

О.В. Усольцева¹, А.Н. Сурков^{2, 3}, Г.Б. Мовсисян¹, А.С. Потапов^{1, 4}, Е.А. Кулебина¹,
К.А. Куликов^{1, 3}, В.В. Черников¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Связь воспалительных заболеваний кишечника с выраженностью поражения печени при аутоиммунной гепатобилиарной патологии: одномоментное исследование

Контактная информация:

Усольцева Ольга Владимировна, аспирант, врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-15-82, e-mail: usoltseva.olga93@gmail.com

Статья поступила: 16.03.2022, принята к печати: 16.04.2022

105

Обоснование. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) нередко протекают с поражением гепатобилиарной системы, в том числе аутоиммунной природы. Влияние ВЗК на развитие и выраженность фиброза печени у детей остается неизученным. **Цель исследования** — изучить связь ВЗК с наличием и выраженностью фибротических изменений печени и нарушением ее функции при аутоиммунном поражении гепатобилиарной системы у детей. **Методы.** В исследование включали больных, госпитализированных с аутоиммунной гепатобилиарной патологией (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, overlap-синдром, аутоиммунный холангит или первичный билиарный холангит), изолированной (контрольная группа) или в сочетании с ВЗК. Наличие и выраженность фиброза печени устанавливали инвазивными (оценка активности воспаления и фиброза печени по шкале METAVIR, площади отложения коллагена IV в биоптате печени) и неинвазивными методами (транзиентная эластография печени, концентрация коллагена IV, активность печеночных ферментов). **Результаты.** Больные с аутоиммунной гепатобилиарной патологией (ГБП) в сочетании с ВЗК ($n = 41$) были сопоставимы с пациентами контрольной группы ($n = 44$) по полу и возрасту. У больных с ВЗК чаще диагностировали аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит. При этом у больных с ВЗК в сравнении с больными контрольной группы отмечена более высокая частота умеренного фиброза, более высокая активность гамма-глутамилтрансферазы и низкая концентрация альбумина. По остальным показателям различий между группами не выявлено. **Заключение.** ВЗК ассоциированы с относительно высокой частотой и выраженностью фибротических изменений печени при аутоиммунной ГБП в сравнении со случаями изолированной аутоиммунной ГБП. Однако эти различия могут быть обусловлены различиями в структуре аутоиммунной ГБП и, соответственно, проводимом лечении.

Ключевые слова: дети, фиброз печени, цирроз печени, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит

Для цитирования: Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Кулебина Е.А., Куликов К.А., Черников В.В. Связь воспалительных заболеваний кишечника с выраженностью поражения печени при аутоиммунной гепатобилиарной патологии: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(2):105–112. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2407>

ОБОСНОВАНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это группа заболеваний с хроническим непрерывно-рецидивирующим течением, включающая язвенный колит, болезнь Крона и неклассифицируемый колит. По некоторым данным, распространенность ВЗК в детской популяции характеризуется неуклонным ростом [1]. Внекишечные системные проявления ВЗК отмечаются у 25–35% пациентов, причем у 8% детей с ВЗК внеки-

шечные проявления являются первыми симптомами заболевания [2, 3]. ВЗК нередко протекают с поражением гепатобилиарной системы [4], в том числе (в 20–30% случаев) аутоиммунной природы [5], с развитием первичного склерозирующего холангита (ПСХ), аутоиммунного гепатита (АИГ) и их сочетания в рамках overlap-синдрома [4]. Эти наблюдения указывают на предположительно общие патогенетические механизмы ВЗК и аутоиммунной гепатобилиарной патологии (ГБП)

[6, 7]. Более того, отмечено, что у пациентов с ВЗК и АИГ выше риск резистентности к лечению, а также необходимости трансплантации печени или летального исхода, чем у пациентов с изолированным АИГ, хотя частота случаев фиброза печени в обеих группах на поздних стадиях заболевания была одинаковой [6]. По другим данным, пациенты с ВЗК и АИГ по сравнению с изолированным аутоиммунным поражением печени хуже отвечали на базисную терапию и, как результат, с меньшей вероятностью достигали клинической ремиссии, их состояния чаще прогрессировали до цирроза печени [7]. Вместе с тем показано, что клинические, радиологические и гистологические признаки поражения печени у пациентов с ПСХ не определялись наличием/отсутствием ВЗК [8–10]. Выраженность фиброзирование печени у детей с ВЗК в сравнении с таковой у пациентов с аутоиммунным поражением печени остается неизученной.

Цель исследования

Целью данного исследования является изучение связи ВЗК с наличием и выраженностью фибротических изменений печени и нарушением ее функции при аутоиммунном поражении гепатобилиарной системы у детей.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования опубликованы нами ранее [11]. В предыдущей работе рассмотрены вопросы структуры аутоиммунной ГБП, сочетающейся с ВЗК.

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное (с анализом медицинской документации) одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включали данные, полученные из выписных эпикризов и врачебных заключений пациентов, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) здоровья детей (Москва) в период с 2012 по 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

- Дети в возрасте до 17 лет включительно.
- Язвенный колит или болезнь Крона в сочетании с аутоиммунными формами ГБП (АИГ, ПСХ, аутоиммунный холангит — АИХ, overlap-синдром, первичный билиарный холангит — ПБХ) (основная группа).
- Изолированные аутоиммунные формы ГБП без поражения кишечника (контрольная группа).
- Наличие результатов морфологического исследования биоптата печени.
- Подписанное законным представителем пациента и самим пациентом (в возрасте старше 14 лет) информированное добровольное согласие на проведение оперативного вмешательства (пункционной/лапароскопической биопсии печени) и анестезиологического пособия.

Критерии не включения

- Неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственный или вирусный гепатит.
- Поражение опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани при заболеваниях ревматологической группы.
- Психиатрический диагноз в сочетании с психотропной терапией.

Olga V. Usoltseva¹, Andrey N. Surkov^{2, 3}, Goar B. Movsisyan¹, Alexander S. Potapov^{1, 4}, Elena A. Kulebina¹, Kirill A. Kulikov^{1, 3}, Vladislav V. Chernikov¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Correlation of Inflammatory Bowel Diseases with Liver Involvement Severity in Autoimmune Hepatobiliary Pathology: Cross-Sectional Study

Background. Inflammatory bowel diseases (IBD) often occur with hepatobiliary system involvement, including autoimmune ones. The role of IBD in development and severity of liver fibrosis in children remains unknown. **Objective.** The aim of the study is to study the correlation of IBD with the presence and severity of liver fibrotic changes and its malfunction at hepatobiliary system autoimmune disorders in children. **Methods.** The study included patients hospitalized with isolated (control group) autoimmune hepatobiliary disorders (HBD) (autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndrome, autoimmune cholangitis, primary biliary cholangitis) or in combination with IBD. The presence and severity of liver fibrosis was evaluated via invasive (estimation of inflammation activity and liver fibrosis via the METAVIR scale, areas of collagen IV deposition in liver biopsy slides) and non-invasive methods (transient liver elastography, collagen IV levels, liver enzymes activity). **Results.** Patients with autoimmune hepatobiliary disorders associated with IBD ($n = 41$) were comparable to those in control group ($n = 44$) by gender and age. Patients with IBD were more likely to be diagnosed with autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. Furthermore, patients with IBD had higher frequency of moderate fibrosis, higher gamma glutamine transferase activity, and lower albumin concentration in comparison with patients of control group. We haven't revealed any other differences between both groups on other indicators. **Conclusion.** IBD are associated with relatively high incidence and severity of liver fibrotic changes in autoimmune HBD compared to isolated autoimmune HBD cases. However, these differences may be due to the differences in autoimmune HBD structure and, subsequently, its treatment.

Keywords: children, liver fibrosis, liver cirrhosis, inflammatory bowel disease, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis

For citation: Usoltseva Olga V., Surkov Andrey N., Movsisyan Goar B., Potapov Alexander S., Kulebina Elena A., Kulikov Kirill A., Chernikov Vladislav V. Correlation of Inflammatory Bowel Diseases with Liver Involvement Severity in Autoimmune Hepatobiliary Pathology: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(2):105–112. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2407>

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Определяли степень гистологической активности воспаления и стадию фиброза печени по морфологической и инструментальной шкалам METAVIR, а также площадь отложения коллагена IV типа в биоптате печени.

Дополнительные показатели исследования

Определяли сывороточную активность / концентрации маркеров цитолиза (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), холестаза (гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), общего билирубина), белково-синтетической функции печени (альбумина), коагулопатии (протромбинового индекса (ПТИ)) и фибротических изменений печени (коллагена IV типа).

Методы измерения целевых показателей

Гистологическая оценка активности воспаления и фиброза печени

Инвазивная оценка фибротических изменений печени основывалась на результатах морфологического исследования биоптата печени (выполнено в патологоанатомическом отделении НМИЦ здоровья детей; для целей исследования использовали информацию, изложенную в заключении врача-морфолога). Взятие биоптата проводили путем пункционной биопсии под ультразвуковым контролем или краевой резекции ткани печени под лапароскопическим контролем. Биопсию печени проводили на базе хирургическо-

го отделения с неотложной и плановой помощью, а также хирургического торакального отделения НМИЦ здоровья детей.

Морфологическая оценка выраженности поражения печени включала определение степени гистологической активности воспаления и фиброза печени по шкале METAVIR (табл. 1).

Площадь отложения коллагена IV в биоптате печени оценивалась с помощью микроскопа Nikon (Nikon Corporation, Япония) с цветной цифровой CMOS-камерой DS-Ri2 с использованием программного обеспечения Nikon Elements BR. Площадь отложения коллагена определяли как отношение количества коллагена, окрашенного пикросириусом красным, к общей площади биоптата. Известно, что площадь отложения коллагена количественно характеризует долю фиброзной ткани в печени, позволяет, кроме того, предсказывать клинические исходы у пациентов с хроническим гепатитом (развитие печеночной недостаточности и наступление смерти), а также определить стадию фиброза печени [13, 14].

Неинвазивная оценка наличия фиброза и его выраженности

Транзиентную эластографию печени проводили на аппарате FibroScan 502 (Echosence, Франция) с оценкой эластичности по шкале METAVIR [15]. Результат измерений в килопаскалях (кПа) соотносили с выраженностью фиброза по шкале METAVIR (табл. 2).

Таблица 1. Морфологическая оценка выраженности активности воспаления и фиброза печени по шкале METAVIR [12]

Table 1. Histopathological evaluation of inflammation activity and liver fibrosis via the METAVIR scale [12]

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.
Note. A0 — no activity, A1 — mild activity, A2 — moderate activity, A3 — severe activity.

Таблица 2. Критерии стадии фиброза печени (шкала METAVIR) по данным транзиентной эластографии печени [15]

Table 2. Liver fibrosis stages criteria (METAVIR scale) according to transient liver elastography [15]

Стадия фиброза	Эластичность, 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

Таблица 3. Критерии выраженности фиброза печени согласно концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови [17]**Table 3.** Liver fibrosis stages criteria according to collagen IV levels in blood serum [17]

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	$\geq 27,4$

Концентрацию коллагена IV как прямого биомаркера фиброзирования печени [16] определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа «сэндвич»-методом (табл. 3). Исследование проводили в лаборатории иммунологии НМИЦ здоровья детей с использованием микропланшетного ридера Sunrise (TECAN, Австрия) и коммерческого набора Collagen Type IV (Cloud-Clone Corp., США). Взятие крови для исследования выполняли в первые сутки госпитализации пациентов. Референсными считали значения сывороточной концентрации коллагена IV типа в диапазоне 0,82–3,76 нг/мл (95% интервал значений показателя у 17 здоровых детей) [17].

Лабораторные маркеры нарушения функции печени

Анализ функции печени в сравниваемых группах выполнен исходя из результатов биохимического анализа крови (активность АЛТ, АСТ, ГГТ, концентрации альбумина, общего билирубина) и коагулограммы (ПТИ), выполненных натощак в первый день госпитализации пациентов [18].

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки для основной группы и группы сравнения предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Software, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Оценка различий групп (ВЗК + аутоиммунные формы ГБП в сравнении с изолированными формами аутоиммунной ГБП) по количественным признакам выполнена с использованием критерия Манна – Уитни (при сравнении двух независимых выборок), по качественным признакам — с помощью критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера (при ожидаемом количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы < 5).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено независимым локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 10 от 19.11.2019.). Включение в исследование сведений о результатах обследования пациентов осуществляли после подписания законным представителем и пациентом старше 14 лет информированного добровольного согласия на обработку данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование групп

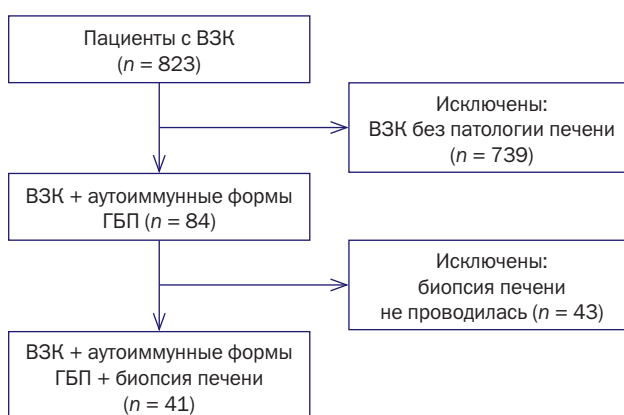
В период с января 2015 по январь 2021 г. в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей были госпитализированы 823 пациента с ВЗК. Из них с подтвержденным диагнозом ГБП аутоиммунной генеза — 84 пациента. Биопсия печени была проведена в 41 случае, все включены в основную группу исследования (см. рисунок). В контрольную группу были включены 44 из 278 пациентов с изолированной аутоиммунной ГБП, госпитализированных в указанное выше отделение в период с 2012 по 2018 г.

Характеристики групп

Сравнение пациентов с аутоиммунной ГБП в сочетании с ВЗК и пациентов с изолированной аутоиммунной ГБП показало, что группы были сопоставимы по возрасту и полу детей. Вместе с тем в группе пациентов с аутоиммунной ГБП в сочетании с ВЗК была выше доля случаев ПСХ и, наоборот, ниже доля случаев АИГ (табл. 4). Среди больных с ВЗК у 34 (83%) был диагностирован язвенный колит, в остальных случаях — болезнь Крона.

Рисунок. Схема формирования основной выборки исследования (пациенты с ВЗК и аутоиммунной ГБП)

Figure. Primary sampling scheme (patients with IBD and autoimmune HBD)



Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит или болезнь Крона), ГБП — гепатобилиарная патология (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит, overlap-синдром, первичный билиарный холангит).

Note. IBD (ВЗК) — inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis or Crohn's disease), HBD (ГБП) — hepatobiliary disorder (autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndrome, autoimmune cholangitis, primary biliary cholangitis).

Таблица 4. Основные характеристики пациентов с аутоиммунной ГБП с/без ВЗК**Table 4.** Major characteristics of patients with autoimmune HBD with/without IBD

Параметр	ВЗК + аутоиммунная ГБП (n = 41)	Изолированная аутоиммунная ГБП (n = 44)	p
Возраст, годы*	10,4 (6,7; 14,3)	10,8 (8,1; 13,6)	0,849
Пол (женский), абс. (%)	22 (54)	28 (64)	0,351
Формы ГБП			
• ПБХ	0	2 (5)	0,496
• АИХ	1 (2)	1 (2)	1,000
• overlap-синдром	12 (29)	12 (27)	0,839
• ПСХ	23 (56)	7 (16)	< 0,001
• АИГ	5 (12)	22 (50)	< 0,001

Примечание. <*> — на момент проведения биопсии печени. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит или болезнь Крона), ГБП — гепатобилиарная патология, ПБХ — первичный билиарный холангит, АИХ — аутоиммунный холангит, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, АИГ — аутоиммунный гепатит.

Note. * At the time of liver biopsy. IBD (ВЗК) — inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis or Crohn's disease), HBD (ГБП) — hepatobiliary disorder, PBC (ПБХ) — primary biliary cholangitis, AIC (АИХ) — autoimmune cholangitis, PSC (ПСХ) — primary sclerosing cholangitis, AIN (АИГ) — autoimmune hepatitis.

Таблица 5. Выраженность поражения печени (активности воспаления и фиброза) у пациентов с аутоиммунной ГБП с/без ВЗК: результаты гистологического исследования**Table 5.** Liver involvement severity (inflammation and fibrosis activity) in patients with autoimmune HDP with/without IBD: histological findings

Показатели	ВЗК + аутоиммунная ГБП (n = 41)	Изолированная аутоиммунная ГБП (n = 44)	p
Выраженность активности воспаления печени*			
A0	13 (32)	12 (27)	0,789 (df = 3)
A1	18 (44)	19 (43)	
A2	7 (17)	11 (25)	
A3	3 (7)	2 (5)	
Выраженность фиброза печени (по шкале METAVIR)*			
F1	1 (2)	11 (25)	0,002 (df = 3)
F2	18 (44)	7 (16)	
F3	10 (25)	16 (36)	
F4	12 (29)	10 (23)	
Отложение коллагена IV типа в печени			
Площадь отложения коллагена IV типа в гистологическом препарате	6,1 (6,0; 6,2)	6,1 (5,9; 6,2)	1,000

Примечание. <*> — критерии для использованных категорий см. в табл. 1.

Note. * Criteria for the used categories you can find in Table 1.

Основные результаты исследования

Морфологическая оценка выраженности поражения печени

В группе ВЗК + аутоиммунная ГБП, так же как и в группе с изолированной аутоиммунной ГБП, у большей части пациентов признаки гистологической активности воспаления печени отсутствовали (A0) или были выражены в минимальной степени (A1). 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 (табл. 5).

Фибротические изменения (F1–F4) по результату морфологического исследования биоптатов печени обнаружены у всех пациентов, включенных в исследование. Вместе с тем среди пациентов в группе ВЗК + аутоиммунная ГБП реже, чем в группе с изолированной аутоиммунной ГБП, выявляли случаи с минимальными фибро-

тическими изменениями печени (F1) и чаще — случаи в стадии умеренного фиброза (F2) (см. табл. 5).

Площадь отложения коллагена IV типа в биоптатах печени у пациентов в сравниваемых группах не различалась (см. табл. 5).

Дополнительные результаты исследования

По данным транзитной эластографии печени распределение случаев фиброза разной выраженности в сравниваемых группах не различалось (табл. 6). Не обнаружено различий групп по частоте случаев фиброза, определяемого по концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови (см. табл. 6). Сопоставимыми в группах были и значения показателей функции печени: маркеров цитолиза (активность АЛТ и АСТ), холестаза (концентрация общего билирубина) и гемостаза (ПТИ) (см. табл. 6). Вместе с тем отмечена более высокая активность ГГТ и низкая концентрация альбумина.

Таблица 6. Выраженность поражения печени у пациентов с аутоиммунной ГБП с/без ВЗК: результаты неинвазивных исследований
Table 6. Liver involvement severity in patients with autoimmune HDP with/without IBD: non-invasive studies results

Показатели	ВЗК + аутоиммунная ГБП (n = 41)	Изолированная аутоиммунная ГБП (n = 44)	p
Выраженность фиброза печени (данные ТЭП)*, абс. (%)			
• F0	5 (12)	1 (2)	0,287 (df = 4)
• F1	11 (27)	10 (23)	
• F2	9 (22)	9 (20)	
• F3	7 (17)	14 (32)	
• F4	9 (22)	10 (23)	
Концентрация коллагена IV типа**, нг/мл	16,9 (11,3; 35,8)	17,5 (5,0; 30,2)	0,372
• F0, абс. (%)	2 (5)	8 (18)	0,043 (df = 4)
• F1, абс. (%)	6 (15)	8 (18)	
• F2, абс. (%)	6 (15)	0 (0)	
• F3, абс. (%)	14 (34)	14 (32)	
• F4, абс. (%)	13 (32)	14 (32)	
АЛТ, Ед/л	40,5 (25,9; 109,0)	85 (34,3; 139,2)	0,114
АСТ, Ед/л	47,3 (31,0; 83,9)	67,4 (43,9; 137,3)	0,130
ГГТ, Ед/л	48,1 (33,6; 162,3)	28,4 (20,6; 58,2)	0,042
ПТИ	80,0 (73,0; 90,5)	76,0 (70,5; 84,0)	0,324
Билирубин общий, мкмоль/л	14,3 (10,2; 31,5)	17,9 (10,75; 34,0)	0,562
Альбумин, г/л	39,6 (37,4; 42,0)	42,3 (39,25; 43,9)	0,035

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ГБП — гепатобилиарная патология, ТЭП — транзитная эластография печени. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ПТИ — протромбиновый индекс. <*> — критерии выраженности поражения печени по шкале METAVIR для ТЭП см. в табл. 2. <***> — критерии выраженности поражения печени для концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови см. в табл. 3.

Note. IBD (ВЗК) — inflammatory bowel diseases, HBD (ГБП) — hepatobiliary disorder, TLE (ТЭП) — transient liver elastography. ALT (АЛТ) — alanine transaminase, AST (АСТ) — aspartate transaminase, GGT (ГГТ) — gamma glutamine transferase, AP (ЩФ) — alkaline phosphatase, PTI (ПТИ) — prothrombin index * Criteria of liver involvement severity according to METAVIR scale for TLE you can find in Table 2. ** Criteria of liver involvement severity for Collagen IV levels in blood serum you can find in Table 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

По данным морфологического исследования признаки умеренного фиброза печени чаще обнаруживаются у пациентов с аутоиммунной ГБП в сочетании с ВЗК, чем при изолированной аутоиммунной ГБП. Неинвазивные методы исследования печени различий между группами не выявили.

Ограничения исследования

Известно, что недостаточный (малый) размер выборки в сравнительных исследованиях является причиной низкой мощности используемых статистических критериев, не позволяя, таким образом, выявить различия там, где они есть. Можно предположить, что и в нашем исследовании размер выборки был недостаточен. Следует отметить и ограниченную репрезентативность госпитальных выборок больных. Результаты таких исследований не могут быть с уверенностью экстраполированы на генеральную совокупность пациентов, в нашем случае — пациентов с аутоиммунной ГБП.

Использование результатов исследования может быть ограничено малодоступностью в стационарах методов определения концентрации и площади коллагена IV типа, а также проведения транзитной эластографии печени.

Отдельно следует отметить, что сравниваемые нами группы не были сопоставимы по срокам госпитализации (больные с изолированной аутоиммунной ГБП поступали в более ранний период исследования, 2012–2018 гг.) и структуре диагнозов ГБП. Так, например, в группе пациентов ВЗК + аутоиммунные формы ГБП преобладал ПСХ, а в группе пациентов с изолированной формой ГБП —

АИГ, что могло повлиять на частоту выявления умеренного фиброза и выраженного фиброза соответственно.

К ограничению нашего исследования следует отнести тот факт, что 22 (53,7%) пациента в группе ВЗК + аутоиммунные формы ГБП и 20 (45,5%) в группе изолированных аутоиммунных форм ГБП на момент обследования уже получали патогенетическую терапию (системную глюкокортикостероидную и иммуносупрессивную), что могло повлиять на оценку степени гистологической активности согласно данным морфологического исследования, а также на концентрацию маркеров цитолиза и холестаза.

И, наконец, анализ влияния ВЗК на течение аутоиммунной ГБП невозможно оценить в одномоментном исследовании, только в когортном или (с оговорками) в исследовании типа «случай-контроль». В одномоментном исследовании можно определить наличие статистической связи на определенный момент времени, что, однако, не позволяет констатировать, что связь была причинно-следственной.

Интерпретация результатов исследования

Несмотря на развитие минимально инвазивных методов диагностики, биопсия печени остается краеугольным камнем диагностики и лечения заболеваний этого органа [19]. Исследование ткани печени является важным инструментом для диагностики и оценки выраженности фиброза, особенно у педиатрических пациентов [20]. Изменения в морфологии тканей могут помочь дифференцировать гепатит, холестатический синдром, стеатоз, сосудистые и инфекционные заболевания [21]. Биопсию печени следует выполнять всем пациентам с подозрением на АИГ для подтверждения диагноза, оценки воспале-

ния и стадии фиброза [22]. Специфические морфологические изменения, характерные для АИГ или ПСХ, можно выявить лишь при гистологическом исследовании, и эти патологические изменения не могут быть определены неинвазивными тестами [23]. В последние несколько лет транзитная эластография печени чаще используется для оценки различных заболеваний печени по сравнению с биопсией и другими методами диагностики [24]. Многие исследования показали, что этот метод является высокочувствительным для диагностики случаев фиброза. Изначально транзитная эластография была апробирована для пациентов с хроническим гепатитом С и показала себя как надежный способ выявления выраженного фиброза и цирроза [25, 26]. Позже была проведена оценка данного метода и для других хронических болезней печени [27]. Однако G. Heidari и соавт. (2021) установили, что при проведении транзитной эластографии из 32 детей с хроническим поражением печени различной этиологии (АИГ, ПСХ, вирусный гепатит В, болезни накопления гликогена, болезнь Вильсона и др.) признаки фиброза печени (стадия F0 по METAVIR) отсутствовали у почти половины больных, тогда как по данным биопсии печени — только у каждого десятого пациента [28]. Отмечены также различия и в оценке выраженности фибротических изменений печени с применением указанных методов. В частности, с помощью транзитной эластографии печени не был выявлен ни один случай цирроза печени [28]. Нами также было установлено несоответствие результатов транзитной эластографии печени и данных морфологического исследования. При сравнении групп пациентов с аутоиммунной ГБП с/без ВЗК различия обнаружены только по результатам биопсии, но не фиброзэластографии печени.

Прогностическая ценность прямых биомаркеров фиброзирования в диагностике стадийности фиброза печени при хронических формах ее патологии у детей клинически значима. В исследованиях последних лет была показана информативность количественной оценки фиброзной ткани путем измерения отложения коллагена. Так, L.R. Longo-Santos и соавт. (2017) при обследовании пациентов с билиарной атрезией, которым была выполнена биопсия до и после гепатопортоэнтеростомии по Касаи, выявили, что перисинуоидальное отложение коллагена III и V типов было более выраженным в исходных биоптатах, в то время как отложение коллагена I и IV типов указывало на прогрессирование заболевания [29]. В нашем исследовании как в основной группе, так и в группе сравнения было зафиксировано повышение концентраций коллагена IV типа, при этом статистически значимых различий обнаружено не было. И хотя это свидетельствует о том, что течение ВЗК не влияет на сывороточное содержание данного биомаркера, можно констатировать, что измерение концентрации коллагена IV типа может быть использовано для неинвазивной диагностики поражения печени, в том числе и у больных с ВЗК [30].

Обнаруженная нами более высокая активность ГГТ в группе ВЗК + аутоиммунная ГБП обусловлена, вероятно, относительно высокой частотой случаев сочетания ВЗК с ПСХ изолированно или с ПСХ в составе overlap-синдрома. Известно, что высокая активность ГГТ в сыворотке крови является наиболее часто выявляемым маркером дисфункции печени у педиатрических пациентов с ПСХ и, по-видимому, более чувствительным индикатором

повреждения желчных протоков при ПСХ по сравнению со щелочной фосфатазой и билирубином [31]. А у взрослых пациентов с ПСХ более значительное повышение ГГТ преимущественно связано с более обширным фиброзом печени [32]. A. Chandrakumar и соавт. (2019) на примере педиатрических пациентов с язвенным колитом показали, что даже умеренное повышение активности ГГТ в сыворотке крови ассоциировано с высоким риском развития ПСХ [33]. Более низкие значения альбумина в группе ВЗК + аутоиммунные формы ГБП, наиболее вероятно, были получены в связи с течением двух сопутствующих патологий — поражения печени и кишечника, обуславливающих снижение белково-синтетических показателей [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства пациентов с аутоиммунной ГБП, изолированной или в сочетании с ВЗК, признаки фиброза отсутствуют либо минимальны. Вместе с тем сочетание аутоиммунной ГБП с ВЗК ассоциировано с более высокой частотой случаев умеренного фиброза (по данным гистологического, но не неинвазивных исследований), высокой активностью ГГТ и низкой концентрацией альбумина. Эти наблюдения могут быть обусловлены более высокой частотой случаев ПСХ (как изолированного, так и в структуре overlap-синдрома) среди больных с ВЗК в сравнении с таковой среди больных с изолированной ГБП.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

А.Н. Сурков — чтение лекций для компаний «ПиТиСи Терапьютикс», ООО «Свикс Биофарма», АО «Валента Фарм», АО «Отисифарм».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Andrey N. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies “PTC Therapeutics”, “Swixx BioPharma”, “Valenta Pharm”, “OTCPharm”.

Other authors confirmed the absence of reportable conflict of interests.

ORCID

О.В. Усолицева

<https://orcid.org/0000-0003-0661-6976>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Г.Б. Мовсибян

<https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

А.С. Потапов

<https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>

Е.А. Кулебина

<https://orcid.org/0000-0001-9798-9617>

К.А. Куликов

<https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

В.В. Черников

<https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1): S49–S67. doi: <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy056>
2. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19(1):7–21. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-199407000-00003>
3. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Ратникова М.А. и др. Первично-склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: течение, диагностика и лечение // *Вопросы детской диетологии*. — 2009. — Т. 7. — № 1. — С. 12–17. [Yablokova EA, Gorelov AV, Ratnikova MA, et al. Primary sclerosing cholangitis in inflammatory bowel disease in children: course, diagnosis, treatment. *Pediatric Nutrition*. 2009;7(1):12–17. (In Russ).]
4. Ricciuto A. *Hepatobiliary pathology in paediatric inflammatory bowel disease*. [dissertation]. Toronto; 2019.
5. Cardile S, Alterio T, Candusso M, et al. Autoimmune liver diseases and inflammatory bowel diseases in children: current issues and future perspectives. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6-7):662–667. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1298833>
6. Bailey J, Sreepati G, Love J, et al. Autoimmune hepatitis with inflammatory bowel disease is distinct and may be more refractory to traditional treatment. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S149.
7. 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. doi: [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(92\)90178-r](https://doi.org/10.1016/0168-8278(92)90178-r)
8. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, et al. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology*. 1981;1(6):632–640. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.1840010612>
9. MacCarty RL, LaRusso NF, May GR, et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: cholangiographic appearances. *Radiology*. 1985;156(1):43–46. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.156.1.2988012>
10. Broomé U, Olsson R, Lööf L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996;38(4):610–615. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.38.4.610>
11. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б. и др. Первичный склерозирующий холангит у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // *Российский педиатрический журнал*. — 2021. — Т. 24. — № 6. — С. 395–404. doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-6-395-404> [Usoltseva OV, Surkov AN, Movsisyan GB, et al. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021;24(6):395–404. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-6-395-404>]
12. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology*. 2000;31(1):241–246. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510310136>
13. Buzzetti E, Hall A, Ekstedt M, et al. Collagen proportionate area is an independent predictor of long term 132 outcome in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1214–1222. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15219>
14. 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. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.13051>
15. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705–1713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>
16. Veidal SS, Karsdal MA, Nawrocki A, et al. Assessment of proteolytic degradation of the basement membrane: a fragment of type IV collagen as a biochemical marker for liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011;4:22. doi: <https://doi.org/10.1186/1755-1536-4-22>
17. Кулебина Е.А. Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2021 — 144 с. [Kulebina EA. *Sovershenstvovanie neinvazivnoi diagnostiki fibroza pri khronicheskikh boleznyakh pecheni u detei*. [dissertation]. Moscow; 2021. 144 p. (In Russ).]
18. Евлюхина Н. Н. Разработка системы определения структурно-функциональных нарушений печени при ее хронических болезнях у детей: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. — 132 с. [Evlyukhina NN. *Razrabotka sistemy opredeleniya strukturno-funktsional'nykh narushenii pecheni pri ee khronicheskikh boleznyakh u detei*. [dissertation]. Moscow; 2015. 132 p. (In Russ).]
19. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016;63(6):1817–1827. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28394>
20. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):319–334. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
21. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017–1044. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22742>
22. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):158–164. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a1c265>
23. Lim TS, Kim JK. Is liver biopsy still useful in the era of non-invasive tests? *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(3):302–304. doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0081>
24. Abdelaal UM, Morita E, Nouda S, et al. Evaluation of portal hypertensive enteropathy by scoring with capsule endoscopy: is transient elastography of clinical impact? *J Clin Biochem Nutr*. 2010; 47(1):37–44. doi: <https://doi.org/10.3164/jcbs.10-14>
25. Patanwala I, Sweeney E. Transient Elastography may overestimate risk of severe fibrosis in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2021;70(Suppl):A150.
26. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):48–54. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20506>
27. Chon YE, Choi EH, Song KJ, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e44930. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044930>
28. Heidari G, Motamed F, Heirati B, et al. P. Diagnostic Performance of Noninvasive Methods for Liver Biopsy by Fibroscan in Pediatric. *Journal of Child Science*. 2021;11(1):e55–e59. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725079>
29. Longo-Santos LR, Teodoro WR, de Mello ES, et al. Early type I collagen deposition is associated with prognosis in biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2016;51(3):379–385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.061>
30. Tulin-Silver S, Obi C, Kothary N, et al. Comparison of Transjugular Liver Biopsy and Percutaneous Liver Biopsy With Tract Embolization in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2): 180–184. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001951>
31. Deneau MR, Mack C, Abdou R, et al. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Commun*. 2018;2(11):1369–1378. doi: <https://doi.org/10.1002/hep4.1251>
32. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(3):549–558. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.009>
33. Chandrakumar A, Loeppky R, Deneau M, El-Matary W. Inflammatory Bowel Disease in Children with Elevated Serum Gamma Glutamyltransferase Levels. *J Pediatr*. 2019;215:144–151.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.065>
34. Cioffi M. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;1(6):13–22. doi: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i1.13>