

На правах рукописи

Гайфутдинова Алия Ринатовна

**СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА
У ДЕТЕЙ**

3.1.21 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Камалова Аэлига Асхатовна**

Официальные оппоненты:

Строкова Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»

Федулова Эльвира Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «9» октября 2026 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте (<https://kazangmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49 Б).

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гепатобилиарная патология (ГБП) является одним из наиболее значимых внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), ассоциированных с более тяжелым течением, повышенным риском осложнений и неблагоприятным прогнозом (van Rheenen P.F. et al., 2025, Huyn H. et al., 2024, Kablawi D. et al., 2023, Усольцева О.В. и соавт., 2023). Поражение гепатобилиарной системы (ГБС) при ВЗК у детей характеризуется клинико-патогенетической гетерогенностью и включает иммуноопосредованные заболевания (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, overlap-синдром), а также жировую болезнь печени (Beheshti M., 2024, Navarro P., 2023). Жировая болезнь печени является одной из наиболее распространенных форм ГБП при ВЗК – до 30-40% пациентов, однако она часто остаётся недиагностированной (Okura H. et al., 2021, Cohen M. et al., 2021, Dias E. et al., 2023).

Появляются новые данные о развитии жировой болезни печени у пациентов без классических метаболических факторов риска (Tang A. et al., 2023, Rotaru A. et al., 2025). При ВЗК отмечается повышенный риск стеатоза печени, ассоциированный с нарушениями нутритивного статуса и хроническим воспалительным процессом с дисфункцией оси «кишечник-печень» (Chen J. et al., 2023, Rodriguez-Duque J. et al., 2023). Одним из потенциально значимых, но недостаточно изученных факторов риска стеатоза печени является саркопения (Aljilani K. et al., 2023, Deng C. et al., 2024, Dermine S. et al., 2025).

ГБП при ВЗК у детей нередко характеризуется длительным субклиническим течением, что затрудняет её своевременную диагностику. До настоящего времени единые стандарты диагностики и мониторинга состояния ГБС у детей с ВЗК не разработаны.

Степень разработанности темы исследования

Жировая болезнь печени у детей с ВЗК является относительно новым направлением исследований в современной педиатрии и гастроэнтерологии (Losasso M. et al., 2025, Martinez-Dominguez S.J. et al., 2024, Zhang L. et al., 2024). Несмотря на данные о высокой распространенности стеатоза печени у детей с ВЗК, факторы риска его формирования и клинические особенности остаются недостаточно изученными. Унифицированные подходы к диагностике жировой болезни печени у детей с ВЗК, в том числе не имеющих классических метаболических факторов риска, не разработаны.

У детей с ВЗК отмечается высокая частота нарушений нутритивного статуса, в том числе, снижение мышечной массы (Daichendt L. et al., 2025, Dermine S. et al., 2025, Dahlwi G. et al., 2024). Однако связь саркопии с поражением печени у детей с ВЗК изучена недостаточно, что также обусловлено отсутствием единых диагностических критериев.

Возможности рутинных лабораторных и инструментальных методов в доклинической диагностике ГБП, в частности, жировой болезни печени, остаются ограниченными (Zhang Y. et al., 2025, Song K. et al., 2025).

Таким образом, актуальность исследования обусловлена необходимостью комплексного изучения структуры и особенностей ГБП у детей с ВЗК, выявления факторов риска её развития и совершенствования неинвазивных методов ранней диагностики.

Цель исследования: оптимизация диагностики гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Задачи исследования:

1. Установить частоту и структуру поражения гепатобилиарной системы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника на основании комплексной оценки клинико-лабораторных и инструментальных данных.
2. Выявить особенности гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК в зависимости от тяжести, локализации, стадии заболевания, проводимой терапии.
3. Определить частоту стеатоза печени у детей с ВЗК на основании лучевых методов диагностики и охарактеризовать его клинические фенотипы.
4. Проанализировать взаимосвязь нарушений нутритивного статуса и гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК.
5. Оценить роль показателей сывороточной холинэстеразы и 5'-нуклеотидазы в ранней диагностике гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК.
6. Разработать алгоритм неинвазивной диагностики и мониторинга гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК.

Научная новизна

Уточнены структура и клинико-лабораторные особенности ГБП у детей с ВЗК; показано её преимущественно субклиническое течение с возможным дебютом до кишечных проявлений, отсутствие связи с длительностью и активностью основного заболевания.

Получены новые данные о роли нарушений нутритивного статуса в формировании органической ГБП у детей с ВЗК. Установлено, что стеатоз печени имеет многофакторную природу с ведущим вкладом белково-энергетической недостаточности (БЭН) и саркопении, а его выраженность ассоциирована с более ранним дебютом ВЗК и дефицитом мышечной массы по данным биоимпедансометрии.

Обоснована возможность использования уровня сывороточной холинэстеразы в качестве дополнительного интегрального маркера воспалительной активности и БЭН у детей с ВЗК на основании выявленных связей с показателями системного воспаления, гипоальбуминемией, дислипидемией и нарушениями компонентного состава тела.

Впервые предложено использование 5'-нуклеотидазы в качестве доклинического биомаркера стеатоза печени у детей с ВЗК: определено пороговое диагностическое значение 1903,8 пг/мл с чувствительностью 88,9% и специфичностью 70%. Также установлена её связь с маркерами цитолиза, холестаза, дислипидемией и избытком жировой массы (ЖМ) по данным биоимпедансометрии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены данные о состоянии ГБС у детей с ВЗК в зависимости от характеристик основного заболевания, нутритивного статуса и проводимой терапии. Определены факторы риска жировой болезни печени у детей с ВЗК, позволяющие выделять группы пациентов, нуждающихся в углубленном обследовании ГБС.

Обоснована необходимость комплексной оценки нутритивного статуса у детей с ВЗК, включая выявление саркопении как потенциально значимого фактора риска стеатоза печени.

Установленная связь снижения объема мышечной массы с выраженностью стеатоза печени расширяет представления о механизмах формирования ГБП при ВЗК у детей. Обоснована необходимость выявления и коррекции модифицируемых факторов риска ГБП, в частности, нарушений нутритивного статуса и саркопении у детей с ВЗК.

Разработан алгоритм неинвазивной диагностики с учетом установленных факторов риска стеатоза, направленный на оптимизацию ранней диагностики ГБП у детей с ВЗК.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось с использованием общенаучных подходов в соответствии с поставленной целью и задачами. Проведена комплексная оценка состояния ГБС с использованием клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Гепатобилиарная патология у детей с ВЗК в большинстве случаев имеет субклиническое течение, не зависит от длительности и стадии заболевания и выявляется преимущественно с помощью лабораторных и инструментальных методов.

2. Аутоиммунные формы поражения печени (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, overlap-синдром) и стеатоз печени являются ведущими нозологическими формами органической ГБП у детей с ВЗК.

3. Оптимизация диагностики ГБП у детей с ВЗК требует комплексного подхода, включающего определение 5'-нуклеотидазы (CD73) как потенциального доклинического маркера стеатоза печени, оценку нутритивного статуса и саркопении, а также учет факторов риска жировой болезни печени.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется соответствием дизайна поставленной цели и задачам, достаточным объемом выборки и современными методами исследования. Основные результаты работы были доложены на XXVIII, XXIX, XXX, XXXII, XXXIII Конгрессах детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (г. Москва, 2021, 2022, 2023, 2025, 2026 гг.), на Конгрессе Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN Virtual Congress 2021 г.), на XXIII Конгрессе педиатров России (г. Москва, 2021 г.), на конгрессе «Europaediatrics 2024» (г. Анталья, 2024 г.), на Международном форуме молодых ученых «Белые цветы» (г. Казань, 2021, 2022 и 2025 гг.); на IX Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (г. Санкт-Петербург, 2025 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них – 7 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации результатов диссертационных исследований. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных: «База данных клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника в Республике Татарстан».

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу диагностического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ) и используются в учебной работе кафедры госпитальной педиатрии и кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, формировании выборки и клиническом обследовании пациентов. Самостоятельно выполнены сбор и анализ данных, проведение части лабораторных и инструментальных исследований, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, подготовка материалов к публикациям. Автором лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 35 таблицами, 23

рисунками. Список литературы включает 149 источников (11 отечественных, 138 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 128 детей в возрасте от 2 до 18 лет с верифицированным диагнозом «болезнь Крона» (БК, n=43) и «язвенный колит» (ЯК, n=85), госпитализированных в диагностическое отделение ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» в период с 2019-2025 гг. Контрольную группу для оценки концентрации 5'-нуклеотидазы составили 25 условно здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. У половины детей с ЯК наблюдалась тотальная форма поражения (50,6%, n=43). У 60,5% (n=26) пациентов с БК выявлялась воспалительная форма заболевания и сочетанное поражение тонкой и толстой кишки. В активной стадии находились 72% (n=61) детей с ЯК и 65% (n=28) с БК. Пациенты с ЯК чаще получали препараты 5-аминосалициловой кислоты и метронидазол ($p<0,001$), с БК – тиопурины и системные глюкокортикоиды ($p<0,05$). Генно-инженерная терапия проводилась у 12,5% (16/128) детей: у 14 – с БК, 2 – с ЯК.

Исследование состояло из трёх этапов. На первом, ретроспективном, этапе проведен анализ клинико-anamnestических данных и результатов рутинного обследования на момент дебюта заболевания у пациентов, вошедших в поперечное исследование. На втором этапе выполнено поперечное исследование с углубленной оценкой состояния ГБС у пациентов, госпитализированных в период с января 2021 по декабрь 2022 г. На третьем этапе проведено проспективное наблюдательное исследование с оценкой динамики состояния ГБС у пациентов, включенных во второй этап, в период с декабря 2022 по июнь 2025 г. Медиана длительности наблюдения составила 19,0 [12,0; 30,0] месяцев от момента включения в поперечное исследование и 35,0 [23,0; 62,5] месяцев от дебюта ВЗК.

Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий и прямой билирубин, ферритин, общий холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), С-реактивный белок (СРБ), иммунограмма, коагулограмма; антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к *Saccharomyces cerevisiae*, маркеры аутоиммунного поражения ГБС (АМА-M2, Sp100, gp210, SLA/LP, LKM-1); фекальный кальпротектин. Специальные лабораторные методы включали определение концентрации сывороточной холинэстеразы (ХЭ) (n=65) и 5'-нуклеотидазы (5'НТ) (n=67). Анализ 5'НТ проводился методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов «RayBio Human 5'-Nucleotidase/CD73 ELISA Kit» (США).

Инструментальное обследование включало рутинное ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ), транзитную эластографию печени (n=15); рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости с оценкой плотности паренхимы печени и селезёнки (n=19),

магнитно-резонансную томографию (МРТ) и МР-холангиографию (n=23). Количественную оценку стеатоза печени по данным МРТ проводили с использованием модифицированного метода Диксона и индекса потери интенсивности сигнала PSIL (Percent signal intensity loss) (n=13). Для оценки стеатоза по данным КТ использовали критерий снижения плотности печени ≤ 48 единиц Хаунсфилда. Для углубленной оценки нутритивного статуса проводилось биоимпедансное исследование компонентного состава тела на оборудовании ABC01-0362 «Медасс» (Россия) (n=107). Саркопению по данным КТ и МРТ оценивали с использованием показателя суммы площади больших поясничных мышц (tPMA) (n=36).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы StatTech v.4.12.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения количественных показателей использовали непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса); апостериорные сравнения выполнялись по критерию Данна с поправкой Холма. Анализ категориальных данных выполнялся с применением критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера. Корреляционные связи оценивали с использованием коэффициента Спирмена. Для анализа факторов, ассоциируемых с исследуемыми исходами, применяли методы линейной и логистической регрессии. Диагностическую значимость количественных показателей оценивали с помощью ROC-анализа с определением пороговых значений по индексу Юдена. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая частота ГБП в исследуемой выборке составила 27% (35/128). Органическая ГБП выявлена у 18% (23/128) детей с ВЗК (рисунок 1). В её структуре преобладали аутоиммунные формы ГБП – аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и overlap-синдром, составившие 60% (14/23); у 28% пациентов этой группы диагностирован стеатоз печени (4/14). Билиарный сладж выявлен у 12,5% (16/128) и в 44% случаев сочетался с аутоиммунными формами поражения печени (7/16); холелитиаз диагностирован у 1,6% (2/128). Лекарственно-индуцированное поражение печени установлено в одном случае (0,8%).

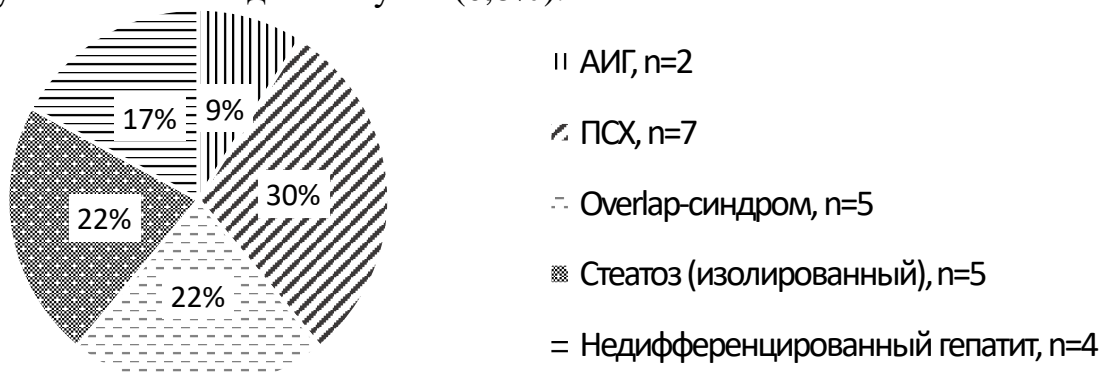


Рисунок 1 – Структура органической гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК

ГБП в большинстве случаев носила субклинический характер: клинические проявления в виде пальпаторно определяемой гепатомегалии и иктеричности склер выявлялись лишь у 5,5% (7/128) пациентов. Повышение маркеров цитолиза и/или холестаза отмечалось исходно у 14% (n=18) детей и у 12,5% (n=16) при дальнейшем наблюдении. Среди пациентов с выявленными изменениями преобладали мальчики с тотальной формой ЯК в активной стадии заболевания.

Лабораторные признаки цитолиза и/или холестаза у 28% (5/18) пациентов выявлялись до манифестации ВЗК, у 39% (7/18) - впервые выявлены в дебюте заболевания, у 33% (6/18) - в более поздние сроки (медиана сроков выявления составила 6,5 [5,2; 16,7] месяцев от дебюта ВЗК). Наиболее выраженные изменения маркеров отмечались у пациентов с аутоиммунной ГБП (таблица 1). У всех пациентов данной группы указанные изменения выявлялись уже в дебюте ВЗК.

Таблица 1 – Маркеры цитолиза и холестаза у детей с ВЗК в зависимости от вида ГБП

Показатели	Аутоиммунная ГБП ¹ , n=14	Изолированный стеатоз ² , n=5	НГ ³ , n=4	Отсутствие ГБП ⁴ , n=105	p
	Me [IQR]				
АЛТ, Ед/л	181,0 [119,2; 297,5]	10,0 [10,0; 21,0]	80,5 [68,2; 167,5]	11,0 [8,0; 16,0]	p¹⁻⁴<0,001 p³⁻⁴=0,007 p¹⁻²=0,028
АСТ, Ед/л	129,5 [80,0; 158,0]	29,0 [14,1; 31,7]	158,5 [45,0; 283,0]	20,9 [15,0; 25,0]	p¹⁻⁴<0,001 p³⁻⁴=0,007
ГГТ, Ед/л	232,5 [165,0; 349,5]	18,0 [16,2; 19,5]	117,5 [90,7; 161,5]	14,0 [12,0; 20,7]	p¹⁻⁴<0,001 p³⁻⁴=0,020
ЩФ, Ед/л	337,0 [245,0; 486,0]	141,5 [104,2; 198,0]	178,5 [170,5; 193,5]	126,0 [101,0; 181,0]	p¹⁻⁴<0,001

Примечание – НГ – недифференцированный гепатит

Наиболее высокие значения АЛТ отмечались при ЯК лёгкой степени тяжести (p=0,019). Выявлены обратные корреляционные связи между индексом PUSAI и уровнем АЛТ (ρ=-0,255, p=0,021), АСТ (ρ=-0,279, p=0,012), ЩФ (ρ=-0,379, p=0,002). При БК достоверных различий в зависимости от тяжести не установлено. Выявлены обратные корреляции между уровнем СРБ и активностью АЛТ (ρ=-0,294, p=0,001) и ЩФ (ρ=-0,300, p=0,003), а также между уровнем СРБ и АСТ (ρ=-0,376, p<0,001).

Уровень сывороточной холинэстеразы не имел значимых различий в зависимости от пола, возраста на момент включения, диагноза и фазы заболевания. Также уровень ХЭ не различался в зависимости от наличия и вида ГБП, включая аутоиммунные формы и стеатоз печени.

Снижение уровня ХЭ ассоциировалось с высокой воспалительной активностью (p<0,05). Установлены обратные связи между активностью ХЭ и СОЭ (ρ=-0,286, p=0,021) а также между ХЭ и СРБ (ρ=-0,291, p=0,019). Наиболее низкие значения ХЭ отмечались у пациентов с тяжелым ЯК (p=0,026).

У детей с гипоальбуминемией уровень ХЭ был значимо ниже, чем при нормальном уровне альбумина (Ме 5890,5 [5029,2; 6937,0] против 7706,0 [7000,0; 8633,0] Ед/л; $p < 0,001$).

В группе со сниженным уровнем общего холестерина (ХС) < 3 ммоль/л уровень ХЭ был значимо ниже, чем при нормальных значениях ХС (Ме 4638,5 [4094,0; 6688,7] против 7850,0 [7000,0; 8882,0] Ед/л; $p < 0,001$). Между ХС и ХЭ выявлена прямая корреляционная связь ($\rho = 0,323$, $p = 0,013$).

У пациентов с БЭН значения ХЭ были ниже, чем у детей без нутритивных нарушений ($p = 0,029$). Полученные данные позволяют рассматривать ХЭ как косвенный маркер нутритивного дефицита у детей с ВЗК.

Концентрация 5'-нуклеотидазы не зависела от пола, возраста, степени тяжести и фазы ВЗК, а также уровня маркеров воспалительной активности. Показатели 5'НТ различались в зависимости от повышения рутинных маркеров поражения печени (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели 5'-нуклеотидазы в зависимости от изменений биохимических параметров состояния печени

Показатель	Категории	5'-нуклеотидаза, пг/мл		p
		Ме [IQR]	n	
АЛТ	Норма	763,6 [530,1; 1937,0]	55	< 0,001
	Повышение	3463,8 [2261,1; 5031,9]	12	
АСТ	Норма	813,25 [544,9; 2189,0]	60	0,003
	Повышение	3848,4 [2602,0; 8233,3]	7	
ГГТ	Норма	767,3 [530,7; 2039,7]	56	< 0,001
	Повышение	3079,2 [2162,6; 5236,2]	11	
ЩФ	Норма	876,3 [570,2; 2189,0]	58	0,106
	Повышение	2844,5 [951,4; 4224,0]	9	

При анализе взаимосвязи 5'НТ с маркерами поражения печени выявлены прямые корреляции с АЛТ ($\rho = 0,445$, $p < 0,001$), АСТ ($\rho = 0,368$, $p = 0,002$), ГГТ ($\rho = 0,395$, $p < 0,001$) и ЩФ ($\rho = 0,395$, $p = 0,002$). Таким образом, 5'НТ может рассматриваться как дополнительный биохимический маркер поражения печени наряду с рутинными лабораторными показателями.

Концентрация 5'НТ значимо различалась в зависимости от уровня ЛПНП: у пациентов с ЛПНП $> 2,2$ ммоль/л значения фермента были выше (Ме 2516,7 [1848,6; 7139,2] против 897,6 [612,1; 2231,6] пг/мл; $p = 0,020$). Выявлены прямые корреляционные связи между 5'НТ и ХС ($\rho = 0,314$, $p = 0,015$), а также между 5'НТ и ЛПНП ($\rho = 0,364$, $p = 0,012$).

В группе с аутоиммунной ГБП уровень 5'НТ был значимо выше, чем у детей без поражения печени (Ме 3456,8 [2844,5; 8479,0] против 763,5 [518,2; 1849,5] пг/мл; $p < 0,001$). У пациентов со стеатозом печени концентрация 5'НТ также была выше ($p = 0,018$; рисунок 2).

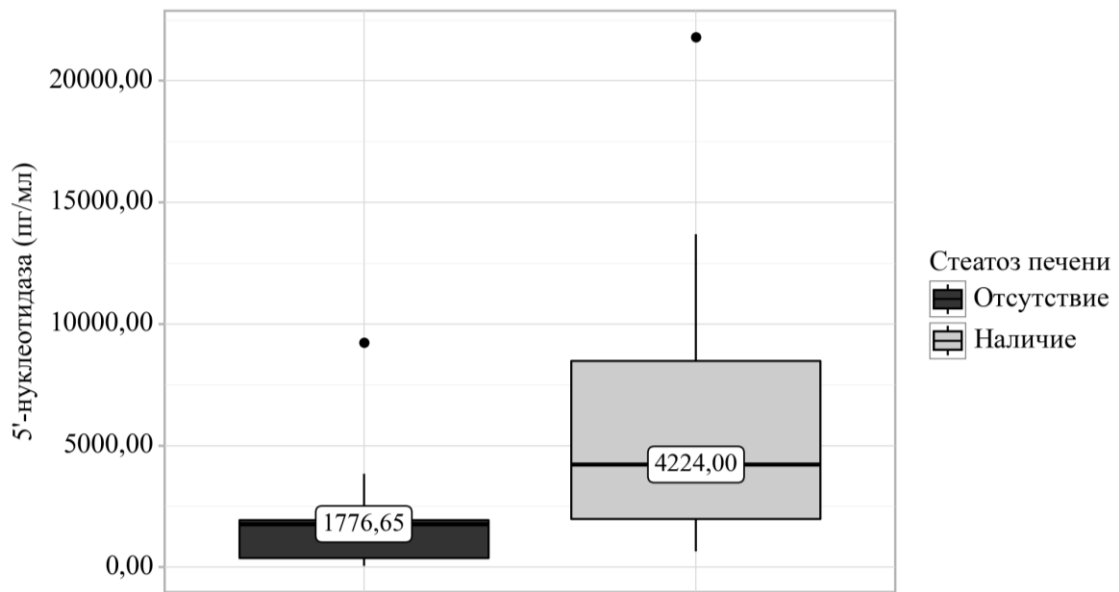


Рисунок 2 – Концентрация 5'-нуклеотидазы в зависимости от наличия стеатоза печени у пациентов с ВЗК

Для оценки диагностической значимости уровня 5'НТ в выявлении стеатоза печени проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,822 (95% ДИ: 0,624-1,000, $p=0,018$). Пороговое значение 5'НТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1903,8 пг/мл. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 88,9% и 70% соответственно.

Наиболее частыми изменениями по данным УЗИ были утолщение и повышение эхогенности стенок желчного пузыря (52%, 67/128), периваскулярные уплотнения по ходу внутривисцеральных желчных протоков (16%, 21/128) и гепатомегалия (16%, 21/128). Частота данных изменений была сопоставимой при ЯК и БК и не зависела от фазы активности и степени тяжести заболевания. У 11% (14/128) пациентов гепатомегалия по данным УЗИ выявлялась при отсутствии лабораторных признаков цитолиза и холестаза.

У детей с избытком жировой массы по данным биоимпедансометрии гепатомегалия выявлялась чаще, чем у пациентов с нормальными и сниженными значениями ЖМ (36,4% против 11,8%, $p=0,011$).

У 80% (8/10) пациентов со стеатозом отсутствовали ультразвуковые признаки поражения печени, что согласуется с данными о низкой чувствительности стандартного УЗИ в диагностике стеатоза лёгкой и умеренной степени.

С целью оценки фиброза печени у части пациентов (11,7%, 15/128) выполнена транзиентная эластография. У детей с органической ГБП медианные значения жёсткости печени были выше, чем у пациентов без ГБП: 7,16 [5,5; 8,0] кПа против 5,0 [4,8; 5,3] кПа ($p=0,038$). Критериям умеренного и выраженного фиброза печени по шкале METAVIR соответствовали три пациента (20%, 3/15): ребёнок с БК и overlap-синдромом; пациент с ЯК и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП); пациент с ЯК и недифференцированным гепатитом, у которого при проспективном

обследовании был подтверждён overlap-синдром. Фиброз печени лёгкой степени выявлен у пациента с ЯК и ПСХ (6%, 1/15).

По данным КТ признаки стеатоза печени выявлены у 16% (n=3/19) пациентов с БК; во всех случаях они сочетались с умеренной гепатомегалией.

По результатам МРТ увеличение размеров печени выявлено у большинства обследованных пациентов (82,6%, 19/23). Косвенные признаки стеатоза печени, включающие неоднородность структуры, наличие перипортальных и периваскулярных включений, а также изменение интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях отмечались у 60% (14/23) пациентов. По данным МР-холангиографии нарушения архитектоники желчевыводящих путей в виде деформаций с чередованием расширенных и суженных участков отмечались у 30% (7/23) пациентов. Конкременты в желчном пузыре и желчных протоках выявлены у двух пациентов с ЯК; ранее они не сопровождалась клиническими проявлениями и не были диагностированы при УЗИ. По данным оценки индекса PSIL критериям стеатоза печени соответствовали 61,5% (8/13) пациентов. Стеатоз легкой степени (PSIL 5-20%) выявлен у 50% (4/8), умеренной (PSIL 20-30%) – у 12,5% (1/8), тяжелой (PSIL>30%) – у 37,5% (3/8). Большинство пациентов данной подгруппы составляли дети с ЯК (75%, 6/8); половина из них находилась в активной стадии заболевания.

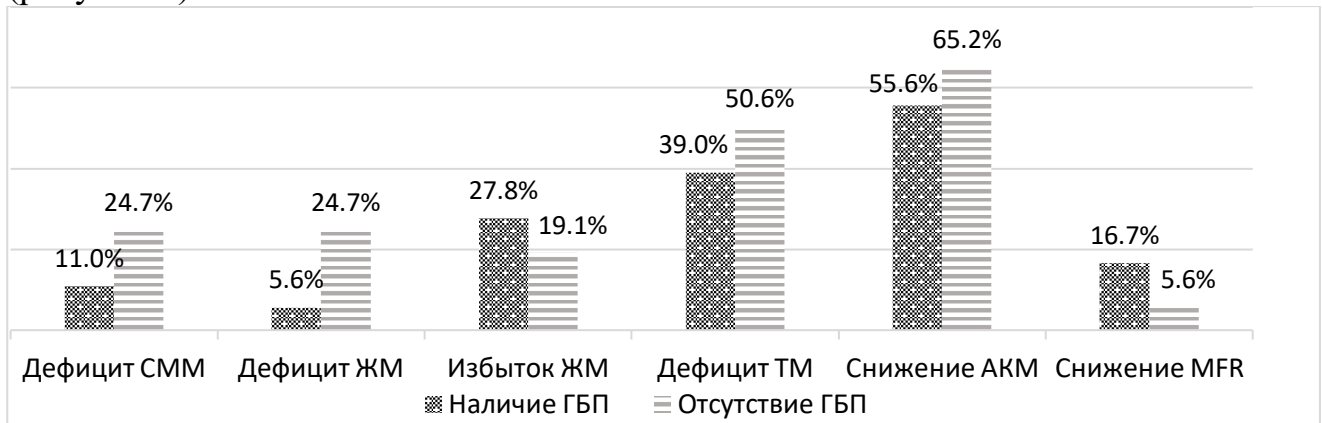
Проведена совокупная оценка частоты стеатоза печени по данным КТ и МРТ с исключением дублирующих данных (n=28). Признаки стеатоза выявлены у 36% (10/28) пациентов, с сопоставимой частотой при ЯК и БК. Группы с наличием и отсутствием стеатоза не различались по возрасту и длительности заболевания. У 60% (6/10) пациентов с диагностированным стеатозом не отмечалось повышения маркеров цитолиза и холестаза.

У пациентов со стеатозом печени выявлены различные факторы риска жировой болезни печени, которые позволили условно выделить три клинико-патогенетических фенотипа: 1) стеатоз при аутоиммунном поражении печени (40%, 4/10); 2) МАЖБП (10%, 1/10); 3) стеатоз, обусловленный ВЗК-ассоциированными факторами риска, включая белково-энергетическую недостаточность и саркопению (50%, 5/10). При этом у части пациентов отмечалось сочетание нескольких факторов риска, что отражает полиэтиологичный характер стеатоза печени при ВЗК. Выделение клинико-патогенетических фенотипов на основании ведущего фактора риска может рассматриваться как перспективный подход к оптимизации ранней диагностики жировой болезни печени.

Результаты оценки нутритивного статуса и его связи с гепатобилиарной патологией у детей с ВЗК

Наиболее распространенными нарушениями компонентного состава тела у пациентов с ГБП были избыток ЖМ, дефицит тощей (ТМ) и активной клеточной массы (АКМ) и снижение индекса MFR. Частота выявленных

нарушений не имела статистически значимых различий между группами (рисунок 3).



Примечание – СММ – скелетно-мышечная масса, ЖМ – жировая масса, ТМ – тощая масса, АКМ – активная клеточная масса, MFR – индекс соотношения ЖМ и СММ

Рисунок 3 – Частота нарушений компонентного состава тела у пациентов с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии

У детей с ЯК и дефицитом ЖМ уровни 5'НТ и ХЭ были значимо ниже по сравнению с пациентами с нормальными показателями ЖМ ($p=0,016$ и $p=0,046$ соответственно) (рисунок 4). При избытке ЖМ отмечались более высокие значения 5'НТ, чем при дефиците ЖМ ($p=0,026$). В группе БК подобных закономерностей не выявлено.

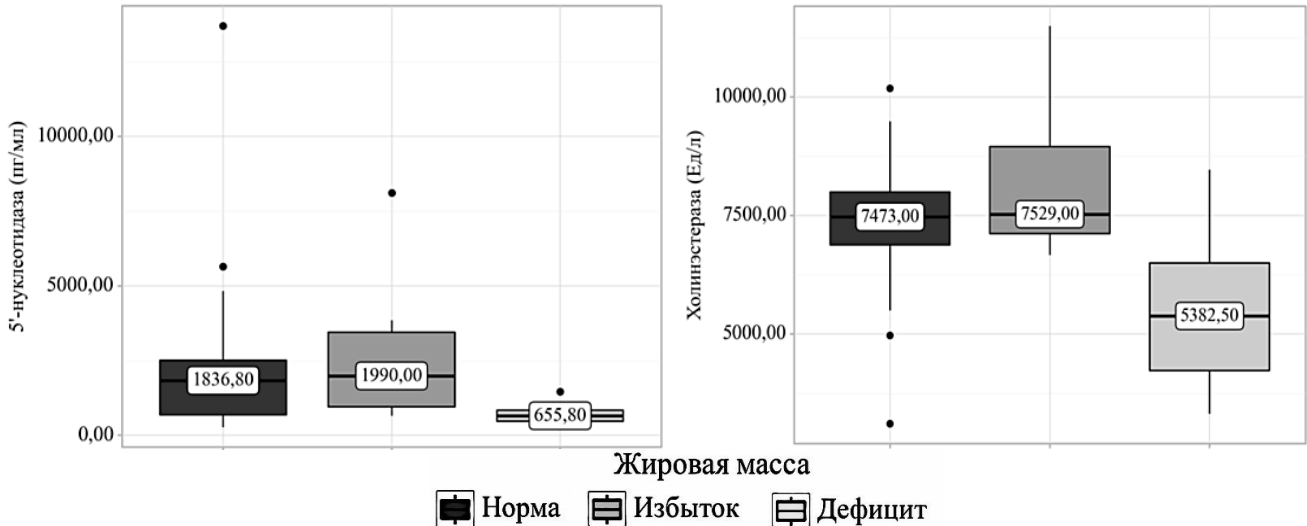


Рисунок 4 – Концентрация 5'-нуклеотидазы и холинэстеразы в зависимости от изменений жировой массы по данным биоимпедансометрии

Поскольку 5'НТ не отражает общее количество ЖМ и обладает высокой специфичностью в отношении поражения печени, полученные данные могут указывать на ранние структурные изменения печени в виде стеатоза.

По результатам оценки мышечной массы по данным КТ и МРТ саркопении ($z\text{-score tRMA} < -2$) выявлена у 61% (22/36) пациентов, с сопоставимой частотой при ЯК и БК. Частота её выявления не зависела от длительности заболевания и

количества обострений. Наиболее выраженное снижение tPMA отмечалось в дебюте и в активной фазе ВЗК (таблица 3).

Таблица 3 – Показатель tPMA в зависимости от характеристик ВЗК

Категории		N	tPMA, мм ² Me [IQR]	p	z-score tPMA Me [IQR]	p
Диагноз	ЯК	18	1005,0 [667,5; 1357,5]	0,527	-2,31 [-2,73; -1,45]	0,862
	БК	18	1090,0 [924,75; 1375,0]		-2,35 [-2,88; -1,44]	
Стадия ВЗК	Дебют ¹	13	1040,0 [530,0; 1330,0]	0,145	-2,48 [-2,88; -2,4]	0,012 p²⁻¹=0,011
	Ремиссия ²	12	1105,0 [990,0; 1707,5]		-1,34 [-1,97; -0,74]	
	Рецидив ³	11	930,0 [805,0; 1290,0]		-2,36 [-2,93; -2,0]	
Фаза ВЗК	Активная	24	930,0 [705,0; 1335,0]	0,050	-2,46 [-2,99; -2,19]	0,004
	Неактивная	12	1105,0 [990,0; 1707,5]		-1,34 [-1,97; -0,74]	

Совокупная частота саркопении по данным биоимпедансометрии и лучевых методов составила 22% (28/128). У пациентов с ГБП, включая аутоиммунные формы поражения и стеатоз печени, саркопения выявлялась статистически значимо чаще, чем у детей без ГБП (p=0,004) (рисунок 5).

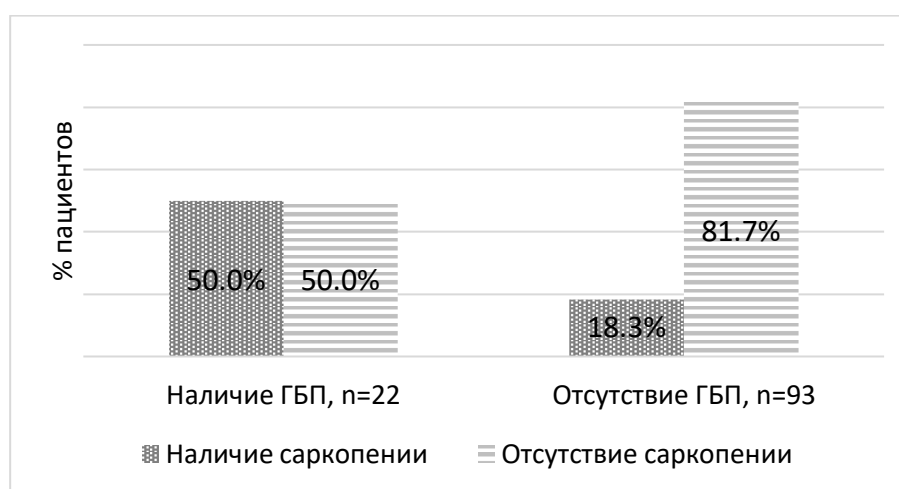


Рисунок 5 – Частота саркопении у детей с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии

Для выявления факторов, ассоциированных со стеатозом печени у детей с ВЗК, проведен регрессионный анализ. Установлено, что более ранний дебют ВЗК ассоциирован с более высокими значениями индекса PSIL ($r_{xy} = -0,774$, $p=0,002$), тогда как длительность заболевания такой связи не демонстрировала. Регрессионная модель описывалась уравнением:

$$Y \text{ PSIL, \%} = 42,788 - 2,982 \times X \text{ возраст дебюта,}$$

где Y – величина PSIL (%), X – возраст дебюта заболевания (полных лет).

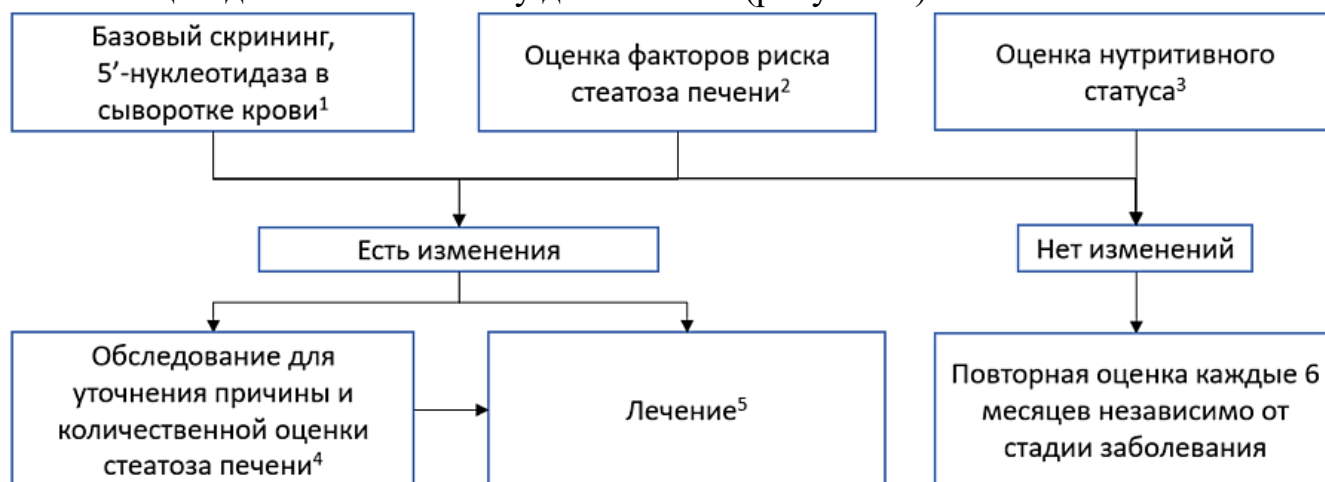
Снижение доли СММ также было ассоциировано с большей выраженностью стеатоза печени ($r_{xy} = -0,660$, $p=0,020$). Регрессионная модель описывалась уравнением:

$$Y \text{ PSIL, \%} = 84,852 - 1,318 \times X \text{ Доля СММ,}$$

где X – Доля скелетно-мышечной массы, %

Полученные данные демонстрируют обратную зависимость между количеством СММ и выраженностью жировой инфильтрации печени. Это позволяет рассматривать снижение мышечной массы как потенциальный фактор риска формирования стеатоза печени у детей с ВЗК.

На основании результатов исследования разработан алгоритм оптимизации диагностики ГБП у детей с ВЗК (рисунок 6).



¹ Базовый скрининг: АЛТ, АСТ, ГГТ, УЗИ ОБП
Пороговый уровень 5'-НТ: 1903 пг/мл

² Факторы риска:

- ВЗК-ассоциированные:
 - Ранний дебют
 - ГКС в анамнезе
 - Парентеральное питание в анамнезе
 - Резекция тонкой кишки в анамнезе
 - БЭН и/или саркопения
- Метаболические:
 - Избыток массы тела
 - Дислипидемия (триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или ЛПВП $< 1,03$)
 - Сахарный диабет 2 типа или уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л
 - Артериальная гипертензия

³ Оценка нутритивного статуса:

- Антропометрия
- Анализ компонентного состава тела
- Индекс tPMA – при наличии КТ/МРТ

⁴ Обследование включает:

- Диагностику аутоиммунной ГБП
- Исключение других причин повышения трансаминаз: токсические, инфекционные
- МР-холангиографию при выраженном холестазахе
- Количественную оценку стеатоза: эластометрия печени либо МРТ

⁵ Лечение:

- Оптимизация базисной терапии
- Нутритивная поддержка
- Рекомендации по модификации образа жизни

Примечание – ГКС – глюкокортикоиды, индекс tPMA – сумма площади больших поясничных мышц

Рисунок 6 – Алгоритм оптимизации диагностики гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК

ВЫВОДЫ

1. Органическая гепатобилиарная патология регистрировалась у 18% (23/128) детей с ВЗК. В её структуре доминировали аутоиммунные формы поражения (60%, 14/23): аутоиммунный гепатит (9%, 2/23), первичный склерозирующий холангит (30%, 7/23), overlap-синдром (22%, 5/23). Билиарный сладж выявлен у 12,5% пациентов (16/128), холелитиаз – у 1,6% (2/128). Лекарственно-индуцированное поражение печени установлено в 0,8% случаев (1/128). Прогрессирующее течение ГБП с формированием фиброза печени наблюдалось у 17% (4/23) больных, цирроза печени — у 8% (2/23).

2. Гепатобилиарная патология у детей с ВЗК протекает преимущественно субклинически: клинические симптомы выявляются у 5,5% (7/128) пациентов, тогда как лабораторно-инструментальные признаки поражения – у 14% (18/128). Характер и степень изменений не зависят от возраста, стадии, локализации и длительности заболевания, количества обострений ($p > 0,05$); в 28% (5/18) случаев проявления ГБП предшествовали кишечным симптомам ВЗК. Пациенты с аутоиммунными формами поражения печени демонстрировали более лёгкое течение язвенного колита ($p < 0,001$).

3. Стеатоз печени выявлен у 36% обследованных детей с ВЗК (10/28) исключительно при применении лучевых методов диагностики. Установлена многофакторная природа формирования стеатоза при ВЗК: в 40% случаев стеатоз сочетался с аутоиммунными формами ГБП, в 10% — с классическими метаболическими факторами риска, а в половине случаев — с белково-энергетической недостаточностью и саркопенией. Синдром цитолиза при стеатозе печени регистрировался только при сочетании с аутоиммунной ГБП.

4. Более ранний дебют ВЗК и снижение доли скелетно-мышечной массы по данным биоимпедансометрии ассоциировались с большей выраженностью стеатоза печени ($r_{xy} = -0,774$ и $r_{xy} = -0,660$ соответственно; $p < 0,05$). Саркопения выявлялась достоверно чаще у пациентов с органической ГБП (50% против 18,3%; $p = 0,004$).

5. Низкий уровень сывороточной холинэстеразы при ВЗК у детей может выступать дополнительным маркером воспалительной активности и белково-энергетической недостаточности, что подтверждается выявленными корреляциями его с СОЭ ($\rho = -0,286$; $p = 0,021$), СРБ ($\rho = -0,291$; $p = 0,019$) и снижением при гипоальбуминемии ($p < 0,001$), гипохолестеринемии ($p < 0,05$), БЭН ($p = 0,029$), дефиците тощей массы ($p = 0,003$), жировой массы ($p = 0,016$) и низких значениях фазового угла ($p = 0,013$).

6. Повышение концентрации 5'-нуклеотидазы является перспективным доклиническим маркером стеатоза печени (AUC 0,822; Se 88,9%; Sp 70%; пороговое значение 1903,8 пг/мл). Её высокий уровень регистрировался при стеатозе печени ($p = 0,018$) и избытке жировой массы ($p = 0,026$) по данным биоимпедансометрии. Уровень 5'-нуклеотидазы коррелировал с маркерами цитолиза и холестаза (АЛТ $\rho = 0,445$, АСТ $\rho = 0,368$, ГГТ $\rho = 0,395$, ЩФ $\rho = 0,395$; $p < 0,001-0,002$), а также с ЛПНП ($\rho = 0,364$; $p = 0,012$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с ВЗК рекомендуется проводить скрининг ГБП не реже 1 раза в 6 месяцев вне зависимости от клинических симптомов, клинической активности и длительности заболевания.

2. Детям с ВЗК, особенно при раннем дебюте заболевания, рекомендуется оценивать риск стеатоза с учетом дополнительных факторов риска: белково-энергетической недостаточности, саркопении, избытка жировой массы.

3. Определение уровня 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови целесообразно проводить при наличии факторов риска развития стеатоза, особенно в тех случаях, когда стандартные биохимические маркеры поражения печени остаются в пределах нормы. Значение 5'НТ $\geq 1903,8$ пг/мл может служить основанием для проведения углубленного обследования печени.

4. Всем детям с ВЗК рекомендуется углубленная оценка нутритивного статуса каждые 3-6 месяцев, включая анализ компонентного состава тела или оценку показателя tPMA при наличии данных МРТ/КТ органов брюшной полости с целью ранней диагностики саркопении.

5. С целью раннего выявления стеатоза печени и других структурных изменений рекомендуется использовать предложенный алгоритм наблюдения детей с ВЗК, включающий оценку факторов риска, нутритивного статуса, лабораторных маркеров и данные высокочувствительных методов визуализации ГБС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективными направлениями дальнейшей разработки темы являются: изучение предикторов стеатоза печени в многоцентровых исследованиях, разработка подходов к коррекции нутритивных нарушений при ВЗК и сопутствующей ГБП, валидация неинвазивных методов ранней диагностики ГБП, а также исследование механизмов оси «кишечник-печень» и долгосрочного влияния проводимой терапии на состояние ГБС у детей с ВЗК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гайфутдинова, А.Р. Гепатобилиарные проявления у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А.Р. Гайфутдинова, А.А. Камалова // «Белые цветы»: материалы VIII Международного молодежного научного медицинского форума, посвящённого 120-летию Студенческого научного общества имени И.А. Студенцовой. – Казань, 2021. – С. 1041-1042.

2. **Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / А. А. Камалова, А. Р. Гайфутдинова, А. А. Малов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 150-156.**

3. Практическое руководство ESPEN: клиническое питание при воспалительных заболеваниях кишечника / А.А. Камалова, Э.Р. Сафина, Г.А. Гарина, А.Р. Гайфутдинова // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 5. – С. 67-75.

4. Bioelectrical impedance analysis as a diagnostic method of nutritional status in children with ulcerative colitis and Crohn's disease/ E. Safina, A. Kamalova, A. Gaifutdinova [et al.] // Clinical nutrition ESPEN. – 2021. – Vol. 46 – P.250.

5. Камалова, А.А. Компонентный состав тела у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А.А. Камалова, Э.Р. Сафина, А.Р. Гайфутдинова // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 67-73.

6. Опыт применения полного энтерального питания для индукции ремиссии у ребенка с болезнью Крона / А.А. Камалова, А.Р. Гайфутдинова, Э.Р. Сафина [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Т. 20, № 6. – С. 81-87.

7. МРТ-диагностика состояния гепатобилиарной системы при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / А. А. Камалова, А.Р. Гайфутдинова, А.А. Малов [и др.] // Материалы конгресса детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России и стран СНГ. – Москва: ИД «МедПрактика-М», 2023. – С. 213.

8. Неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: современное состояние проблемы / А. А. Камалова, А. Р. Гайфутдинова, Э. Сафина, Г. А. Гарина // Вопросы детской диетологии. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 51-58.

9. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621260 Российская Федерация. База данных клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника в Республике Татарстан: № 2023620898: заявл. 03.04.2023: опубл. 19.04.2023 / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, А. Р. Гайфутдинова, Э. Р. Сафина; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

10. Гайфутдинова, А. Р. Возможности диагностики гепатобилиарной патологии при воспалительных заболеваниях кишечника у детей с помощью магнитно-резонансной томографии / А. Р. Гайфутдинова, А. А. Малов, А.А. Камалова // Сборник тезисов XXV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2024. – С. 42.

11. Гайфутдинова, А. Р. Первичный склерозирующий холангит у подростка с язвенным колитом (клинический случай) / А. Р. Гайфутдинова, Э. Р. Сафина, А. А. Малов // Белые цветы: Сборник тезисов XI Международного

молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н. А. Семашко. – Казань, 2024. – С. 1465-1466.

12. Evaluation of nutritional status using bioelectrical impedance analysis in children with inflammatory bowel disease / E. Safina, A. Kamalova, A. Gaifutdinova [et al.] // *BMJ Paediatrics Open*. – 2024. – Vol. 8. – P. 031.

13. Роль клинико-лабораторных показателей в выявлении гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А.Р. Гайфутдинова, А.А. Камалова, Г.А. Гарина [и др.] // *Материалы Юбилейного XXXII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. – Москва, 2025. – С. 96-98.

14. Гайфутдинова, А. Р. Диагностика саркопении у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А. Р. Гайфутдинова, Г. А. Гарина, А. А. Малов // *Белые цветы: материалы XII Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 80-летию Победы в Великой Отечественной войне*. – Казань, 2025. – С. 1295-1296.

15. Гайфутдинова, А.Р. Саркопения у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А.А. Камалова, А.Р. Гайфутдинова / *Материалы IX Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны»*. – Санкт-Петербург, 2025. – С. 66-67.

16. Саркопения, патология печени и билиарного тракта у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А.Р. Гайфутдинова, И.Х. Валеева, А.А. Малов [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2025. – Т. 70, №6. – С. 44-52.

17. Ретроспективная оценка клинико-диагностической ценности серологических маркеров у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / М.А. Ханафина, А.А. Камалова, А.Р. Гайфутдинова [и др.] // *Вопросы практической педиатрии*. – 2025. – Т.20, №2. – С. 24-30.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БК – болезнь Крона
БЭН – белково-энергетическая недостаточность
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГБП – гепатобилиарная патология
ГБС – гепатобилиарная система
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
ЖМ – жировая масса
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХС – холестерин
ХЭ – холинэстераза
ЯК – язвенный колит
5'НТ – 5'-нуклеотидаза
MFR – индекс соотношения мышечной массы к жировой массе
PSIL – процент потери интенсивности сигнала печени
PUSAI – индекс воспалительной активности язвенного колита
tPMA – сумма площади больших поясничных мышц