома при наличии сочетания АИГ и ВЗК требует проведения МРХПГ при наличии холестаза, отрицательных антител АМА и отсутствии ответа на стандартную терапию АИГ [33].

1.5.2. Первичный склерозирующий холангит с признаками с аутоиммунного гепатита при воспалительных заболеваниях кишечника

Пациенты с «синдромом перекреста» могут иметь неспецифическую клиническую картину в виде утомляемости, артралгий и миалгий. Его следует подозревать у пациентов с аутоиммунной ГБП при следующих ситуациях: 1) клиническое течение заболевания отличается от классического и отсутствует известный триггер (вирусы, лекарственные препараты); 2) у пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями, которые протекают с необычно высоким повышением сывороточных концентраций трансаминаз и гипергаммаглобулинемией; 3) у пациентов с АИГ и наличием холестаза; 4) при внезапном ухудшении функции печени или недостаточном ответе на лечение ранее контролируемого аутоиммунного заболевания печени [150].

Клиническая картина может включать в себя клинические и лабораторные проявления, характерные для вышеописанных заболеваний. Менее 10% пациентов могут иметь ксантомы или ксантелазмы в связи с гиперлипидемией, а также кожный зуд, в результате которого на коже могут быть эксфолиации или экхимозы, как результат хронического расчесывания. Гиперпигментация кожи отмечается примерно у 50% пациентов в результате отложения меланина. На

поздних стадиях заболевания могут отмечаться типичные признаки ЦП и портальной гипертензии (паутинные невусы, пальмарная эритема, асцит, спленомегалия, мышечное истощение) [25].

Диагностические критерии overlap-синдрома не стандартизированы и основаны на упрощенных критериях диагностики вышеописанных аутоиммунных заболеваний печени и желчевыводящих путей, однако, несмотря на это, определение наиболее адекватного набора критериев по сей день является сложной задачей. В идеале эти критерии должны основываться на неинвазивных и недорогих тестах, которые легко применять в клинической практике, в связи с чем данный вопрос требует проведения дополнительных исследований [159, 160].

Методы диагностики overlap-синдрома ничем не отличаются от таковых при вышеописанных поражениях печени, однако факт того, что данное заболевание характеризуется признаками более чем одного из аутоиммунных заболеваний печени, может вызывать трудности диагностики.

1.5.3. Лечение

При «синдроме перекреста» АИГ+ПБХ часто используется комбинация ГКС и УДХК, поскольку описаны случаи плохого прогноза у пациентов, получавших исключительно УДХК [131].

Согласно одному из метаанализов, биохимическое улучшение и более высокая выживаемость без ТП отмечалась у пациентов, получавших комбинированную терапию [55]. Тем не менее, необходимо соблюдать осторожность при использовании ГКС ввиду прогрессирования остеопороза. Также имеются сообщения о том, что комбинированная терапия ГКС и УДХК эффективна у пациентов с overlap-синдромом (АИГ+ПСХ) [76].

Таким образом, на настоящий момент отсутствуют точные данные о заболеваемости аутоиммунными формами ГБП и частоте их сочетания с ВЗК в детской популяции. Не разработано четких алгоритмов диагностики данной

когорты пациентов, что как следствие ведет к несвоевременной постановке диагноза и назначению терапии.

Не до конца изученные патогенетические механизмы развития ПСХ, превалирование ЯК у данных пациентов, большая частота рецидивов АИГ у пациентов с ВЗК и многое другое, требуют дальнейшего изучения с целью повышения знаний о сочетанной патологии и возможности постановки диагноза до развития жизнеугрожающих осложнений.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

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).

2.1. Характеристика пациентов

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.

Из выборки были исключены 213 пациентов со следующими группами заболеваний:

1. С аллергическим поражением кишечника.
2. С постинфекционным поражением кишечника.
3. С аутоиммунной энтеропатией и поражением кишечника в рамках иммунодефицитных состояний.
4. С функциональными нарушениями ЖКТ.

5. С обменной и синдромальной патологией с поражением печени.
6. С постинфекционным и токсическим поражением печени.
7. С 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.

Верификацию диагноза проводили на основании анализа анамнестических данных, выявления характерных жалоб, результатов физикального осмотра, лабораторных, инструментальных и морфологических изменений.

Возрастная и гендерная характеристика пациентов приведена в Таблице 2.

Таблица 2 – Возрастная и гендерная характеристика обследованных пациентов (n=213)

Признаки	Группы		
	Основная группа (n=84)	Группа сравнения–I (n=79)	Группа сравнения–II (n=50)
Пол	Муж: 48 (57,1%) Жен: 36 (42,9%)	Муж: 55 (69,6%) Жен: 24 (30,4%)	Муж: 21 (42%) Жен: 29 (58%)
Возраст, Ме [Q1; Q3]	13 лет 1 мес [7 лет 6 мес; 15 лет]	11 лет 9 мес [8 лет 3 мес; 13 лет 7 мес]	11 лет 0 мес [7 лет 9 мес; 13 лет 8 мес]

Примечание. Ме – медиана значений; Q1–Q3 – интерквартильный размах; *p* – достоверность различий между соответствующими группами.

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.

2.2. Дизайн исследования

Согласно дизайну в исследование были включены пациенты с диагнозом ВЗК, подтвержденным клинически, лабораторно и эндоскопически, а также диагнозом аутоиммунной ГБП, подтвержденной по данным клинической картины, лабораторного, инструментального и морфологического исследования (Рисунок 1).

Критерии включения:

- Пациенты мужского и женского пола от 6 мес до 17 лет 11 мес;
- Пациенты с подтвержденным в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями диагнозом ЯК или БК в сочетании с аутоиммунной ГБП.
- Пациенты с подтвержденным диагнозом ЯК или БК в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями.
- Пациенты с изолированными формами аутоиммунной ГБП.
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании «Аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника» (форма для родителей детей до 14 лет и с 14 до 18 лет и форма для детей с 14 лет).

Критерии невключения:

- Отказ от подписания информированного согласия пациентом в возрасте старше 14 лет или его законным представителем.
- Нарушение психического состояния пациента.

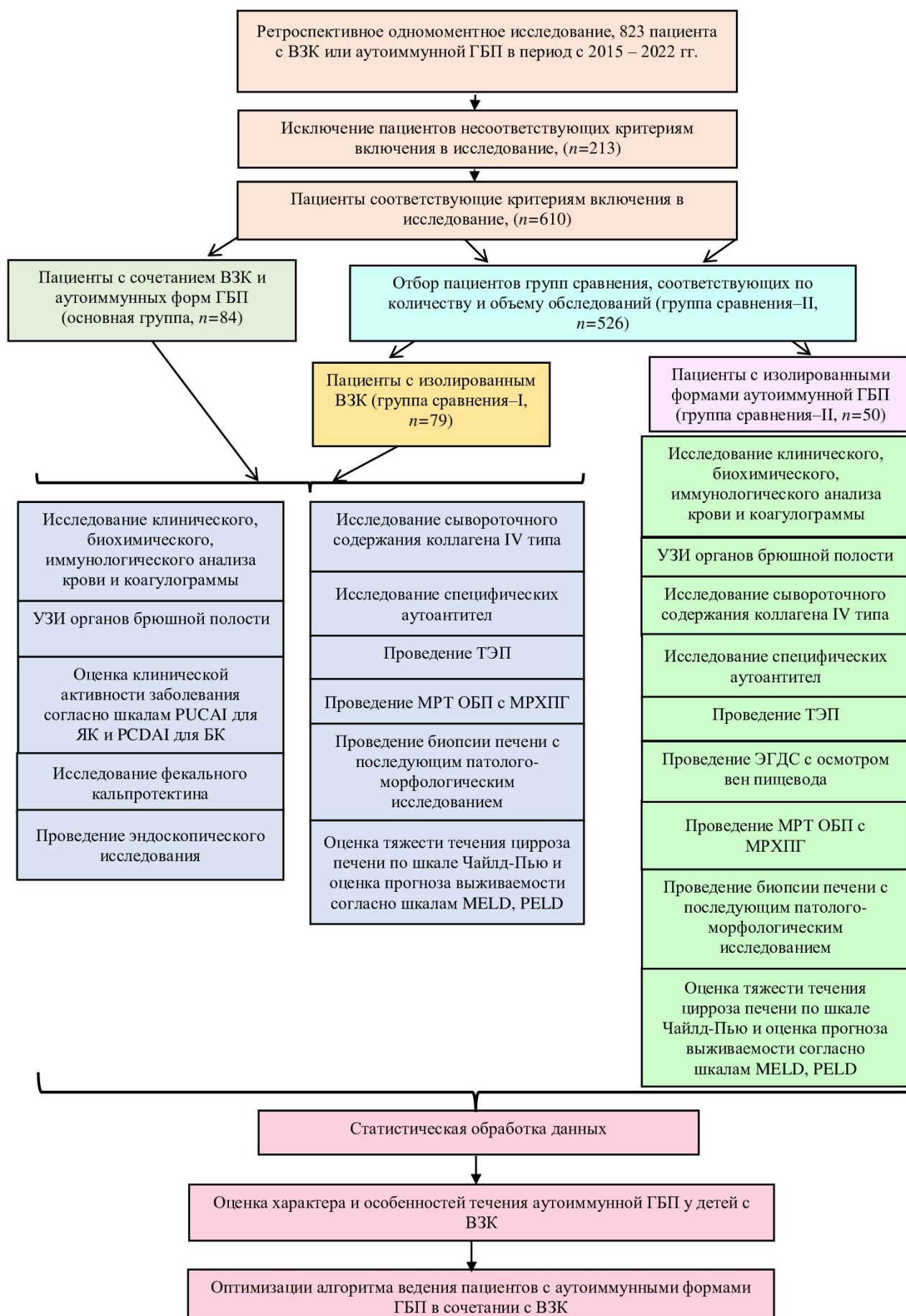


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

В рамках госпитализации пациентам было проведено комплексное обследование с изучением **генеалогического анамнеза** (наличие аутоиммунных и иных заболеваний, а также патологии ЖКТ у родственников больных), **анамнеза болезни** (возрастные характеристики дебюта болезни и верификации диагноза), **жалоб пациента** и **гендерных характеристик**.

Клиническую оценку активности ЯК проводили с использованием специализированной шкалы PUCAI (Таблица 3).

Таблица 3 – Педиатрический индекс активности ЯК (PUCAI) [173].

Критерий	Баллы
Боль в животе	
Нет боли	0
Болью можно пренебречь	5
Сильные боли	10
Ректальные кровотечения	
Нет	0
Незначительное количество, менее чем при 50% дефекаций	10
Незначительное количество при большинстве дефекаций	20
Значительное количество (более 50% количества стула)	30
Консистенция стула при большинстве дефекаций	
Оформленный	0
Полуоформленный	5
Полностью неоформленный	10
Частота стула за 24 часа	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
>8	15
Дефекация в ночное время (любой эпизод, вызывающий пробуждение)	
Нет	0
Есть	10
Уровень активности	
Нет ограничений активности	0
Эпизодическое ограничение активности	5
Выраженное ограничение активности	10

Клиническую оценку активности БК проводили с использованием специализированной шкалы PCDAI (Таблица 4).

Таблица 4 – Педиатрический индекс активности БК (PCDAI) [174].

Критерии		Балл
Боли в животе	Нет	0
	Малой интенсивности	5
	Сильной интенсивности	10
Стул, частота, консистенция	0–1 раз в день, жидкий, без примесей крови	0
	2–5 раза в день, с небольшой примесью крови	5
	Более 6 раз в день	10
Самочувствие, активность	Нет ограничения активности	0
	Умеренное ограничение активности	5
	Значительное ограничение активности	10
Масса тела	Нет снижения массы тела	0
	Снижение массы тела не более 1–9%	5
	Снижение массы тела более 10%	10
Рост	Ниже одного центеля	0
	От 1–2 центелей	5
	Ниже двух центелей	10
Болезненность в животе	Нет болезненности	0
	Болезненность, отмечается уплотнение	5
	Выраженная болезненность	10
Параректальные проявления	Нет	0
	Активная фистула, болезненность, абсцесс	10
Внекишечные проявления	Нет	0
	Одно	5
	Более двух	10
Гематокрит у детей до 10 лет	>33	0
	28–32	2,5
	<28	5
Гематокрит (девочки 11–18 лет)	>34	0
	29–34	2,5
	<29	5
Гематокрит (мальчики 11–14 лет)	>35	0
	30–34	2,5
	<30	5
Гематокрит (мальчики 15–18 лет)	>37	0
	32–36	2,5
	<32	5
СОЭ	<20	0
	20–50	2,5
	>50	5

Критерии PUCAI:

1. Ремиссия – до 10 баллов (чувствительность 89%, специфичность 89%).
2. Минимальная активность (легкая атака) – 10-34 балла (чувствительность 95%, специфичность 95%).
3. Умеренная активность (среднетяжелая атака) – 35-64 балла (чувствительность 92%, специфичность 94%).
4. Высокая активность (тяжелая атака) – более 65 баллов.

Критерии PCDAI:

1. Отсутствие активности (ремиссия) <10 баллов.
2. Легкая или среднетяжелая форма 11–30 баллов.
3. Тяжелая форма 30–100 баллов.

Оценку состояния других органов и систем осуществляли при участии узких специалистов – сотрудников ФГАУ «НМИЦ здоровья детей Минздрава России.

Физикальное обследование: при оценке состояния кожных покровов учитывали их цвет (бледность, иктеричность), наличие геморрагических высыпаний, экхимозов, гиперпигментации, эскориаций, ксантом.

Пальпацию и перкуссию печени и селезенки проводили согласно требованиям пропедевтики в педиатрии, указывали топографию расположения органов, увеличение органов выражали в см от края соответствующей реберной дуги.

Оценка спектра гематологических показателей с определением стандартных показателей выполнена в централизованной клинико–диагностической лаборатории (заведующая – д.м.н. Е.Л. Семикина) и отделе инструментальной диагностики (заведующая – д.м.н. О.В. Кожевникова) НИИ Педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Пациентам было проведено исследование следующих показателей:

1) *Клинический анализ крови* ($n=213$) с определением концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов, СОЭ проводили при помощи автоматического анализатора «Sysmex XN 1000» (Sysmex Corporation, Япония) методом проточной гемоцитометрии, анализ СОЭ – с использованием автоматического анализатора «Roller Alifax» (Alifax, Италия). Сбор материала осуществляли в пробирки, содержащие этилендиаминтетраацетат – К2ЭДТА (Becton, Dickinson and Company, США).

2) *Биохимический анализ крови* ($n=213$) включал оценку следующих показателей: АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общий и прямой билирубин, общий белок, альбумин, железо, ферритин, иммуноглобулины Ig A, Ig M, Ig G, СРБ, глюкоза, натрий, креатинин. Концентрацию биохимических показателей крови определяли при помощи автоматического анализатора «BC UniCel 800» (Beckman Coulter, США). Сбор материала осуществляли в пробирки, содержащие активатор свертывания и разделительный гелем для сыворотки (Becton, Dickinson and Company, США).

3) *Анализ крови на аутоантитела* включал определение следующих показателей: рANCA, ASCA, ANA, anti-LKM, AMA, ASMA. Исследование проводили при помощи полуавтоматического анализатора Bluediver (D-tek, Бельгия). Сбор материала осуществляли в пробирки, содержащие активатор свертывания и разделительный гелем для сыворотки (Becton, Dickinson and Company, США).

3) *Коагулограмма* ($n=213$) включала в себя определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ), международного нормализованного отношения (МНО), фибриногена.

Для исследования параметров коагуляционного гемостаза использовали одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer Univac, содержащие буферный раствор цитрата натрия (Becton, Dickinson and Company, США). Анализ

образцов проводили при помощи анализаторов System XN 1000 (Sysmex Corporation, Япония), Roller Aligax (Alifax, Италия), BC UniCel 800 (Beckman Coulter, США).

4) *Анализ концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови* проводили у детей основной группы ($n=23$) и группы сравнения–II ($n=33$).

Исследование выполняли натошак путем взятия венозной крови из локтевой или подкожной вены запястья с помощью стерильной одноразовой системы BD Vacutainer Safety–Lok (Becton, Dickinson and Company, США) в количестве 3–5 мл. Сбор образцов осуществляли в одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer SST II Advance с активатором свертывания и разделительным гелем для сыворотки (Becton, Dickinson and Company, США).

Количественное содержание коллагена IV типа в сыворотке крови определяли «сэндвич–методом» путем иммуноферментного анализа на медицинском микропланшетном ридере Sunrise (TECAN, Австрия) с использованием специальных наборов реагентов: «Collagen Type IV» (Cloud–Clone Corp.) (Рисунок 2 – А, Б, В).



А

Б



В

Рисунок 2 А-В – Этапы определения количественного содержания коллагена IV в сыворотке крови иммуноферментным методом: А – подготовка образцов сыворотки; Б – систематизация образцов сыворотки крови; В – добавление в лунки стоп-раствора.

В прилагаемой к набору инструкции отсутствовали референсные значения концентраций коллагена IV типа, соответствующие той или иной стадии фиброза, в связи с чем за них были приняты результаты, полученные в ранее проведенном исследовании (Таблица 5) [3, 4].

Таблица 5 – Критерии выраженности фиброза печени, согласно концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови [3].

Стадия фиброза	Пороговые значения, нг/мл
F0	$\leq 3,76$
F1	3,77–11,28
F2	11,29–12,02
F3	12,03–27,3
F4	$\geq 27,4$

5) *Исследование уровня фекального кальпротектина (n=163) в копрофильтратах проводили иммунохроматографическим методом на аппарате The Bühlmann Quantum Blue (Bühlmann, Швейцария).*

6) *Оценку тяжести цирроза печени (n=50) проводили на основании бальной шкалы Чайлд–Пью. Тяжесть цирроза определялась по системе баллов:*

- Компенсированный: класс А (Child A) — 5–6 баллов;
- Субкомпенсированный: класс В (Child B) — 7–9 баллов;
- Декомпенсированный: класс С (Child C) — 10–15 баллов;

7) *Оценка терминальных стадий заболеваний печени и прогноза краткосрочной (3-х месячной) выживаемости у пациентов с циррозом (n=50)* проводилась при помощи специализированных шкал: Model for End-Stage Liver Disease – MELD (для пациентов старше 12 лет) и Pediatric End-Stage Liver Disease – PELD (для пациентов от рождения до 12 лет). При оценке по шкале MELD учитывали показатели общего билирубина, натрия, креатинина, альбумина, а по шкале PELD общего билирубина, МНО и альбумина.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (n=213) проводили в отделении ультразвуковой диагностики (и.о. заведующего отделением – Д.В. Хазыкова) НИИ Педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России на аппарате «Toshiba Aplio XG V4» (Toshiba, Япония) по общепринятым методикам с использованием конвексного датчика с частотами 6,0–8,0 МГц и линейных датчиков с частотами 10,0–14,0 МГц. Полученные данные сопоставляли с нормами для каждого возрастного периода по И.В. Дворяковскому и соавт. (2007) [2]. Исследование проводили строго натощак, при воздержании от приема пищи в течение 8–12 часов.

Оценивали состояние долей печени (размер правой и левой доли), ее капсулу, структуру паренхимы, наличие образований, печеночные вены и их мелкие ветви, ветви воротной вены, печеночной артерии и желчевыводящие протоки.

Сканирование изображений печени и желчного пузыря проводили в положении лежа на спине и левом боку, а также на различных этапах дыхания, как на максимальном вдохе и выдохе, так и при нормальном акте дыхания. Сканирование проводилось в трех плоскостях со стороны эпигастральной области и правого подреберья – косой, продольной и поперечной. Косое направление сканирования позволило исследовать все отделы печени, за исключением передне–верхней поверхности. Поперечное направление получали изображения

левой доли печени, включая ее переднюю поверхность. Продольное сканирование позволило в поперечном срезе оценить конфигурацию отделов печени, состояние ее диафрагмальной, передней и висцеральной поверхности. Визуализация со стороны межреберий по передней аксиллярной и средне–ключичной линии, позволило оценить состояние правой доли печени, ворот печени и ложа желчного пузыря.

Исследование селезенки проводили как со стороны левого подреберья и спины, так и через межреберные промежутки. Исследование позволило визуализировать форму и размер селезенки, ее капсулу, сосуды.

Транзиентную эластометрию печени ($n=113$) проводили на аппарате FibroScan®502 (Echosens, Франция) в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой (заведующий – д.м.н., профессор А.С. Потапов) НИИ Педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Типы датчика выбирали в зависимости от окружности грудной клетки: датчик S+ (с режимами S1 и S2) и M. Режим S1 с частотой 5 МГц использовался у пациентов, имевших окружность грудной клетки менее 45 см, S2 с частотой 5 МГц – при окружности грудной клетки от 45 до 75 см, M с частотой 3,5 МГц – при окружности грудной клетки более 75 см.

Исследование выполняли в положении пациента лежа на спине с максимально отведенной за голову правой рукой, датчик устанавливали в VI межреберье по правой передней подмышечной линии (проекция VII сегмента), в V межреберье по правой среднеключичной линии (проекция VIII сегмента), в IX–X межреберьях по правой среднеключичной линии (проекция VI сегмента), по срединной линии в эпигастральной области (проекция II, III сегментов), в VII и VIII межреберьях по правой среднеключичной линии (проекция V сегмента), в V межреберье по правой парастеральной линии (проекция IV сегмента). Исследование завершали при получении 10 информативных измерений. Полученное среднее значение (медиана) – охарактеризовало эластичность паренхимы печени. Результат выражали в килопаскалях (кПа), допустимый интерквартильный размах – не более 1/4 показателя эластичности. Полученные

данные сопоставляли со стадией фиброза печени, рассчитанной по шкале METAVIR (Таблица 6) [119].

Таблица 6 – Значения показателя эластичности в зависимости от стадии фиброза печени по данным ТЭП [154].

Стадия фиброза по шкале METAVIR	Значения эластичности (кПа)	Оценка выраженности фиброза
F0	≤ 5,8	отсутствует
F1	5,9–7,2	минимальный
F2	7,2–9,5	умеренный
F3	9,5–12,5	выраженный
F4	>12,5	цирроз

Магнитно–резонансную томографию органов брюшной полости и МР–холангиопанкреатографию ($n=134$) проводили в отделении магнитно–резонансной томографии и денситометрии (заведующая – к.м.н. М.З. Каркашадзе) отдела лучевой диагностики (заведующий – к.м.н. А.В. Аникин) на аппаратах 1,5T Optima 450w (General Electric, США) и 1,5T Signa Explorer (General Electric, США). При проведении исследования оценивали размеры печени, структуру ее паренхимы и наличие фиброзных изменений, наличие объемных образований, цирротических узлов, размеры селезенки, воротной и селезеночной вены. Методом МРХПГ оценивали размеры внутри и внепеченочных желчных протоков, их структуру, наличие в них склеротических изменений.

Исследование проводили в положении пациента лежа на спине головой по направлению к магниту. Важным условием было неподвижное положение пациента для получения четких срезов изображений. В случае невозможности неподвижного положения (сопутствующая патология опорно–двигательного аппарата, малый возраст пациента) исследование выполняли под общим анестезиологическим пособием (обязательным условием являлось получение добровольного информированного согласия на проведение анестезиологического пособия от законного представителя пациента или самого пациента).

Эндоскопические исследования проводили в отделении эндоскопических исследований (заведующий – д.м.н. М.М. Лохматов).

Колоноскопию ($n=163$) проводили на аппаратах «Olympus» (Olympus Corporation, Япония), Fujifilm (Fuji Photo Optical Co, Япония) и «Pentax» (Pentax Corporation, Япония). Оценивали состояние слизистой оболочки всех отделов кишечника, наличие эрозивных, язвенных дефектов, микроабсцессов, наличие геморрагического компонента, участков стеноза и площади поражения, а также наличие полипов и необходимость их удаления. Оценку локализации поражения проводили при помощи специализированных шкал (Таблицы 7, 8).

Таблица 7 – Монреальская классификация ЯК по локализации поражения [161].

Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

Таблица 8 – Монреальская классификация БК по локализации поражения [161].

Терминальный илеит	± Поражение верхних отделов желудочно–кишечного тракта
Колит	
Илеоколит	± Поражение аноректальной зоны

Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) ($n=191$) выполняли на аппаратах «Olympus» (Япония) с оценкой состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие на слизистой эрозивных, язвенных дефектов, наличие геморрагического компонента и признаков портальной гипертензией в виде ВРВП и ВРВЖ, а также степени угрозы кровотечения из них. Исследование проводили строго натощак, после перерыва в приеме пищи не менее чем за 7 часов до исследования. Перед проведением исследования пациенту

и его представителю было четко разъяснены ход исследования, а также его возможные осложнения.

В случае угрозы кровотечения из варикозно–расширенных вен основными методами его устранения являлось лигирование или склеротерапия.

Биопсию печени ($n=64$) проводили на базе хирургического отделения с неотложной и плановой помощью (заведующий – д.м.н. Е.Ю. Дьяконова) и торакального хирургического отделения (заведующий – д.м.н. А.Б. Алхасов) НИИ детской хирургии (руководитель – член–корреспондент РАН, д.м.н., проф. С.П. Яцык) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Полученные фрагменты погружали в стерильный контейнер, содержащий 10%–й раствор формалина.

Патолого–морфологическое исследование ($n=64$) полученных биоптатов печени проводили на базе патологоанатомического отделения (заведующий–К.А. Куликов).

Фиксацию гистологического материала проводили в растворе 10% нейтрального формалина не менее 24, но не более 72 часов, после чего изготавливали срезы при помощи микротомы. Для дальнейшего исследования материал погружали в аппарат гистологической проводки, в котором происходит обезвоживание и пропитка материала парафином. После, фрагменты заливали парафином и при помощи микротомы проводили тонкие срезы толщиной 2–3 микрон (0,002–0,003 мм). Полученные срезы фиксировали на предметное стекло для их подсушивания. Далее срезы погружали в аппарат для гистологической окраски и только после этого происходит окончательное заключение окрашенного аппарата под пленку. Далее для выявления структурных частей клеток применяли окраску гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван–Гизона. Затем проводили морфологическое исследование полученных срезов методом световой микроскопии с помощью микроскопа Nikon (Nikon Corporation, Япония) с цветной цифровой CMOS–камерой DS–Ri (Рисунок 3А), используя программное обеспечение Nikon Elements BR (Рисунок 3Б).

Для морфологической оценки выраженности поражения печени использовали шкалу METAVIR согласно которой степени гистологической активности присваивали балл от 0 до 3, где A0 – отсутствие активности, A1 – минимальная активность, A2 – умеренная активность, A3 – выраженная активность (Таблица 9). Стадии фиброза также присваивали балл от 0 до 4, где F0 – отсутствие портального фиброза, F1 – звездчатое расширение портального тракта, но без образования перегородок, F2 – расширение портального тракта с редким образованием перегородок, F3 – многочисленные перегородки без цирроза, F4 – цирроз.

Таблица 9 – Система оценки активности воспаления и фиброза печени по шкале METAVIR [24].

Показатели активности воспаления (A)		Лобулярный некроз		
		Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Тяжелый (2)
Дольковые ступенчатые некрозы	Отсутствуют (0)	A0	A1	A2
	Минимальные (1)	A1	A1	A2
	Умеренные (2)	A2	A2	A3
	Тяжелые (3)	A3	A3	A3
Оценка фиброза (F)	Гистоморфологические изменения			
F0	Отсутствие портального фиброза			
F1	Звездчатое расширение портального тракта, но без образования перегородок			
F2	Расширение портального тракта с редким образованием перегородок			
F3	Многочисленные перегородки без цирроза			
F4	Цирроз			

Примечание. A0 – отсутствие активности, A1 – минимальная активность, A2 – умеренная активность, A3 – выраженная активность.

Для определения экспрессии белков применяли антитела коллагена IV типа. С целью блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали в 3% перекиси водорода в течение 20 минут. Иммуногистохимические реакции

проводили с помощью пероксидазополимерной системы визуализации по стандартному протоколу RE 7150–К «Novocastra» – модифицированный peroxidase–antiperoxidase (PAP) – метод. Демаскировку антител осуществляли путем кипячения срезов при в миниавтоклаве Pascal при температуре 100°C, используя цитратный буфер с рН=6,0 в течение 10 минут. Пероксидазу проявляли 3–3– диаминобензидином из набора протокола. Площадь отложения коллагена в микроморфологическом препарате оценивали с помощью микроскопа Nikon (Nikon Corporation, Япония) с цветной цифровой CMOS–камерой DS–Ri2 (Рисунок 3А), используя программное обеспечение Nikon elements BR (Рисунок 3Б) и методику подсчета пропорциональной площади коллагена (Рисунок 4).



А



Б

Рисунок 3 А, Б – Аппаратура для определения площади отложения коллагена в микроморфологическом препарате: А – внешний вид микроскопа Nikon; Б – цифровая камера DS–Ri2

У 20 пациентов основной группы в биоптатах печени при помощи иммуногистохимического исследования проводили **оценку экспрессии цитокератинов (СК 7, 19)**, а также **кластеров дифференцировки (CD3, CD20, CD68 и CD138)** и **иммуноглобулинов (IgG, IgG4)**.

Данный метод исследования состоял в следующем: с готовых парафиновых блоков (методика изготовления описана ранее), производили срезы толщиной в 3 микрона, помещали на специальное адгезивное стекло – (SuperFrost, Menzel,

Германия) и подсушивали в термостате в течение 10 минут при температуре 60 градусов. После, стекло помещали в иммуностейнер (Ventana Medical Systems S.A., Франция), где постановка реакций происходила автоматически. После проведенных реакций стекло промывали в мыльной воде и покрывали пленкой.

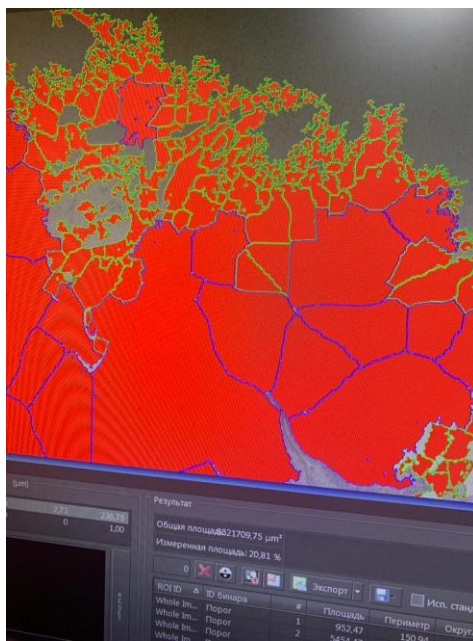


Рисунок 4 – Подсчет площади отложения коллагена IV типа по отношению к общей площади ткани печени

Ограничение исследования: стоит отметить, что в группе с сочетанным аутоиммунным поражением печени и кишечника на момент первичной госпитализации пациенты получали иммуносупрессивную терапию 24 (28,5%), системную ГКС терапию 38 (45,2%), УДХК 57 (67,9%), генно-инженерную биологическую терапию адалимумабом 1 (1,2%) и инфликсимабом 3 (3,6%), что могло повлиять на результаты исследования.

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.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННОЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПО СРАВНЕНИЮ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА.

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственной статье: Сочетание аутоиммунной гепатобилиарной патологии с воспалительными заболеваниями кишечника у детей. Российский Педиатрический Журнал. 2022; 25(2):106–15. [8].

3.1. Нозологические формы

В исследовании проведен анализ данных историй болезней (результатов клинических, лабораторных и морфологических методов обследования) 823 пациентов в возрасте от 6 мес до 17 лет 11 мес., находившихся на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2015–2022 гг. с диагнозом ВЗК или гепатобилиарная патология.

Исключены 213 пациентов несоответствующие критериям включения в исследование. Среди оставшихся 610 пациентов с диагнозом ВЗК или аутоиммунная гепатобилиарная патология выделены дети имеющие их сочетание (основная группа, $n=84$), сопоставимая с основной по количеству и объему исследований группа с изолированными ВЗК (группа сравнения–I, $n=79$) и пациенты с изолированным аутоиммунным поражением печени (группа сравнения–II, $n=50$). Согласно нозологическим формам ГБП в основной группе пациенты распределились следующим образом (Таблица 10).

Среди аутоиммунных форм ГБП у детей с ВЗК преобладал ПСХ (64,3%), вторым по распространенности являлся overlap–синдром (27,4%), представленный сочетанием ПСХ+АИГ (15,5%) и АИГ+АИХ (11,9%), при этом изолированный АИГ отмечался с частотой 8,3%.

Среди пациентов с ПСХ, как в изолированной форме, так и в структуре overlap-синдрома преобладали мальчики 45 (58,4%).

ВЗК в обеих группах были представлены преимущественно ЯК – 72 (85,7%) в основной и 44 (55,7%) в группе сравнения–I, а вот доля больных с БК была выше в группе с изолированным ВЗК 35 (44,3%) против 12 (14,3%).

Таблица 10 – 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%)

Клиническая активность ВЗК распределилась следующим образом (Таблица 11).

Таблица 11 – 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	
	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		

3.2. Возрастные характеристики и особенности дебюта

Установлено, что как при сочетанной, так и при изолированной патологии дебют заболевания приходился на младший школьный возраст. Возрастные характеристики фенотипа ГБП–ВЗК представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Возрастная характеристика пациентов основной группы и групп 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; 14лет 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.

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.

В дебюте заболевания у 52 (61,9%) из 84 пациентов основной группы манифестация заболевания отмечалась с симптомов поражения кишечника, у 18 (21,4%) – с симптомов поражения печени, у остальных 14 (16,7%) больных различными внекишечными проявлениями (Рисунок 5).

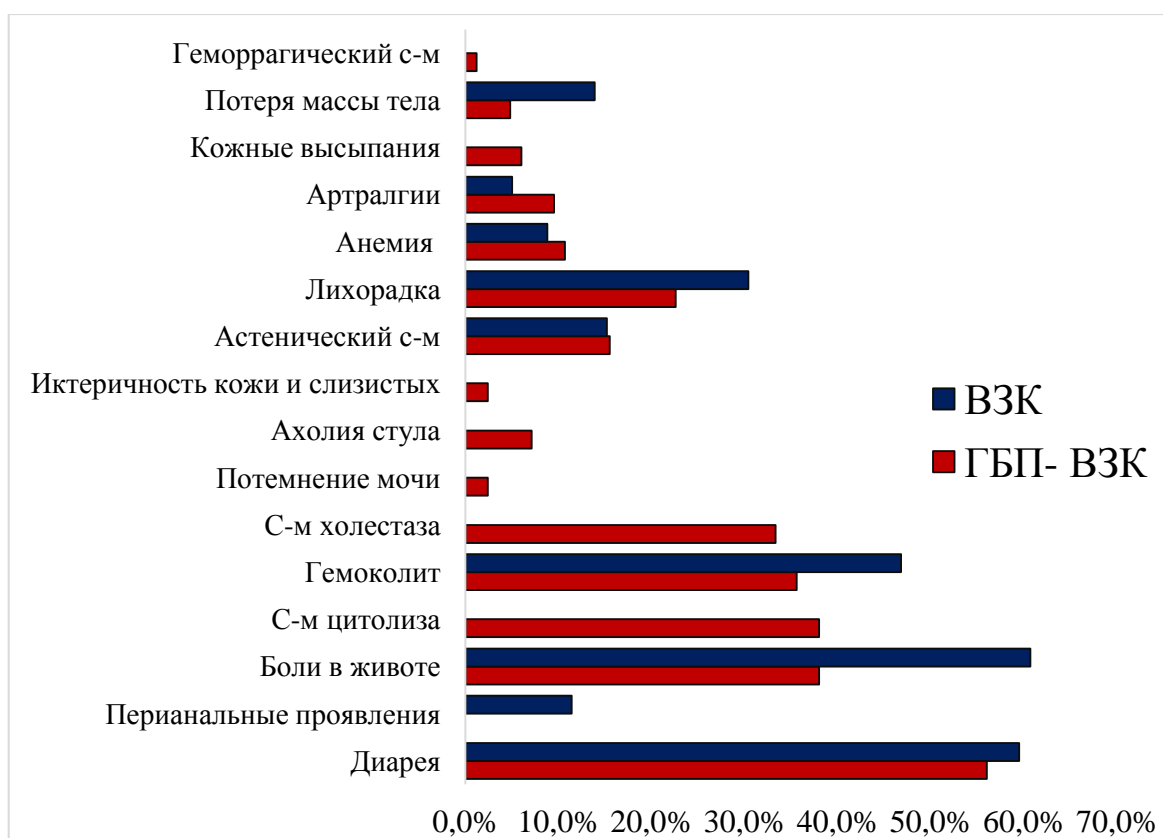


Рисунок 5 – Клинико–лабораторные проявления при манифестации заболевания у пациентов основной группы и группы сравнения–I ($n=163$)

Наиболее часто у пациентов с сочетанным аутоиммунным поражением печени и кишечника на момент манифестации заболевания отмечались диарейный и абдоминальный болевой синдромы, синдром цитолиза, а также гемоколит. При этом ряд детей имели сочетание различной симптоматики.

Как и у пациентов основной группы, в группе с изолированными ВЗК ведущими являлись абдоминальный болевой, диарейный и гемоколитический синдромы, однако, в отличие от пациентов основной группы, у детей с изолированным ВЗК в 11,4% случаев отмечались перианальные изменения и более часто фиксировалась потеря массы тела (13,9%) против 4,8%.

Примеры различных клинических проявлений в дебюте заболевания у пациентов, включенных в наше исследование представлены на Рисунках 6,7 А, Б.



Рисунок 6 – Парапроктит с самопроизвольным вскрытием у ребенка 10 лет с БК (визуализируется зияние слизистой прямой кишки с гнойным отделяемым)



А



Б

Рисунок 7 – Иктеричность кожных покровов (А) и склер (Б) у ребенка с циррозом печени в исходе ПСХ

3.3. Особенности семейного анамнеза

Важным этапом нашего исследования являлась оценка семейного анамнеза. Установлено, что отягощенный анамнез по хроническим заболеваниям имели 29 (34,5%) из 84 детей основной группы (Таблица 13).

Таблица 13 – Отягощенность семейного анамнеза у пациентов основной группы (n=29)

Вид патологии	Количество пациентов, абс	Количество пациентов, %
Хронический гастродуоденит	13	15,5%
Язвенный колит	9	10,7%
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	6	7,1%
Аутоиммунный тиреоидит	4	4,8%
Желчнокаменная болезнь и холецистит	3	3,6%
Псориаз	2	2,4%
Рак толстой кишки	2	2,4%
Рак желудка	2	2,4%
Криптогенный гепатит	2	2,4%
Рак поджелудочной железы	1	1,2%
Рак печени	1	1,2%
Ревматоидный артрит	1	1,2%
Наследственная гемолитическая анемия	1	1,2%

Частота аутоиммунной патологии среди родственников I и II линии родства отмечалась у 17 (20,2%) пациентов, при этом ЖК у 9 (10,7%). Онкологическая патология органов ЖКТ составила 7,2%. Помимо этого, у родственников пациентов наблюдались другие хронические заболевания.

Необходимо отметить, что в 14 семьях имелось несколько родственников с отягощенной наследственностью.

В группе с изолированным поражением кишечника отягощенный анамнез отмечен у 11 (13,9%) из 79 пациентов (Таблица 14).

Аутоиммунные заболевания в данной группе встречались в 11 (13,9%) случаях, при этом частота ЖК была меньше, чем в основной группе 1 (1,25%). Онкологическая патология встречалась в 3 (3,8%) случаях. Как и в основной группе, отмечались различные хронические заболевания органов ЖКТ, а также случаи рецидивирующих афтозных стоматитов. У 2 (2,5%) детей выявлены несколько родственников с отягощенной наследственностью.

Таблица 14 – Отягощенность семейного анамнеза у пациентов группы сравнения–I ($n=11$)

Вид патологии	Количество пациентов, абс	Количество пациентов, %
Рак кишечника	2	2,5%
Ревматоидный артрит	2	2,5%
Поллиноз	2	2,5%
Атопический дерматит	2	2,5%
Наследственная гемолитическая анемия	2	2,5%
Язвенный колит	1	1,25%
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	1	1,25%
Рецидивирующие афтозные стоматиты	1	1,25%
Хронический панкреатит	1	1,25%
Псориаз	1	1,25%
Аутоиммунный тиреоидит	1	1,25%
Рак легких	1	1,25%

3.4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей

Понимание различий в течении сочетанного поражения печени и кишечника и изолированных форм поражения кишечника представляет существенный интерес для выбора дальнейшей тактики ведения пациентов.

При сравнительной характеристике лабораторных параметров, нами были получены следующие результаты (Таблица 15).

Пациенты с сочетанным поражением имели меньшую активность ВЗК ($p=0,001$), однако при этом, в рамках хронически текущей аутоиммунной ГБП у них отмечалось:

- 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.

Таблица 15 – 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-U}
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; 126,84]	115,58 [111,77; 119,39]	0,026
Тромбоциты, $\times 10^9$	330,12 [299,96; 360,28]	430,85 [389,43; 472,27]	<0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9$	3,55 [2,48; 4,87]	4,37 [3,25; 6,31]	0,018
Ig G, г/л	16,27 [13,29; 20,61]	10,23 [8,16; 13,57]	<0,001
СРБ, г/л	1,22 [1,00; 5,74]	3,07 [1,0; 38,56]	<0,001
Холестерин, мкмоль/л	4,14 [3,52; 4,59]	3,66 [3,33; 4,28]	0,007
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
Билирубин общий, мкмоль/л	11,40 [7,92; 16,2]	7,7 [5,5; 10,83]	<0,001
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
АЧТВ, сек	34,59 [33,84; 35,34]	33,2 [32,23; 34,18]	0,025
Кальпротектин, мкг/г	361,50 [82,75; 946,5]	712,0 [289; 1470]	<0,001

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

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.

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 16). При этом у пациентов с сочетанным поражением по мере нарастания клинической активности заболевания отмечено повышение только количества тромбоцитов $p=0,046$ ($p_{\text{легкая}} - \text{средняя}} = 0,048$) и фекального кальпротектина $p=0,044$.

При аналогичном анализе пациентов с изолированной формой БК получены повышение количества нейтрофилов $p=0,010$ ($p_{\text{средняя}} - \text{легкая}} = 0,040$) 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.

В группе с изолированным поражением кишечника, как и при сочетанной патологии отмечается пропорциональное нарастание маркеров воспалительной и иммунной активности (Таблица 18). 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 ($p_c=0,373$, $p=0,027$).

Таблица 16 – Особенности лабораторных показателей у пациентов с ЯК группы сравнения–I в зависимости от баллов педиатрического индекса активности ЯК (PUSAI), (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, 10 ⁹ /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, 10 ⁹ /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 и иммунологической активности (Таблица 17). 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.

Таблица 17 – Взаимосвязь клинической активности ЯК по шкале PUSAI и лабораторных показателей в основной группе (n=84)

Показатель	Характеристики корреляционной связи		
	ρ Спирмена	p	Сила связи
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	0,239	0,043	слабая
СОЭ, мм/час	0,232	0,050	слабая
IgG г/л	0,233	0,049	слабая
Кальпротектин	0,399	0,003	умеренная

Таблица 18 – Взаимосвязь клинической активности ЯК по шкале PUSAI и лабораторных показателей в группе сравнения–I (n=79)

Показатель	Характеристики корреляционной связи		
	ρ Спирмена	p	Сила связи
Гемоглобин, г/л	-0,303	0,045	умеренная
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	0,487	0,001	умеренная
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	0,350	0,020	умеренная
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	0,423	0,004	умеренная
СОЭ, мм/час	0,334	0,027	умеренная
IgM г/л	0,352	0,352	умеренная
С-реактивный белок, мг/дл	0,487	0,001	умеренная
Альбумин, г/л	0,496	0,001	умеренная
Фибриноген, г/л	0,401	0,007	умеренная
Кальпротектин	0,455	0,002	умеренная

3.5. Эндоскопические особенности поражения желудочно–кишечного тракта

Всем пациентам была проведена оценка состояния слизистой оболочки кишечника с помощью эндоскопического исследования (Таблица 19).

Таблица 19 – 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	42 (58,3%)	28 (63,6 %)
• Правосторонний колит	12 (28,5%)	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%)

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.

Выявленные при эндоскопическом исследовании изменения представлены на Рисунках 8, 9, 10.



Рисунок 8 – Результат колоноскопии пациента 15 лет с ЯК. Отмечаются наложения слизи. Визуализация слизистой оболочки до процедуры вымывания слизи затруднена



Рисунок 9 – Результат колоноскопии пациента 14 лет с БК. Циркулярные язвы слизистой оболочки кишечника

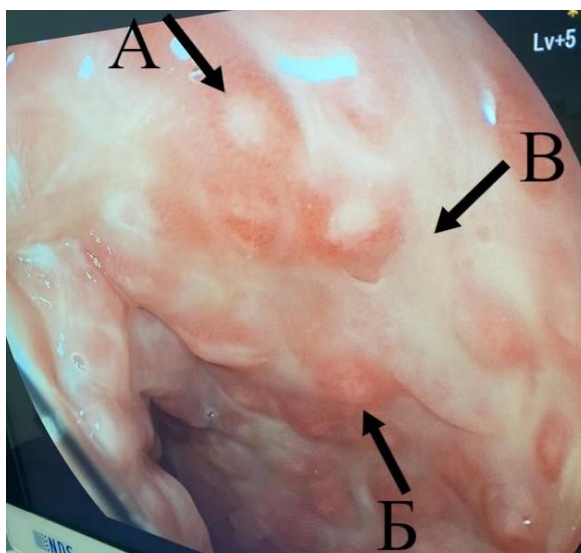


Рисунок 10 – Результат колоноскопии пациента 17 лет с БК. Эрозии слизистой оболочки кишечника (А, Б), слизь с гноем (В)

У детей основной группы с БК эндоскопическая картина была представлена в основном илеоколитом, как и при изолированной БК 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 – ($p < 0,05$)

В основной группе у 27 пациентов (32,1%) отмечалась контактная ранимость слизистой с/без наличием кровоизлияний в слизистую оболочку, у 25 (29,8%) – эрозивные дефекты, у 21 (25%) – микроабсцессы и у 8 (9,5%) – язвенные дефекты.

В группе с изолированным поражением кишечника преобладали язвенные дефекты у 42 детей (53,2%), эрозии обнаружены у 36 (45,6%), контактная ранимость слизистой у 25 (31,6%) и микроабсцессы у 13 (16,5%) пациентов.

При оценке изменений верхних отделов ЖКТ в основной группе у 36 (49,3%) пациентов были выявлены минимальные воспалительные изменения, у 18 (24,7%) – распространенный гастрит, у 10 (13,7%) – эрозивный гастрит, у 4 (5,5%)

– эрозивный дуоденит, у 2 (2,7%) – эрозивный эзофагит, у 2 (2,7%) – эрозивный гастродуоденит.

В группе сравнения–I у большинства пациентов отмечались минимальные изменения – 24 (35,3%) и распространенный гастрит – 19 (27,9%). Язвенные дефекты различной локализации обнаружены у 11 (16,2%) пациентов, эрозивный гастрит у 5 (7,4%), эрозивный эзофагит и эрозивный дуоденит с одинаковой частотой у 4 (5,9%) соответственно, эрозивный гастродуоденит у 1 (1,5%).

По результату проведенного нами анализа установлено, что самой распространенной аутоиммунной формой ГБП у пациентов с ВЗК является ПСХ, который сочетается преимущественно с ЯК. Пациенты с изолированными формами воспалительного поражения кишечника, имеют более высокие баллы клинической активности заболевания согласно специализированным оценочным шкалам. По данным эндоскопического исследования в данной когорте пациентов преобладают тяжелые формы поражения кишечника, а распространенность язвенных и эрозивных дефектов слизистой выше.

У пациентов с ПСХ при эндоскопическом исследовании отмечается панколит преимущественно с правосторонним поражением, что является важным критерием диагностики в ведении таких пациентов и прогнозировании развития ПСХ при изолированных формах поражения кишечника.

В свою очередь, у пациентов с изолированным поражением кишечника отмечается вовлечение в патологических процесс верхних отделов ЖКТ, что обусловлено большей частотой БК в данной группе.

Несмотря на это, постановка диагноза ВЗК при изолированных формах была весьма затруднительна и заняла больше времени, чем в группе с сочетанной патологией, ввиду превалирования пациентов с БК при изолированном вовлечении кишечника.

В обеих группах пациентов отмечается отягощенный анамнез по ВЗК, аутоиммунным заболеваниям и патологии органов ЖКТ, что является одним из важных аспектов в ведении таких пациентов.

В обеих группах ведущими симптомами в дебюте заболевания являются диарейный, абдоминальный болевой и гемоколитический синдром, а в группе с сочетанным поражением еще и синдром цитолиза.

В рамках аутоиммунной ГБП отмечается более высокая иммунологическая активность, синдромы цитолиза и холестаза, в свою очередь при изолированной форме ВЗК отмечаются повышенные белковые потери в рамках активности кишечного процесса.

Наращение активности заболевания кишечника не приводит к усилению активности заболевания печени, что свидетельствует и о том, что два параллельно протекающие аутоиммунных поражения кишечника и печени не оказывают влияния друг на друга.

Все вышеописанное является важным для понимания тактики ведения такой когорты пациентов.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННОЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ АУТОИММУННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственной статье: Сочетание аутоиммунной гепатобилиарной патологии с воспалительными заболеваниями кишечника у детей. Российский Педиатрический Журнал. 2022; 25(2):106–15. [8].

4.1. Нозологические формы

Нами проведена оценка нозологических форм заболеваний печени при сочетанных и изолированных формах ее поражения (Таблица 20).

Таблица 20 – 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. (%)	р
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

р – достоверность различий

В отличие от пациентов с сочетанным поражением, в группе с изолированным поражением печени превалировал АИГ у 56,8% против 8,3%. В то же время в основной группе значительно преобладал ПСХ у 64,3% против 15,9% в группе сравнения–II. Частота overlap–синдрома, представленного сочетанием АИГ+ПСХ была сопоставима в обеих группах. Случаи ПБХ были крайне редки и выявлялись только в группе с изолированным поражением печени.

4.2. Возрастные характеристики и особенности дебюта

При сравнительном анализе возрастных характеристик пациентов нами было установлено, что в обеих группах пациентов, медиана возраста дебюта заболевания печени приходится на младший школьный возраст (Таблица 21).

Таблица 21 – Возрастная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения–II на момент верификации диагноза (n=134)

Диагноз	Me, Q1–Q3 возраста дебюта	Me, Q1–Q3 возраста верификации диагноза	Me, Q1–Q3 возраста от первичных проявлений до установки диагноза
Основная группа			
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–II			
ГБП	8 лет 5 мес [7 лет; 11 лет 9 мес]	10 лет 5 мес [7 лет 5 мес; 13 лет 3 мес].	7 мес [4 мес; 1 год].

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

Более быстрая верификация диагноза в группе с изолированным поражением печени, вероятно, обусловлена тем, что в ней преобладали больные с АИГ и более яркой симптоматикой поражения печени, а при сочетанном поражении многие из симптомов были обусловлены не тяжестью течения заболевания печени, а активностью ВЗК, что затрудняет своевременную диагностику.

В дебюте заболевания у пациентов основной группы отмечались специфичные для поражения печени и желчевыводящий путей симптомы, такие как синдромы цитолиза и холестаза, ахолия стула и потемнение мочи, иктеричность кожных покровов и слизистых (Рисунок 11). Помимо этого, наблюдались абдоминальный болевой и астенический синдромы, лихорадка, однако, данная симптоматика могла быть обусловлена и активностью воспалительного процесса в кишечнике.

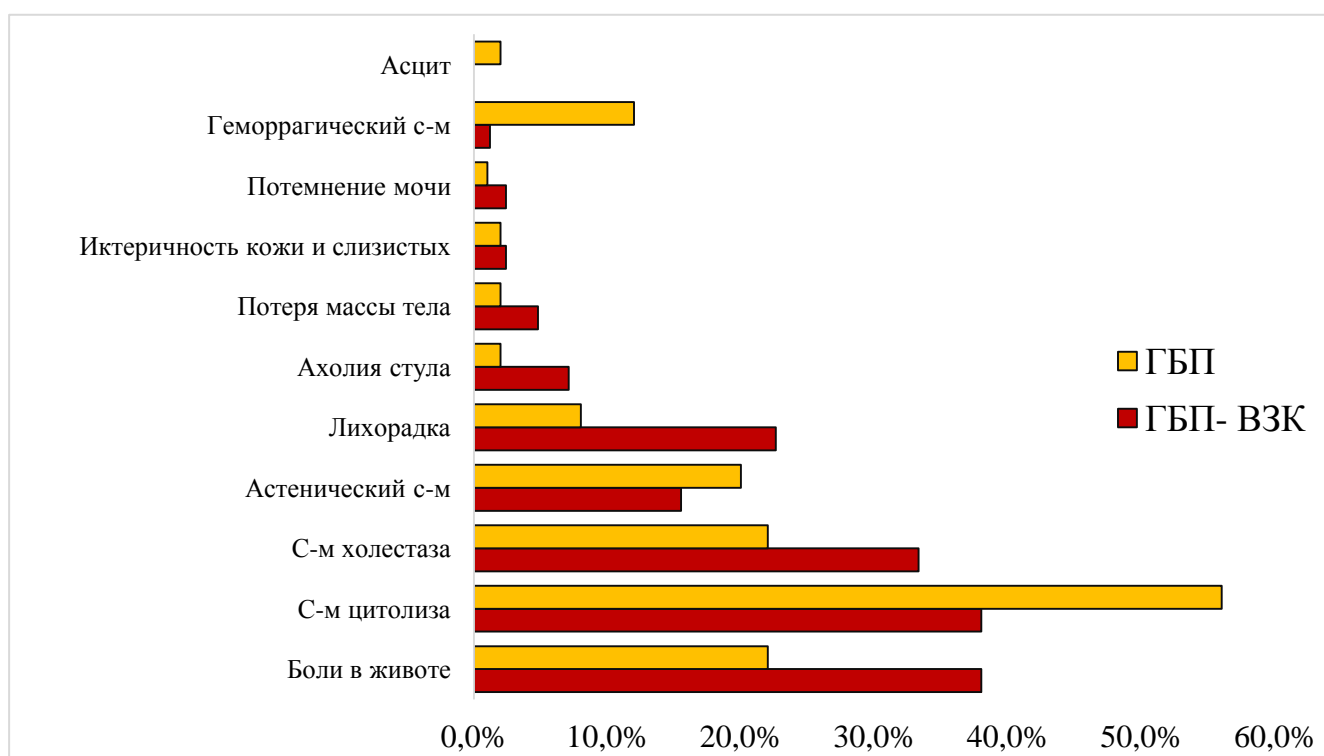


Рисунок 11 – Клинико–лабораторные проявления в дебюте заболевания печени у пациентов основной группы и группы сравнения–II ($n=134$)

В группе с изолированной аутоиммунной ГБП в дебюте заболевания ведущими симптомами были синдром цитолиза и холестаза, абдоминальный болевой и астенический синдромы, в то время как в основной группе преобладала симптоматика поражения кишечника.

4.3. Особенности семейного анамнеза

Установлено, что среди родственников пациентов с изолированным поражением печени, обнаружен отягощенный семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям в 12% случаев, что незначительно меньше, чем в группе с сочетанным поражением. В группе сравнения–II не обнаружено отягощенности по онкопатологии, однако несколько чаще встречались заболевания печени (10% против 2,4%) по сравнению с основной группой (Таблица 22) и выявлялось несколько родственников с отягощенной наследственностью.

Таблица 22 – Отягощенность семейного анамнеза в группе сравнения–II (n=7)

Вид патологии	Количество пациентов, абс	Количество пациентов, %
Аутоиммунный гепатит	1	2%
Аутоиммунный тиреоидит	1	2%
Псориаз	1	2%
Атопический дерматит	1	2%
Гастрит	1	2%
Сахарный диабет	1	2%
Иммунная тромбоцитопения	1	2%
Болезнь Альцгеймера	1	2%
Язвенная болезнь желудка	2	4%
Гепатит неясной этиологии	2	4%
Цирроз печени	2	4%

4.4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей

У пациентов основной группы по сравнению с изолированным поражением печени установлены следующие особенности (Таблица 23).

- 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.

Таблица 23 – 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.

4.5. Сравнительная характеристика тяжести цирроза печени, а также прогноза выживаемости пациентов с циррозом печени согласно шкалам MELD и PELD.

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, 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 (Таблица 24).

Таблица 24 – Тяжесть цирроза печени и прогноза выживаемости у пациентов основной группы и группы сравнения–II ($n=134$)

Показатель	Группа	Me, Q1–Q3	p
MELD	основная, $n=13$	8 [7,75; 11]	0,375
	сравнения, $n=12$	10 [8; 13]	
Чайлд–Пью	основная, $n=23$	5 [5; 5]	< 0,001
	сравнения, $n=27$	7 [5; 7]	

p – достоверность различий

В группе с сочетанным поражением время от начала клинических проявлений заболевания до диагностики ЦП составило 1 год 5 мес [9 мес; 3 года 2 мес], а в группе с изолированным поражением печени 10 мес [4 мес; 1 год 4 мес]. Таким образом, в группе с изолированным поражением печени формирование

цирроза происходит быстрее, что вероятно обусловлено более ранней верификацией диагноза и началом терапии.

4.6. Спектр аутоантител, выявленных у детей с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии при воспалительных заболеваниях кишечника

Важным диагностическим этапом в скрининге на аутоиммунную ГБП у детей с ВЗК является обнаружение аутоантител (Таблица 25).

Таблица 25 – 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

С наибольшей частотой у пациентов обеих групп выявлялись: ANA и ASMA антитела, которые являются важными маркерами диагностики и мониторинга аутоиммунных заболеваний. Стоит отметить, что в обеих группах пациентов были и те, у кого титры антител были отрицательными, однако их отсутствие не позволяет полностью исключить заболевание ввиду того, что на ранних стадиях пациенты могут быть серонегативны, что затрудняет своевременную диагностику. Anti-LKM-1 обнаружены в небольшом проценте случаев преимущественно при изолированной поражении печени, ввиду низкой частоты АИГ 2 типа у детей.

pANCA антитела обнаружены преимущественно в группе с сочетанным поражением, что можно объяснить высокой частотой ПСХ, который в 88,8% случаев сочетался с ЯК.

4.7. Особенности инструментальных изменений

4.7.1. Эхографические изменения органов брюшной полости

Учитывая гепатоспленомегалию у детей как с сочетанной, так и с изолированной патологией, всем пациентам проводилось УЗИ ОБП с определением размеров печени и селезенки, визуализацией состояния их паренхимы. Выявленные нами изменения представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Эхографические изменения органов брюшной полости у пациентов основной группы

Выявленные изменения	Основная группа (n=84)		Группа сравнения–II (n=50)	
	Количество пациентов, абс	Количество пациентов, %	Количество пациентов, абс	Количество пациентов, %
Гепатомегалия	47	56,0%	29	58%
Неоднородность и гиперэхогенность паренхимы печени	67	79,8%	45	90%
Спленомегалия	31	36,9%	27	54%
Изменения желчевыводящих протоков	15	18,8%	8	16%

В основной группе гепатомегалия отсутствовала у 44,0%, что незначительно выше, чем в группе сравнения–II (42%), а также, у пациентов с сочетанным поражением были менее выражены паренхиматозные изменения печени 20,2% против 10%.

Также, в группе с сочетанным поражением отмечалось большее количество пациентов с отсутствием спленомегалии 60,7% против 46% пациентов, однако в этой группе у (2,4%) выполнена спленэктомия.

Таким образом, в группе с изолированным поражением печени были более выражены анатомические и структурные изменения печени и селезенки, что свидетельствует о более агрессивном течении изолированной аутоиммунной ГБП.

Пример увеличения размеров живота за счет гепатоспленомегалии представлен на Рисунке 12.



Рисунок 12 – увеличение размеров живота за счет гепатоспленомегалии у ребенка 7 лет с АИГ

Анализ ультразвуковых размеров печени, согласно росту пациентов, не выявил значимой разницы между пациентами с сочетанной патологией и изолированным аутоиммунным поражением печени (Таблица 27).

При анализе ультразвуковых размеров селезенки, как и печени, не было получено значимой разницы между пациентами с сочетанной патологией и изолированным поражением печени (Таблица 28).

Таблица 27 – Размеры печени у детей в основной группе и группе сравнения–II на момент первичной госпитализации с учетом роста (n=134)

Рост 93–119 см							
Размер правой доли печени (мм), Ме				Размер левой доли печени (мм), Ме			
Основная группа n=17	Группа сравнения n=8	Норма, Мм	р м-у	Основная группа n=17	Группа сравнения n=8	Норма, мм	р м-у
106,0 [104,25; 107,0]	106,0 [100,0; 111,0]	58,9– 97,5	0,887	61,5 [51,5; 70,75]	62,0 [55,0; 73,0]	47,6– 54,6	0,669
Рост 120–149 см							
Основная группа n=25	Группа сравнения n=18			Основная группа n=25	Группа сравнения n=18		
126,0 [121,5; 130,5]	121,5 [114,25; 128,5]	102,2– 112,6	0,160	75,0 [61,5; 96,0]	71,5 [62,5; 81,0]	54,8– 62,7	0,506
Рост 150–190 см							
Основная группа n=42	Группа сравнения n=24	Норма, мм	р м-у	Основная группа n=42	Группа сравнения n=24	Норма, мм	р м-у
135,5 [127,5; 148]	136,0 [125,0; 146,7]	125,6– 128,7	0,836	59,75 [70,0; 85,5]	64,0 [56,0; 74,75]	65,3– 79,7	0,059

В обеих группах отмечались отклонения ультразвуковых размеров печени и селезенки (Таблица 29).

Согласно ультразвуковой оценке размеров печени в основной группе увеличение отмечалось за счет правой доли, при этом разницы с группой сравнения–II получено не было.

При оценке размеров селезенки установлено, что спленомегалия, как проявление портальной гипертензии в группе пациентов с изолированным поражением преобладает ввиду большей частоты развития цирроза.

Таблица 28 – Размеры селезенки у детей в основной группе и группе сравнения–II на момент первичной госпитализации с учетом роста (n=133)

Рост 60–119 см							
Размер селезенки вертикальный (мм), Me				Размер селезенки горизонтальный (мм), Me			
Основная группа n=17	Группа сравнения n=8	Норма, мм	P м-у	Основная группа n=17	Группа сравнения n=8	Норма, мм	p м-у
83,0 [73,0; 96,5]	82,5 [77,5; 89,7]	61,3– 83,0	0,887	40,0 [35,5; 43,5]	38,5 [33,2; 44,2]	29,7– 41,5	0,711
Рост 120–149 см							
Основная группа n=24	Группа сравнения n=18	Норма, мм	P м-у	Основная группа n=24	Группа сравнения n=18	Норма, мм	p м-у
106,0 [98,0; 133,5]	109,0 [93,7; 124,0]	91,3– 101,4	0,805	51,0 [44,5; 62,0]	49,0 [44,5; 61,0]	44,5– 50,4	0,666
Рост 150–более 170 см							
Основная группа n=42	Группа сравнения n=24	Норма, мм	P м-у	Основная группа n=42	Группа сравнения n=24	Норма, мм	p м-у
118,5 [101,5; 135,0]	119,0 [103,2; 137,7]	107,7– 117,7	0,684	55,5 [47,0; 68,5]	59,0 [49,2; 68,0]	51,7– 58,4	0,505

Примеры выявленных ультразвуковых изменений представлены на Рисунках 13, 14

Таблица 29 – Отклонения ультразвуковых размеров печени и селезенки от нормальных показателей у детей в основной группе и группе сравнения–II на момент первичной госпитализации с учетом роста ($n=133$)

Рост до 119 см				
Показатель	Основная группа		Группа сравнения–II	
	Количество пациентов	Доля отклонения	Количество пациентов	Доля отклонения
Размер правой доли печени	16	94,1%	8	100%
Размер левой доли печени	13	76,5%	5	62,5%
Размер селезенки вертикальный	8	47,0%	4	23,5%
Размер селезенки горизонтальный	7	41,2%	3	17,6%
Рост до 149 см				
Показатель	Основная группа		Группа сравнения–II	
	Количество пациентов	Доля отклонения	Количество пациентов	Доля отклонения
Размер правой доли печени	21	84,0%	14	77,8%
Размер левой доли печени	17	68,0%	14	77,8%
Размер селезенки вертикальный	15	62,5%	11	61,1%
Размер селезенки горизонтальный	13	54,2%	8	44,4%
Рост 170 см и более				
Показатель	Основная группа		Группа сравнения–II	
	Количество пациентов	Доля отклонения	Количество пациентов	Доля отклонения
Размер правой доли печени	31	73,8%	19	79,2%
Размер левой доли печени	13	30,9%	4	16,7%
Размер селезенки вертикальный	21	50%	14	58,2%
Размер селезенки горизонтальный	19	45,2%	13	54,2%

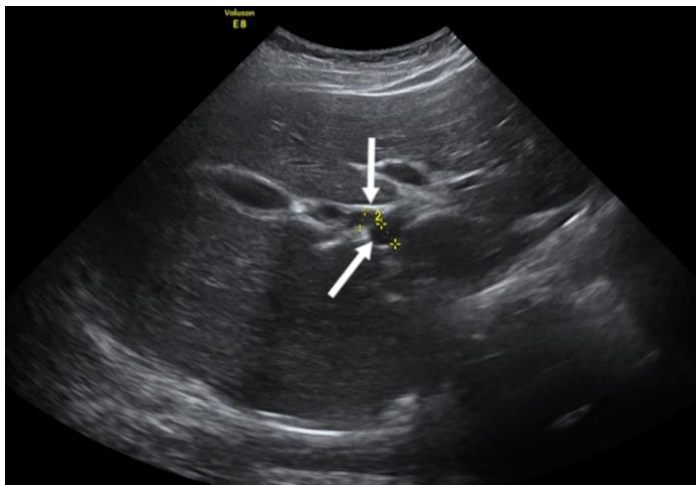


Рисунок 13 – Расширение общего желчного протока (указано стрелками) в структуре ПСХ у пациента 15 лет



Рисунок 14 – Неоднородность паренхимы печени у пациента 13 лет с АИГ

4.7.2. Результаты транзиентной эластометрии печени

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

Данные о стадиях фиброза печени у детей основной группы, выявленных по данным ТЭП, представлены на Рисунке 15.

У пациентов основной группы в равной степени выявляли умеренный фиброз и цирроз.

Наиболее часто 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%) пациент.

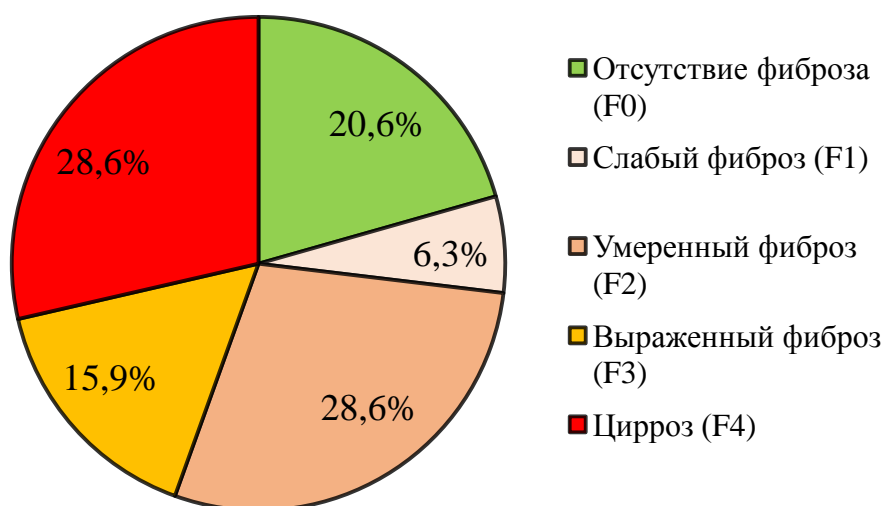


Рисунок 15 – Выраженность фиброза печени у детей основной группы по данным ТЭП ($n=63$)

При анализе фибротических изменений по данным ТЭП у пациентов с изолированным поражением печени больные распределились следующим образом (Рисунок 16).

В группе с изолированным поражением чаще выявляли ЦП и выраженный фиброз. 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.

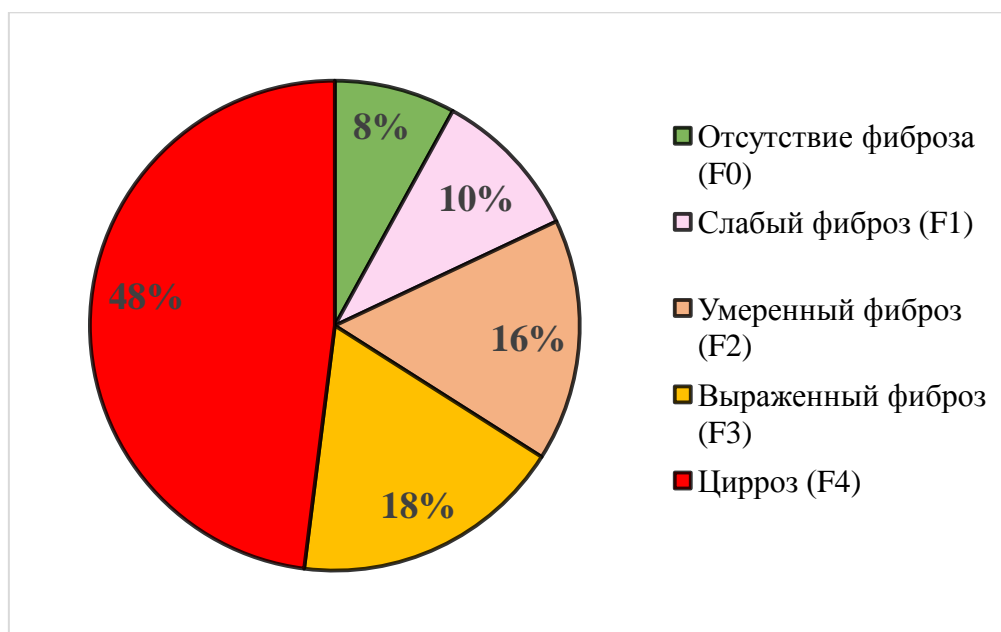


Рисунок 16 – Выраженность фиброза печени у детей группы сравнения–II по данным ТЭП ($n=50$)

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 ($p_{к-у}=0,001$) 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.

Показатели клинического анализа крови и коагулограммы не имели статистически значимых различий у пациентов с различными стадиями фиброза печени, однако были выявлены изменения биохимических показателей крови (Таблица 30).

По мере прогрессирования фиброза печени у детей основной группы отмечалось повышение сывороточных концентраций: АЛТ, АСТ,

свидетельствующее о нарастании активности гепатита; ГГТ и прямого билирубина – о выраженности синдрома холестаза.

Таблица 30 – Особенности изменений лабораторных показателей у пациентов основной группы при различных стадиях фиброза печени, оцененных по данным ТЭП (n=63)

Показатель	Стадия фиброза по шкале METAVIR			$p_{к-у}$
	F0 (n=13)	F1–2 (n=22)	F3–4 (n=28)	
Лейкоциты, 10х9/л	8,63 [6,70; 10,70]	7,89 [5,78; 11,24]	6,34 [4,80; 8,0]	0,031 $p_{0-3/4}=0,029$ $p_{1/2-3/4}=0,032$
АЛТ, Ед/л	23,60 [14,10; 234,60]	65,85 [31,05; 150,15]	79,12 [22,78; 169,65]	0,003 $p_{0-1/2}=0,001$ $p_{0-3/4}=0,003$
АСТ, Ед/л	36,00 [31,84; 40,25]	53,15 [34,62; 111,50]	64,55 [34,95; 127,42]	0,029 $p_{0-1/2}=0,046$ $p_{0-3/4}=0,008$
ГГТ, Ед/л	29,10 [17,20; 60, 92]	99,65 [33,25; 183,80]	94,70 [31,0; 221,55]	0,031 $p_{0-1/2}=0,026$ $p_{0-3/4}=0,012$
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,68 [1,02; 5,62]	1,96 [1,48; 3,28]	3,28 [1,94; 6,28]	0,032 $p_{0-3/4}=0,021$

Примечание. $p_{к-у}$ – критерий Краскела–Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами: $p_{0-1/2}$ – отсутствие фиброза – слабый/умеренный фиброз; $p_{0-3/4}$ – отсутствие фиброза – выраженный фиброз/цирроз; $p_{1/2-3/4}$ – слабый/умеренный фиброз – выраженный фиброз/цирроз.

В группе сравнения–II по мере прогрессирования заболевания отмечалась тенденция к снижению количества тромбоцитов, нарастанию иммунологической активности, нарушение белково – синтетической функции в виде снижения альбумина и различных коагуляционных нарушений (удлинения АЧТВ и ПТВ, снижение ПТИ) (Таблица 31).

Таблица 31 – Особенности изменений лабораторных показателей у пациентов группы сравнения–II при различных стадиях фиброза печени, оцененных по данным ТЭП (n=50)

Показатель	Стадия фиброза по шкале METAVIR			$p_{к-у}$
	F0–F1 (n=9)	F2–F3 (n=17)	F4 (n=24)	
Тромбоциты, 10х9/л	272,5 [208,0; 374,75]	247,5 [180,5; 329,5]	162,5 [126,0; 250,75]	0,003 $p_{2/3-4}=0,012$ $p_{0/1-4}=0,003$
Железо, мкмоль/л	16,03 [13,82; 25,13]	12,65 [8,98; 16,0]	7,85 [5,9; 14,57]	0,035 $p_{0/1-4}=0,010$
IgG, г/л	11,03 [8,08; 12,56]	13,96 [12,08; 17,61]	17,25 [12,83; 23,83]	0,006 $p_{2/3-4}=0,050$ $p_{0/1-4}=0,001$
Альбумин, г/л	43,71 [40,59; 46,77]	41,0 [39,25; 43,2]	38,63 [33,85; 42,20]	0,003 $p_{2/3-4}=0,047$ $p_{0/1-4}=0,001$
АЧТВ, сек	32,85 [29,47; 36,62]	33,25 [29,55; 36,85]	36,75 [33,50; 39,47]	0,021 $p_{0/1-3/4}=0,031$ $p_{0/1-4}=0,017$
ПТВ, сек	13,65 [13,17; 15,2]	14,75 [13,67; 16,3]	16,6 [14,9; 17,57]	0,001 $p_{0/1-4}=0,001$
ПТИ,%	92,5 [76,25; 100,25]	83,5 [73,0; 97,5]	71,5 [64,25; 80,5]	0,005 $p_{2/3-4}=0,010$ $p_{0/1-4}=0,005$

Примечание. $p_{к-у}$ – критерий Краскела–Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами: $p_{0-1/2}$ – отсутствие фиброза – слабый/умеренный фиброз; $p_{0-3/4}$ – отсутствие фиброза – выраженный фиброз/цирроз; $p_{1/2-3/4}$ – слабый/умеренный фиброз – выраженный фиброз/цирроз.

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 ($p = 0,008$).

Как показано на Рисунке 17 чувствительность и специфичность полученной модели составили 70% и 76,9% соответственно. При анализе показателя ЩФ таких корреляций не выявлено.

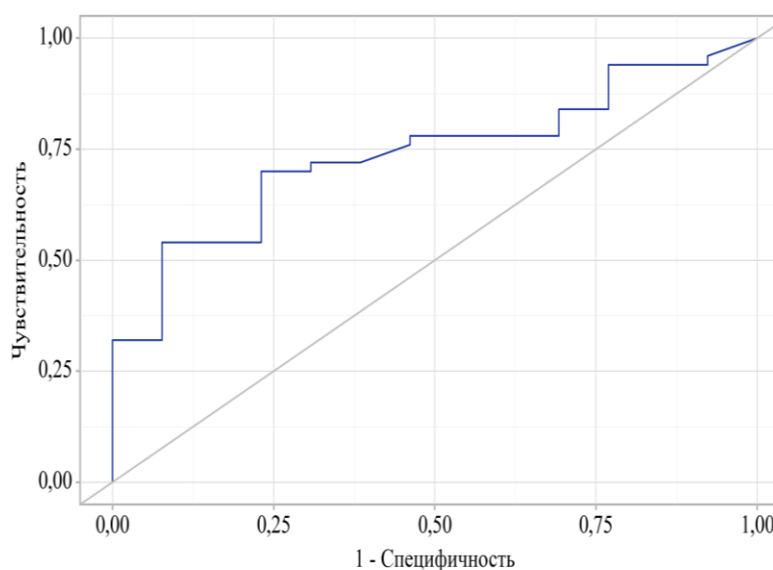


Рисунок 17 – ROC–кривая, характеризующая зависимость фибротических изменений печени от сывороточной концентрации ГГТ

Эндоскопические изменения верхних отделов ЖКТ

Ввиду высоких рисков формирования грозных осложнений, в первую очередь ЦП и портальной гипертензии при прогрессировании заболевания печени, важным этапом обследования являлась оценка верхних отделов ЖКТ на наличие ВРВП и ВРВЖ и риска кровотечения.

ВРВП 1 степени было обнаружено у 4 (5,5%) пациентов, 2-й у 4 (5,5%) и 3-й у 1 (1,4%) ребенка. В группе с изолированным поражением из 50 пациентов 1-я степень ВРВП обнаружена у 6 (12%), 2-я у 1 (2%) и 3-я у 2 (2%) детей. У 1 (2%) пациента было обнаружено ВРВЖ. Полученный результат, вероятно, обусловлен

тем, что в группе с изолированным поражением печени была выше частота цирроза. Визуализация ВРВП представлена на Рисунке 18.

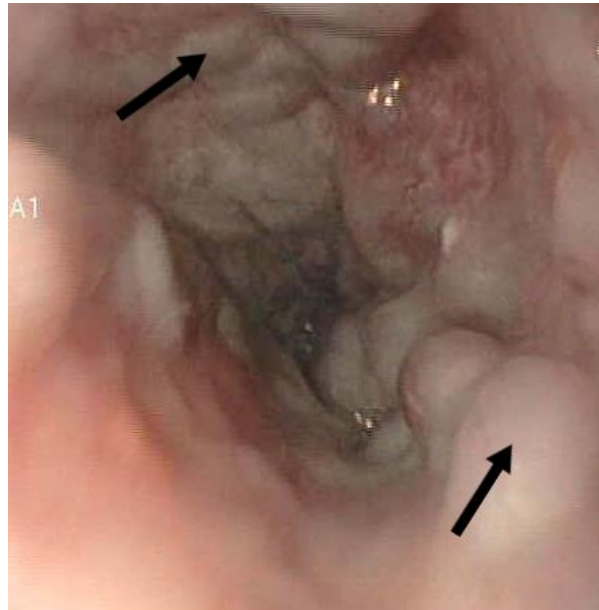


Рисунок 18 – ВРВП 2 степени у пациентки 16 лет с ЦП в исходе ЯК+АИГ

Пациенты с изолированным поражением печени подвержены более выраженному прогрессированию портальной гипертензии при ЦП.

4.7.3. 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.

Для ответа на данный вопрос мы провели анализ параметра сывороточной концентрации коллагена IV типа в обеих группах, а также изучили зависимость концентрации коллагена от степени фиброза (Таблица 32).

Всем параметрам включения в анализ соответствовали 23 пациента основной группы и 33 пациента группы сравнения–II.

Таблица 32 – Выраженность поражения печени у пациентов основной группы и группы сравнения–II по результатам неинвазивных исследований

Показатели	Основная группа (<i>n</i> =23)	Группа сравнения– II (<i>n</i> =33)	<i>p</i> _{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, <i>n</i> пациентов	19,7 [11,7; 30,8]	19,9 [7,6; 31,4]	0,987
• F0, значение			0,625
• F1, значение	11,8 (2)	0	
• F2, значение	21,8 (3)	20,4 (6)	
• F3, значение	19,7 (7)	30,2 (7)	
• F4, значение	16,4 (4,0) 30,8 (7)	18,3 (12) 17,9 (8)	

Примечание. *p*_{к-у} – достоверность различий по критерию Краскела–Уоллиса.

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.

4.7.4. 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 33).

Таблица 33 – 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
<i>Контур печени</i> – бугристый	23 (27,3%)	27 (54,0%)	0,003
<i>Паренхима печени</i> – 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

У большинства пациентов обеих групп выявлены признаки диффузного паренхиматозного процесса в печени в виде ее неоднородности и бугристости контуров, свидетельствующие о выраженных структурных изменениях органа в рамках хронически текущего воспалительного процесса. Изменения были более выражены в группе с изолированным поражением печени, что вероятно обусловлено большей частотой цирроза в данной группе. Пример изменений Рисунке 19.

Поражение внутри и внепеченочных желчных протоков были более выражены в группе с сочетанным поражением, что обусловлено высокой частотой ПСХ (Рисунок 20,21).

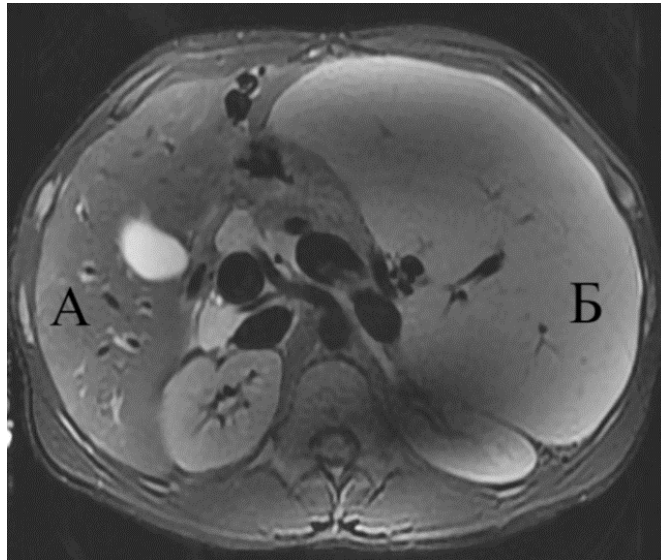


Рисунок 19 – Результаты МРТ ОБП пациента 16 лет с ЦП в исходе АИГ + ПСХ. Гепатомегалия (А) и спленомегалия (Б) в рамках синдрома портальной гипертензии (указано стрелками)

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].

У 4 (4,8%) пациентов основной группы отмечено формирование узлов регенерации, в то время как в группе с изолированным поражением печени данные изменения отмечены у 6 (12%) детей.

Доминантная стриктура общего печеночного протока развилась у 1 (1,9%) пациента мужского пола с фенотипом ПСХ–ЯК.

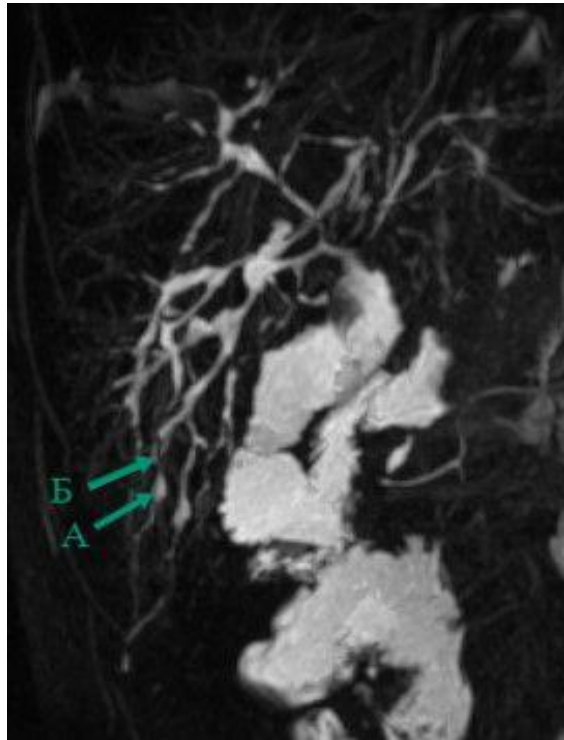


Рисунок 20 – Результаты МРХПГ пациента 17 лет с overlap–синдромом (АИГ+ПСХ). Зоны неравномерного расширения (А) и сужения (Б) внутрипеченочных желчных протоков (указано стрелками)

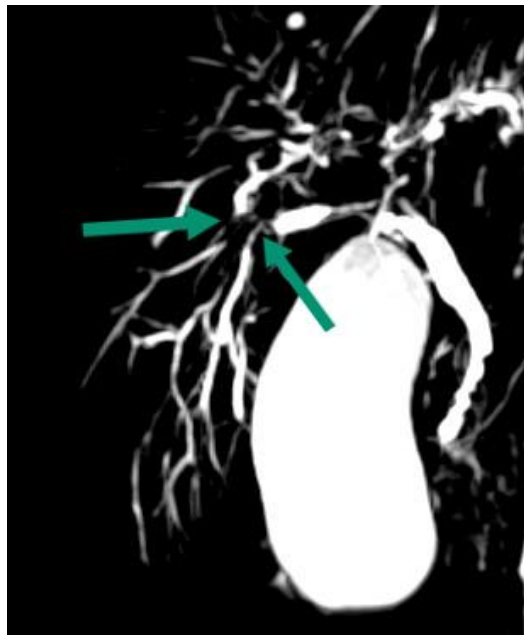


Рисунок 21 – Результаты МРХПГ пациента 15 лет с ПСХ. Зоны сужения внутрипеченочных желчных протоков (указаны стрелками)

Согласно проведенному анализу выявлено, что при сочетанной патологии преобладающей формой аутоиммунного поражения ГБП является ПСХ, в то время как при изолированном поражении – АИГ, при этом в обеих группах пациентов сочетание АИГ+ПСХ является самой распространенной формой overlap-синдрома.

При изолированных формах аутоиммунной ГБП верификация диагноза занимала меньший временной промежуток, что вероятно обусловлено тем, что при сочетанном поражении печени и кишечника клиническая картина вовлечения гепатобилиарной системы в патологический процесс может быть неочевидной, ввиду схожести некоторой клинической симптоматики.

У пациентов с сочетанной патологией в дебюте заболевания преобладали абдоминальный болевой синдром, что вероятно обусловлено активностью ВЗК, а также повышение сывороточных концентраций АЛТ, АСТ и ГГТ. При изолированном аутоиммунном поражении печени преобладали симптомы, характерные для вовлечения в патологический процесс гепатобилиарной системы (иктеричность кожи и слизистых, синдромы цитолиза и холестаза).

У пациентов с изолированным аутоиммунным поражением печени более выражен синдром цитолиза, что обусловлено преобладанием АИГ, а в группе с сочетанным поражением, синдром холестаза, что связано с высокой частотой ПСХ.

Пациенты с изолированным аутоиммунным поражением печени имеют более тяжелое течение ЦП согласно шкале Чайлд-Пью с более выраженными проявлениями портальной гипертензии.

Среди аутоантител, выявляемых у пациентов с сочетанной патологией, наиболее часто обнаруживают рANCA и ANA, а при изолированном поражении печени ASMA и ANA, что свидетельствует о важности данных параметров для диагностики ГБП у детей как с изолированным поражением печени, так и при сочетании с ВЗК и необходимости их исследования.

В рамках хронически текущего воспалительного процесса в печени у пациентов диагностированы изменения в виде увеличения размеров печени и селезенки и неоднородности их паренхимы, что можно обнаружить с применением визуализационных методов диагностики.

Превалирование ПСХ, как причины ЦП в группе с сочетанным поражением, показывает необходимость более тщательного наблюдения за такими пациентами, а полученное значение ГГТ, обладающее достаточной специфичностью, определяет целесообразность включения данного маркера в группу биохимических параметров обязательных к исследованию.

Отсутствие статистически значимых различий в концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови у пациентов с сочетанным и изолированным поражением печени свидетельствует об отсутствии влияния ВЗК на его концентрацию и возможность его применения в качестве неинвазивного маркера фиброобразования не только при изолированном аутоиммунном поражении печени, но и при его сочетании с поражением кишечника.

Пациенты с ЦП, в частности в исходе ПСХ, нуждаются в своевременной диагностике осложнений в виде варикозного расширения вен верхних отделов ЖКТ.

МРТ ОБП с МРХПГ является важным диагностическим методом выявления изменений желчевыводящих путей при ПСХ, однако, он не позволяет диагностировать патологию мелких желчных протоков, в связи с чем при данной форме заболевания его значимость снижается, а такие пациенты нуждаются в проведении биопсии печени.

В отличие от группы с сочетанным поражением, при изолированной аутоиммунной патологии печени по мере нарастания фибротических изменений и прогрессирования заболевания прослеживается тенденция к снижению значений альбумина и тромбоцитов, а также параметров гемостаза. коагулопатия. Это свидетельствует о том, что нарастание воспалительной активности ведет к нарушению функции печени, синдрому гиперспленизма и как следствие изменению вышеуказанных показателей.

ГЛАВА 5. ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЕ СОЧЕТАННОМ И ИЗОЛИРОВАННОМ ПОРАЖЕНИИ

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственной статье: Усольцева О. В., Сурков А. Н., Мовсисян Г. Б. и др. Связь воспалительных заболеваний кишечника с выраженностью поражения печени при аутоиммунной гепатобилиарной патологии: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2022; 21(2):105-112. [9].

5.1. Возрастная, гендерная и нозологическая характеристика пациентов

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 $p=0,220$).

В основной группе по нозологии пациенты распределились следующим образом: 20 (64,5%) – ПСХ, 5 (16,1%) – АИГ, 5 (16,1%) – АИГ+ПСХ, 1 (3,2%) – АИГ+АИХ. В группе сравнения: 17 (51,5%) – АИГ, 5 (15,2%) – ПСХ, 5 (15,2%) – АИГ+ПСХ, 3 (9%) – АИГ+АИХ, 2 (6,1%) – ПБХ, 1 (3%) – АИГ+ПБХ.

Характеристика пациентов представлена в Таблице 34.

По данным Таблицы 34 в основной группе отмечается преобладание пациентов с ПСХ ($p<0,001$) и значительно меньше число пациентов с АИГ ($p<0,003$), что обусловлено большей частотой АИГ в женской популяции. При этом overlap

синдромы встречались с равной частотой, а ПБХ был только в группе сравнения–II.

Таблица 34 – Основные характеристики пациентов на момент проведения биопсии печени

Параметр	Основная группа (n=31)	Группа сравнения–II (n=33)	<i>p</i>
Возраст, годы	12 лет 7 мес [7 лет 5 мес; 15 лет 2 мес]	11 лет [8 лет 1 мес; 14 лет]	0,493
Пол, абс. (%)	женский 15 (48,4%); мужской 16 (51,6%)	женский 20 (60,6%); мужской 13 (39,4%)	0,220
Формы ГБП			
ПСХ	20 (64,5%)	5 (15,2%)	<0,001
АИГ	5 (16,1%)	17 (51,5%)	<0,003
Overlap–синдром	6 (19,3%)	9 (27,2%)	0,455
ПБХ	0	2 (6,1%)	0,164

5.2. Особенности патоморфологических изменений ткани печени и световой микроскопии

Анализ морфологических особенностей у детей выявил следующие интересные закономерности (Таблица 35):

У пациентов с сочетанной патологией, включающей поражение кишечника и печени, чаще выявлялся склероз желчных протоков, свидетельствующий о длительно текущем воспалительном процессе и как следствие поражении внутри- и внепеченочных желчных протоков. Также отмечалась пролиферация желчных протоков, 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.

Обнаружено, что характер воспалительного инфильтрата в обеих группах пациентов преимущественно представлен лимфоцитами и плазмócитами, что подтверждает иммунный генез повреждения печени.

Таблица 35 – Морфологические изменения печени и желчевыводящих путей (n=64)

Параметр	Основная группа (n=31), абс; %	Группа сравнения–II (n=33), абс; %
Расширение портальных трактов	11 (35,5%)	15 (45,5%)
Склероз желчных протоков	17 (54,8%)	9 (27,3%)
Пролиферация желчных протоков	27 (87,1%)	14 (42,4%)
Просвет желчных протоков: • неразличимый/плохоразличимый	8 (25,8%)/ 9 (29,0%)	5 (15,2%) /14 (42,4%)
Размер гепатоцитов: • разноразмерные/увеличенные	9 (29,0%)/ 2 (6,5%)	12 (36,4%)/ 1 (3,0%)
Балочное строение гепатоцитов: • нарушено (неразлично)	7 (22,6%)	13 (39,4%)
Моноцеллюлярный некроз	6 (19,4%)	4 (12,1%)
Воспалительные инфильтраты	28 (90,3%)	32 (97,0%)
Тельца Каунсильмена	6 (19,4%)	4 (12,1%)
Концентрический фиброз по типу «луковой шелухи»	13 (41,9%)	6 (18,2%)
Розетки гепатоцитов	4 (12,9%)	11 (33,3%)
Аденоматоидные структуры	4 (12,9%)	12 (36,4%)
Замурованные гепатоциты	6 (19,4%)	8 (24,2%)
Дву – многоядерные гепатоциты	13 (41,9%)	7 (21,2%)

Специфические гистопатологические признаки, в виде перидуктального фиброза по типу «луковой шелухи» (Рисунок 22), представленного пучками соединительной ткани, расположенными концентрически вокруг пораженных желчных протоков, чаще встречались у пациентов с ПСХ и overlap-синдромом, а

«розетки» гепатоцитов, образовавшиеся в результате перигепатоцеллюлярного фиброза наблюдались у детей с АИГ.

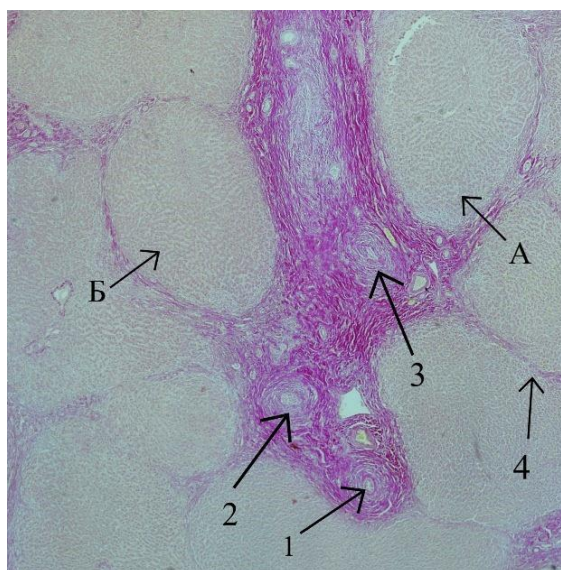


Рисунок 22 – Результаты световой микроскопии: морфологический материал печени пациента 15 лет с ЦП в исходе ПСХ. Стрелками 1,2,3 указаны зоны перидуктального фиброза, 4 – фиброзные септы, А, Б – ложные дольки. Окраска пикрофуксином по методу Ван Гизона. Увеличение 4х

При анализе выраженности гистологической активности нами было установлено, что как в основной группе, так и в группе сравнения–II у большей части пациентов активность воспаления печени была выражена в минимальной степени (A1), либо отсутствовала (A0).

У значительно меньшего количества детей зафиксирована умеренная (A2) и выраженная (A3) гистологическая активность воспаления печени. Распределение больных по этому признаку в сравниваемых группах было сопоставимым.

Фибротические изменения (F0–F4) по результату морфологического исследования биоптатов печени обнаружены у всех пациентов за исключением одного пациента из группы сравнения–II.

Выраженный фиброз (29% и 36,4%) и цирроз (32,3% и 27,3%) печени в основной группе и группе сравнения–II были зафиксированы примерно с одинаковой частотой.

При анализе совпадений выраженности фибротических изменений по данным ТЭП с биопсией печени в основной группе таковые получены у 14 человек (45,0%), в группе сравнения–II – у 27 человек (81,8%).

Стоит отметить, что больший процент совпадений в основной группе приходился на ЦП – 6 (42,9%), а в группе сравнения–II на выраженный фиброз – 9 (40,7%). Полученные результаты представлены в Таблице 36.

Таблица 36 – 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)	$p_{к-у}$
<i>Выраженность активности воспаления печени</i>			
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%)	
<i>Выраженность фиброза печени (по шкале METAVIR)</i>			
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.

В группе с сочетанным поражением у пациентов отмечались фибротические изменения паренхимы печени от F2 до F4, в то время как в группе с изолированным поражением диапазоном изменений варьировал от F0 до F4, что обусловлено более агрессивным течением патологии печени.

5.3. 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.

Среди особенностей отложения коллагена IV типа в ткани печени можно отметить следующие (Рисунок 23, 23, 25): при минимальной стадии фиброза печени (F1 по METAVIR) его отложение происходит вдоль портальных трактов, при умеренной (F2) – в портальных трактах и по ходу порто–портальных септ, при выраженной (F3) – вдоль портальных трактов по ходу формирующихся порто–портальных и портоцентральных септ, при циррозе печени (F4) – коллаген IV типа занимает 50% и более объема ткани печени, выстилая сформированные ложные дольки.

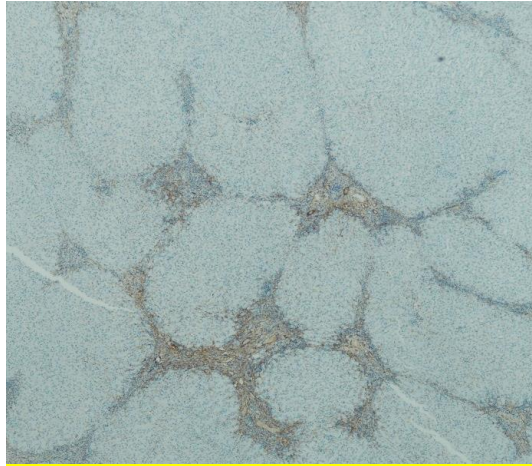


Рисунок 23 – Световая микроскопия: Отложение коллагена IV типа в портальных трактах и по ходу порто–портальных септ у пациента с умеренным фиброзом печени на фоне АИГ. Увеличение 4х

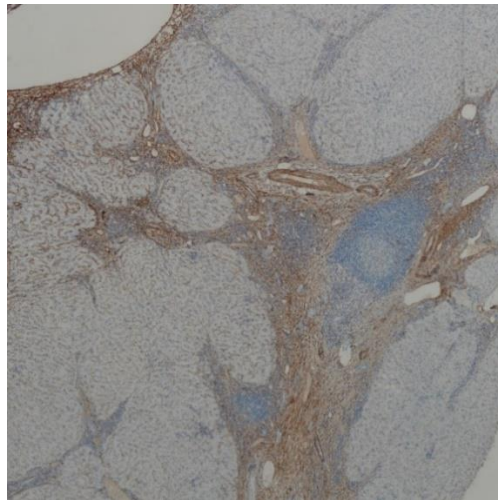


Рисунок 24 – Световая микроскопия: Отложение коллагена IV типа вдоль портальных трактов у пациента с выраженным фиброзом печени на фоне overlap–синдрома. Увеличение 4х

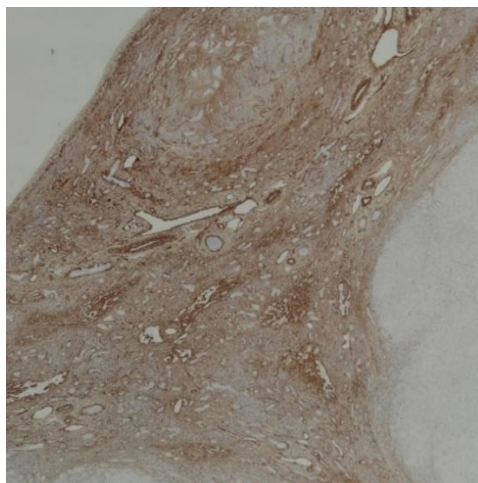


Рисунок 25 – Световая микроскопия: Отложение коллагена IV типа в «ложных дольках» с циррозом печени в исходе overlap–синдрома. Увеличение 4х

Таким образом, по мере замещения нормальной ткани печени фиброзной, можно увидеть нарастание площади отложения коллагена, как при изолированном, так и при сочетанном поражении печени. При этом сама визуализация характера отложения коллагена также позволяет оценить степень фиброза.

5.4. Особенности лабораторных изменений

Еще одной нашей целью было определить, существует ли взаимосвязь между лабораторной и гистологической активностью и как изменяются ключевые показатели функции печени по мере прогрессирования фибротических изменений (Таблица 37).

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.

Таблица 37 – Лабораторные изменения у детей основной группы при различной выраженности гистологической воспалительной активности (n=31)

Показатель	Норма	Гистологическая воспалительная активность по шкале METAVIR			<i>p</i>
		A0 (n=11)	A1 (n=12)	A2–A3 (n=8)	
Гемоглобин, г/л	120–155	124 [111,67; 136,33]	123 [110,77; 135,4]	113 [101,71; 125,79]	$p_{к-у}=0,420$
Тромбоциты, $10 \times 9/л$	150–440	349,0 [319,5; 378]	346,0 [281,5; 410,5]	177,5 [148,5; 255,5]	$p_{к-у}=0,010$ $p_{2/3-0}=0,021$ $p_{2/3-1}=0,021$
Лейкоциты, $10 \times 9/л$	4,5– 11,5	7,71 [5,28; 10,15]	8,57 [7,23; 9,99]	5,0 [2,96; 6,88]	$p_{к-у}=0,102$
Нейтрофилы, $10 \times 9/л$	1,1–5,8	2,87 [1,85; 4,56]	3,88 [2,89; 4,50]	1,78 [1,43; 2,94]	$p_{к-у}=0,195$
СОЭ, мм/час	2–20	23 [7; 34]	14 [9; 36,25]	11,5 [10; 21,75]	$p_{к-у}=0,917$
АЛТ, МЕ/л	<40	61,7 [23,65; 74,90]	36,7 [17,29; 197,78]	75,47 [32,31; 114,37]	$p_{к-у}=0,665$
АСТ, МЕ/л	<42	51,0 [31,16; 76,25]	44,37 [30,48; 127,39]	62,65 [33,95; 135,64]	$p_{к-у}=0,769$

Продолжение Таблицы 37

Общий белок, г/л	60–80	77,14 [74,55; 79,72]	77,20 [72,63; 81,76]	75,90 [70,25; 81,56]	$p_{к-у}=0,880$
Альбумин, г/л	38–54	39,27 [36,07; 42,46]	42,21 [40,07; 44,34]	39,01 [35,65; 42,36]	$p_{к-у}=0,144$
Билирубин общий, мкмоль/л	3,7–20,5	12,5 [10,0; 15,2]	10,5 [5,64; 13,72]	11,5 [10,25; 16,12]	$p_{к-у}=0,615$
Билирубин прямой, мкмоль/л	<5,1	3,5 [1,96; 3,97]	1,98 [1,37; 3,02]	2,48 [1,55; 5,37]	$p_{к-у}=0,561$
ГГТ, МЕ/л	5–35	102,2 [38,45; 194,6]	54,54 [31,88; 189,05]	30,96 [14,8; 131,07]	$p_{к-у}=0,564$
ЩФ, Ед/л	60–400	214,0 [160,5; 368,5]	296,49 [175,20; 413,22]	234,5 [140,09; 788,62]	$p_{к-у}=0,914$
Ig G, г/л	7,59–15,5	15,69 [12,33; 19,05]	17,58 [14,05; 21,10]	18,18 [14,07; 22,29]	$p_{к-у}=0,541$
ПТИ %	70–120	86, [78,5; 94,5]	80,5 [74,75; 89]	74,0 [68,25; 89,5]	$p_{к-у}=0,531$
АЧТВ, сек	28– 37,9	31,4 [28,15; 32,3]	33,5 [31,38; 34,53]	34,55 [33,42; 37,77]	$p_{к-у}=0,034$ $p_{2/3-0}=0,030$
Фибриноген	2,12–4,33	3,17 [2,49; 3,85]	3,08 [2,65; 3,51]	3,26 [2,40; 4,13]	$p_{к-у}=0,954$

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

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 (Таблица 38). Вышеописанное подтверждает отсутствие прямой связи между морфологической и лабораторной активностью.

Таблица 38 – Особенности лабораторных изменений у детей группы–II при различной выраженности гистологической воспалительной активности (n=33)

Показатель	Норма	Гистологическая воспалительная активность по шкале METAVIR			<i>p</i>
		A0 (n=8)	A1 (n=16)	A2–A3 (n=9)	
Гемоглобин, г/л	120–155	130,75 [110,51; 150,99]	127,31 [118,98; 135,65]	118,56 [105,78; 131,33]	$p_{к-у}=0,359$
Тромбоциты, $10 \times 9/л$	150–440	203,75 [107,03; 300,47]	248,06 [196,29; 299,83]	271,11 [189,87; 352,36]	$p_{к-у}=0,411$
Лейкоциты, $10 \times 9/л$	5,8–13,6	6,17 [3,88; 6,65]	6,04 [5,33; 7,32]	5,9 [4,98; 7,12]	$p_{к-у}=0,663$
Нейтрофилы, $10 \times 9/л$	1,1–5,8	2,17 [1,46; 2,88]	2,77 [2,09; 3,45]	2,24 [1,68; 2,81]	$p_{к-у}=0,335$
СОЭ, мм/час	2–20	9,50 [4,69; 14,31]	13,94 [8,47; 19,40]	18,78 [5,78; 31,78]	$p_{к-у}=0,277$
АЛТ, МЕ/л	<40	122,7 [90,25; 190,40]	31,54 [19,97; 87,82]	122,7 [81,67; 354,7]	$p_{к-у}=0,029$
АСТ, МЕ/л	<42	137,25 [60,32; 216,15]	38,67 [24,42; 73,03]	87,24 [56,62; 319,5]	$p_{к-у}=0,020$ $p_{I-O}=0,045$
Общий белок, г/л	60–80	77,7 [74,23; 80,53]	75,24 [72,25; 78,71]	77,48 [75,98; 85,68]	$p_{к-у}=0,462$
Альбумин, г/л	32–45	44,3 [40,72; 46,52]	41,7 [39,02; 42,50]	42,2 [39,45; 42,75]	$p_{к-у}=0,089$
Билирубин общий, мкмоль/л	3,7–20,5	29,55 [18,92; 47,62]	13,85 [11,42; 15,52]	14,41 [11,19; 15]	$p_{к-у}=0,027$ $p_{I-O}=0,031$
Билирубин прямой, мкмоль/л	<5,1	4,21 [3,05; 7,65]	2,20 [1,76; 2,64]	2,55 [1,39; 3,67]	$p_{к-у}=0,148$

Продолжение Таблицы 38

ГГТ, МЕ/л	5–35	40,75 [20,32; 63,8]	19,85 [15,65; 32,95]	26,65 [21,5; 38,6]	$p_{к-у}=0,295$
ЩФ, Ед/л	60–400	202 [86,83; 317,17]	176,02 [119,38; 232,66]	274,56 [192,62; 356,51]	$p_{к-у}=0,134$
Ig G, г/л	7,16– 17,11	17,11 [11,15; 23,07]	16,58 [13,14; 20,01]	16,7 [12,11; 21,30]	$p_{к-у}=0,982$
ПТИ %	70–120	75,62 [67,1; 84,15]	77,5 [73,33; 86,67]	82,0 [72,2; 89,35]	$p_{к-у}=0,614$
АЧТВ, сек	29,8– 35,3	34,96 [33,26; 36,67]	33,26 [32,08; 35,56]	34,96 [32,08; 37,83]	$p_{к-у}=0,592$
Фибриноген	2,12– 4,33	2,73 [2,29; 3,17]	2,74 [2,4; 3,07]	2,95 [2,59; 3,31]	$p_{к-у}=0,624$

Примечание. $p_{к-у}$ – достоверность различий по критерию Краскелла–Уоллиса, p_{0-1} – достоверность различий по критерию Манна–Уитни между пациентами с А0 и А1.

5.5. 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 39).

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 39 – 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.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

В связи с сохраняющимися случаями гиподиагностики и несвоевременного начала терапии аутоиммунных форм ГБП и ВЗК приводим описания клинических примеров пациентов, наблюдавшихся в гастроэнтерологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Клинический пример №1

Девочка А., 2010 г. р., наблюдается в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2022 г. с диагнозом: Аутоиммунный гепатит 1 типа. Выраженный фиброз печени (F3 по шкале METAVIR). Язвенный колит, проктит (E1), отсутствие тяжелой атаки в анамнезе (S0), PUCAI 5 баллов.

Из анамнеза: ребенок от 1 - й беременности, 1-х родов. Беременность протекала на фоне гайморита на 8 месяце (мать получала антибактериальную терапию). Роды на 40 неделе. При рождении: масса тела 3100 г, длина тела 53 см., оценка по шкале APGAR 9/9 баллов. **Наследственность:** не отягощена. **Больна** с возраста 11 лет 8 мес., когда после отдыха на море отмечалась лихорадка до 38,5*С, сохраняющаяся в течение 3–х дней. Госпитализирована по месту жительства, где получала инфузионную и антибактериальную терапию. После выписки, вновь лихорадка до субфебрильных цифр, боли в поясничной области справа, боли в ногах, головные боли. Проконсультирована гастроэнтерологом: **при осмотре** печень + 3 см из под края правой реберной дуги, селезенка +2-3 см. из под края левой реберной дуги. В **биохимическом анализе крови:** АЛТ 384 Ед/л, АСТ 313 Ед/л, ГГТ 90 Ед/л, общий белок 100 г/л, IgG 49 г/л. Вирусные гепатиты исключены. Назначена терапия УДХК. Девочка направлена в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Жалобы при поступлении: боль в правом подреберье, боли в ногах, головные боли и головокружения, кожный зуд. **При осмотре:** Печень + 4 см

справа по среднеключичной линии, +3 см по левой парастернальной. При пальпации край печени острый, несколько уплотненный, пальпация безболезненна. Селезенка + 1–1,5 см, несколько уплотнена. Стул оформленный, без примесей, окрашенный.

Лабораторно у ребенка отмечалась анемия легкой степени, выраженный цитоллиз, холестаза, а также повышение маркеров иммунологической активности и вторичная коагулопатия (Таблица 40).

Маркеры аутоиммунного поражения: антинуклеарный фактор (АНФ–Her2) 1:2560 (значительно повышен), антитела к растворимому антигену печени (SLA/LP) +++.

Таблица 40 – Данные лабораторного обследования пациентки А., 11 лет 8 мес на момент первичной госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Показатели	Единицы измерения	Референсные значения	Результат
Гемоглобин	г/л	120–155	112
СОЭ	мм/час	2–20	61
АЛТ	Ед/л	<40	574,12
АСТ	Ед/л	<42	571,25
Общий белок	г/л	60–80	101,11
ГГТ	Ед/л	5 – 35	75,24
Ig G	г/л	6,98–15,6	38,46
МНО	<>	0,97–1,3	1,51
ПТИ	%	70–120	51
АЧТВ	сек	28–37,9	40

УЗИ ОБП: печень умеренно увеличена, правая доля 146 мм, левая доля 71 мм. Паренхима диффузно неоднородная, повышенной эхогенности, сосудистый рисунок усилен, стенки сосудов уплотнены, преимущественно крупных ветвей; Воротная вена 9,8 мм. Селезенка увеличена 164x76 мм. Паренхима однородная, средней эхогенности. Селезеночная вена не расширена.

ТЭП: выраженный фиброз печени (F3 по шкале METAVIR). Медиана значений плотности 10,1 кПа.

МРТ ОБП с МРХПГ: печень неправильной формы, увеличена, нижний край правой доли закруглен, висцеральный контур неровный. Структура диффузно неоднородная с фиброзно-очаговыми изменениями. Воротная вена до 11 мм. Внутри и внепеченочные протоки не изменены. Селезенка выражено увеличена, структура ее однородна.

ЭГДС: Эрозивный бульбит.

Офтальмолог: данных за увеит нет.

На основании проведенного обследования с высокой долей вероятности у ребенка заподозрено течение аутоиммунного гепатита, однако, учитывая высокую иммунологическую активность, выявленные положительные аутоантитела и подозрение на системную красную волчанку девочка была проконсультирована врачом–ревматологом: учитывая превалирование клинической картины аутоиммунного гепатита над клиникой системной красной волчанки (отсутствие кожной патологии, артрита, полисерозита, фотосенсибилизации и язвенного поражения слизистых) при схожих иммунологических и гематологических проявлениях заболевания, в настоящее время у пациента недостаточно данных за ревматическое заболевание, в том числе за системную красную волчанку.

После полного дообследования, девочке верифицировано течение аутоиммунного гепатита 1 типа. Начата системная ГКС терапия преднизолоном 1 мг/кг/сутки с последующим переходом на поддерживающую дозу и иммуносупрессивная терапия азатиоприном 1 мг/кг/сутки, продолжена терапия УДХК 15 мг/кг/сут, а также назначена терапия витамином К.

В возрасте 12 лет 4 месяцев поступила для катамнеза. В межгоспитальный период появились жалобы на боли в животе, кашицеобразный стул.

При осмотре: Печень + 2 см справа по среднеключичной линии, +3 см по левой парастернальной. При пальпации край печени острый, несколько уплотненный, пальпация безболезненна. Селезенка + 1–1,5 см, несколько уплотнена. Стул кашицеобразный, без примесей, окрашенный. Данные лабораторного обследования представлены в Таблице 41.

Таблица 41 – Данные лабораторного обследования пациентки А., 12 лет 4 мес на момент повторной госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Показатели	Единицы измерения	Референсные значения	Результат
Гемоглобин	г/л	120–155	127
СОЭ	мм/час	2–20	9
АЛТ	Ед/л	<40	19,38
АСТ	Ед/л	<42	27,6
Общий белок	г/л	60–80	83,51
ГГТ	Ед/л	5–35	20,37
Ig G	г/л	6,98–15,6	20,94
ПТИ	%	70–120	76

На фоне проводимой терапии отмечается нормализация маркеров цитолиза и холестаза, снижение иммунной активности. Титр АНФ снизился до 1:1280, SLA/LP отрицательно.

Фекальный кальпротектин 289,25 мкг/г.

УЗИ ОБП: печень умеренно увеличена, правая доля 142 мм, левая доля 75 мм. Паренхима диффузно неоднородная, повышенной эхогенности, сосудистый рисунок усилен, стенки сосудов уплотнены, преимущественно крупных ветвей; Воротная вена 8,8 мм. Селезенка увеличена 148x75 мм. Паренхима однородная, средней эхогенности. Селезеночная вена не расширена.

ТЭП: выраженный фиброз печени (F3 по шкале METAVIR). Медиана значений плотности 9,5 кПа.

МРТ ОБП с МРХПГ: печень неправильной формы, увеличена, нижний край правой доли закруглен, висцеральный контур неровный. Структура выражено диффузно неоднородная за счет периваскулярного фиброза. Воротная вена до 11 мм. Внутри и внепеченочные протоки не изменены. Селезенка выражено увеличена, структура ее однородна.

ЭГДС: Минимальные эндоскопические признаки рефлюкс-эзофажита.

Колоноскопия: слизистая всех отделов розовая, бархатистая. Просвет осмотренных отделов толстой кишки не деформирован, в ободочной и прямой кишке слизистая гиперемирована, с множественными эрозиями (Рисунок 26).



Рисунок 26 – Колоноскопия пациентки А., 12 лет 4 мес: эрозии слизистой оболочки кишечника (указаны стрелкой).

Девочке выставлен диагноз «Язвенный колит, проктит (E1), отсутствие тяжелой атаки в анамнезе (S0), PUCAI 5 баллов».

Назначена противовоспалительная терапия месалазином 60 мг/кг/сут, местная противовоспалительная терапия препаратами аminosалициловой кислоты. Продолжена иммуносупрессивная и системная ГКС терапия в комбинации с УДХК.

Таким образом, на фоне проводимой системной ГКС и иммуносупрессивной терапии АИГ достигнута нормализация лабораторных показателей цитолиза (АЛТ, АСТ) и иммунологической активности (IgG), однако присоединилось поражение кишечника. Данный клинический пример демонстрирует классическую форму аутоиммунного поражения печени при сочетании с патологией кишечника у лиц женского пола в виде АИГ в сочетании с ЯК.

Показана важность обширного диагностического поиска и назначения рациональной терапии поражения печени.

Клинический пример №2

Мальчик Д., 2005 г.р., наблюдается в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2019 г. с диагнозом: Минимальный фиброз печени (F1 по шкале METAVIR) в исходе ПСХ. Язвенный колит, тотальный (E4), отсутствие тяжелой атаки в анамнезе (S0), низкая степень активности (PUCAI 10 баллов), гормонозависимый вариант.

Из анамнеза известно: мальчик от 1-й беременности, 1-х родов, протекавших без особенностей. При рождении: масса тела 3650 г, длина – 54 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. С возраста 13 лет стал отмечать повышение температуры тела до 39°C.

При обследовании **в клиническом анализе крови:** СОЭ 45 мм/ч, **в биохимическом анализе крови:** ГГТ до 176 Ед/л.

УЗИ ОБП: расширение внутри и внепеченочных участков билиарного тракта, мезаденит.

На фоне антибактериальной и гепатопротекторной терапии отмечался некоторый положительный эффект, однако изменения лабораторных показателей сохранялись.

В возрасте 14 лет присоединился разжиженный стул, снижение аппетита, потеря массы тела на 3,5 кг за 3 мес., бледность, вялость, периорбитальные тени, периодическое головокружение.

Лабораторно цитолиз до 2-х норм, ГГТ 442 Ед/л, ЩФ 547 Ед/л, КФК 754 Ед/л, рANCA – 1:2560.

Фекальный кальпротектин: 1800 мкг/г.

УЗИ ОБП: гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы. Умеренная дилатация главных долевого желчных протоков. Значимое увеличение линейных размеров желчного пузыря.

Колоноскопии: слизистая оболочка на всем протяжении ярко-гиперемированная, шероховатая, пестрого вида за счет множественных

микроабсцессов, сливающихся между собой. Отмечаются поверхностные дефекты слизистой оболочки.

По результатам обследования был установлен диагноз: Язвенный колит, впервые выявленный, тотальный, среднетяжелая атака. Назначена терапия месалазином из расчета 60 мг/кг/сут, азатиоприном 1 мг/кг/сут, однако, на фоне терапии симптоматика сохранялась.

Для дальнейшего обследования был направлен в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

По данным осмотра: кожный покров бледно-розовый. Живот мягкий безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень +1 см из под края реберной дуги, мягко-эластической консистенции. Селезенка не пальпируется. Стул от кашицеобразного до разжиженного, 3–4 раза в сутки, без примесей крови и слизи.

Данные лабораторного обследования представлены в Таблице 42.

Таблица 42 – Данные лабораторного обследования пациента Д., 14 лет на момент первичной госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Показатели	Единицы измерения	Референсные значения	Результат
Гемоглобин	г/л	120–155	109
Лейкоциты	10 ⁹ /л	4,5–11,5	13,44
Тромбоциты	10 ⁹ /л	150–440	550
СОЭ	мм/час	2–20	65
АЛТ	Ед/л	<40	28
АСТ	Ед/л	<42	34
Общий белок	г/л	60–80	84,07
Альбумин	г/л	32–45	45
ГГТ	Ед/л	5 – 35	48
Ig G	г/л	7,16 – 17,11	16,97
Ig M	г/л	0,47 – 2,49	1,95
Ig A	г/л	<5	1,36
СРБ	мг/л	<5	17,2
Фекальный кальпротектин	мкг/г	<30	500

У пациента отмечалась анемия, тромбоцитоз и ускорение СОЭ, синдром холестаза. Синдрома цитолиза, иммунологической активности не зафиксировано. Титры печеночно–специфических аутоантител (ANA, anti–LKM1, AMA–M2, anti–ds–DNA) – отрицательные.

УЗИ ОБП: печень увеличена, размер правой доли 150 мм, левой доли 75 мм. Паренхима неоднородная, повышенной эхогенности, утолщены стенки внутрипеченочных желчных протоков. Воротная вена расширена до 10 мм. Селезенка не увеличена, размером 125x64 мм. Паренхима однородная, средней эхогенности. Селезеночная вена не расширена.

Колоноскопия: правосторонний колит с геморрагическим компонентом. Постъязвенные рубцы в дистальном отделе сигмовидной кишки. Проктит.

ЭГДС: Антральный очаговый гастрит. Дуоденит. Дуодено–гастральный рефлюкс.

ТЭП: умеренный фиброз печени (F2 по шкале METAVIR). Медиана значений плотности 8,0 кПа.

МРТ ОБП с МРХПГ: печень увеличена, контуры печени ровные, четкие. Паренхима диффузно неоднородная с признаками фиброзных изменений. Внутрипеченочные протоки не расширены, прослеживаются до сегментарных и субсегментарных отделов, контуры неровные. Внепеченочные протоки неравномерного калибра: с признаками неравномерного сужения и расширения, контуры протоков неровные. Диаметр правого долевого протока до 2,5 мм; левого – до 6,5 мм, общий печеночный варьирует от 2 до 9,5 мм, холедох сужен до 2 мм. Контуры неровные, чередующиеся участки расширения и сужения диаметра. Пузырный проток извитой, калибром до 2 мм, контуры неровные (волнистые). Селезенка не увеличена, паренхима однородная.

Биопсия печени: Хронический перипортальный гепатит низкой степени активности. Индекс гистологической активности по Knodell– 4 баллов (I–A, II – C, III – B). Индекс склероза по Десмет – 2 балла (умеренный), перигепатоцеллюлярный фиброз, фиброз стенок центральных вен. По шкале

МЕТAVIR: А (гистологическая активность) – А1 (рmn–0; ln–1), F – 2. Пролiferация желчных протоков, перидуктальный фиброз.

Ребенку выставлен диагноз: Язвенный колит, правосторонний (E3), отсутствие тяжелой атаки в анамнезе (S0), низкая клиническая степень активности (PUCAI 10 баллов). Умеренный фиброз печени (F2 по шкале МЕТAVIR) в исходе первичного склерозирующего холангита.

Рекомендовано: противовоспалительная терапия месалазином 60 мг/кг/сут, иммуносупрессивная терапия азатиоприном 1,5 мг/кг/сут, системная ГКС терапия преднизолоном 1 мг/кг/сут, гепатопротекторная и антифибротическая терапия УДХК 20 мг/кг/сут.

При госпитализации в возрасте 15 лет 4 мес. поступил с жалобами на слабость, кашицеобразный стул 2 раза в сутки.

При осмотре: кожный покров бледно–розовый. Аппетит сохранен. Живот мягкий безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена, мягко–эластической консистенции, селезенка не пальпируется. Стул 2 раза в сутки, кашицеобразный, без примесей.

По данным лабораторного обследования (Таблица 43).

Таблица 43 – Результаты лабораторного обследования пациента Д. 15 лет 4 мес. в динамике через 1,5 года от первичной госпитализации

Показатели	Единицы измерения	Референсные значения	Результат
Гемоглобин	г/л	120–155	135
Лейкоциты	10 ⁹ /л	4,5–11,5	6,03
Тромбоциты	10 ⁹ /л	150–440	212
СОЭ	мм/ч	2–20	16
АЛТ	Ед/л	<40	21,14
АСТ	Ед/л	<42	34,13
Общий белок	г/л	60–80	77,34
Альбумин	г/л	32–45	43,8
ГГТ	Ед/л	5 – 35	57,1
Щелочная фосфатаза	Ед/л	60 – 400	127,1
Ig G	г/л	7,16 – 17,11	11,56
Ig M	г/л	0,47 – 2,49	2,08
Ig A	г/л	<5	1,02
Фекальный кальпротектин	мкг/г	<30	236

На фоне проводимой терапии отмечена четкая положительная динамика в виде купирования анемии, иммунологической активности, уменьшения синдрома холестаза, а также фекального кальпротектина.

ТЭП: уменьшение фибротических изменений паренхимы печени до минимальной степени фиброза (F1 по шкале METAVIR). Медиана плотности печени 6,2 кПа.

МРТ ОБП с МРХПГ: Печень увеличена. Контур печени ровный. Паренхима печени диффузно неоднородная с признаками фиброзных изменений. Внутривнутрипеченочные протоки расширены, прослеживаются до сегментарных и субсегментарных отделов, контуры неровные. Внепеченочные протоки неравномерного калибра: с признаками неравномерного сужения и расширения, контуры протоков неровные. Диаметр правого долевого протока до 2,5–3 мм; левого – до 6 мм, общий печеночный варьирует от 2,5 до 9 мм. Холедох калибром до 2,5–3 мм. Пузырный проток извитой, калибром до 2 мм, контуры неровные (волнистые). Желчный пузырь увеличен. Селезенка минимально увеличена, паренхима однородная.

ЭГДС: Эрозивный рефлюкс–эзофагит, ст. А по LA–классификации. Антральный очаговый гастрит. Дуодено–гастральный рефлюкс.

Колоноскопия: Проктит с очаговым микроабсцедированием (Рисунок 27).

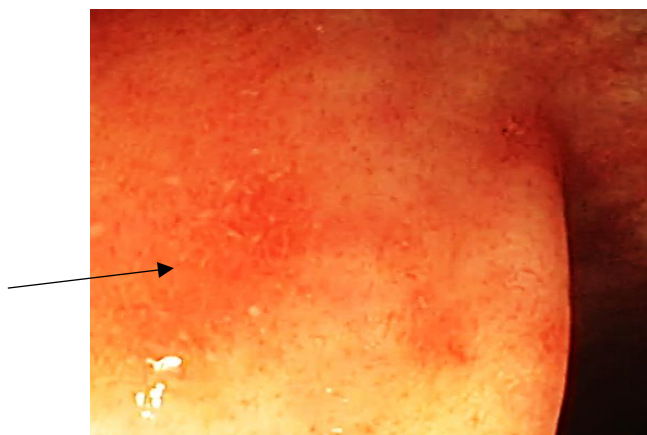


Рисунок 27 – Результаты колоноскопии пациента Д. 15 лет 4 мес. с ЯК и ПСХ. Микроабсцедирование слизистой оболочки (указано стрелкой)

Рекомендовано продолжить противовоспалительную терапия месалазином в пероральной и ректальной форме, иммуносупрессивную терапию азатиоприном, антифибротическую и гепатопротекторную терапию УДХК.

Таким образом, нами представлен классический пример сочетанного аутоиммунного поражения печени и кишечника в виде ЯК с ПСХ у пациента мужского пола.

Подбор оптимальной терапии и своевременное назначение обеспечило уменьшение площади поражения кишечника, улучшение лабораторных показателей, а также уменьшение выраженности фибротических изменений печени. Стоит отметить, что у данного пациента фибротические изменения печени минимальны, что дает шанс на их полное купирование, однако, учитывая специфику течения ПСХ, данный пациент имеет и риски его прогрессирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как ВЗК, так и аутоиммунная ГБП характеризуются непрерывно–рецидивирующим течением и высокой частотой инвалидизации в связи с поздней диагностикой и именно поэтому данная когорта пациентов нуждается в своевременном выявлении заболевания и лечении.

В Российской Федерации до настоящего времени не было проведено исследований по изучению течения аутоиммунных форм ГБП в сочетании с ВЗК, а также оптимизации их диагностики в педиатрической популяции.

Разработка четкого алгоритма по диагностике пациентов с фенотипом аутоиммунной ГБП и ВЗК, поможет своевременно выявлять данную когорту пациентов и назначить им терапию.

Для решения задач диссертационного исследования нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации и результатов комплексного обследования 823 пациентов.

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 ЯК или БК в сочетании с аутоиммунными формами ГБП (основная группа). В группу сравнения–I было включено 79 детей с ВЗК без сопутствующей аутоиммунной ГБП. В группу сравнения–II было включено 50 пациентов с изолированными аутоиммунными формами ГБП.

Проведена оценка и сравнительная характеристика клинико–лабораторных, инструментальных и морфологических особенностей пациентов с сочетанным поражением печени и кишечника в сравнении с изолированными формами ВЗК и аутоиммунной ГБП.

Установлено, что частота встречаемости сочетанных аутоиммунных форм ГБП и ВЗК в педиатрической популяции составляет 13,8%, с превалированием ЯК (85,7%), как нозологической единицы ВЗК. Rocha Н. с соавт. (2022) в своем исследовании также показали высокую ассоциацию ВЗК с аутоиммунными формами ГБП, где среди 54 пациентов с сочетанием ВЗК и аутоиммунных форм ГБП у 48 (88,9%) пациентов был диагностирован ЯК, у 6 (11,1%) – БК [148].

В нашем исследовании, у пациентов с фенотипом ГБП–ВЗК в 64,3% был диагностирован ПСХ, который в 88,9% случаев сочетался с ЯК и в 11,1% с БК, что также продемонстрировано и в исследовании Rocha Н. с соавт., где у большинства пациентов – 35 (64,8%) была выявлена ассоциация ПСХ–ВЗК, а среди пациентов с ПСХ у 34 был диагностирован ЯК, и только у одного БК ($p=0,017$). Из 35 пациентов с ПСХ–ВЗК 23 были мужчинами, что соответствует и результатам нашего исследования, где в группе ГБП–ВЗК отмечено преобладание мальчиков (57,1%), в том числе, при фенотипе ВЗК–ПСХ как в изолированной форме, так и в структуре overlap–синдрома 61,2%. Преобладание мальчиков зафиксировано и в группе с изолированным поражением кишечника (72,2%), что было продемонстрировано и в других исследованиях [80, 128].

В исследовании Daniluk U. с соавт. (2021) процент выявления сопутствующей ГБП был несколько выше – 18% (21 из 119 пациентов детского возраста), однако в отличие от нашего исследования, она выявлена с одинаковой частотой как при БК (17%) и ЯК (18%), что вероятно обусловлено большей выборкой пациентов. Среди 21 пациента этиология заболевания печени подтверждена у 14 больных (67%), преимущественно с ЯК (71%), причем все случаи аутоиммунного поражения печени (ПСХ, $n=4$; АИГ, $n=1$; АИХ, $n=1$), были диагностированы только у детей с ЯК [39].

Jang Н. с соавт. (2019) сообщают, что распространенность ПСХ как у взрослых, так и у детей при ЯК составляет 2,4–7,5%, что чаще, чем при БК. Faubion W.A. с соавт. (2001) также показали, что у 84% детей с ПСХ отмечалось ВЗК с преобладанием ЯК (89%) по сравнению с БК (11%) [51, 85].

Схожие результаты были позднее получены Уооп J. с соавт. (2005) в педиатрической когорте пациентов [189]. В еще одном источнике диагноз ПСХ у большинства пациентов (90,7%) был верифицирован на фоне течения ВЗК. Обращали на себя внимание клинические особенности ВЗК в комбинации с ПСХ, которые включали бессимптомное и малосимптомное течение ЯК и БК по сравнению с изолированными формами ВЗК [1].

Вторым по распространенности в группе с сочетанным поражением являлся overlap–синдром – 27,4%, который был представлен сочетанием АИГ+ПСХ в 15,5% и АИГ+АИХ в 11,9% случаях, изолированный АИГ был верифицирован у 8,3% пациентов.

По данным мировых источников литературы, у пациентов с ЯК АИГ-ПСХ является наиболее распространенным перекрестным синдромом, описанным у 10% пациентов, однако опубликованы так же случаи overlap–синдрома и при БК [13, 41].

В нозологической структуре изолированных аутоиммунных форм ГБП преобладал АИГ, представленный у 56,8% детей. Согласно данным литературы, АИГ у детей встречается в 60–76%, а у взрослых в 71–95% [58].

Overlap–синдром у пациентов с изолированным поражением печени был выявлен в 27,3% и включал АИГ+ПСХ у 22,7%, АИГ+АИХ у 11,4% и АИГ+ПБХ в 2,3% случаев. В одном из зарубежных исследований сообщается, что частота фенотипа АИГ+ПСХ среди детей составляет 40%, что примерно в 1,5 раза больше, чем получено в нашем исследовании [66]. ПСХ в группе пациентов с изолированным поражением печени и желчевыводящих путей выявлен у 15,9% детей. Согласно данным литературы, распространенность ПСХ колеблется от 0 до 31,7 на 100 000 человек, а в одном из исследований отмечается, что ПСХ в изолированной форме в педиатрической популяции встречается в 27% [113].

В группе с сочетанным поражением, в отличие от изолированных аутоиммунных форм ГБП превалировали мальчики. На сегодняшний день доступные исследования показали гендерную роль среди иммуноопосредованных заболеваний, например, более высокую распространенность поражений у

пациенток женского пола, за исключением ПСХ. С другой стороны, пациенты мужского пола, по-видимому, имеют более худший прогноз, за исключением АИГ, где смертность среди женщин выше, чем среди мужчин [82].

Возраст дебюта ВЗК, как при изолированной форме, так и при сочетанном поражении составил в среднем 10 лет, что меньше, по сравнению с данными одного из международных исследований, где он составил 13 лет. Некоторые авторы сообщают, что в большинстве случаев дебют ВЗК отмечается до 6-ти летнего возраста, при этом у части пациентов даже в возрасте до 2-х лет [175].

Клиническая картина в дебюте заболевания не всегда является очевидной, так, например, манифестация с симптомов поражения кишечника отмечена у 61,9%, а симптомов поражения печени у 21,4%. У 16,7% дебют заболевания характеризовался различными внекишечными проявлениями, что вероятно является причиной поздней диагностики сочетанных патологий и определяет необходимость проведения комплексного лабораторного, инструментального и морфологического обследования. Например, ранее, нами были опубликованы данные по манифестации при ПСХ–ВЗК [7].

В дебюте заболевания в обеих группах преобладали диарейный, абдоминальный болевой и гемоколитический синдромы, а также присутствовали различные внекишечные проявления в виде артралгий, кожных высыпаний и др.

По данным литературы, ассоциированная аутоиммунная патология может дебютировать как с симптомокомплексом ВЗК, так и с патологии печени и желчевыводящих путей [89].

В исследовании Rahmani P. С соавт. (2022) у пациентов с ВЗК наиболее частыми симптомами при ЯК были потеря массы тела (81,0%), диарейный (72,0%) и абдоминальный болевой синдромы (69,7%), а при БК гемоколит (80,0%), абдоминальный болевой синдром (77,5%) и потеря массы тела (57,5%). Наиболее частыми внекишечными проявлениями заболевания были артриты у 21,0% с БК и у 12,5% с ЯК, поражение ротовой полости (15,0%), узловатая эритема у 2 больных (6,0%) [139].

В нескольких зарубежных исследованиях сообщается о большой доле сопутствующих аутоиммунных заболеваний (15%) и ВЗК (17%) у родственников обследуемых [146, 160].

Установлено, что среди пациентов с сочетанным поражением печени и кишечника отягощенность по ВЗК, а именно ЯК, была представлена в 10,7% случаев.

Как при сочетанной патологии, так и при изолированных формах поражения печени и кишечника у родственников пациентов отмечались различные хронические заболевания ЖКТ, аутоиммунная и онкологическая патология. Стоит отметить, что именно в группе с сочетанным поражением отмечалось большее количества пациентов с отягощенным анамнезом.

Halling M. с соавт., (2017) сообщают, что в регистре пациентов с ВЗК было значительно больше женщин, чем мужчин, а также отмечен более высокий процент сопутствующей патологии ($p < 0,05$). Среди иных заболеваний были зарегистрированы ПСХ, сахарный диабет 1 типа, целиакия, псориаз, различная ревматологическая патология и т.д. [72].

В нашем исследовании также были зарегистрированы некоторые из вышеописанных заболеваний.

Согласно зарубежным данным, распространенность ЯК и БК у пробандов с ВЗК колеблется от 0,35–4,5% и 0,3–2,7% соответственно, однако в нашем исследовании ни у одного из родственников не было зафиксировано БК [70].

Также, зарубежные источники сообщают, что наибольший риск развития онкопатологии, в частности колоректального рака во взрослом возрасте, выше у детей в группе ПСХ–ВЗК, по сравнению с изолированным ВЗК [71, 146].

У пациентов с сочетанным поражением печени и кишечника отмечались синдромы цитолиза и холестаза, что подтверждается и литературными данными. Отмечено, что наиболее часто выявляют повышение сывороточной концентрации АЛТ, что, вероятно, обусловлено высокой частотой определения данного параметра по сравнению, например, с ГГТ [176]. Однако, нами установлено, что в

детской популяции именно оценка уровня ГГТ в сыворотке крови наиболее информативно.

В исследовании Sakir M. с соавт. (2018) из 89 пациентов с ВЗК повышенный уровень АЛТ был обнаружен у 26 (29,2%) больных при первоначальной диагностике, при этом концентрация гемоглобина, сывороточного альбумина у таких больных были ниже, в сравнении с пациентами с нормальным уровнем АЛТ [23].

Cheng Y с соавт. (2022) оценивали повышение печеночных ферментов у 366 пациентов с ВЗК. Было исключено 14 человек с известным заболеванием печени, повышение ферментов печени было отмечено у 51,6% (166 из 322), у 52 (31,3%) на первичном этапе, а у 114 (68,7%) за период наблюдения. По результату обследования, повышение ферментов зафиксировано у 54,2% (90 из 166), среди них у 45,6% (41 из 90) изменения носили транзиторный характер, у 46,7% (42 из 90) персистирующий, а у оставшихся 7,8% (7 из 90) этиология была неизвестна.

Повышение трансаминаз было в первую очередь связано с хроническим заболеванием печени 28,9% (26 из 90), лекарственным поражением 8,9% (8 из 90), сепсисом 2,2% (2 из 90) и обострением ВЗК 1,1% (1 из 90).

Из 26 пациентов с хроническим заболеванием печени у 50% (13 из 26) была диагностирована НАЖБП, у 15,4% (4 из 26) вирусный гепатит С, у 7,7% (2 из 26) аутоиммунные заболевания печени (АИГ и ПСХ), а также алкогольное поражение печени, а у 3,8% (1 из 26) диагностирована целиакия, хронический гепатит В или острый гепатит А [29].

В нашем исследовании у пациентов с фенотипом ГБП–ВЗК отмечено повышение уровня IgG в сыворотке крови как проявление мезенхимально–воспалительного синдрома при поражении печени по сравнению с изолированными формами ВЗК. Согласно литературным данным, повышенный уровень IgG является одним из признаков аутоиммунных заболеваний печени у взрослых и детей. Так, например, в исследовании Liberal R. (2015), включавшем 296 пациентов гипергаммаглобулинемия была обнаружена у 46 (25%) пациентов, при этом, у 2 (4%) был верифицирован ПСХ [31, 98].

Стоит отметить, что повышенный уровень иммуноглобулина IgG при ВЗК может быть обусловлен как активностью ЯК или БК, так свидетельствовать о наличии аутоиммунного процесса в печени.

При сравнении лабораторных показателей пациентов с фенотипом ГБП–ВЗК и изолированной аутоиммунной ГБП, обнаружено, что у последних более выражен синдром цитолиза, но не синдром холестаза, что вероятно обусловлено низкой частотой ПСХ и высокой частотой АИГ.

Согласно результатам нашего исследования пациенты с сочетанным поражением имели более низкую активность ВЗК, как согласно специализированным шкалам, так и на основании лабораторно–инструментального обследования. Эти результаты были опубликованы нами и ранее [7]. Аналогичный результат был опубликован и в другом исследовании, где у пациентов с ПСХ–ВЗК отмечались более низкие показатели клинической и эндоскопической активности, в отличие от пациентов с изолированным ВЗК [94].

В мировых источниках литературы упоминается, что пациенты аутоиммунной ГБП и ВЗК имеют более легкое течение патологии кишечника по сравнению с пациентами с изолированным ЯК и БК, что проявляется более низкой клинической активностью и меньшим количеством осложнений, однако они более подвержены прогрессированию изменений со стороны печени. Например, пациентам с изолированным ЯК требуется большее количество повторных курсов ГКС и госпитализаций по поводу активности ВЗК [124].

Также, сообщается, что клиническое течение ВЗК у пациентов с ПСХ–ЯК и ПСХ–БК более доброкачественное, в сравнении с изолированными формами ВЗК, но при этом, пациенты с ЯК, имеют повышенный риск прогрессирования изменений печени, чем больные с БК [124].

В работе Ricciuto A. (2019) пациенты с ПСХ–ЯК имели меньшую активность по шкале PUSAI 25 (15–40 баллов) по сравнению с 55 (35–65 баллов) с изолированным ЯК. При этом, в группе с изолированным поражением кишечника, тяжелое течение колита отмечено у 27% против 3% пациентов с сочетанной патологией ($p < 0,001$) [145].

В нашем исследовании пациенты с изолированными ВЗК имели более высокие баллы клинической активности и уровень фекального кальпротектина, а например, в исследовании Daniluk U. с соавт., (2021), уровень фекального кальпротектина был выше в группе пациентов с патологией печени 2127,1 мкг/г (88–2874) против 1689,2 мкг/г (18–3479) при изолированных ВЗК [39].

В последнее время появились единичные работы, в которых исследуется возможность определения кальпротектина в желчи, полученной при эндоскопической ретроградной холангиографии. Например, в одной из публикаций, сообщается о высоком содержании желчного кальпротектина при ПСХ, что, по-видимому, связано с транслокацией кишечной микрофлоры в желчевыводящие пути и нарушением оттока желчи из-за их стеноза [59]. Мы считаем, что кальпротектин в желчи является многообещающим маркером заболевания у пациентов с ПСХ и имеет потенциальное прогностическое значение, однако, учитывая метод его получения, его исследование весьма ограничено, особенно в детской популяции.

Ввиду сложностей диагностики сопутствующей аутоиммунной ГБП у детей с ВЗК, мы проводили исследование аутоантител, большинство из которых являются специфичными для некоторых заболеваний.

Например, обнаруживаемые в сыворотке крови положительные титры рANCA антител могут быть связаны как с течением ПСХ, так и с ВЗК, при этом при их сочетании частота составляет (23,0%–88,0%) [5].

Некоторые авторы сообщают, что обнаружение рANCA антител связано с более худшим прогнозом ПСХ, нежели с ЯК [167].

В нашем исследовании рANCA антитела были обнаружены в основном у пациентов с сочетанной патологией – 92,8%, что обусловлено высокой частотой как ЯК, так и ПСХ. ANA антитела, которые как правило ассоциированы с АИГ были обнаружены преимущественно при изолированном аутоиммунном поражении печени и желчевыводящих путей, однако, существуют данные о том, что данный тип аутоантител может быть обнаружен и при ПСХ (8-77%) [80].

ANA антитела выявляются у 80% взрослых пациентов, 63% имеют положительный титр ASMA и 3% анти-LKM-1. Для диагностики ПБХ типичными маркерами являются AMA антитела, обнаруживаемые у 90-95%. [153].

В нашем исследовании положительный титр AMA антител в группе с изолированной аутоиммунной ГБП был обнаружен лишь у 3-х пациентов, что можно объяснить низкой встречаемостью ПБХ в детской популяции.

Не стоит забывать, что аутоантитела могут или присутствовать в низких титрах или быть отрицательными, что отражено и в нашем исследовании, а для подтверждения диагноза требовалось проведение морфологического исследования [153].

Мы установили, что при сочетанной патологии по мере усиления активности ЯК отмечалось нарастание воспалительных (тромбоциты, СОЭ) и иммунологических (IgG) маркеров, а при БК лишь показателя IgG. Вероятно, полученный результат обусловлен тем, что при прогрессировании заболевания печени отмечается тенденция к цитопении, но при этом повышение воспалительных и иммунологических маркеров. Мы не обнаружили в мировой литературе данных о корреляционных связях лабораторных маркеров активности ВЗК при их сочетанном течении с патологией печени.

В группе с изолированным поражением кишечника более четко прослеживалась корреляционная связь активности ВЗК и лабораторных показателей. Обнаружено, что чем активнее ЯК, тем ниже концентрация гемоглобина и выше тромбоцитарные и лейкоцитарные показатели, уровень СРБ и альбумина. В свою очередь при нарастании активности БК отмечалось снижение альбумина.

Также, мы установили, значимую разницу показателей тромбоцитов, нейтрофилов, альбумина, СРБ в зависимости от активности ВЗК.

Chen YH с соавт. (2020) в своем исследовании изучили связь лабораторных маркеров с активностью ВЗК и установили, что соотношение СРБ/альбумин, СОЭ, СРБ в группе активного ЯК были значительно выше, чем в группе

неактивного ЯК, тогда как уровень альбумина был значительно ниже. При БК соотношение СРБ/альбумин, СОЭ, СРБ и уровни альбумина также значительно различались между пациентами с активным заболеванием и пациентами в стадии ремиссии ($p < 0,001$).

А корреляционный анализ Спирмена показал корреляцию следующих показателей с активностью ЯК: СОЭ ($r = 0,421$, $p < 0,001$), СРБ ($r = 0,595$, $p < 0,001$), а также соотношение СРБ/альбумин ($r = 0,637$, $p < 0,001$), а у пациентов с БК получены положительные корреляции с СОЭ ($r = 0,63$, $p < 0,001$), СРБ ($r = 0,737$, $p < 0,001$), а соотношение СРБ/альбумин ($r = 0,763$, $p < 0,001$) и отрицательные корреляции альбумина ($r = -0,748$, $p < 0,001$) [28].

В работе Цветковой В.С. с соавт. (2021) выявлено повышение числа тромбоцитов и снижение тромбоцитарных индексов по мере нарастания клинической и эндоскопической активности БК и ЯК у детей. Выявлена положительная связь индексов клинической и эндоскопической активности при ВЗК с числом тромбоцитов и отрицательные корреляции с тромбоцитарными индексами [6].

Еще одной актуальной проблемой является вопрос различий эндоскопической активности ВЗК при изолированных и сочетанных формах.

Данные авторов относительно локализации поражения кишечника при ГБП–ВЗК, в частности ПСХ–ВЗК сильно разнятся. Сообщается, что именно при данном фенотипе чаще встречается поражение всей толстой кишки по сравнению с изолированным ВЗК: 35,0–95,0% (в среднем 64,7%) против 25,0–62,0% (в среднем 47,5%), соответственно [129].

В нашем исследовании частота развития панколита в группе с сочетанной патологией и изолированными ВЗК встречалась примерно в равной степени (58,3% против 63,6%).

В нашем исследовании развитие левостороннего колита наблюдалась чаще в группе с изолированным ВЗК (18,2%), чем при ГБП–ВЗК (16,7%), что в целом, описано и в зарубежных исследованиях: частота левостороннего колита при ПСХ–ВЗК колеблется в широких пределах – от 2,5% до 90,7% (в среднем 18,8%),

однако это реже чем при ВЗК без сопутствующего ПСХ – от 20% до 86,7% (в среднем 39,6%) [90].

В нашей работе при сочетанном поражении превалировало правостороннее поражение. Существует предположение, что поражение правых отделов кишечника связано с тем, что именно в этом месте происходит бактериальная трансформация первичных желчных кислот во вторичные, что еще раз заставляет задуматься о влиянии микробиоты на эти процессы [56, 179].

Частота проктита при ПСХ–ВЗК колеблется в диапазоне от 5,6% до 66,4% (в среднем 30,9%), в то время как при ВЗК без ПСХ – от 1,6% до 25% (в среднем 9,9%), в нашем исследовании изолированный проктит чаще наблюдался в группе ГБП–ВЗК (16,7%), чем при изолированном ВЗК (2,3%) [164].

Показатели ретроградного илеита, в когорте пациентов ПСХ–ЯК колеблются 5,0–42,9% (в среднем 16,7%), с другой стороны, при ЯК без ПСХ поражение подвздошной кишки встречается редко от 2,5% до 24,0% (в среднем 12,3%) [17].

Нами не было зафиксировано ни одного случая поражения в виде ретроградного илеита при ЯК, как в группе ГБП–ВЗК, так и в группе ВЗК.

При фенотипе ПСХ–БК в нашем исследовании не было выявлено изолированного поражения толстой кишки у детей, в то время как частота развития колита в группе с изолированным БК составила 20,0%.

Изолированное поражение подвздошной кишки при ПСХ–БК встречается с частотой от 2% до 5%, а частота илеита аналогична или ниже по сравнению с изолированной БК [71]. В нашем исследовании частота развития терминального илеита у пациентов ГБП–БК была незначительная (5,7%), вероятно, такой результат можно объяснить малой выборкой детей с БК в основной группе.

Немногочисленные литературные данные свидетельствуют об отсутствии различий частоты поражения прямой кишки у пациентов с ПСХ–БК и изолированной БК, а об изолированном поражении верхних отделов ЖКТ при БК имеются единичные сообщения [191]. Ни у одного из пациентов в нашем исследовании не было зафиксировано перианальных изменений, а поражение

верхних отделов ЖКТ преимущественно встречалось в группе с изолированным ВЗК (34,3%).

Среди неинвазивных методов обследования органов брюшной полости ведущее место занимает УЗИ. Данный метод широко применяют для диагностики поражения органов при системных аутоиммунных заболеваниях, например, ранее опубликованные исследования указывают на увеличение печени и селезенки при системной красной волчанке у детей [68].

Более чем у половины пациентов наших пациентов как при сочетанной патологии, так и при изолированном поражении печени были зафиксированы гепатомегалия (56% и 58% соответственно) и у меньшего количества спленомегалия (36,9% и 54% соответственно), обусловленная портальной гипертензией в рамках течения патологии печени.

Еще одним эффективным и многообещающим неинвазивным подходом оценки состояния паренхимы печени, а именно фиброза является ТЭП. Фиброз характеризуется снижением эластичности и увеличением плотности паренхимы печени и именно эластография способна оценить этот показатель [188].

В исследовании Yang L. С соавт. (2021) эластография продемонстрировала положительную корреляцию со стадиями гистологического фиброза печени у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени [188].

В нашем исследовании совпадения по данным ТЭП и биопсии печени обнаружены у 45% пациентов основной группы, из них 42,9% совпадений приходится на ЦП.

Применительно к циррозу печени специфичность и чувствительность фиброскана приближается к 90%, однако при выявлении фиброза печени чувствительность и специфичность снижается до 70-80% [119].

Согласно зарубежным исследованиям, большинство пациентов с ПСХ имеют фибротические изменения печени различной степени выраженности, в том числе высокую частоту развития ЦП [141].

В группе с сочетанным поражением ПСХ в 55,6% случаев являлся причиной ЦП, в то время как при изолированном поражении АИГ – 26%. В исследованиях

сообщается, что в течение 10 лет после постановки диагноза ПСХ у 50% детей развиваются клинические осложнения, 30% требуется трансплантация печени [155].

В группе с изолированным поражением печени по мере прогрессирования фибротических изменений до ЦП отмечалась тенденция к снижению показателей тромбоцитов ($p=0,003$). По международным данным тромбоцитопения часто встречается при ЦП и портальной гипертензии наиболее вероятно из-за повышенного разрушения клеток, снижения синтеза тромбопоэтина в печени и повышенной агрегации в селезенке (что еще больше увеличивает клиренс тромбопоэтина) [117].

Нами была выявлена тенденция к гипоальбуминемии ($p=0,003$) у пациентов с изолированным поражением печени. У больных ЦП из-за снижения функции клеток печени и уменьшения их количества синтез белков, в том числе альбумина и различных факторов свертывания крови, оказывается недостаточным, что приводит к гипопроотеинемии, что в свою очередь при больших потерях ускоряет прогрессирование печеночной недостаточности. На каждые 2,5 г/л снижения уровня периферического альбумина риск вторичных осложнений заболеваний печени увеличивается на 89%, а уровень смертности увеличивается на 24–56% [187].

Помимо вышеописанных изменений, у наших пациентов отмечены и различные нарушения системы гемостаза в виде вторичной коагулопатии.

В группе с сочетанным поражением были выявлены изменения маркеров цитолиза и холестаза, что вероятно обусловлено частотой ПСХ и overlap-синдрома.

Мы установили, что пороговое значение сывороточной концентрации ГГТ $\text{ГГТ} \geq 43$ Ед/л является оптимальным для прогнозирования фиброза у пациентов с ВЗК и обладает чувствительностью 70% и специфичностью 76,9%, однако следует учитывать, что некоторые наши пациенты уже находились на лечении, что могло повлиять на полученные результаты.

Однако мировые данные сообщают о более высокой концентрации данного показателя, так, например, у детей с ВЗК со стойким повышением уровня ГГТ >250 МЕ/л следует заподозрить ПСХ и провести дополнительные исследования, особенно, если они обнаружены в течение первых 3 месяцев после постановки диагноза ВЗК [63, 115].

Для ЩФ таких значений обнаружено не было, что указывает на то, что данный маркер не информативен у детской когорты пациентов. Подтверждено, что ЩФ признана более информативным прогностическим фактором у взрослых по сравнению с детьми, где уровень ЩФ часто повышается по другим причинам. ГГТ считается более надежным маркером повреждения эпителия желчных путей у детей [144].

Среди неинвазивных методик определения выраженности фиброза печени активно применяют различные прямые биомаркеры. Согласно исследованию Кулебиной Е.А. с соавт. (2021), наибольшей информативностью при разграничении стадий печеночного фиброза у детей обладают коллаген IV типа и гиалуроновая кислота, это подтверждается и в ряде других публикаций [3, 143].

Однако нами не было обнаружено ни одного исследования, в котором был бы проведен анализ концентрации коллагена IV типа у детей с сочетанным аутоиммунным поражением печени и кишечника.

Мы не получили различий ($p=0,987$) концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови при сравнительном анализе пациентов с изолированными аутоиммунными формами ГБП и при их сочетании с ВЗК. Также не было получено различий распределения фиброза по данным ТЭП, что определяет возможность применения данного биомаркера для диагностики фиброза в обеих группах.

Дети с ГБП–ВЗК имеют различные варианты поражения желчевыводящих путей: в основной группе – 71,4% неровность контуров внутрипеченочных желчных протоков и 76,2% – неровность контуров внепеченочных желчных протоков, а в группе сравнения–II – 30% неровность контуров внутрипеченочных

желчных протоков и 34% неровность контуров внутripеченочных желчных протоков.

Согласно литературным данным наиболее частыми МРТ-признаками ПСХ являются расширение внутripеченочных желчных протоков (77%), стеноз (64%), деформация по типу «нитей жемчуга» (36%), стеноз внепеченочных желчных протоков (50%), уплотнение стенок (67%) и их утолщение (50%) [92].

У 1 (1,9%) пациента мужского пола с фенотипом ПСХ–ЯК в нашем исследовании развилась доминантная стриктура общего печеночного протока.

Многие авторы сообщают, что внутripеченочные билиарные нарушения встречаются у 66–87% детей с ПСХ, тогда как доминантная стриктура, изолированная от внепеченочного желчного дерева, в педиатрии встречается редко (4%) [42, 177].

Помимо изменений протоков, мы установили, что у 84,5% пациентов основной группы и 92% группы сравнения–II отмечались паренхиматозные изменений печени, что несколько выше, чем сообщается в зарубежных источниках. Повышение сигнала от периферической паренхимы печени во время артериальной фазы наблюдается в 56% случаев ПСХ, что вероятно, связано с изменением кровоснабжения в этих областях в ответ на паренхиматозное воспаление. Перибилиарное усиление артериальной фазы с фокальным, сегментарным или диффузным распределением является еще одним ожидаемым паттерном усиления ПСХ. Это перибилиарное усиление, вероятно, связано с продолжающимся холангитом [93, 124].

Известно, что длительное хроническое повреждение печени, независимо от этиологии приводит к активации фиброгенеза [20, 78].

«Золотым стандартом» диагностики стадийности поражения печени остается биопсия с последующим морфологическим исследованием полученного образца ткани [14]. При анализе гистологических изменений возможно дифференцировать гепатит, холестатический синдром, стеатоз, сосудистые и инфекционные заболевания [99].

В нашем исследовании при ПСХ морфологическая картина была представлена специфическими гистопатологическими признаками в виде перидуктального фиброза по типу «луковой шелухи», однако не в 100% случаев, а лишь 41,9% случаев в основной группе и 18,2% в группе сравнения–II. В мировых источниках упоминается, что биопсия печени может выявить классические патологические признаки перидуктального концентрического фиброза, или «луковой шелухи», вокруг пораженных протоков, однако это наблюдается менее чем в 40% гистологических образцов и не является патогномичным признаком ПСХ [45].

Стоит отметить, что у 7,1% пациентов, диагноз ПСХ был подтвержден только с помощью морфологического исследования, ввиду отсутствия изменений по данным МРХПГ, что подтверждает ценность данного метода обследования при отсутствии четкой картины заболевания. Одно ретроспективное исследование 138 пациентов с ПСХ показало, что выполнение биопсии печени не повышает ценность диагностики ПСХ крупных протоков или лечения пациентов с холангиографическими изменениями, однако биопсия необходима пациентам с подозрением на ПСХ мелких протоков и нормальными результатами холангиографии [22].

Биопсия также может быть полезной при оценке перекрестных синдромов и определения необходимости иммуносупрессивной терапии [158].

Характер воспалительного инфильтрата в обеих группах пациентов преимущественно представлен лимфоцитами и плазмócитами, что подтверждает вовлечение иммунной системы в воспалительный процесс.

В обеих группах у большей части пациентов активность воспаления печени была выражена в минимальной степени (A1), либо отсутствовала (A0), у значительно меньшего числа зафиксирована умеренная (A2) и выраженная (A3) гистологическая активность воспаления печени.

В исследовании Ricciuto A. (2019) при морфологическом исследовании биоптатов был обнаружен хронический гепатит с выраженным перипортальным гепатитом, в инфильтрате присутствовали лимфоциты, эозинофилы и

многочисленные плазматические клетки, однако степень гистологической активности оценена не была [145].

В настоящее время все больший интерес вызывает автоматизированная гистологическая оценка биомаркеров, особенно пропорциональной площади коллагена [84, 166]. При ранней стадии аутоиммунного заболевания печени коллаген IV типа является важным компонентом перисинусоидального и перицеллюлярного фиброза [165].

Мы также провели исследование данного параметра в биоптате печени и не получили различий между группами ($p=0,880$), что свидетельствует об отсутствии влияния ВЗК на отложение коллагена IV типа в печени. В нашей работе установлено, что пропорциональная площадь отложения коллагена IV типа в биоптате увеличивается по мере прогрессирования заболевания печени до цирроза, что в целом подтверждается и в исследованиях зарубежных авторов, где пропорциональная площадь коллагена типа IV увеличивалась с 14,8% ($\pm 1,4$) при F0 до 31,4% ($\pm 2,4$) при F4 ($P < 0,001$). Некоторые данные опубликованы ранее в нашем исследовании [3, 165].

В последние годы активно разрабатываются различные иммуногистохимические методы, которые могли бы позволить оценить вовлеченность гепатоцитов и билиарных эпителиоцитов в патологический процесс, тем самым значительно дополнив стандарты морфологического исследования. Наиболее активно обсуждают роль белков–компонентов промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток, например, СК7, СК19, а также антигенов (кластеров дифференцировки – CD) лейкоцитов: комплекса T–клеточного рецептора (CD3), мембранных ионных каналов (CD20), макросиалина (CD68), синдекана–1 (CD138) и др [170].

Методом иммуногистохимического исследования нами было установлено, что 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 в сочетании

с ПСХ. Выраженная экспрессия IgG клеток встречалась в равной степени при АИГ, ПСХ и их сочетании.

Известно, что в нормальных тканях CD138 экспрессируется на плазматических клетках и различных типах эпителиальных клетках [133].

В исследовании Abe К. с соавт. (2014) преимущественное окрашивание IgG наблюдалось при АИГ (85,7%), как и в нашем исследовании, а при overlap-синдроме 20% случаев. Исследование показало информативность маркера CD138 при различных аутоиммунных заболеваниях печени (АИГ, ПБХ и overlap-синдром) [10].

В одном из исследований CD3 Т-клетки при АИГ заметно инфильтрировали центральную часть портальных трактов у всех девяти пациентов с АИГ, многие проникали в портальный тракт и инфильтрировали вокруг поврежденного желчного протока [125]. Другими клетками, которые были обнаружены нами являлись CD68. Wang X. с соавт. (2020) было установлено, что клетки выявлялись в печени здоровых людей и пациентов с НАЖБП и располагались преимущественно в дольках. По сравнению со здоровой группой, у пациентов с НАЖБП со стадией фиброза F3-F4 наблюдалось повышенное количество CD68 клеток по сравнению с контролем ($p=0,030$). CD68 клеточные популяции в основном присутствовали в портальном тракте при НАЖБП при стадии F3-F4 по сравнению с контролем, ($p < 0,001$) [185].

При хроническом холестазах перипортальные гепатоциты и промежуточные гепатобилиарные клетки (клетки-предшественники) окрашиваются положительно на СК7. Таким образом, поражение желчных протоков и хронический холестаз можно четко выявить с помощью окрашивания СК7 [137].

Мы также обнаружили экспрессию данного маркера в 86,4%, причем в равной степени у пациентов как с изолированными формами ПСХ, так и в сочетании с АИГ. Согласно данным литературы, как СК7, так и СК19 позволяют идентифицировать повреждение желчного эпителия, а СК7 коррелирует с выраженностью лабораторных синдромов цитолиза и холестаза [157].

Обнаружение данных биомаркеров отражает воспалительные и регенераторные процессы в ткани печени во время ее поражения аутоиммунными формами заболевания и является важным диагностическим этапом при оценке вовлеченности желчных путей и гепатоцитов в патологический процесс, а также, для оценки прогрессирования хронического холестаза при заболеваниях печени.

При оценке класса ЦП по шкале Чайлд-Пью в группе с сочетанной патологией медиана баллов составила 5 баллов, а в группе с изолированным поражением печени 7 баллов, что говорит о более тяжелом течение изолированного поражения печени. При оценке прогноза выживаемости у пациентов с ЦП по шкале MELD не было получено статистически значимой разницы ($p=0,375$) между группой с сочетанным и изолированным поражением 8 и 10 баллов. что свидетельствует о том, что сопутствующее ВЗК не влияет на прогноз выживаемости у пациентов с ЦП.

В исследовании Lee D. с соавт. (2023) среди пациентов с ПСХ–БК были более низкие баллы MELD (21,4 против 22,7, $p=0,005$), а при сравнении пациентов с БК и ПСХ–ЯК показатели MELD были выше в группе ПСХ–ЯК (22,5 против 21,4, $p=0,02$) [95].

Согласно другим исследованиям на более легкое течение заболевания на момент постановки диагноза, коморбидный ПСХ-ЯК был связан с худшими исходами, связанными с печенью, а исследования во взрослой популяции, изучающие влияние ЯК на исходы ПСХ, противоречивы. Navaneethan U. с соавт. (2012) обнаружили, что ЯК не влияет на исходы, связанные с печенью, у пациентов с ПСХ, а Boonstra K. с соавт. (2013) пришли к выводу, что не было различий в смертности и показателях между группами ПСХ с сопутствующим ВЗК и без него [18, 120].

Исследование, проведенное в Австралии, выявило более высокие показатели трансплантации печени или смертности в группе ПСХ-ВЗК (47% против 25%, $p < 0,001$) [102].

Хотим отметить, что часть пациентов основной группы, включенных в наше исследование, на момент первичной госпитализации уже получали

иммуносупрессивную терапию 24 (28,5%), системную ГКС терапию 38 (45,2%), УДХК 57 (67,9%), генно-инженерную биологическую терапию адалимумабом 1 (1,2%) и инфликсимабом 3 (3,6%), что безусловно могло повлиять на активность как заболевания кишечника, так и заболевания печени и результаты исследования.

На основании проведенного комплексного анализа нами был разработан алгоритм диагностики пациентов, имеющих сочетание аутоиммунных форм ГБП и ВЗК, что в свою очередь будет способствовать лучшей осведомленности о таких патологических состояниях и их своевременной диагностики.

Полученные нами данные о сочетании аутоиммунных форм ГБП с ВЗК у детей, содержащие современную информацию о классификации, патогенезе, клинико–лабораторных, инструментальных, морфологических изменениях, особенностях клинической картины позволят медицинским работникам различных регионов страны получить своевременный доступ к самой актуальной информации по принципам ведения таких пациентов.

Алгоритм диагностики

На основании проведенного нами исследования, предложены алгоритмы диагностики и ведения пациентов с сочетанными формами ГБП+ВЗК.

Алгоритмы отражают ключевые признаки вероятности выявления ГБП или ВЗК, обнаружение которых поможет заподозрить их сочетанное течение и сформировать четкую диагностическую тактику. 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.
- Проведение ТЭП.

При подозрении на диагноз ВЗК у пациента с аутоиммунной формой ГБП мы предлагаем действовать по следующему алгоритму (Рисунок 28).

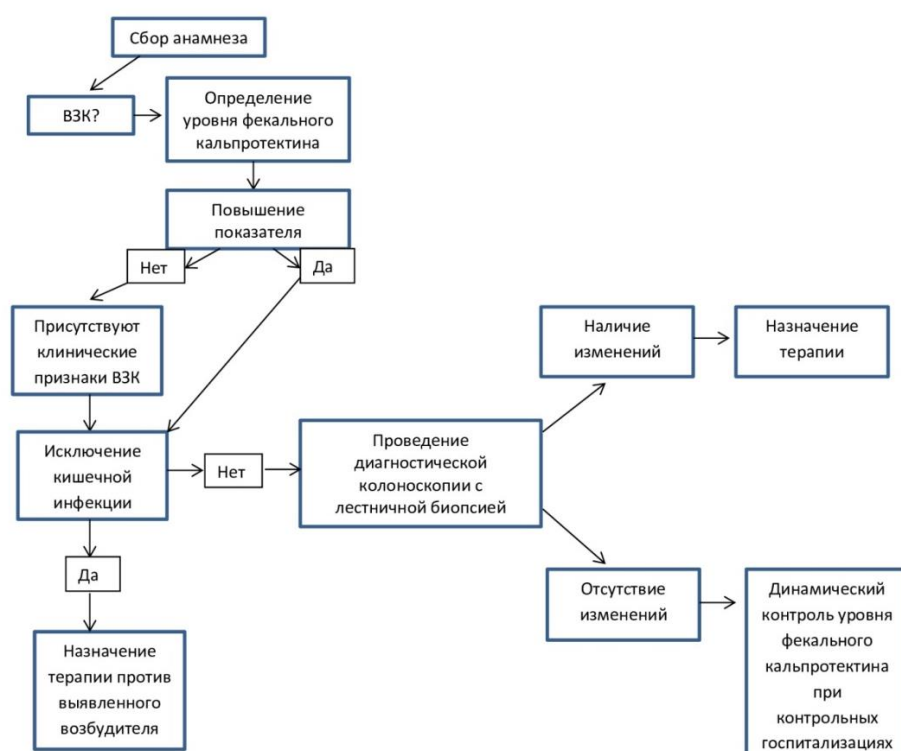


Рисунок 28 – Алгоритм обследования пациента с ГБП при подозрении на ВЗК

При подозрении на диагноз аутоиммунной ГБП у пациента с ВЗК мы предлагаем действовать по следующему алгоритму (Рисунок 29):

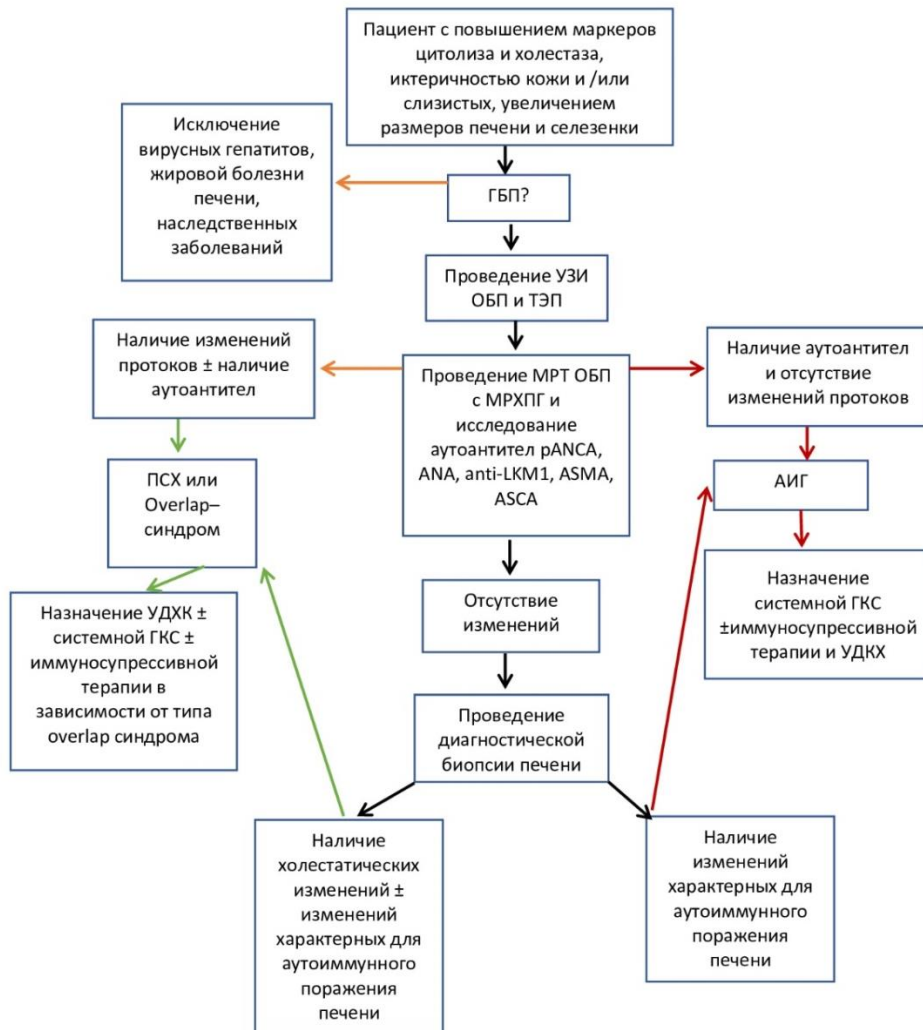


Рисунок 29 – Алгоритм обследования пациента с ВЗК при подозрении на ГБП

На основании проведенного исследования методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель вероятности развития аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -6,961 + 0,178 \times I_{g_G} + 0,078 \times A_{CT} + 0,107 \times G_{TT}$$

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. основная прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,7% и 98,7%, соответственно.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Е.А., Бурневич Э.З., Арион Е.А. Системные проявления первичного склерозирующего холангита. Клиническая медицина. 2013; 4: 38–42.
2. Дворяковский И.В., Сугак А.Б., Дворяковская Г.М. и др. Размеры и структура селезенки у здоровых детей по данным ультразвукового исследования. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007; 1: 19 – 29.
3. Кулебина Е.А. Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2021 — 144 с.
4. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Алябьева Н.М. и др. Возможность прогнозирования развития фиброза и цирроза при аутоиммунных заболеваниях печени у детей с помощью прямых биомаркеров. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 24-28.
5. Никитин А. В., Волынец Г. В. Склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: что первично? Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(1):39 – 46
6. Семикина Е.Л., Цветкова В.С., Потапов А.С. и др. Диагностическое значение числа тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в оценке активности воспалительных заболеваний кишечника у детей. Вопросы детской диетологии. 2021; 19 (3): 26–36
7. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б. и др. Первичный склерозирующий холангит у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский Педиатрический Журнал. 2021; 24(6):395–404.
8. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Потапов А.С. и др. Сочетание аутоиммунной гепатобилиарной патологии с воспалительными заболеваниями кишечника у детей. Российский Педиатрический Журнал. 2022; 25(2):106–115.
9. Усольцева О. В., Сурков А. Н., Мовсисян Г. Б. и др. Связь воспалительных заболеваний кишечника с выраженностью поражения печени при аутоиммунной гепатобилиарной патологии: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2022; 21(2):105-112.
10. Abe K, Takahashi A, Nozawa Y, et al. The utility of IgG, IgM, and CD138 immunohistochemistry in the evaluation of autoimmune liver diseases. Med Mol Morphol. 2014;47(3):162-168.
11. Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol. 2010;44(1):e20-e22.
12. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(4):361-374.
13. Agrawal M, Kim ES, Colombel JF. JAK Inhibitors Safety in Ulcerative Colitis: Practical Implications. J Crohns Colitis. 2020;14(Supplement_2):S755-S760.
14. Almeida P, Schreiber RA, Liang J, Mujawar Q, Guttman OR. Clinical Characteristics and Complications of Pediatric Liver Biopsy: A Single Centre Experience. Ann Hepatol. 2017;16(5):797-801.

15. Arrivé L, Ruiz A, El Mouhadi S, Azizi L, Monnier-Cholley L, Menu Y. MRI of cholangitis: traps and tips. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(7-8):757-770.
16. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S25-S37.
17. Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk KM, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2270-2276.
18. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013;58(6):2045-2055.
19. Borssén ÅD, Palmqvist R, Kechagias S, et al. Histological improvement of liver fibrosis in well-treated patients with autoimmune hepatitis: A cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(34):e7708.
20. Böttcher K, Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;121:3-8.
21. Boursier J, Brochard C, Bertrais S, et al. Combination of blood tests for significant fibrosis and cirrhosis improves the assessment of liver-prognosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):178-188.
22. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis?. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1155-1158.
23. Cakir M, Sag E, Dogan G, Unal F, Kasirga E. Clinical significance of low transaminase levels in children with inflammatory bowel disease. *World J Pediatr*. 2019;15(2):143-147.
24. Calvaruso V, Di Marco V, Bavetta MG, et al. Quantification of fibrosis by collagen proportionate area predicts hepatic decompensation in hepatitis C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(5):477-486.
25. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis [published correction appears in *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1536]. *Lancet*. 2015;386(10003):1565-1575.
26. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019;68(8):1356-1378.
27. Chazouillères O, Potier P, Bouzbib C, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(1):101775.
28. Chen YH, Wang L, Feng SY, Cai WM, Chen XF, Huang ZM. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:3467419. Published 2020 Jun 22. doi:10.1155/2020/3467419
29. Cheng YW, McLean R, Sewell JL, Huang CY, Khalili M. Inflammatory bowel disease type influences development of elevated liver enzymes. *JGH Open*. 2022;6(12):846-853. Published 2022 Nov 3.

30. Choi J, Choi GH, Lee D, et al. Long-term clinical outcomes in patients with autoimmune hepatitis according to treatment response in Asian country. *Liver Int.* 2019;39(5):985-994.
31. Chung Y, Rahim MN, Graham JJ, Zen Y, Heneghan MA. An update on the pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(11):1475-1488.
32. Cravo M, Silva R, Serrano M. Autoimmune hepatitis induced by infliximab in a patient with Crohn's disease with no relapse after switching to adalimumab. *BioDrugs.* 2010;24 Suppl 1:25-27.
33. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2013;58(2):326-343.
34. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(7):417-423.
35. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2016;10(2):177-203.
36. Czaja AJ. Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(9):2277-2292.
37. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune Hepatitis Overlap Syndromes and Liver Pathology. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(2):345-364.
38. Da Cunha T, Vaziri H, Wu GY. Primary Sclerosing Cholangitis and Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(3):531-542.
39. Daniluk U, Kwiatek-Sredzinska K, Jakimiec P, Daniluk J, Czajkowska A, Lebensztejn DM. Liver Pathology in Children with Diagnosed Inflammatory Bowel Disease-A Single Center Experience. *J Clin Med.* 2021;10(22):5359.
40. DeFilippis EM, Kumar S. Clinical Presentation and Outcomes of Autoimmune Hepatitis in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60(10):2873-2880.
41. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology.* 2017;66(2):518-527.
42. Diamantis I, Boumpas DT. Autoimmune hepatitis: evolving concepts. *Autoimmun Rev.* 2004;3(3):207-214.
43. Dmello C, Srivastava SS, Tiwari R, Chaudhari PR, Sawant S, Vaidya MM. Multifaceted role of keratins in epithelial cell differentiation and transformation. *J Biosci.* 2019;44(2):33.
44. Domerecka W, Kowalska-Kępczyńska A, Michalak A, et al. Etiopathogenesis and Diagnostic Strategies in Autoimmune Hepatitis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(8):1418.
45. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet.* 2018;391(10139):2547-2559.
46. Dywicky J, Buitrago-Molina LE, Pietrek J, et al. Autoimmune hepatitis induction can occur in the liver. *Liver Int.* 2020;40(2):377-381.
47. Efe C, Hagström H, Ytting H, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(12):1950-1956.e1.

48. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(3):403-407.
49. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-267.
50. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis [published correction appears in *J Hepatol.* 2015 Dec;63(6):1543-4]. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004.
51. Faubion WA Jr, Loftus EV, Sandborn WJ, Freese DK, Perrault J. Pediatric "PSC-IBD": a descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with psc. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(3):296-300.
52. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(7):1516-1522.
53. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2018;95:133-143.
54. Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, et al. Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prevalence, risk factors, and long-term follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(1):91-97.
55. Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V, Bonder A. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(5):1449.
56. Fuchs CD, Paumgartner G, Mlitz V, et al. Colesevelam attenuates cholestatic liver and bile duct injury in Mdr2^{-/-} mice by modulating composition, signalling and excretion of faecal bile acids. *Gut.* 2018;67(9):1683-1691.
57. Gaspar R, Branco CC, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol.* 2021;13(12):1956-1967.
58. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):60-83.
59. Gauss A, Sauer P, Stiehl A, et al. Evaluation of Biliary Calprotectin as a Biomarker in Primary Sclerosing Cholangitis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(17):e3510.
60. Gidwaney NG, Pawa S, Das KM. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(14):2459-2469.
61. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(1):3-15.
62. Goldfeld DA, Verna EC, Lefkowitz J, Swaminath A. Infliximab-induced autoimmune hepatitis with successful switch to adalimumab in a patient with Crohn's disease: the index case. *Dig Dis Sci.* 2011;56(11):3386-3388.
63. Goyal A, Hyams JS, Lerer T, et al. Liver enzyme elevations within 3 months of diagnosis of inflammatory bowel disease and likelihood of liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(3):321-323.

64. Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020;578(7796):527-539.
65. Grama A, Aldea CO, Burac L, et al. Etiology and Outcome of Acute Liver Failure in Children-The Experience of a Single Tertiary Care Hospital from Romania. *Children (Basel)*. 2020;7(12):282.
66. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544-553.
67. Grønbaek L, Vilstrup H, Pedersen L, Jepsen P. Extrahepatic autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis and their relatives: A Danish nationwide cohort study. *Liver Int*. 2019;39(1):205-214.
68. Guariento A, Silva MF, Tassetano PS, et al. Biometria do fígado e do baço em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início pediátrico [Liver and spleen biometrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients]. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(4):346-351
69. Guillo L, Savoye G, Amiot A, et al. Prevalence of and Factors Associated With Extraintestinal Manifestations and Their Remission in Inflammatory Bowel Disease: The EXTRA-Intestinal Manifestation Prospective Study From the Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14(12):e00607.
70. Gupta A, Bopanna S, Kedia S, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in patients with ulcerative colitis. *Intest Res*. 2017;15(3):388-394.
71. Halliday JS, Djordjevic J, Lust M, et al. A unique clinical phenotype of primary sclerosing cholangitis associated with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6(2):174-181.
72. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen LK. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6137-6146.
73. Hansen JD, Kumar S, Lo WK, Poulsen DM, Halai UA, Tater KC. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(11):3079-3087.
74. Harada K, Akai Y, Koyama S, Ikenaka Y, Saito Y. A case of autoimmune hepatitis exacerbated by the administration of etanercept in the patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(8):1063-1066.
75. Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;62(3):642-646.
76. Hasegawa S, Yoneda M, Kurita Y, et al. Cholestatic Liver Disease: Current Treatment Strategies and New Therapeutic Agents. *Drugs*. 2021;81(10):1181-1192.
77. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;121:27-42.
78. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Day AS, et al. Use of Laboratory Markers in Addition to Symptoms for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):984-991.

79. Hong SJ, Cho SM, Choe BH, et al. Characteristics and Incidence Trends for Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Daegu-Kyungpook Province in Korea: a Multi-Center Study. *J Korean Med Sci.* 2018;33(18):e132.
80. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(24):3781-3791.
81. Hwang JY, Yoon HM, Kim JR, et al. Diagnostic Performance of Transient Elastography for Liver Fibrosis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(5):W257-W266.
82. Invernizzi F, Cilla M, Trapani S, et al. Gender and Autoimmune Liver Diseases: Relevant Aspects in Clinical Practice. *J Pers Med.* 2022;12(6):925.
83. Ismail MF, Hirschfield GM, Hansen B, et al. Evaluation of quantitative MRCP (MRCP+) for risk stratification of primary sclerosing cholangitis: comparison with morphological MRCP, MR elastography, and biochemical risk scores. *Eur Radiol.* 2022;32(1):67-77.
84. Israelsen M, Guerrero Misas M, Koutsoumourakis A, et al. Collagen proportionate area predicts clinical outcomes in patients with alcohol-related liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(11-12):1728-1739.
85. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr.* 2019;8(1):4-15.
86. Jeong SH. Current epidemiology and clinical characteristics of autoimmune liver diseases in South Korea. *Clin Mol Hepatol.* 2018;24(1):10-19.
87. Jiang X, Karlsen TH. Genetics of primary sclerosing cholangitis and pathophysiological implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(5):279-295.
88. Jin HY, Lim JS, Lee Y, et al. Growth, puberty, and bone health in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):35.
89. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F, et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(6):854-862.
90. Jørgensen KK, Grzyb K, Lundin KE, et al. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(3):536-545.
91. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017;67(6):1298-1323.
92. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, et al. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up. *Radiographics.* 2019;39(7):1938-1964.
93. Knight C, Murray KF. Hepatobiliary associations with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(6):681-691.
94. Krugliak Cleveland N, Rubin DT, Hart J, et al. Patients With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis Frequently Have Subclinical Inflammation in the Proximal Colon. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):68-74.
95. Lee DU, Menegas S, Lee KJ, et al. Impact of Inflammatory Bowel Disease Subtypes on the Post-liver Transplant Outcomes of Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2023;68(9):3781-3800.

96. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-1321.
97. Liberal R, de Boer YS, Andrade RJ, et al. Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):723-732.
98. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Update on Autoimmune Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):42-52.
99. Lim TS, Kim JK. Is liver biopsy still useful in the era of non-invasive tests?. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(3):302-304.
100. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009;50(3):808-814.
101. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):646-660.
102. Liu K, Wang R, Kariyawasam V, et al. Epidemiology and outcomes of primary sclerosing cholangitis with and without inflammatory bowel disease in an Australian cohort. *Liver Int.* 2017;37(3):442-448.
103. Liu K, Strasser SI, Koorey DJ, Leong RW, Solomon M, McCaughan GW. Interactions between primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: implications in the adult liver transplant setting. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(10):949-960.
104. Liu LZ, Yang LX, Zheng BH, et al. CK7/CK19 index: A potential prognostic factor for postoperative intrahepatic cholangiocarcinoma patients. *J Surg Oncol.* 2018;117(7):1531-1539.
105. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2005;54(1):91-96.
106. Lohse AW, Gil H. Reactivation of autoimmune hepatitis during budesonide monotherapy, and response to standard treatment. *J Hepatol.* 2011;54(4):837-839.
107. Mahfouz M, Martin P, Carrion AF. Hepatic Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):191-208.
108. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(3):380-389.
109. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1198-1206.
110. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S100-S111.
111. Marques M, Magro F, Cardoso H, et al. Infliximab-induced lupus-like syndrome associated with autoimmune hepatitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(5):723-725.
112. Matsushita H, Miyake Y, Takaki A, et al. TLR4, TLR9, and NLRP3 in biliary epithelial cells of primary sclerosing cholangitis: relationship with clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(3):600-608.

113. Mehta TI, Weissman S, Fung BM, Sotiriadis J, Lindor KD, Tabibian JH. Global incidence, prevalence and features of primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2021;41(10):2418-2426.
114. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV Jr, Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(2):344-350.
115. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-360.
116. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18017.
117. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med.* 2016;8:39-50. Published 2016 Apr 15.
118. Montanari NR, Ramírez R, Aggarwal A, et al. Multi-parametric analysis of human livers reveals variation in intrahepatic inflammation across phases of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2022;77(2):332-343.
119. Muñoz R, Ramírez E, Fernandez I, et al. Correlation between fibroscan, liver biopsy, and clinical liver function in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2425-2426.
120. Navaneethan U, Venkatesh PG, Lashner BA, Shen B, Kiran RP. The impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(9):1045-1053.
121. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [published correction appears in *Lancet.* 2020 Oct 3;396(10256):e56]. *Lancet.* 2017;390(10114):2769-2778.
122. Nguyen CM, Kline KT, Stevenson HL, Khan K, Parupudi S. Small duct primary sclerosing cholangitis: A discrete variant or a bridge to large duct disease, a practical review. *World J Hepatol.* 2022;14(3):495-503.
123. Ni Mhuircheartaigh JM, Lee KS, Curry MP, Pedrosa I, Morteale KJ. Early Peribiliary Hyperenhancement on MRI in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: Significance and Association with the Mayo Risk Score. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(1):152-158.
124. Núñez F P, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol.* 2022;14(2):319-337.
125. Oikawa T, Takahashi H, Ishikawa T, et al. Intrahepatic expression of the co-stimulatory molecules programmed death-1, and its ligands in autoimmune liver disease. *Pathol Int.* 2007;57(8):485-492.
126. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ.* 2017;357:j2083.

127. Ong C, Aw MM, Liwanag MJ, Quak SH, Phua KB. Rapid rise in the incidence and clinical characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in a South-East Asian cohort in Singapore, 1994-2015. *J Dig Dis.* 2018;19(7):395-403.
128. Ordonez F, Lacaille F, Canioni D, et al. Pediatric ulcerative colitis associated with autoimmune diseases: a distinct form of inflammatory bowel disease?. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(10):1809-1817.
129. O'Toole A, Alakkari A, Keegan D, Doherty G, Mulcahy H, O'Donoghue D. Primary sclerosing cholangitis and disease distribution in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(4):439-441.
130. O'Toole A, Walsh P, Keegan D, et al. Mortality in inflammatory bowel disease patients under 65 years of age. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(7):814-819.
131. Ozaslan E, Efe C, Heurgué-Berlot A, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):863-869.
132. Ozorio G, McGarity B, Bak H, Jordan AS, Lau H, Marshall C. Autoimmune hepatitis following infliximab therapy for ankylosing spondylitis. *Med J Aust.* 2007;187(9):524-526.
133. Palaiologou M, Delladetsima I, Tiniakos D. CD138 (syndecan-1) expression in health and disease. *Histol Histopathol.* 2014;29(2):177-189.
134. Parekh R, Kaur N. Liver Injury Secondary to Anti-TNF-Alpha Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med.* 2014;2014:956463.
135. Pasvol TJ, Horsfall L, Bloom S, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a population-based cohort study [published correction appears in *BMJ Open.* 2020 Aug 27;10(8):e036584corr1]. *BMJ Open.* 2020;10(7):e036584.
136. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1992;14(2-3):325-331.
137. Quaglia A, Bhathal PS. Copper, copper-binding protein and cytokeratin 7 in biliary disorders. *Histopathology.* 2017;71(6):1006-1008.
138. Rabbani T, Bartlett JMA, Mittal N. Liver Biopsy in Children. *Indian Pediatr.* 2020;57(8):734-740.
139. Rahmani P, Rasti G, Gorgi M, Motamed F, Sharifi P. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease and associated factors in pediatric patients. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;75:103363.
140. Rajanayagam J, Lewindon PJ. Infliximab as rescue therapy in paediatric autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2013;59(4):908-909.
141. Rennebaum F, Demmig C, Schmidt HH, et al. Elevated Liver Fibrosis Progression in Isolated PSC Patients and Increased Malignancy Risk in a PSC-IBD Cohort: A Retrospective Study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20):15431.
142. Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int.* 2017;37(4):475-489.

143. Rewisha E, Salman T, Alhaddad O, et al. Hyaluronic acid as a potential marker for assessment of fibrosis regression after direct acting antiviral drugs in chronic hepatitis C patients. *Clin Exp Hepatol*. 2021;7(3):320-327.
144. van Rheenen PF. Managing abnormal liver tests in children with inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(5):521-529.
145. Ricciuto A. *Hepatobiliary Pathology in Paediatric Inflammatory Bowel Disease // diss 2019*.
146. Ricciuto, A., Kamath, B.M. (2017). Liver Disease in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula, P., Grossman, A., Baldassano, R., Kelsen, J., Markowitz, J. (eds) *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Springer, Cham.
147. Ringe KI, Bergquist A, Lenzen H, et al. Clinical features and MRI progression of small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *Eur J Radiol*. 2020;129:109101.
148. Rocha HC, Vilela EG. Clinical aspects and prognosis of patients with inflammatory bowel disease associated with autoimmune liver diseases. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(2):83-90.
149. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol*. 2014;33(4):202-209.
150. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3368-3373.
151. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut*. 2016;65(10):1681-1689.
152. Sakellariou S, Michaelides C, Voulgaris T, et al. Keratin 7 expression in hepatic cholestatic diseases [published correction appears in *Virchows Arch*. 2021 Aug 31;:]. *Virchows Arch*. 2021;479(4):815-824.
153. Sakulsaengprapha V, Wasuwanich P, Naraparaju G, et al. Applicability of International Autoimmune Hepatitis Group (IAIGH) Scoring System for Autoimmune Hepatitis in Pediatrics [published correction appears in *Biology (Basel)*. 2023 May 16;12(5):]. *Biology (Basel)*. 2023;12(3):479. Published 2023 Mar 21.
154. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-1713.
155. Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, Levy C. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(7):830-839.
156. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753.
157. Seki H, Ikeda F, Nanba S, et al. Aberrant Expression of Keratin 7 in Hepatocytes as a Predictive Marker of Rapid Progression to Hepatic Failure in Asymptomatic Primary Biliary Cirrhosis. *Acta Med Okayama*. 2015;69(3):137-144.

158. Seo N, Kim SY, Lee SS, et al. Sclerosing Cholangitis: Clinicopathologic Features, Imaging Spectrum, and Systemic Approach to Differential Diagnosis. *Korean J Radiol.* 2016;17(1):25-38.
159. Shiau H, Ihekweazu FD, Amin M, Fofanova T, Miloh T, Kellermayer R. Unique Inflammatory Bowel Disease Phenotype of Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: A Single-Center Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):404-409.
160. Silveira MG, Lindor KD. Overlap syndromes with autoimmune hepatitis in chronic cholestatic liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2007;1(2):329-340.
161. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5A-36A.
162. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis-Cellular and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13578.
163. Smolka V, Tkachyk O, Ehrmann J, Karaskova E, Zapalka M, Volejnikova J. Acute onset of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2020;19(1):17-21.
164. Sørensen JØ, Nielsen OH, Andersson M, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int.* 2018;38(3):532-541.
165. Sørensen MD, Thiele M, Krag A, et al. Stage-dependent expression of fibrogenic markers in alcohol-related liver disease. *Pathol Res Pract.* 2022;231:153798.
166. Sripongpun P, Pongpaibul A, Charatcharoenwittaya P. Value and risk of percutaneous liver biopsy in patients with cirrhosis and clinical suspicion of autoimmune hepatitis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000701.
167. Stinton LM, Bentow C, Mahler M, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC). *PLoS One.* 2014;9(11):e112877.
168. Tan LZ, Reilly CR, Steward-Harrison LC, Balouch F, Muir R, Lewindon PJ. Oral vancomycin induces clinical and mucosal remission of colitis in children with primary sclerosing cholangitis-ulcerative colitis. *Gut.* 2019;68(8):1533-1535.
169. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(2):158-176. doi:10.1038/s41423-021-00768-8
170. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:53-64.
171. Torres J, Bao X, Goel A, et al. The features of mucosa-associated microbiota in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(7):790-801.
172. Tulin-Silver S, Obi C, Kothary N, Lungren MP. Comparison of Transjugular Liver Biopsy and Percutaneous Liver Biopsy With Tract Embolization in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):180-184.
173. Turner D, Hyams J, Markowitz J, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(8):1218-1223.
174. Turner D, Levine A, Walters TD, et al. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):254-260.

175. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990-1007.e3.
176. Valentino PL, Feldman BM, Walters TD, et al. Abnormal Liver Biochemistry Is Common in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Associations. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2848-2856.
177. Valentino PL, Wiggins S, Harney S, Raza R, Lee CK, Jonas MM. The Natural History of Primary Sclerosing Cholangitis in Children: A Large Single-Center Longitudinal Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(6):603-609.
178. Vallejo Senra N, Fernández Castroagudín J, Molina Pérez E, Domínguez-Muñoz JE. Comienzo de hepatitis aguda grave autoinmune refractaria a tratamiento convencional, rescatada con infliximab [Onset of severe acute autoimmune hepatitis refractory to conventional treatment, rescued with infliximab]. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(9):524-526.
179. Vaughn BP, Kaiser T, Staley C, et al. A pilot study of fecal bile acid and microbiota profiles in inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:9-19.
180. Venkatesh SK, Welle CL, Miller FH, et al. Reporting standards for primary sclerosing cholangitis using MRI and MR cholangiopancreatography: guidelines from MR Working Group of the International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group [published correction appears in *Eur Radiol*. 2021 Oct 4;:]. *Eur Radiol*. 2022;32(2):923-937.
181. Villalta D, Girolami E, Alessio MG, et al. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(1):41-46.
182. Voigtländer T, Wlecke J, Negm AA, Lenzen H, Manns MP, Lankisch TO. Calprotectin in bile: a disease severity marker in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(10):866-869.
183. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1956-1971. doi:10.3748/wjg.v21.i6.1956
184. Wang J, Xu Y, Chen Z, et al. Liver Immune Profiling Reveals Pathogenesis and Therapeutics for Biliary Atresia. *Cell*. 2020;183(7):1867-1883.e26.
185. Wang X, Rao H, Zhao J, et al. STING expression in monocyte-derived macrophages is associated with the progression of liver inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest*. 2020;100(4):542-552.
186. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;58(3):529-534.
187. Wen J, Chen X, Wei S, Ma X, Zhao Y. Research Progress and Treatment Status of Liver Cirrhosis with Hypoproteinemia. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:2245491.
188. Yang L, Ling W, He D, et al. Shear wave-based sound touch elastography in liver fibrosis assessment for patients with autoimmune liver diseases. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(4):1532-1542.

189. Yoon J, Oh SH, Kim HJ, et al. Primary Sclerosing Cholangitis with Inflammatory Bowel Disease in Korean Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18(4):268-275.
190. Zenouzi R, Welle CL, Venkatesh SK, Schramm C, Eaton JE. Magnetic Resonance Imaging in Primary Sclerosing Cholangitis-Current State and Future Directions. *Semin Liver Dis.* 2019;39(3):369-380.
191. Zheng HH, Jiang XL. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(4):383-390.
192. Zhu XD, Zhang JB, Zhuang PY, et al. High expression of macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3659] [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2013 Aug 20;31(24):3049]. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2707-2716.